

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM ENDOCAN VE
YKL-40 SEVİYELERİ İLE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ümmühan ÇANKAYA KOCADAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM ENDOCAN VE
YKL-40 SEVİYELERİ İLE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ümmühan ÇANKAYA KOCADAĞ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR. MELİA KARAKÖSE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktararak mesleki gelişimimde emeği olan saygıdeğer hocalarıma ve tez hazırlığı süresince değerli vaktini ayıran, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Melia KARAKÖSE'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürecinde tanıştığım birbirinden değerli mesai arkadaşlarıma ve sevgili asistan arkadaşlarıma desteklerinden dolayı Őükranlarımı sunarım.

Tıp fakóltesi 1. sınıftan itibaren cismen yanımda olamasalar da manevi desteklerini her zaman hissettiğim kız kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Mesleğimi elime almamda en büyük katkı sahibi olan, varlıkları ile daima bana ilham ve güç veren ve eğitim sürecimde en büyük destekçim olan ailem; annem Zennuriye ÇANKAYA, babam İsa ÇANKAYA, kardeşlerim Bilgehan ÇANKAYA ve Fatma Ceren ÇANKAYA'ya,

Hayat yolculuğumuza sonsuza kadar yan yana devam edeceğimize söz verdiğimiz ve varlığı bana her zaman mutluluk, güven ve güç veren sevgili eşim Gökhan KOCADAĞ'a,

Ve sahip olduğum en değerli varlığım canım oğlum Cemal Efe'ye teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- AGE:** İleri glikolizasyon son ürünleri
- AES:** Androgen Excess and PCOS Society
- ADA:** Amerikan Diyabet Derneği
- CIMT:** Karotis intima media kalınlığı
- CPA:** Siprotenon asetat
- CRP:** C reaktif protein
- DHEA:** Dihidroepiandrosteron
- DHEA-S:** Dihidroepiandrosteron-sülfat
- DHT:** Dihidrottestesteron
- DM:** Diabetes mellitus
- EDC:** Endokrin bozucu kimyasallar
- FAI:** Serbest androjen indeksi
- FSH:** Follikül uyarıcı hormon
- GnRH:** Gonadotropin salgılatıcı hormon
- HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
- HOMA-IR:** Homeostatik model - insülin direnci
- IR:** İnsülin direnci
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- KVH:** Kardiyovasküler hastalık
- LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
- LH:** Luteinizan hormon
- mFG:** Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması
- MPA:** Medroksiprogesteron asetat
- NIH:** National Institute of Health

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OKS: Oral kontraseptif

PCOM: Polikistik over morfolojisi

PKO: Polikistik over

PCOS: Polikistik over sendromu

PRL: Prolaktin

SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin

T: Testosteron

TG: Trigliserid

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey skorum sistemi. [48]	8
Şekil 2. Normal ve polikistik overlerin ultrason görüntüsü[68]	11
Şekil 3. PCOS'ta kardiyovasküler hastalık gelişimine etkili olabilecek mekanizmalar ...	23
Şekil 4. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde ENDOCAN düzeylerinin karşılaştırılması	32
Şekil 5. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 6. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 7. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde CIMT karşılaştırılması	34
Şekil 8. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde insulin karşılaştırılması.....	34
Şekil 9. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde crp karşılaştırılması	35
Şekil 10. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde DHEAS karşılaştırılması.....	35
Şekil 11. YKL-40 ile endocan arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi	37

TABLolar

Tablo 1. PCOS tanı kriterleri ¹ [67].....	11
Tablo 2. PCOS'ta ayırıcı tanı [50]	12
Tablo 3. PCOS tanısı konulan hastalar 4 farklı fenotipe sınıflandırılabilir. **	13
Tablo 4. PCOS fenotiplerinin karşılaştırılması [68]	14
Tablo 5. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	31

ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM ENDOCAN VE YKL-40 SEVİYELERİ İLE KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ümmühan ÇANKAYA KOCADAĞ

İç Hastalıkları A.B.D. Konya, 2023

Amaç: Polikistik over sendromunun (PCOS) incelenen popülasyona bağlı olarak, kadınlarda en sık görülen endokrinopatilerden biri olduğu ve kadınların %5-10'unu etkilediği düşünülmektedir. Sendrom klinik olarak oligomenore ve hiperandrojenizmin yanı sıra obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, yağlı karaciğer ve obstrüktif uyku apnesi gibi kardiyovasküler hastalıkla ilişkili risk faktörlerinin sık görülmesi ile karakterizedir.

Endocan, endotelyal aktivasyonu yansıtan, vasküler endotel tarafından salgılanan bir dermatan sülfat proteoglikandır. Endocanın, anjiyogenezis ve inflamatuvar sürecin regülasyonunda önemli rolü olduğu ve vasküler disfonksiyon ve buna bağlı kardiyovasküler riskin bir belirteci olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda endocan düzeyinin, kanser, sepsis, obezite, hipertansiyon ve enfeksiyon durumlarında da yükseldiği belirlenmiştir.

YKL-40 (Chitinase-3-like protein) makrofaj ve nötrofillerden endotel hasarına yanıt olarak salgılanan bir glikoproteindir. Yapılan çalışmalarda artan YKL-40 seviyelerinin endotel disfonksiyonu ile bağlantılı olarak kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmamızda PCOS tanısına sahip hastalarda endocan ve YKL-40 düzeylerinin bu hastalardaki artmış kardiyovasküler riskin bir belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını tespiti amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza, Endokrinoloji polikliniğinde polikistik over sendromu tanısı alan 44 hastadan ve 40 kontrol grubundan (sağlıklı gönüllüler) YKL-40 ve endocan düzeyleri için, biyokimya tüplerine yaklaşık 5 ml venöz kan alındı, alınan numune düz ve içinde koruyucu içeren plastik tüpler içerisine konuldu ve 5°C'de 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi.

Elde edilen numuneler eppendorf tüplerine alınarak çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı. Endokrin polikliniğinde ultrasonografi kullanılarak karotis intima media kalınlığı (CIMT) değerlendirildi. Diyet polikliniğinde hastaya vücut yağ oranını belirlemek için TANİTA ölçüm cihazı ile ölçüm yapıldı. Boy kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü yapıldı. Hastaların ve kontrol grubunun glukoz, insülin, lipid parametleri (LDL, HDL, trigliserid ve total kolesterol) crp (c reaktif protein), testesteron ve dehidroepiandrosteron (DHEAS) seviyeleri dosyalarından alındı. Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Glikoz ve insülin sonuçlarına göre HOMA-IR skoru hesaplandı. Serum endocan ve YKL-40 düzeyleri, ELISA yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel hesaplamalar SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler dağılım normal ise ortalama \pm standart sapma, dağılım normal değilse ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent samples t test); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Farklılıklar için, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: PCOS'u olan bireylerle serum YKL-40 seviyesi kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,09$). Serum endocan düzeyleri arasında PCOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.014$). PCOS hasta grubunda serum endocan düzeyi yüksek saptanmıştır.

Serum endocan ve YKL-40 düzeyleri ile; kardiyometabolik risk değerlendirmesinde önemli belirteçler olan HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testesteron, DHEAS ve lipid profili (trigliserid, HDL, LDL, kolesterol) ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Ykl-40 düzeyi ile VKİ, crp, CIMT, total testesteron, dheas ve lipid profili (trigliserid, HDL, LDL, kolesterol) ölçümleri arasında ilişki saptanmamıştır. Endocan düzeyi ile HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testesteron, DHEAS ve lipid profili (trigliserid, HDL, LDL, kolesterol) ölçümleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca her iki grupta YKL- 40 ile Endocan arasında $r = .626$ korelasyon değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Polikistik over sendromu, artan sayıda kardiyovasküler komorbidite ile ilişkilidir. PCOS hastalarında endocan anlamlı şekilde artmış olsa da, KVH risk biyobelirteci

olarak kullanımının kabul edilebilmesi için daha geniş hasta popülasyonuna ve daha uzun süreli hasta kohortuna ihtiyaç vardır. Aynı şekilde YKL-40'ın da PCOS'lu hastalarda daha yüksek saptamamıza rağmen kontrol grubu ile anlamlı ilişki bulamamış olmamız, KVH riskinin belirlenmesinde kullanımının daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Yine de endocan ile YKL-40'ın anlamlı korelasyonu, bize bu iki parametrenin kardiyovasküler hastalık riski öngörülmesi ve takibi için faydalı olabileceğinin bir göstergesidir.

Anahtar kelimeler: PCOS (polikistik over sendromu), endocan, YKL-40

SUMMARY

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is thought to be one of the most common endocrinopathies in women, affecting 5-10% of women, depending on the population studied. The syndrome is clinically characterized by oligomenorrhea and hyperandrogenism, as well as frequent cardiovascular disease-related risk factors such as obesity, glucose intolerance, dyslipidemia, fatty liver, and obstructive sleep apnea.

Endocan is a dermatan sulfate proteoglycan secreted by the vascular endothelium, reflecting endothelial activation. It has been suggested that endocan has an important role in the regulation of angiogenesis and the inflammatory process and can be used as a marker of vascular dysfunction and related cardiovascular risk.

YKL-40 (Chitinase-3-like protein) is a glycoprotein secreted from macrophages and neutrophils in response to endothelial damage. Studies have found that increased levels of YKL-40 are associated with cardiovascular mortality in association with endothelial dysfunction.

In this study, we aimed to determine whether endocan and YKL-40 levels in patients with PCOS can be used as a marker of increased cardiovascular risk in these patients.

Materials and Methods: In our study, approximately 5 ml of venous blood was taken into biochemistry tubes for YKL-40 and endocan levels from 44 patients diagnosed with polycystic ovary syndrome in the Endocrinology outpatient clinic and 40 control groups (healthy volunteers), the sample was placed in flat plastic tubes with a protective inside and placed at 5°C. It was centrifuged at 4000 rpm for 5 min at C. The obtained samples were taken into Eppendorf tubes and stored at -80°C until the working day. Carotid intima media thickness (CIMT) was evaluated using ultrasonography in the endocrine outpatient clinic. In the diet outpatient clinic, the patient was measured with a TANITA measuring device to determine the body fat ratio. Height, weight and body mass index (BMI) were measured. Glucose, insulin, lipid parameters (LDL, HDL, triglyceride and total cholesterol), crp (c reactive protein), testosterone and dehydroepiandrosterone (DHEAS) levels of the patients and control group were taken from their files. Systolic and diastolic blood pressure measurements were made. HOMA-IR score was calculated according to glucose and insulin results. Serum endocan and YKL-40 levels were studied by ELISA method.

Statistical calculations were made using the SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) program. Continuous variables were given as mean \pm standard deviation if the

distribution was normal, and as the median (minimum-maximum) if the distribution was not normal. Significance test of the difference between two means in comparison of independent group differences when parametric test assumptions are met (Independent samples t test); When parametric test assumptions were not met, the Mann-Whitney U test was used to compare independent group differences. In addition, Pearson and Spearman correlation analyzes were used to examine the relationship between variables. For the differences, the $p < 0.05$ level was considered statistically significant.

Findings: Serum YKL-40 level was found to be higher in individuals with PCOS when compared to controls. However, this difference was not found to be statistically significant ($p = 0.09$). There was a statistically significant difference in serum endocan levels between the PCOS and control groups ($p = 0.014$). Serum endocan level was found to be high in the PCOS patient group.

With serum endocan and YKL-40 levels; Correlation analyzes were used to determine whether there was a relationship between HOMA-IR score, BMI, insulin, crp, CIMT, total testosterone, DHEAS and lipid profile (triglyceride, HDL, LDL, cholesterol) measurements, which are important markers in cardiometabolic risk assessment. No correlation was found between Ykl-40 level and BMI, crp, CIMT, total testosterone, dheas and lipid profile (triglyceride, HDL, LDL, cholesterol) measurements. No correlation was found between endocan level and HOMA-IR score, BMI, insulin, crp, CIMT, total testosterone, DHEAS and lipid profile (triglyceride, HDL, LDL, cholesterol) measurements.

In our study, a statistically significant correlation was found between YKL-40 and Endocan with $r = .626$ correlation value in both groups ($p < 0.05$).

Result: Polycystic ovary syndrome is associated with an increasing number of cardiovascular comorbidities. Although endocan was significantly increased in PCOS patients, a larger patient population and longer-term patient cohort are needed before its use as a CVD risk biomarker can be accepted. Likewise, although we found that YKL-40 was higher in patients with PCOS, we did not find a significant relationship with the control group, indicating that its use in determining CVD risk requires further research. Nevertheless, the significant correlation between endocan and YKL-40 indicates that these two parameters may be useful for predicting and monitoring cardiovascular disease risk.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	iv
ÖZET	v
SUMMARY	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prevalans	2
2.2. Etyopatogenez	3
2.2.1. Androjen Fazlalığı	3
2.2.2. İnsülin Direnci	4
2.2.3. Obezite	4
2.2.4. Hipotalamohipofizer Disfonksiyon	5
2.2.5. Genetik.....	5
2.2.6. Çevresel Faktörler	6
2.3. Semptomlar ve Bulgular	7
2.3.1. Hirsütizm	7
2.3.2. Kronik Amenore, Menstrüel Düzensizlikler ve İnfertilite	8
2.3.3. Polikistik Overler	9
2.4. Labaratuvar Bulguları.....	10
2.5. Tanı	10
2.6. Ayırıcı Tanı	12
2.7. Polikistik Over Sendromunun Alt Fenotipleri	13

2.8. Tedavi ve Yönetim	14
2.8.1. Hiperandrojenemi İnsülin Direnci Ve Glukoz İntoleransı Menstrüel Disfonksiyon Ve İnfertilite Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişiklikleri	15
2.8.2. Kozmetik Problemler; Hirşutizm ve Akne	16
2.8.3. Oligomenore-Amenore Tedavisi-Ovulasyon İndüksiyonu	18
2.8.4. İnsülin Direnci ve Glukoz İntoleransı	19
2.9. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar ve Uzun Dönem Risk Faktörleri	20
2.9.1. Obezite	20
2.9.2. İnsülin Direnci	20
2.9.3. Beta Hücre Disfonksiyonu ve Tip 2 Diyabet	21
2.9.4. Dislipidemi	22
2.9.5. Kardiyovasküler Hastalık	22
2.9.6. Metabolik Sendrom	24
2.9.7. Kanser	25
2.10. YKL-40	25
2.11. Endocan	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇ	48
KAYNAKLAR	50

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PCOS), başlıca ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterize olan, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluklardan biridir. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ovulasyon anormallikleri ve ultrason görüntülerinde büyümüş ve/veya polikistik overlerin varlığı (çevresel yerleşimli 12 veya daha fazla kist ve/veya over hacmi >10 mL) ile karakterizedir. PCOS ayrıca infertilite, obezite, insülin direnci ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. PCOS'un nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çok sayıda kanıt PCOS'un hem kalıtsal hem de kalıtsal olmayan intrauterin ve ekstrauterin faktörlerin katkılarıyla ortaya çıktığını göstermektedir. Bu faktörlerin arasında en sık insülin direnci ve obezite görülür.

PCOS'lu hastalarda; metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, insülin direnci, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir.

Endocan, endotelial aktivasyonu yansıtan, vasküler endotel tarafından salgılanan bir dermatan sülfat proteoglikandır. Endocanın, anjiogenezis ve inflamatuvar sürecin regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu ve vasküler disfonksiyon belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda kanser, sepsis, obezite, hipertansiyon ve enfeksiyon durumlarında da artmış endocan düzeyleri saptanmıştır.

YKL-40 (Chitinase-3-like protein) makrofaj ve nötrofillerden, endotel hasarına yanıt olarak salgılanan bir glikoproteindir. Yapılan çalışmalarda artan YKL-40 seviyelerinin endotel disfonksiyonu ile bağlantılı olarak kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmamızda polikistik over sendromu tanısına sahip hastalarda endocan ve YKL-40 düzeylerinin kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisini, endocan ve YKL-40 düzeylerinin bu hastalardaki artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu, dünya çapında yaklaşık 15 kadından birini etkileyen heterojen bir endokrin bozukluktur[1]. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ovulasyon anormallikleri ve ultrason görüntülerinde büyümüş ve/veya polikistik overlerin varlığı (çevresel yerleşimli 12 veya daha fazla kist ve/veya over hacmi >10 mL) ile karakterizedir [2]. Polikistik over sendromu, özellikle hiperandrojenizm fenotipi, obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı ve prediyabet veya tip 2 diyabet gibi çeşitli kardiyometabolik anormallikler ile ilişkilidir[3].

2.1. Prevalans

Daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla ortaya çıkan klinik bulgular ve laboratuvarlarda elde edilen endokrinolojik sonuçlar dikkate alındığında PCOS'un görülme sıklığı %3 ile %5 olarak bildirilmiş ancak daha sonra ultrasonografinin uygulamaya girmesi ile overlerin polikistik görünümünü önemli bir tanı kriteri olarak kabul eden bazı çalışmalarda ise sıklığın %25'lere vardığı bildirilmiştir[4]

Tıbbi olarak seçilmemiş (tarafsız) bir popülasyonda prevalansı belirlemeye yönelik ilk çalışmalar, Amerika'nın güneydoğu bölgesinde ikamet eden üreme çağındaki seçilmemiş kadınlar arasında NIH 1990 kriterlerini kullanarak %4 ila %6.6 arasında değişen PCOS prevalansları bildiren Azziz ve meslektaşları tarafından başlatıldı[4].

PCOS'un dünya çapında yaygınlığı, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %4 ile %21 (46, 49) arasında değişmektedir. NIH 1990 kriterlerine göre farklı coğrafi bölgelerde PCOS prevalansı %5 ile %10 arasında değişmektedir; AE PCOS 2006 kriterlerine göre %10'dan %15'e, ESHRE/ASRM 2003 kriterleri uygulandığında %6'dan %21'e çıkmıştır[5].

Ek olarak, PCOS prevalansını değerlendiren çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar, PCOS fenotipinin değerlendirilmesinin birden fazla klinik ve laboratuvar değerlendirmesi, pelvik ultrason ve muhtemelen bazı denekler için birkaç ziyaret gerektiren karmaşık, çok adımlı bir süreç olduğu gerçeğinden de kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmalar, PCOS'un eksik bildirilmesine neden olabilir, çünkü bu hastalar, etkilenmemiş bireylerle karşılaştırıldığında daha yoğun çalışma ve takip gerektirir. Ayrıca, bir çalışma popülasyonunda PCOS tespitinin, etkilenmemiş deneklerin teşhisinden daha fazla çaba gerektirmesi gerçeği, popülasyona dayalı çalışmaların tamamlanmasının çok zor olmasına ve önemli ölçüde eksik veriler olmasına neden olur[6].

2.2. Etyopatogenez

1. Androjen fazlalığı
2. İnsülin direnci
3. Obezite
4. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
5. Genetik
6. Çevresel faktörler[7]

2.2.1. Androjen Fazlalığı

Polikistik over sendromu (PCOS), overden ve çoğu durumda adrenal bezden aşırı androjen salgılanması ile karakterizedir. PCOS'lu kadınların yaklaşık yüzde 75'inde dolaşımdaki serbest testosteron, toplam testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) konsantrasyonu yükselmiştir[8].

Genel olarak, yaşa ve ırka göre düzeltilmiş normatif değerler kullanıldığında, PCOS hastalarında DHEAS fazlalığının prevalansı %20-30'dur.[9] DHEAS seviyeleri ile insülin direnci, hiperglisemi veya obezite gibi metabolik işlev bozukluğunun öngörücüleri arasındaki ilişki belirsizdir ve en iyi ihtimalle zayıftır. Ancak miyokardiyal iskemi şüphesi için koroner anjiyografi uygulanan koroner risk faktörlerine sahip postmenopozal kadınlar arasında erkeklerde olduğu gibi [10], düşük DHEAS seviyeleri daha yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile bağlantılıdır[11]. DHEAS'ın PCOS'lu kadınlarda kardiyovasküler riski modüle etmedeki rolü bilinmemekle birlikte, yüksek DHEAS seviyeleri kadınlarda kardiyovasküler riske karşı koruyucu gibi görünmektedir[9].

PCOS lu kadınlar dolaşımdaki androstenedionun testesterona metabolize edilmesini stimüle eden LH hormonunun yüksek hipofiz salgısına sahiptirler. Dolaşımdaki testosteron, hedef dokularda en güçlü hücre içi androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. PCOS'da insülin direncine bağlı hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi hepatik SHBG üretimini azaltır ve dolaşımdaki SHBG düzeylerini düşürür. SHBG'deki azalma, serbest testosteronda orantılı bir artışa, artan testosteron biyoaktivitesine ve aynı zamanda toplam testosteron düzeylerinin düşmesine neden olur[8].

PCOS'ta hiperandrojenizm, kadınları obeziteye, insülin direncine ve metabolik sendroma yatkın hale getirmede kritik bir faktördür[12].

2.2.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, PCOS patofizyolojisinin ana itici güçleri olarak kabul edilir ve çeşitli mekanizmalar yoluyla hiperandrojenemi ve üreme işlev bozukluğunun gelişiminde yer alır[13].

PCOS ta oluşan insülin direncinin farklı mekanizmalar aracılığı ile oluştuğu hipotezi; örneğin hiperandrojenizmin insülin direncine katkıda bulunduğu daha çok araştırılmaya ihtiyaç duyulsa da hipotezler arasındadır. Buna rağmen PCOS hastalarına androjen uygulaması PCOS'ta görülene aynı büyüklükte insülin direnci üretmez[14, 15].

Aşırı insülin direnci, menopoz öncesi kadınlarda ortaya çıktığında genellikle hiperandrojenizm ile ilişkilidir[15] Buna göre, hiperinsülineminin hiperandrojenizme neden olduğu ileri sürülmüştür. İnsülinin insanlarda steroidogenez üzerinde doğrudan etkileri olduğu deneysel olarak gösterilebilir[16] Bu etkilerin bazıları fizyolojik insülin konsantrasyonlarında gözlemlenmiş olsa da, çoğu etki daha yüksek konsantrasyonlarda gözlemlenmiştir[17]

PCOS'lu kadınların tam olarak ne kadarının aslında insülin direncine sahip olduğu, ölçüm yöntemine bağlıdır. Altın standart olan öglisemik klemp tekniği invazivdir ve yalnızca bir araştırma aracı olarak kullanılır. Sıklıkla örneklenen IV glikoz tolerans testi gibi diğer yöntemler de pratik değildir. Klinik ortamlarda en popüler olan açlık glikoz-insülin oranıdır[18]. Ne yazık ki, bu sadece ölçüm anı hakkında bilgi verir ve insüline dirençli deneklerin saptanmasında başarısız olabilir. Ek olarak, beta hücre fonksiyonu bozulmuşsa ve halihazırda glukoz intoleransı mevcutsa oran geçerli değildir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, PCOS'lu adölesanlarda bozulmuş glukoz toleransının saptanmasında oral glukoz tolerans testinin glukoz-insülin oranından daha duyarlı olduğunu ileri sürmüştür.[19]

2.2.3. Obezite

PCOS'lu kadınların yaklaşık %50'si aşırı kilolu veya obezdir ve çoğu abdominal obezite fenotipine sahiptir [20] .

Bir prevalans çalışması, obezitenin genel popülasyonda PCOS riskini artırıp artırmadığını araştırdı. Düşük kilolu, normal kilolu, fazla kilolu ve obez kadınlarda PCOS prevalans oranlarının, genel popülasyonda gözlemlenene benzer şekilde sırasıyla %8.2, 9.8, 9.9 ve 9.0 olduğunu göstermiştir [21] Bu sonuçlar, PCOS riskinin obezite ile yalnızca minimal düzeyde arttığını göstermektedir. Öte yandan, aşırı kilolu ve obez denekler arasında yapılan bir

İspanyol prevalans çalışması, %28.3'lük bir PCOS prevalansı gösterdi; bu, zayıf kadınlardaki %5.5'lik PCOS prevalansından belirgin şekilde daha yüksektir[22]

Obezitenin varlığı insülin direncini, hiperinsülineminin derecesini, yumurtlama ve menstrüel disfonksiyonun şiddetini artırır ve metabolik sendrom, glukoz intoleransı, kardiyovasküler risk faktörlerinin artan prevalansı ile ilişkilidir[23]

2.2.4. Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon

Uygunsuz gonadotropin sekresyonu, özellikle artmış ortalama LH düzeyi PCOS'lu kadınlarda çok yaygın bir bulgudur [24, 25] LH ve LH-FSH oranı tanı için gerekli olmasa da (3) , hipotalamus-hipofiz-over eksenindeki bozuklukların PCOS'lu hastalarda halen anahtar etiyolojik role sahip olduğu düşünülmektedir[26] Önceki çalışmalar, PCOS'lu hastaların %35-90'ında yüksek bazal LH ve LH/FSH dahil olmak üzere gonadotropin salgılama anormalliklerinin değişken prevalansını bildirmiştir[27]

Gonadotropinlerdeki bu anormal sekresyon, ovaryan hiperandrojenemiye ve PCOS'un ovulatuvar disfonksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunur.[28]

NA Malini ve ark. PCOS'u düşündüren şikayetleri ve semptomları olan toplam 745 ardışık kişiyi kapsayan bir klinik temelli vaka kontrol çalışmasında PCOS alt grupları arasında 5,04 µIU/ml seviyesinden başlayarak 22,06 µIU/ml seviyesine ulaşan LH seviyesinde kalıcı bir artış kaydedilmiş, Buna göre LH:FSH oranı da bu alt gruplarda 1'den 5,5'e istikrarlı bir artış göstermiştir.[29]

2.2.5. Genetik

PCOS'un kalıtsal temeli, ikiz çalışmalar ve etkilenen kadınların birinci derece kadın akrabalarında PCOS prevalansının arttığını gösteren raporlar tarafından oluşturulmuştur[23] Bugüne kadar, 70'den fazla genin PCOS etiyolojisindeki rolleri değerlendirilmiştir [30].Ancak Bugüne kadar, bir PCOS fenotipinin gelişimine neden olan veya önemli ölçüde katkıda bulunan hiçbir gen tanımlanmamıştır[31].Buna rağmen vakaların ailesel kümelenmesi, PCOS etiyolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. [30].

Şu anda PCOS, doğum öncesi veya doğum sonrası yaşam sırasında duyarlı ve koruyucu genomik varyantların ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanabilecek poligenik bir özellik olarak kabul edilmektedir[32].

2.2.6. Çevresel Faktörler

Göz önünde bulundurduğumuz ana çevresel faktörler; çevresel toksinler , diyet ve beslenme, sosyoekonomik durum ve coğrafyayı içerir[33].

Endokrin bozucu kimyasallar (EDC'ler) farklı moleküler yolları tetikleyen agonist veya antagonist olarak hormon reseptörleri (örn. östrojen, androjen, tiroid) ile doğrudan etkileşime girme potansiyeli yüksek olan heterojen bir molekül grubudur. Şu anda yaklaşık 800 kimyasalın hormonal bozulmada olumsuz bir rol oynadığı biliniyor veya şüpheleniliyor ve bu liste hızla büyüyor. EDC'ler ve seks hormonları arasındaki etkileşimler PCOS'un patogeneziinde önemli bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, insan çalışmalarından elde edilen epidemiyolojik veriler hala sınırlıdır. Son zamanlarda, PCOS'lu hiperandrojenik kadınların biyolojik sıvılarında daha yüksek bisphenol A (BPA) konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir.[34].

İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) hem endojen hem de ekzojen reaksiyonlar sırasında oluşur ve yaşlanma, diyabet patogenezi, ateroskleroz, kadın doğurganlığı ve kanserler sürecinde rol oynar. Gıda ve sigara, günlük yaşamda ekzojen AGE'lerin en önemli kaynaklarıdır.[35]

Evanthia Diamanti-Kandarakis ve ark. PCOS'lu 29 genç kadında serum AGE düzeylerini ve bunların reseptörü RAGE'nin dolaşımdaki monositlerdeki ifadesini araştırdığı bir çalışmada PCOS'lu kadınlarda, düzenli adet döngüleri ve benzer VKİ'si olan normoandrojenik kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek dolaşımdaki AGE seviyeleri bulunmuştur ve kontrollere kıyasla PCOS monositlerinde artan RAGE ekspresyonu gözlenmiştir.[36]

Diyetin kendisi muhtemelen PCOS'un bir nedeni olmasa da, yüksek karbonhidrat alımı genellikle PCOS'u şiddetlendiren bir faktör olarak tanımlanır. Epidemiyolojik çalışmalar ve büyük klinik deneyler, özellikle karbonhidrat alımını düşük dereceli kronik enflamasyona bağlayanlar olmak üzere, PCOS'un patogeneziinde yer alan bir dizi potansiyel diyet kaynaklı antiinflamatuvar ve proinflamatuvar bileşen tanımlamıştır. [37]. PCOS ile ilişkili sağlık sorunları yelpazesini hedeflemek için kiloyu optimize etmeyi ve insülin duyarlılığını artırmayı amaçlayan diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı stratejilerini içermelidir.[38]

2.3. Semptomlar ve Bulgular

Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları; hirsutizm (%60- 90), oligomenore (%50-90), infertilite (%55-75), polikistik overler (%50-75), obezite (%40-60), amenore (%25-50), akne (%25), disfonksiyonel uterus kanaması (%30) olarak sıralanabilir[39]

Gerçek klinik prezentasyon hastaların alt tipine, yaş ve yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak değişecektir. Bazı kadınlar tamamen semptomsuz olabilir veya hirsutizm ve akne gibi dermatolojik sorunlar, düzensiz adet görme ve infertilite gibi çeşitli şikayetlerden herhangi biri ile başvurabilir.[40]

2.3.1. Hirsutizm

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjene bağımlı bölgelerinde terminal kılların aşırı büyümesi olarak tanımlanır. Androjene bağımlı alanlar denilince dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs, meme ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge ifade edilmektedir[41]. Hirsutizm, dolaşımdaki androjenlerde eksojen veya endojen bir artıştan veya kıl folikülünün normal serum androjen seviyelerine (hedef son organ disfonksiyonu) duyarlılığının (metabolizma) artmasından kaynaklanır. Hirsutizm'in klinik şiddeti, dolaşımdaki androjenlerin beklenen seviyeleri ile her zaman iyi bir korelasyon göstermez. Örneğin, hafif hiperandrojenemi bir hastada belirgin hirsutizme neden olurken diğerinde olmayabilir. Farklı bireylerde androjene bağımlı foliküller arasında önemli ölçüde heterojen yanıt olduğu düşünülmektedir[42]

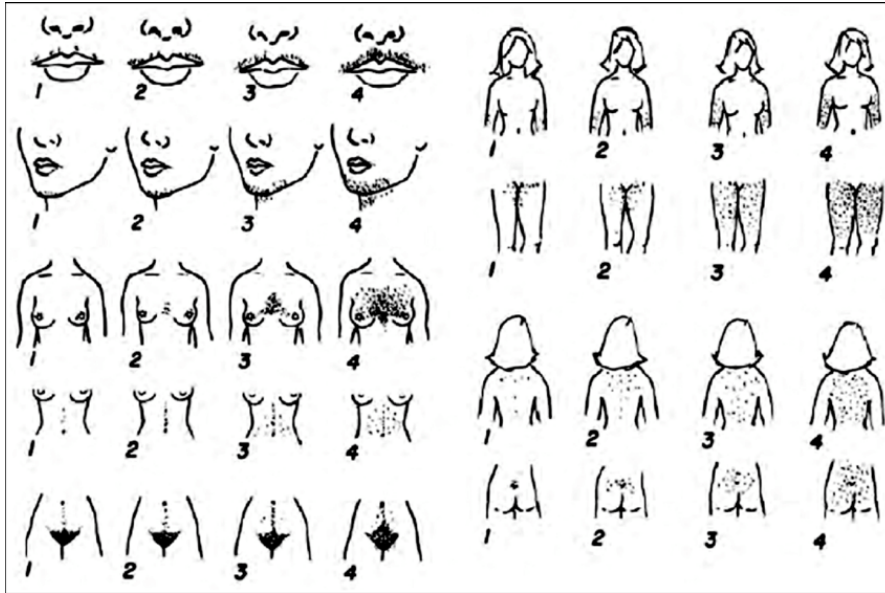
Hirsutizm, PCOS'ta yaygın olarak görülen hiperandrojenizmin dikkate değer bir klinik semptomudur.[43] PCOS'ta hirsutizm prevalansı %70 ila %80 arasında değişirken genel popülasyondaki kadınlarda %4 ila %11'dir.[44]

PCOS'ta görülen hirsutizmin nedenleri arasında overlerden salgılanan androjen miktarının artması gösterilebilir. Ayrıca PCOS'ta oluşan hiperinsülinemi GNRH salınım frekansını artırarak LH/FSH oranını ve buna bağlı androjen sentezini artırır ve SHBG seviyesini azaltır. Bu hastalığın gonadotropin bağımlı fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizme neden olduğu düşünülmektedir. [45]

Yine PCOS ta hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm kliniğinin oluşmasında testesteronun dihidrotestesterona dönüşümünde rol alan 5alfa redüktaz enzimindeki artmış aktivitenin de etkili olduğu düşünülmektedir[43]. İn vitro koşullarda yapılan çalışmalarda başta

tip 1 olmak üzere 5 α -redüktaz aktivitesinin PCOS'lu kadınların foliküllerinde kontrollere kıyasla yaklaşık 4 kat daha yüksek olduğunu gösterilmiştir[42].

Normal durumu tanımlamadaki farklı yaklaşımlar nedeni ile hirsutizm tanısı için objektif kriterlere gereksinim vardır. Bu amaçla birçok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından tanımlanan orijinal skorlama sistemi, 1981 yılında Hatch ve ark. tarafından modifiye edilmiş ve günümüzde modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemi ismiyle kullanılmaktadır (Şekil 1). Bu sistemde dokuz bölgede (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, karnın üst ve alt bölgeleri, kol ve uyluk) kıllanma artışı 0-4 arasında derecelendirilir. [46] 2008 yılında yayımlanan “Endocrine Society” kılavuzuna göre 8 ve üzeri hirsutizm; 8-15 arasında ise hafif, 16-25 arasında ise orta, 25 ve üzeri ise ağır hirsutizm olarak tanımlanmaktadır[47].



Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi. [48]

Dokuz bölgenin her birinde kıllanma artışı 0-4 arasında derecelendirilir (0: Kıllanma artışı yok; 4: Belirgin kıllanma artışı var). Toplam skor 0-36 olacak şekilde hesaplanır

2.3.2. Kronik Amenore, Menstrüel Düzensizlikler ve İnfertilite

PCOS'lu hastaların çoğunda belirgin menstrüel disfonksiyon görülebilir. PCOS tanısı alan geniş bir hasta serisinde, yaklaşık %75 ila %85'inde klinik olarak belirgin menstrüel disfonksiyon vardır[49].

PCOS'ta yaygın olarak görülen adet bozuklukları arasında oligomenore, amenore ve uzamış düzensiz adet kanaması bulunur.[50] Ancak PCOS'lu kadınların %30'unun adetleri

normaldir. Oligomenoreesi olan kadınların yaklaşık %85-90'ında PCOS bulunurken, amenoreesi olan kadınların %30-40'ında PCOS vardır.[51]

PCOS'un menstrüel disfonksiyonu genellikle seyrek veya hiç adet kanaması olmaması ile karakterize edilir. Alternatif olarak, polimenore (yani, genellikle <26 gün uzunluğundaki aralıklarla ortaya çıkan aşırı sık döngüler) nispeten nadirdir ve PCOS'lu ardışık 716 tedavi edilmemiş hastanın sadece %1.5'inde bulunur[52]

Menstrüel bozukluklar PCOS'ta birincil olarak anovulasyonun sonucudur. Ancak düzenli adetler anovulasyonu dışlayamaz. Bu nedenle menstrüel hikaye, anovulasyon için yeterli kanıt sunamaz. Bu açıdan yapılmış bir çalışmada, %15-30 hastada düzenli uterin kanamalara rağmen oligo-anovulasyon dökümanente edilmiştir[53]

Anovulasyon ve yüksek androjen seviyeleri için önerilen bir mekanizma, ön hipofiz tarafından salgılanan luteinize edici hormonun (LH) artan uyarıcı etkisi altında, yumurtalık teka hücrelerinin uyarılmasının arttığını göstermektedir. Buna karşılık, bu hücreler androjenlerin (örneğin, testosteron, androstenedion) üretimini artırır. LH'ye göre düşük folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi nedeniyle, yumurtalık granüloza hücreleri androjenleri östrojenlere aromatize edemez, bu da östrojen seviyelerinin düşmesine ve bunun sonucunda anovülasyona yol açar.[54]

PCOS anovulasyona sekonder infertilitesi olan kadınlarda en sık nedendir. FSH eksikliği, LH'nin aşırı salgılanması, hiperandrojenemi ve insülin direnci ile hiperinsülinemi gibi karmaşık endokrin bozukluklar, PCOS'un patogenezinin sorumludur ve sonuç olarak anovulasyon veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sorun oluşturmaktadır [55], PCOS'ta görülen yüksek serum LH seviyeleri foliküler sıvıda androjen konsantrasyonunun artmasına sebep olarak, baskın folikül gelişiminin bloke olmasına ve foliküler arrest ve dejenerasyona neden olur [56].

2.3.3. Polikistik Overler

Rotterdam kriterlerine göre, ultrasonda polikistik bir overde 2-9 mm çapında ≥ 12 folikül veya >10 mL artmış over hacmi olmalıdır.[57] Güncel veriler, transvajinal ultrasonografi ile saptanan polikistik overlerin klinik PCOS tanısı alan kadınların yaklaşık %75'inde bulunabileceğini düşündürmektedir[58]

2.4. Labaratuvar Bulguları

Kadınlarda androjen üretimi over ve adrenal kökenlidir. Temel androjenler artan etki sırasına gör DHEA, DHEAS, androstenedion ve testosterondur. Overler ve adrenal bezlerin kadınlardaki androjen miktarına katkıları farklıdır. Total testosteron ve androstenedion miktarını overler ve adrenal bez yarı yarıya karşılarlar ancak DHEAS %90 dan fazla adrenallerde üretilir. [59]

Kadınlarda testosteronun çoğunluğu (yaklaşık %60'ı), seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) adı verilen özel bir yüksek afiniteli proteine bağlıdır ve hormonun geri kalan yaklaşık %38'ini albümin bağlar. Küçük bir fraksiyon (erkeklerde yaklaşık %2, kadınlarda %1), her iki cinsiyette de hormonun hedef dokulardaki biyolojik etkisine aracılık eden fizyolojik olarak aktif serbest formu temsil eder.[60] SHBG, 373 amino asit içeren bir plazma dimerik glikoproteindir. Karaciğer tarafından üretilir ve üretimi fizyolojik ve patolojik faktörlerin yanı sıra belirli hormonal faktörler tarafından kontrol edilir. Dolaşımında, SHBG hem testosteronu hem de östrojenleri bağlayabilir ancak testosterona bağlanma afinitesi östrojenlere göre daha yüksektir (testosterona afinite östrojenlerden 5 kat daha fazladır)[60, 61]. SHBG konsantrasyonundaki bir artış, testosteronun biyoyararlanımını azaltır ve böylece toplam hormon seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmaksızın serbest hormon seviyelerini azaltır. PCOS'ta olduğu gibi kadınlarda azalmış SHBG ile ilişkili durumlara genellikle aşırı testosteron etkisi veya hirsutizm, menstrüel disfonksiyon veya infertilite gibi hiperandrojenizm bulguları eşlik eder. [62, 63]

LH/FSH>2:1 olması PCOS ile tutarlıdır ancak bu oran genellikle gonadotropinlerin pulsatil salınması nedeniyle normal aralıktadır ve bu nedenle tanıda duyarlı değildir.[64]

Menstrüel disfonksiyonu, ve hirsutizmi olan hastalarda hiperprolaktinemi ve cushing sendromunu, tiroid disfonksiyonunu dışlamak için prolaktin, 1mg deksametason spresyon testi ve sabah kortizolü, ve tiroid fonksiyon testlerinin görülmesi önerilir[65].

2.5. Tanı

PCOS için tanı için bazı kriterler önerilmiştir: 1990'da tanımlanan Ulusal Sağlık Kriterleri (NIH) ve yalnızca klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligo/amenore anovülasyonunun varlığını içerir. Daha sonra 2003 yılında Rotterdam Kriterleri, önceki iki NIH kriterine eklenecek yeni bir kriter olarak ultrasonda polikistik over morfolojisini kullandı. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Rotterdam konsensüsü (ESHRE/ASRM), şu üç özellikten ikisini gerektiren PCOS tanısını geliştirdi ve

genişletti: anovulasyon veya oligo-ovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik ultrasonda görülen yumurtalık morfolojisi (PCOM). Son olarak Androgen Excess Society, PCOS'u over disfonksiyonu veya polikistik overler ile hiperandrojenizm olarak tanımlamıştır. Böylece Androgen Excess Society (AES), androjen fazlalığının polikistik over sendromunun gelişimi ve patogenezinde merkezi bir olay olduğunu kabul etmiş ve androjen fazlalığının mevcut olması ve beraberinde oligomenore veya PCOM veya her ikisinin de olması gerektiğini belirlemiştir[66].

Tablo 1. PCOS tam kriterleri¹[67]

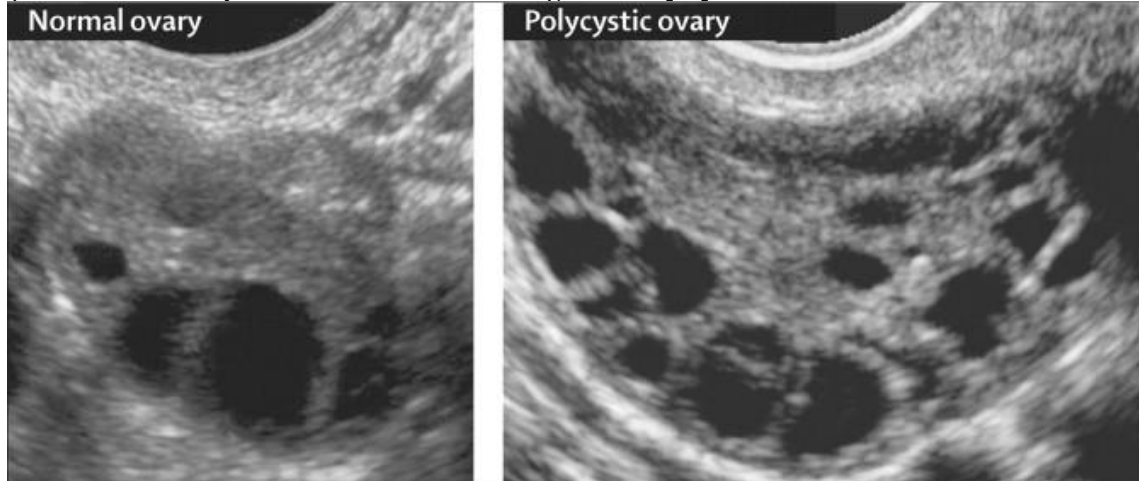
National Institutes of Health (NIH) 1990	ESHRE/ASRM Rotterdam (2003)	Androgen Excess Society and PCOS (AES) (2006)
Her iki kriter de karşılanmalıdır: 1.Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) 2.Over disfonksiyonu	En az iki kriterin varlığı: 1.Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) 2.Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ²) 3.Polikistik over morfolojisi ³	Her iki kriter de karşılanmalıdır: 1.Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) 2. Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ²) ve/veya polikistik over morfolojisi ³

¹Her iki tanı kriterini karşılaması yanında konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, akromegali, hiperprolaktinemi, hipotroidi, prematür ovarian yetmezlik, adrenal veya over neoplazmları ve ilaç ilişkili durumlar gibi diğer etyolojik nedenlerin de ekarte edilmesi önemlidir

²Oligo-anovulasyon; yılda 8 veya daha az menstrasyonu tanımlar.

³Polikistik over morfolojisinin ultrasonografik tanımı; 2-9 mm çapında ≥ 12 folikül veya >10 mL artmış over hacmi olmalıdır. Polikistik over morfolojisi ile uyumlu sadece tek bir over olması tanı için yeterlidir.

şekil 2. Normal ve polikistik overlerin ultrason görüntüsü[68]



2.6. Ayırıcı Tanı

Tablo 2. PCOS'ta ayırıcı tanı [50]

	Hiperandrojenemi veya Hiperandrojenizm Veya her ikisi	Oligomenore veya amenore	-Ayırt edici özellikler- Klinik özellikleri	-Ayırt edici özellikler- Hormonal ve Biyokimyasal Özellikleri
Non-klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi	Evet	Nadir	Ailede infertilite ve/veya hirsutizm hikayesi	Bazal veya stimulasyonla artmış 17- hidroksiprogesteron düzeyleri
Cushing Sendromu	Evet	Evet	Hipertansiyon, stria, kolay morarma	24 saatlik idrarda yükselmiş serbest kortizol düzeyi
Prolaktinoma	Hayır veya hafif	Evet	galaktore	Yükselmiş serum prolaktin düzeyi
Primer Hipotiroidi	Hayır veya hafif	Olabilir	Guatr olabilir	Artmış TSH düzeyleri, subnormal T4, belki artmış prolaktin düzeyleri
Akromegali	Hayır veya hafif	Sık	Akrall genişleme, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeylerinde artış
Premature Ovaryen Yetmezliği	Hayır	Evet	Diğer otoimmün endokrinopatiler olabilir	Artmış plazma FSH düzeyi ile normal ve subnormal estradiol düzeyi
Obezite	Sık	Nadir	Dışlama tanısı	
Virilizan Ovaryen/ Adrenal Neoplazi	Evet	Evet	Klitteromegali, aşırı hirsutizm, erkek tipi alopesi	Aşırı derecede artmış plazma androjen düzeyleri
İlaç İlişkili	Sık	Değişken	İlaç öyküsü	

2.7. Polikistik Over Sendromunun Alt Fenotipleri

Halihazırda kullanılan tanımlara dayanarak, PCOS spektrumu dört farklı fenotip içerir. Bu fenotiplerin, sendromun ciddiyeti ve uzun vadeli komplikasyonlarındaki farklılıkları yansıtmayı yansıtmadığı halen araştırılmaktadır ve bu konular henüz net bir şekilde aydınlatılmamıştır. Bu uyumsuzluğun nedeni sendromun heterojenliği ve metodolojik sorunlardır. Özellikle, çalışmalar arasındaki tutarsız metodoloji ve kadınlarda serum androjenlerinin ölçümü için güvenilir testlerin olmaması, PCOS fenotiplerinin kesin olarak tanımlanmasında ve PCOS'lu kadınlarda hiperandrojeneminin miktarının belirlenmesinde önemli sınırlamalardır[69].

Tablo 3. PCOS tanısı konulan hastalar 4 farklı fenotipe sınıflandırılabilir. **

Fenotip 1 (klasik tip)*	Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik overler
Fenotip 2 (klasik tip)*	Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm
Fenotip 3 (ovulatuvar PCOS)	Hiperandrojenizm + polikistik overler
Fenotip 4 (normoandrojenik PCOS)	Oligo/anovulasyon + polikistik overler

**Tip1 ve tip 2 klasik PCOS olarak sınıflandırılır **Tip 1 klasik PCOS en sık görülen fenotiptir.*

NIH kriterleri tarafından tanımlanan klasik PCOS fenotipi tip1 ve tip2yi içerir ve glikoz intoleransı dislipidemi ve subklinik inflamasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olumsuz bir hormonal ve metabolik profil sergiliyor gibi görünmektedir.[70, 71]. Türkiye'den yakın zamanda yapılan bir çalışmada, karotis intima kalınlığı ile değerlendirilen tahmini KV risk ve subklinik ateroskleroz derecesinin, polikistik overleri olan ve hiperandrojenemili kadınlarda klasik fenotipe göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. özellikle dislipidemi derecesi, santral adipozite, insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı, gruplar yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş olsa bile, klasik PCOS'lu kadınlarda, klasik olmayan PCOS'lu kadınlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek gibi görünmektedir [72].

Ovulatuvar PCOS (tip3), klasik PCOS'un hafif formu gibi görünmektedir. Bu hastalar, PCOS'un birçok özelliklerine sahipti, ancak daha hafif bir formdaydı. Diğer PCOS fenotiplerinden temel farkı sadece LH seviyesi genel olarak normaldi. Öte yandan, klasik PCOS'lu birçok hastanın vücut ağırlığını azaltarak ovulasyonu sağlayabildiği iyi bilinmektedir. Bu nedenle, ovulatuvar PCOS'un klasik PCOS'un hafif formu olabileceğini düşünülmektedir ve klasikten ovulatuvar PCOS'a geçiş ve tersi mümkün olabilir[73].

Normoandrojenik PCOS (tip4) benzersiz bir grubu temsil eder. Dewailly ve arkadaşlarının raporuna göre [74] bu hastalarda hafif bir testosteron fazlalığı vardır (normal aralıkta olmasına rağmen), ancak bu hastalar hiperandrojenizm göstermezler. Hem FAI hem de DHEAS seviyeleri normaldir. Endokrin bakış açısından, bu kadın grubu, klasik PCOS'a benzer olan ve bir şekilde anovülasyonları ile ilişkili olabilen artmış LH ve LH/FSH oranı ile karakterize edilir[73].

Tablo 4. PCOS fenotiplerinin karşılaştırılması [68]

	Tip 1	Tip2	Tip3	Tip4
Menstrüel periodlar	Düzensiz	Düzensiz	Düzensiz	Normal
Usg de overler	Polikistik	Normal	Polikistik	Polikistik
Androjen konsantrasyonu	Yüksek	Yüksek	Hafif yükselmiş	Yüksek
İnsülin konsantrasyonu	Artmış	Artmış	Normal	Artmış
Riskler	Uzun dönemde artmış	Uzun dönemde artmış	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Görülme sıklığı	61%	7%	16%	16%

2.8. Tedavi ve Yönetim

PCOS için evrensel bir tedavi mevcut değildir ve bu nedenle tedavi her zaman bireyselleştirilmeli ve her bir hastanın gerçek ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır. Tedavi semptom odaklıdır ve sadece hastanın semptomlarının yeterli takibini gerektiren hafif vakalarda (yani PCOM ve hafif oligomenore ile başvuran hastalarda) hiç gerekli olmayabilir. Henüz PCOS tedavisi için onaylanmış herhangi bir ilaç yoktur. Tedavi hastanın semptom ve

bulgularına yöneliktir. Yani hiperandrojenizmin kutanöz belirtileri (akne ve hirsütizm), insülin direnci ve obezite, menstrüel disfonksiyon (oligomenore ve amenore) ve infertiliteye yönelik tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi kronik ve dinamik olmalı ve hastanın değişen koşullarına, kişisel ihtiyaçlarına ve beklentilerine göre uyarlanmalıdır[75].

2.8.1. Hiperandrojenemi İnsülin Direnci Ve Glukoz İntoleransı Menstrüel Disfonksiyon Ve İnfertilite Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2.8.1.1. Diyet ve egzersiz

Aşırı kilo ile hiperandrojenemi, bozulmuş glukoz toleransı, menstrüel düzensizlik ve infertilite arasındaki ilişki nedeniyle; polikistik over sendromlu kadınlarda özellikle beslenme ve egzersiz olmak üzere yaşam tarzının değiştirilip değiştirilmemesi gerekliliği ele alınmalıdır.

Gerçekçi ve ulaşılabilir kilo kaybı, bireyin üreme ve metabolik durumunu düzeltmek için önemlidir çünkü vücut ağırlığındaki küçük bir azalma (%2-5) bu indeksleri büyük ölçüde iyileştirebilir[76].

Huber-Buchholz ve arkadaşlarının 18 infertil anovulatuvar obez polikistik over sendromlu kadında insülin duyarlılığı ile ovulasyon paternleri arasındaki ilişkiyi incelediği bir çalışmada vücut ağırlığındaki küçük bir azalmanın, obez anovulatuvar kadınlarda ovulasyonu yeniden sağlamak ve insülin duyarlılığını %71 oranında artırmak için yeterli olduğu gösterilmiştir[77].

Kilo kaybı ayrıca SHBG konsantrasyonunu artırır, cildin testosteron konsantrasyonunu ve androjenik stimülasyonunu azaltır, menstrüasyon düzenini ve gebe kalma oranlarını iyileştirir ve düşük oranlarını azaltır[78].

Polikistik over sendromlu insülin direnci olan kadınları tedavi etmek için insülin duyarlılığını artıran ilaçlar kullanılsa da kilo verme daha etkilidir ve bu bozukluğu olan obez kadınlar için ilk tedavi seçeneği olmalıdır[79].

2.8.1.2. Bariyatrik cerrahi

Son zamanlarda, bariyatrik cerrahi, morbid obezlerde kilo kaybı için bir strateji olarak savunulmaktadır. Ayrıca diyet ve egzersizle spontan kilo kaybı sağlanamıyorsa bariyatrik cerrahi önerilebilir. PCOS'lu ve ortalama VKİ'si 50.7 kg/m² olan 17 kadında , bariyatrik cerrahi 12 ayda ortalama 41 ± 9 kg kayıp ve ovulasyon, insülin direnci, hiperandrojenizm ve

hirsutizmde düzelme ile sonuçlandı. Ve bariyatrik cerrahi sonrası takip için uygun olan 12 PCOS hastasından oluşan bir grupta, hepsinde düzenli döngüler geri geldi [54, 80].

2.8.2. Kozmetik Problemler; Hirsutizm ve Akne

Bireyin sunduğu baskın androjenik semptomlar hastadan hastaya değişiklik gösterecektir; bazıları için esas olarak hirsutizmdir, ancak diğerleri için akne ve/veya alopesidir. Birçoğunda hem hirsutizm hem de akne vardır ve birkaçı belirgin akne, hirsutizm ve alopesiden şikayetçidir[81].

Polikistik over sendromunda hirsutizm ve aknenin medikal tedavisi genellikle bir androjen seviyesini düşürmeyi, androjen üretimini düşürerek etkilerini hafifletmeyi, androjen bağlanmasını arttırmayı amaçlar[50].

PCOS'lu kadınlarda androjen fazlalığının dermokütanöz belirtileri, ciddiyetlerine ve psikolojik yansımalarına bağlı olarak sıklıkla kozmetik tekniklerin topikal ve/veya oral ilaçlarla bir kombinasyonunu gerektirir. Hirsutizmi yönetmek için kozmetik yöntemler arasında ağartma, yolma, tıraş, ağda, kimyasal tedavi, fotoepilasyon ve elektroliz yer alır[82] Akne dermokozmetikler, dermabrazyon, lazer veya ışık tedavisi veya ciddi yara izleri için kozmetik cerrahi ile tedavi edilebilir ve alopesinin etkisi saç şekillendirme, saç değiştirme ve eklemeler, saç ekimi ile iyileştirilebilir. Veya trombosit açısından zengin plazmadan elde edilen büyüme faktörleri veya kök hücre bazlı tedaviler gibi yeni teknikler denenebilir. Bununla birlikte, akne ve alopesi için bu yaklaşımların çoğunun etkinliği, kullanımlarını gerçekten destekleyen kanıta dayalı veriler olmadığından, kadınlarda değerlendirilmeye devam etmektedir[75]

2.8.2.1. Oral kontraseptifler

Gebe kalmak istemeyen kadınlarda ve ergen popülasyonda oral kontraseptif haplar (OKS) hirsutizm ve akne için yaygın olarak reçete edilmektedir. Ayrıca bu tedavi seçeneği adet döngüsünü düzenleme ve kontrasepsiyon sağlama avantajına sahiptir. OKS'lerin östrojenik birleşeni, LH sekresyonu üzerinde doğrudan negatif geri bildirim arttırarak hiperandrojenizmi azaltır, bu da androjenlerin overden sentezinde azalma ile sonuçlanır. Ayrıca karaciğerdeki seks hormonu bağlayıcı globülin üretimini arttırmaları ve böylece androjen reseptörüne etkili form olan serbest testosteronunun fraksiyonunu azaltırlar. Bu sayede dolaşımdaki serbest androjeni azaltırlar. Diğer mekanizmalar arasında adrenal androjen sekresyonunda azalma ve testosteronun dihidrotestosterona periferik dönüşümünün inhibisyonu ve dihidrotestosteronun androjen reseptörlerine bağlanması yer alır.[50, 83]

Polikistik over sendromlu kadınlarda birinci basamak tedavi olarak oral kontraseptiflerin kullanımına ilişkin tartışmalar devam etmektedir. Bu ajanlar, hirsutizmi ve akneyi açıkça iyileştirir ve korur. Ancak insülin direnci, glikoz toleransı, vasküler reaktivite ve pıhtılaşma üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri, endişe vericidir[50].

2.8.2.2. Anti-androjenler

Spironolakton, siprotenon asetat (CPA) veya flutamid gibi antiandrojenler, androjen bağlayıcı reseptörlerin rekabetçi inhibisyonu veya androjen üretimini azaltarak etki eder[84].

Spironolakton, yüksek dozlarda (günde 100 ila 200 mg) uygulandığında orta derecede antiandrojenik etkilere sahiptir. Progestin benzeri özelliklerden kaynaklanan ara sıra meydana gelen vajinal kanama haricinde, yan etkiler minimum düzeyde görünmektedir. gebelik isteyen kadınlara antiandrojen verilmemesi gerektiği için, genellikle spironolakton ile birlikte östrojen ve progestin kombinasyonu reçete edilir[50].

CPA progestasyonel bir antiandrojendir. CPA, testosteronun ve onun daha güçlü dönüşüm ürünü olan 5 α -dihidrotestosteronun androjen reseptörüne bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder ve hirsutizm ve akneyi etkili bir şekilde tedavi eder. Yüksek dozlarda (50-100 mg) ve ters sıralı rejimde (döngünün ilk 10 günü için), 20-50 μ g etinil estradiol (düzenli adetleri sağlamak için) ile kombinasyon halinde kullanıldığında, daha etkili olduğu gösterilmiştir.[83] ancak yorgunluk, libido azalması ve karaciğer fonksiyonunda değişiklikler gibi yan etkiler yaygındır. [68]

Finasterid, dihidrotestosteron üretimini engelleyen bir tip 2 (5 α -redüktaz) aktivite inhibitörüdür. Finasteridin spironolakton ile karşılaştırılması, finasteride eşit veya daha az etkililik göstermiştir. Finasterid ayrıca CPA içeren bir OKS ile kombinasyon halinde kullanılmıştır ve OKS'ye 5 mg finasterid eklenmesinin tek başına 'den daha iyi olduğu gösterilmiştir[85] Finasteridin Bir erkek fetüsün feminizasyon riski nedeniyle, tüm antiandrojenlerle tedavi sırasında gebelikten kaçınılmalıdır[86]

Flutamid, progestojenik etkisi olmayan nonsteroidal, seçici bir antiandrojendir. Prostat kanseri tedavisi için pazarlanmaktadır ve hirsutizm tedavisinde çok etkilidir. Kullanımındaki başlıca kaygısı ciddi hepatotoksisitedir. Yüksek maliyeti ve hepatoselüler toksisite riski nedeniyle nadiren tek başına kullanılır [87].

2.8.2.3. Glukokortikoidler

Polikistik over sendromlu bir kadında belirgin adrenal androjen fazlalığı olmadıkça, glukokortikoid kullanımı önerilmez. Glukokortikoidin (günde bir veya iki kez 5-7.5 mg prednizon) konjenital adrenal hiperplazisi olan kadınlarda hirsutizmi iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak diğer nedenlere bağlı hirsutizm üzerindeki etkisi net değildir. PCOS'lu bir kadında belirgin adrenal androjen fazlalığı olmadıkça, uzun süreli glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir[88].

2.8.2.4. GnRH α

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRH α), OKS'ye yanıt vermeyen şiddetli insülin direnci olan kadınlarda bile etkilidir. GnRH α , hipofiz hormonlarını baskılar, androjen ve östradiol sekresyonunu azaltır ve ciddi hirsutizm formlarını iyileştirir. Östrojen eksikliği ile ilişkili sorunlardan kaçınmak için östrojen-progesteron veya düşük doz OKS ile 'ekleme' tedavisi tavsiye edilir. Bununla birlikte, bu tedavi yöntemi pahalıdır ve kullanımını hiperinsülinemi ile şiddetli ovaryan hiperandrojenizm formlarıyla sınırlandırır.

2.8.3. Oligomenore-Amenore Tedavisi-Ovulasyon İndüksiyonu

PCOS'ta anovülasyon, düşük FSH konsantrasyonları ve olgunlaşmanın son aşamalarında antral folikül büyümesinin durdurulması ile ilgilidir. Aşırı LH, androjenler ve insülin, bu süreçte tek tek veya toplu olarak doğrudan veya dolaylı bir rol oynayabilir, steroidogenezi arttırırken foliküler büyümeyi durdurur. Birçok kadın için, anovulatuvar infertilite başvuru şikayetidir. Yumurtlamayı başlatmak için mevcut ilaçlar ve diğer seçenekler aşağıdaki bölümlerde gözden geçirilmektedir.

2.8.3.1. Klomifen sitrat

Klomifen sitrat, hipotalamik-hipofiz ekseninde endojen östrojenin negatif geri bildirimini antagonize eden ve FSH ın artan düzeyine neden olan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Artan FSH, foliküler büyümeye yol açar, ardından LH artışı ve yumurtlama gelir. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır.[68]

Klomifen, onlarca yıldır polikistik over sendromlu kadınlarda ovulasyon başlatılması için altın standart tedavi olmuştur, ve bir meta-analiz, klomifen kullanımının bu tür kadınlarda plaseboya göre gebelikle sonuçlanma olasılığının altı kat daha fazla olduğunu göstermiştir[89].

2.8.3.2. Gonadotropinler

PCOS'lu kadınlarda klomifen sitrata direnç gösterildikten sonra ikinci olası tedavi seçeneği ekzojen gonadotropinlerdir.[90] Gonadotropinlerin etki mekanizması, ovulasyonu başlatmak, kontrollü FSH uygulaması yoluyla optimum folikül büyümesini sürdürmek ve teşvik etmek ve döllenebilecek bir folikül elde etmektir. Klomifen sitrattan (CC) farklı olarak, gonadotropin periferik bir antiöstrojenik etki göstermez. Gonadotropinlerin ana dezavantajı, çok sayıda folikül gelişimini tetikleyerek, yumurtalık hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik riskini artırmalarıdır. FSH ile tedavi pahalıdır, zaman alıcıdır ve uzmanlık ve sıkı takip gerektirir.

2.8.3.3. Metformin

Hafif PCOS'ta, plasebo ile karşılaştırıldığında metforminin ovulasyon oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak metforminin kümülatif ovulasyon, gebelik veya canlı doğum oranları açısından klomifen sitrata (CC) göre anlamlı bir avantajı yoktur[91]. Metformin ve CC kombinasyonu, tek başına CC ile karşılaştırıldığında ovulasyon ve gebelik oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir.[83]

2.8.3.4. Aromataz inhibitörleri

Letrozol, hipotalamus-hipofiz ekseninde östrojen üretimini inhibe eder, bu da gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve FSH'de bir artış anlamına gelir. aromataz inhibitörlerinin androjenlerin östrojenlere periferik geçişini bloke etme seçici etkileri östrojen miktarını azaltır, böylece hipofizde pozitif geri besleme üretir, FSH'yi artırır ve ovulasyonu optimize eder.[92]

2.8.4. İnsülin Direnci ve Glukoz İntoleransı

İnsülin seviyelerindeki azalma hem hiperinsülineminin hem de hiperandrojeneminin sekellerini farmakolojik olarak iyileştirir. İnsülin direncini azaltmak için hem metformin hem de pioglitazon ve rosiglitazon kullanılmıştır.[50]

Metforminin primer klinik etkisi hepatik glukoz üretimini inhibe etmektir, ancak aynı zamanda intestinal glukoz alımını azaltır ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır.[93] Metformin, PCOS'lu kadınlarda insülin düzeylerini düşürme ve insülinin yumurtalık androjen biyosentezi, teka hücresi proliferasyonu ve endometrial büyüme üzerindeki etkisini değiştirme dahil olmak üzere çeşitli eylemler yoluyla ovulasyon indüksiyonunu iyileştirmede muhtemelen rol oynar. Ek olarak, potansiyel olarak doğrudan bir

etki yoluyla, yumurtalık glukoneogenezini inhibe eder ve böylece yumurtalık androjen üretimini azaltır. Tiyazolidindionlar, insülinin karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokudaki etkisini iyileştirir ve hepatik glikoz çıkışı üzerinde yalnızca orta düzeyde bir etkiye sahiptir[83].

2.9. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar ve Uzun Dönem Risk Faktörleri

2.9.1. Obezite

Obezite, PCOS'tan etkilenen kadınların %30-70'inde görülür ve varlığı, sendromun hem klinik hem de laboratuvar bulgularını önemli ölçüde değiştirir. PCOS'ta obezitenin etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Abdominal obezite, insülin direnci ve hiperandrojenemiden oluşan bir kısır döngü olduğu açıktır.[102] Santral obezitesi olan premenopozal kadınlar, periferik obezitesi olanlara göre daha yüksek testosteron üretimi, SHBG düşmesi ve sonuç olarak yüksek seviyelerde 'serbest' testosterona sahiptirler [94]

Testosteronun faydalı etkilerinin fark edildiği erkeklerin aksine, hiperandrojeneminin kadınlarda visseral obeziteyi kötüleştirebileceğini öne süren çok sayıda kanıt vardır [103]. Obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi ve arteriyel hipertansiyon gibi PCOS ile ilişkili komorbidite riskini artırır. İskemik kalp hastalığı olan obez hastaların neredeyse %90'ında visseral yağ obezitesinin mevcut olduğunu gösterilmiştir. Obez olmayan deneklerde bile visseral yağ birikimi glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığı (KAH) olan obez olmayan deneklerin %40'ında visseral yağ artışı vardır.[105]

2.9.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, polikistik over sendromlu (PCOS) erişkinlerde yaygındır. Son veriler, PCOS'un erken evrelerinde insülin direncinin mevcut olduğunu gösterse de, PCOS'lu ergenlerde insülin direncinin prevalansı belirlenmemiştir.[19]

Overde steroidogenezinin uyarılması sırasında insülin ile sinerjik bir etkiye sahiptir. İnsülin direnci ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki hala net değildir. PCOS'ta hiperandrojenizm insülin direncine mi bağlıdır yoksa tersi mi? yayınlanan bir makalede, PCOS'daki hirsutizm düzeyinin insülinemi ve HOMA IR düzeyleriyle güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu, ancak dolaşımdaki androjen düzeyleriyle olmadığı gösterilmiştir.[95]

İnsülin direncinden kaynaklanan komplikasyonların çoğu vasküler komplikasyonların gelişimi ile ilgilidir. Mikrovasküler hastalık retinopati, nefropati ve periferik nöropati olarak kendini gösterir. Merkezi sinir sisteminde demans, inme, duygudurum bozukluğu ve yürüme

dengelesizliği meydana gelebilir. Kardiyak mikrovasküler hastalık, anjina, koroner arter spazmı ve kardiyomiyopati olarak kendini gösterebilir. Renal mikrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği ve diyalizin önemli bir nedenidir. Oftalmolojik küçük damar hastalığı, görme keskinliği kaybının önde gelen nedenidir. İnsülin direncine sekonder makrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığa neden olur.[96]

2.9.3. Beta Hücre Disfonksiyonu ve Tip 2 Diyabet

PCOS'lu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlarda insülin sekresyonu azalma eğilimindedir; PCOS'lu obez, insüline dirençli ergenler üzerinde yapılan bir araştırma, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olanların, normoglisemik hastalarla aynı derecede insülin direncine karşı bozulmuş β -hücre yanıtına sahip olduğunu bulmuştur. PCOS'lu kadınlar, insülin direnci ile insülin sekresyonu arasında, androjen üretimi ve SHBG seviyeleri üzerinde eşlik eden sonuçlarla birlikte, insülin direncinin sonucunda aşırı miktarda insülin sekresyonuna yol açtığı ilişki göstermiştir. İnsülin hipersekresyonu, PCOS hastalarının yaşadığı yoğun açlığı ve kısa sürede büyük miktarlarda kilo alma yeteneklerini açıklamaya da yardımcı olabilir.[97]

Genel olarak, PCOS'lu hastalarda, etnik kökene bakılmaksızın, yaş ve kilo olarak eşleştirilmiş kadınlara kıyasla tip 2 diabetes mellitus için 5 ila 10 kat daha fazla risk var gibi görünmektedir. Ek olarak, ailede diyabet öyküsü ve obezite varlığı, tip 2 diyabet gelişimi için önemli belirleyicilerdir[98]. Ayrıca, normal veya bozulmuş OGTT yanıtı olan PCOS hastalarının yaklaşık %10 ve %30'unda 2-3 yıllık takipte tip 2 diabetes mellitus gelişecek gibi görünmektedir, ancak bu verilerin doğrulanması gerekmektedir.[99] PCOS hastalarında tip 2 diyabet riski normalden 5-10 kat daha yüksekken, üreme çağındaki tip 2 diyabet hastalarında PCOS riski benzer şekilde artmış gibi görünmektedir. Genel olarak, oGTT'yi özgürce kullanan 1999 WHO kriteri, PCOS'ta IGT ve tip 2 diabetes mellitus teşhisinde tercih edilen yöntemdir.

HbA1c'nin mevcut klinik kullanımı esas olarak diyabette kronik glisemik kontrolü değerlendirmek için olsa da, bazı çalışmalar HbA1c'nin etkinliğini diyabet taraması için bir araç olarak değerlendirmiştir. [100] HbA1c düzeyi , kadınlarda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir [101] Amerikan Diyabet Derneği (ADA), glikolize hemoglobin A1c (A1C) seviyesini "diyabet" (\geq %6,5 A1C) veya "artmış diyabet riski" (A1C 5,7–6,4) için tanı kriterlerinin bir bileşeni olarak dahil etmiştir. ADA tavsiyeleriyle uyumlu olarak AE-PCOS Derneği, PCOS'lu kadınlarda diyabetin değerlendirilmesi için A1C kriterlerini de onaylamıştır.

2.9.4. Dislipidemi

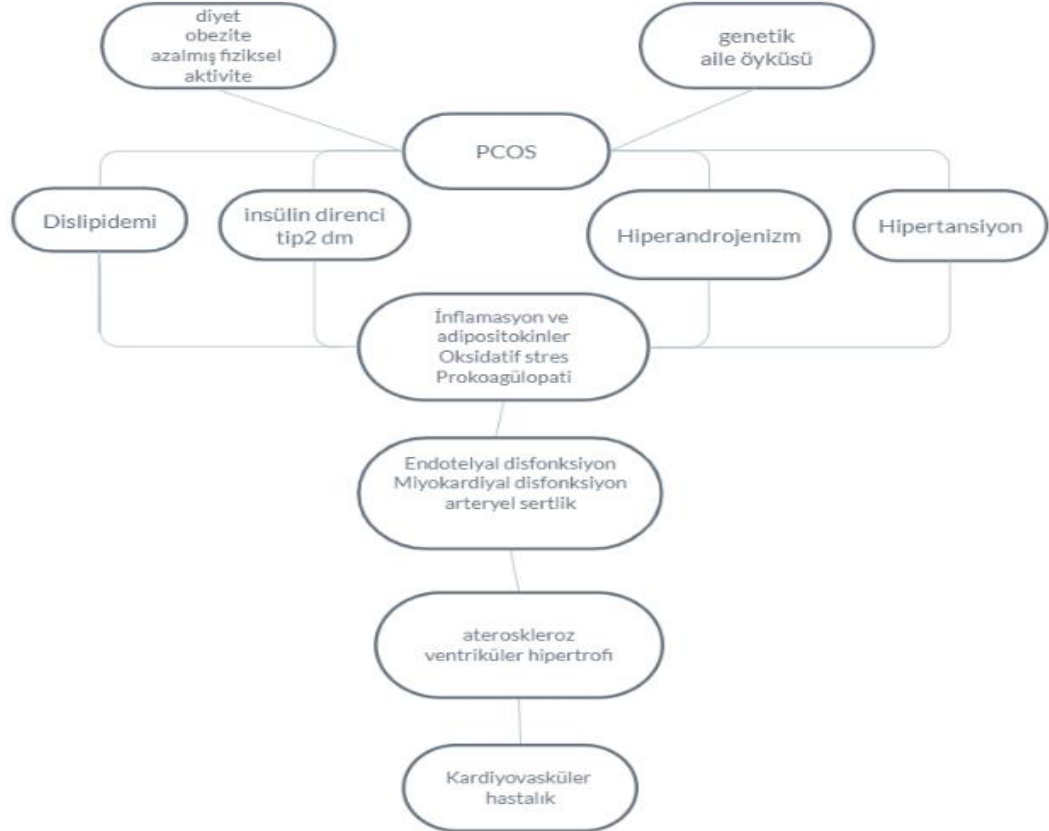
Dislipidemi, bildirilen lipit anormalliklerinin türleri ve kapsamı değişken olmasına rağmen, PCOS'ta yaygın bir metabolik anormalliktir.[102]Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzlarına göre, PCOS hastalarının yaklaşık %70'inde anormal serum lipit seviyeleri görülür.[103] Diyabetik ve hipertansif olmayan PCOS'lu kadınlarda, 20'li yaşların başında bile, yaşları normal kadınlarla karşılaştırıldığında, dolaşımdaki trigliserid düzeylerinin iki kat daha yüksek, HDL-kolesterol düzeylerinin yaklaşık %60 daha düşük ve daha da önemlisi, PCOS'lu kadınlarda HDL olmayan kolesterol seviyeleri, normal kadınlara kıyasla iki kat daha yüksektir.[103, 104] Daha önce de belirtildiği gibi PCOS'da görülen hiperandrojenizm, visseral vücut yağ dağılımı oluşumunu destekler. Visseral yerleşimli adipositlerin kan lipitleri üzerinde olumsuz etkisi vardır. Karın içi visseral yağ birikimi, obez olmayan PCOS hastalarında bile lipit metabolizması bozukluklarına katkıda bulunur[105].

2.9.5. Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalığın (KVH) patolojisi karmaşıktır; enflamasyon ve oksidatif stres dahil olmak üzere birden fazla biyolojik yol söz konusudur. Enflamasyonun ve oksidatif stresin biyolojik belirteçlerinin tanımlanması, hekime tedavilerin etkinliğini izlemeye ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir ayrıca KVH riski taşıyan hastalar için yeni farmakolojik araçların geliştirilmesini kolaylaştırır. Bununla birlikte, KVH patogenezinin karmaşıklığından dolayı, gelecekteki kardiyovasküler olayların mutlak riskini tahmin etmek için tek bir biyobelirteç mevcut değildir. Ayrıca, tüm biyobelirteçler eşit değildir; birçok biyobelirteç işlevi örtüşür, bazıları diğerlerinden daha iyi prognostik bilgi sunar ve bazıları da belirli kardiyovasküler olayların patogenezini belirlemek/tahmin etmek için daha uygundur. İnflamatuvar biyobelirteçler, sitokinler, proinflamatuvar sitokinler, antiinflamatuvar sitokinler ve kemokinler sınıfından birçok biyobelirtecin kardiyovasküler hastalık riskini belirleme ve prognozunu tahmin etmede etkinlikleri araştırılmış ve hala araştırılmaya devam edilmektedir[106].

Polikistik over sendromu, artan sayıda kardiyovasküler komorbidite ile ilişkili yaygın bir endokrinopatidir. İnsülin direnci ile PCOS arasındaki ilişki otuz yılı aşkın bir süre önce tanımlanmıştır. PCOS'lu kadınlarda ayrıca diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kanıtlanmış çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı artmıştır. Bu faktörler, kontrollere kıyasla PCOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonu riskinin artmasına, karotis arter intima media kalınlığının artmasına ve koroner arter kalsifikasyonuna katkıda bulunur[107].

PCOS ile ilişkili risk faktörleri için klinik hastalığın ortaya çıkmasından önceki ortak yol, daha sonra arteriyel ve ventriküler sertlik ve ateroskleroz gibi fiziksel ve morfolojik değişiklikleri indükleyen oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyondur. Yalnızca bugüne kadarki ilişkilendirme çalışmalarına dayanan kanıtlar, insülin direnci ve obezitenin erken ventriküler anormallikler, endotel disfonksiyonu, arter sertliği ve hem karotis hem de koroner aterosklerozun aracılığı olabileceğini göstermektedir. Mekanizmalar muhtemelen insülin direncinin sonuçlarıyla ilgilidir. Bunlar dislipoproteinemi, hipertansiyon, artmış oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon, değişmiş hemostaz ve disfibrinolizin yanı sıra miyokardiyal enerji ve kollajen döngüsündeki değişiklikleri içerir. Endotel disfonksiyonu sadece bozulmuş arteriyel vazodilatasyon değil, aynı zamanda artmış arteriyel sertlik, hipertansiyon, artmış hemostaz ve disfibrinolizis ve artmış vasküler oksidatif stres anlamına gelir[108] Bununla birlikte, Şekil 4'de gösterilen hipotezi doğrulamak için ileriye dönük klinik son nokta çalışmaları gereklidir. PCOS'lu kadınlarda bu kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına rağmen, şu anda PCOS'lu kadınlarda kardiyovasküler olayların gerçek prevalansını belgeleyen yeterli prospektif sonuç verileri bulunmamaktadır[108].



Şekil 3. PCOS'ta kardiyovasküler hastalık gelişimine etkili olabilecek mekanizmalar

2.9.6. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005) aşağıda belirtilmiştir.

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci ile

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 , diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite(VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

PCOS'ta metabolik sendrom prevalansı yaklaşık %43-47'dir ve bu, genel popülasyondaki kadınlara göre 2 kat daha fazladır. Yüksek vücut kitle indeksi ve düşük serum HDL kolesterol, PCOS'ta metabolik sendromun en sık görülen bileşenleridir. Metabolik sendrom ve PCOS arasındaki patojenik bağlantı büyük olasılıkla insülin direncidir. Bu nedenle, PCOS'ta metabolik sendromun varlığı, metabolik sendromun olmadığı PCOS'a kıyasla daha yüksek derecede insülin direncine işaret eder. Obezite, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı ve vasküler anormallikler, PCOS'ta yaygın olarak görülen metabolik anormalliklerdir. PCOS'lu tüm obez ve fazla kilolu kadınlar metabolik sendrom açısından taranmalı ve sendrom bulunmadığında tarama 2 veya 3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tedavi, yaşam tarzı müdahalesinden oluşur. Farmakolojik tedaviler, yalnızca yaşam tarzı kardiyovasküler risk faktörlerini normalleştirmede başarısız olduğunda kullanılmalıdır[109, 110].

2.9.7. Kanser

PCOS ve endometrial kanser arasındaki ilişkiler üzerine 11 bireysel çalışma ve 3 meta-analiz, yumurtalık kanseri için 8 çalışma ve 1 meta-analiz ve meme kanseri için 10 çalışma ve 1 meta-analiz incelenmiş, çok sayıda çalışma, PCOS'lu kadınların endometriyal kanser için daha yüksek risk altında olduğunu bildirmiş; ancak birçoğu, endometriyal kanser için güçlü ve iyi bilinen bir risk faktörü olan vücut kitle indeksini (VKİ) hesaba katmamıştır[111].

2.10. YKL-40

Kardiyovasküler hastalığa yol açan aterosklerotik süreçteki en erken olay olan endotelyal disfonksiyondur. Endotelyal disfonksiyonda görülen vasküler enflamasyonun oluşmasında çeşitli enflamatuvar sitokinler görev alır. Bu sitokinlerden biri olan YKL-40, endotel hasarına bir yanıt olarak kemotaksis, hücre bağlanması ve göçü, yeniden yapılanma ve doku yeniden şekillenmesini teşvik ederek endotel disfonksiyonunda yer alan bir inflamatuvar glikoproteindir. En yüksek YKL-40 ekspresyonu aterosklerozun erken fazında bulunur, bu da YKL-40'ın aterosklerozun erken evrelerini öngören bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını düşündürür. [112, 113] YKL-40, filogenetik olarak yüksek düzeyde korunmuş bir kitin, heparin ve kollajen bağlayıcı proteindir ve omurgalılarda ve omurgasızlarda homologları vardır ve memeli kitinaz benzeri proteinlerin bir üyesidir. YKL-40, inflamasyon, vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler), kanser hücreleri ve artritlik kondrositler ile farklı dokularda aktif makrofajlar ve nötrofiller tarafından salgılanır[114].

Son birkaç yılda, çeşitli klinik çalışmalar, çeşitli kardiyovasküler durumlarda YKL-40 düzeylerinin yükseldiğini ve YKL-40 ile mortalite arasında bir ilişki tanımladığını açıkladı. Çalışmalar, yüksek YKL-40 düzeylerinin bağımsız olarak KAH varlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir [114] Hatta bir çalışma, koroner anjiyografi ile değerlendirildiği üzere stenozlu damarların sayısı ile tanımlanan KAH'nin boyutuyla birlikte YKL-40 düzeylerinin arttığını bulmuştur. Bu bulgular, plazma YKL-40 düzeylerinin hastalık progresyonunun yanı sıra hastalık mevcudiyetinin kantitatif bir göstergesi olabileceğini göstermektedir[115] Obez insülin direnci olan bireylerde de yüksek YKL-40 seviyeleri gösterilmiştir [116] YKL-40'ın diyabet, ateroskleroz, subklinik ve aşikar KVH'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak arttığının gösterilmesi nedeniyle YKL-40'a olan ilgi artmaktadır[117].

2.11. Endocan

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozda erken bir değişiklik olarak kabul edilir. Endotel hücrelerine özgü molekül-1 olarak da bilinen endocan, esas olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan çözünen bir proteoglikandır. IL-1 β ve TNF- α gibi enflamatuar faktörler, endocan ekspresyonunu arttırabilir ve ardından lökosit göçünü ve inflammatuar yanıtı desteklemede önemli bir rol oynayan ICAM-1 ve VCAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkileyebilir. Artmış endocan plazma seviyeleri, endotel aktivasyonunu ve disfonksiyonunu yansıtabilir ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olabilecek potansiyel bir immüno-inflamatuar belirteç olarak kabul edilir[118].

Endocan, kardiyovasküler risk sınıflandırması ve kardiyovasküler hastalık progresyonunun izlenmesi için umut verici bir biyobelirteç gibi görünmektedir [119]. Tianming Zhao ve arkadaşlarının, kardiyovasküler hastalık ile serum endocan düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdikleri ve 1839 hasta ve 1258 kontrolün yer aldığı 15 orijinal çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde; hipertansiyon, ve koroner arter hastalığı olan hastalarda serum endocan düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir[120].

Daha önceki bir çalışmada, ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda endocan düzeylerinin, koroner arterleri normal olan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek olduğu bulunmuştur. Yazarlar ayrıca endocan düzeylerinin hastane içi mortalite ve koroner şiddet indeksi ile ilişkili olduğunu da bildirmişlerdir[121]. Qiu ve arkadaşları akut miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında endocan düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişler ancak çalışmalarında endocan düzeylerinin akut miyokart enfarktüsünün şiddeti ile korele olmadığını bildirmişlerdir [122]. Wang ve arkadaşları hipertansiyon hastalarında dolaşımdaki endocan düzeylerinin koroner arter hastalığının ciddiyeti ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir [119]. Başka bir çalışmada Balta ve ark. yeni tanı alan hipertansiyon hastalarında kontrollere göre endocan düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir[123].

Merve Biçer ve arkadaşları, PCOS'lu 80 kadın ve PCOS'suz yaş ve VKİ uyumlu 80 kontrolün dahil edildiği çalışmasında; kontrollerle karşılaştırıldığında PCOS'lu kadınlarda dolaşımdaki endocan düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptamıştır[124].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümüne gelen 18-45 yaş arası 44 polikistik over sendromu tanısı alan kadın hasta ve endokrinoloji polikliniğine başvuran 40 kontrol grubu (sağlıklı gönüllü) dahil edildi.

Çalışmamıza, Endokrinoloji polikliniğinde polikistik over sendromu tanısı alan hastalardan ve takipte olan hastalardan tedaviye başlamadan önce ve kontrol grubundan (sağlıklı gönüllüler) rutin kontroller sırasında bakılan biyokimyasal tetkiklerinin yanında YKL-40 ve endocan düzeyleri için, biyokimya tüplerine yaklaşık 5 ml venöz kan alındı, alınan numune düz ve içinde koruyucu içeren plastik tüpler içerisine konuldu ve 5°C’de 4000 rpm’de 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplerine alınarak çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı.

Endokrin polikliniğinde ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı değerlendirildi. Diyet polikliniğinde boy kilo ölçümü yapıldı ölçümlere göre VKİ hesaplandı ve hastanın vücut yağ oranını belirlemek için TANİTA ölçüm cihazı ile ölçüm yapıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun glukoz, insülin, lipid parametleri ,crp (c reaktif protein) düzeyleri dosyalarından alındı. Serum endocan ve YKL-40 düzeyleri, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’ nda Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel hesaplamalar SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler dağılım normal ise ortalama \pm standart sapma, dağılım normal değilse ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent samples t test); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Farklılıklar için, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; (n:44)

-Endokrin ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran 18-45 yaş arası PCOS tanısı almış olan hastalar

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri (n:40)

-18-45 yaş arası gebe olmayan, PCOS ve başka ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

Tüm katılımcıların tıbbi öyküleri ve fizik muayeneleri standardize edilmiş bir form kullanılarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaşı, boy, vücut ağırlığı (VA), bel ve kalça çevreleri, kan basıncı ölçümleri, açlık kan şekeri ölçülmüş ayrıca rutin biyokimyasal testler olan serum kreatinin, insulin, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, TG, FSH, LH, TT, DHEAS, CRP değerleri hasta dosyalarından alınmıştır. Bu değerler üzerinden VKİ, HOMA-IR hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar aşağıdaki formüller kullanılarak yapılmıştır.

VKİ: Vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²)

HOMA-IR: [Açlık kan şekeri (mg/dl) X Açlık insulin (µIU/ml)] / 405

Karotid Arter İMK (CIMT) ölçümleri

CIMT ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Ölçümler sağ ve sol karotis arterlerde, ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde, 1 cm'lik bir segment belirlenerek Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı. CIMT ölçümü ultrasonografi cihazının uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama karotis İMK değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Ölçüm Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler dağılım normal ise ortalama ± standart sapma, dağılım normal değilse ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent samples t test); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Farklılıklar için, p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

YKL-40 ölçümü

Serum örnekleri, BT LAB marka E2063Hu katalog nolu Human Chitinase-3-like Protein 1 (YKL-40) kiti kullanılarak ELISA kit prosedürüne göre analiz edildi ve sonuçlar ng/mL olarak verildi.

Kit içeriği

-Antikor kaplı 96 kuyucuklu mikroparka

-Standart (400 ng/mL)

-Standart Dilüenti

-Streptavidin-HRP konjugat reaktifi

-Biotin-CHI3L1 antikoruna

-TMB Substrat

-Kromojen solüsyon A

-Kromojen solüsyon B

-Stop Solüsyonu

-Yıkama solüsyonu

Çalışma:

1- Standart kuyucuklarına 50 µL standart, 50 µL streptavidin-HRP-konjugat solüsyonu; test kuyucuklarına 40 µL serum örneği, 10 µL biotin-total Tau antikoruna ve 50 µL streptavidin-HRP-konjugat solüsyonu pipetlendi.

2-Mikropark 1 saat 37°C’de inkübe edildi.

3-Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 5 kez yıkandı.

4-Her bir kuyucuğa 50 µL kromojen solüsyon A ve 50 µL kromojen solüsyon B pipetlendi.

5-Mikropark, 37°C’de 10 dakika ışığa maruziyetten korunarak inkübe edildi.

6-Her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek renk oluşumu durduruldu.

7- 15 dakika içinde, mikropark okuyucu ile 450 nm’de absorbanslar okundu.

8- Standart absorbansları kullanılarak çizilen standart eğriden yararlanılarak örneklerin serum YKL-40 konsantrasyonları belirlendi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

Endocan Ölçümü

Serum örnekleri, 1 adet Sunred marka 201-12-1978 katalog nolu Human Ecsml(endocan) kiti kullanılarak ELISA kit prosedürüne göre analiz edildi ve sonuçlar ng/mL olarak verildi.

Kit içeriği

-Antikor kaplı 96 kuyucuklu mikrolaka

-Standart (2400 ng/mL)

-Standart Dilüenti

-Streptavidin-HRP konjugat reaktifi

-Biotin-Ecsm-1 antikoru

-TMB Substrat

-Kromojen solüsyon A

-Kromojen solüsyon B

-Stop Solüsyonu

-Yıkama solüsyonu

Çalışma:

1-Standart kuyucuklarına 50 µL standart, 50 µL streptavidin-HRP-konjugat solüsyonu; test kuyucuklarına 40 µL serum örneği, 10 µL biotin-total Tau antikoru ve 50 µL streptavidin-HRP-konjugat solüsyonu pipetlendi.

2-Mikrolak 1 saat 37°C'de inkübe edildi.

3-Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 5 kez yıkandı.

4-Her bir kuyucuğa 50 µL kromojen solüsyon A ve 50 µL kromojen solüsyon B pipetlendi.

5-Mikrolak, 37°C'de 10 dakika ışığa maruziyetten korunarak inkübe edildi.

6-Her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek renk oluşumu durduruldu.

7- 15 dakika içinde, mikrolak okuyucu ile 450 nm'de absorbanslar okundu.

8- Standart absorbansları kullanılarak çizilen standart eğriden yararlanılarak örneklerin serum endocan konsantrasyonları belirlendi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

4.BULGULAR

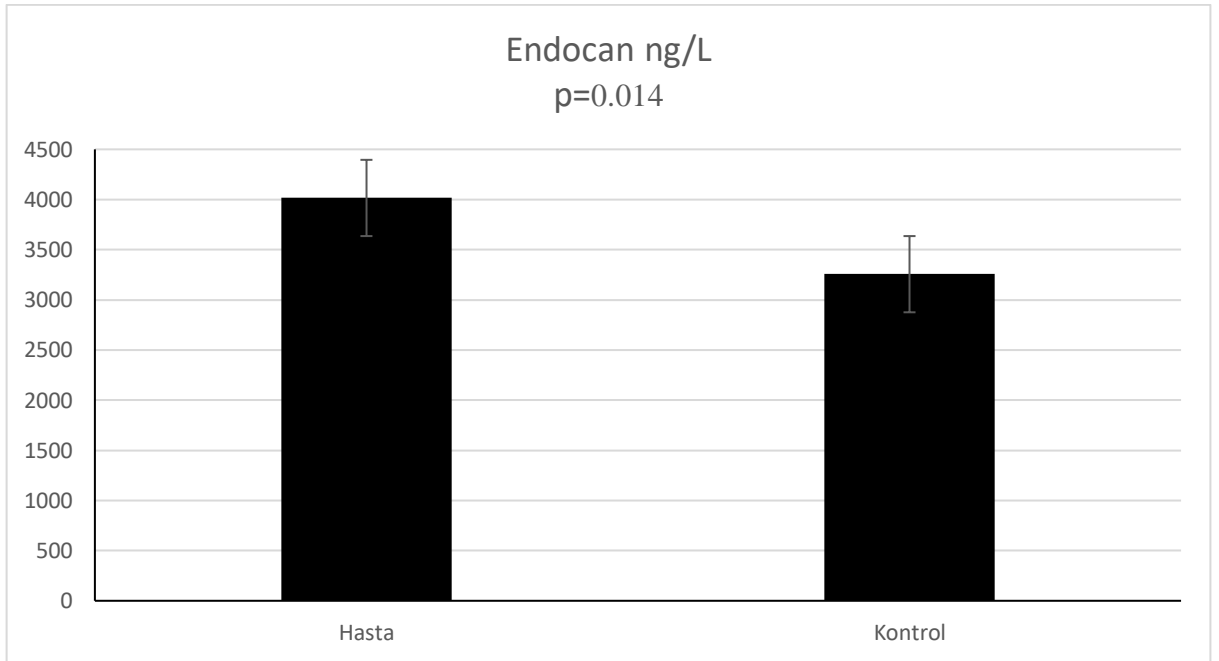
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümüne gelen ve polikistik over sendromu tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya 18-45 yaş arası 44 polikistik over sendromu tanısı alan kadın hasta ve endokrinoloji polikliniğine başvuran 40 sağlıklı kontrol dahil edildi.

İki grup arasındaki demografik veriler karşılaştırmalı olarak Tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 5. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

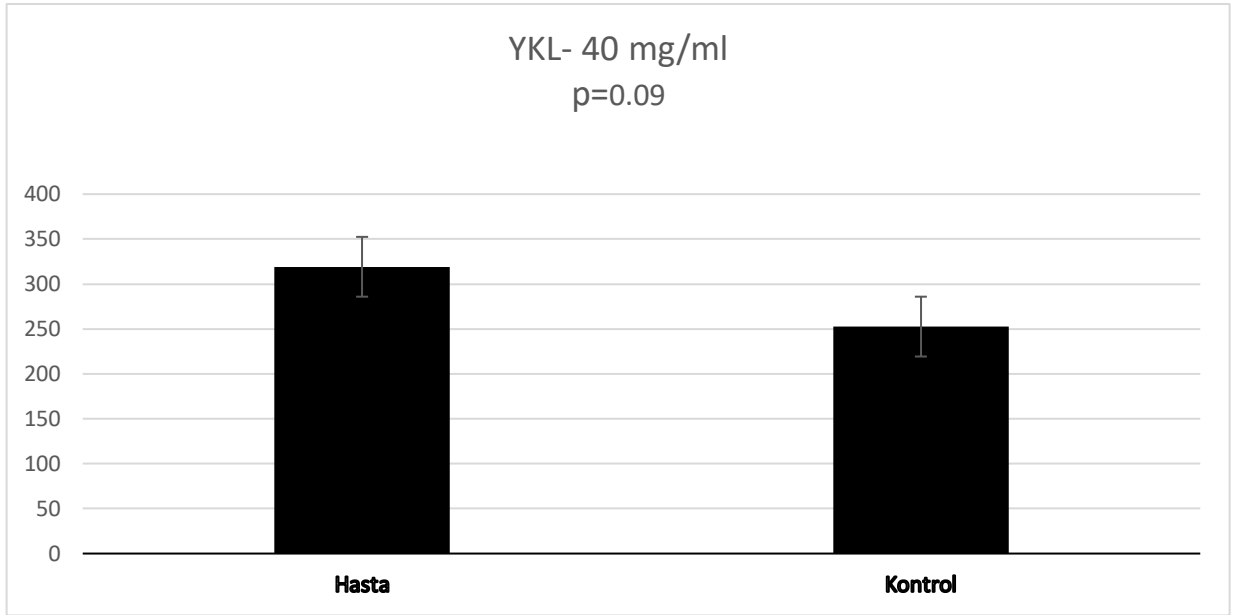
	Hasta Grubu n=44	Kontrol Grubu n=40	
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	P değeri
Endocan, ng/L	4015.40±1503.04	3255.56±1238.90	0.014*
YKL-40, ng/ml	319.15±187.37	252.58±165.74	0.09
HOMA-IR	6.54±13.77	1.46±0.59	0.024*
Yaş	22.80±3.90	24.42±3.42	0.046
Boy, cm	162.30±6.85	164.53±5.17	0.099
Kilo, kg	70.53±18.28	59.71±10.00	0.001*
VKi, kg/m ²	26.78±6.38	22.05±3.56	0.001*
Bel Çevresi, cm	82.14±16.19	70.53±8.83	0.001*
Kalça Çevresi,cm	103.5±12.4	94.72±8.30	0.001*
Tanita, %	30.68±8.29	25.06±7.06	0.001*
Tanita Trunkal, %	27.10±6.26	21.34±8.21	0.001*
SKB, mmHg	120.14±13.13	117.82±10.88	0.388
DKB, mmHg	73.07±11.97	72.95±6.83	0.956
CIMT, mm	0.50±0.08	0.21±0.20	0.001*
Glukoz, mg/dl	87.61±8.17	85.11±8.67	0.179
İnsülin, mU/L	15.18±9.21	6.97±2.74	0.001*
HBA1C, %	5.29±3.16	5.14±0.29	0.031*
CRP, mg/l	3.37±4.22	1.21±1.46	0.03*
T.Kolesterol mg/dl	159.88±31.26	157.04±26.60	0.657
HDL, mg/dl	55.13±14.63	60.60±11.65	0.063
LDL, mg/dl	85.41±20.08	87.12±40.30	0.818

Trigliserid, mg/dl	96.17±43.73	69.14±24.65	0.001*
Kreatinin, mg/dl	0.72±0.11	0.70±0.09	0.361
GFR, ml/dk	109.46±19.62	110.53±18.44	0.796
ALB	43.91±13.06	45.70±7.38	0.447
TSH, mU/L	2.33±1.40	1.71±0.78	0.017*
FT4, ng/dL	1.16±0.21	1.24±0.20	0.086
FSH, U/L	5.32±1.90	5.64±1.41	0.374
LH, IU/L	7.49±3.94	5.88±2.32	0.027*
E2, pg/mL	47.04±35.99	45.10±35.78	0.806
PROG, ug/L	0.56±1.25	0.33±0.17	0.053
T.TESTEST., ng/dL	51.02±20.60	33.84±32.81	0.446
DHEAS, ug/dL	416.77±143.27	246.23±90.72	0.001*



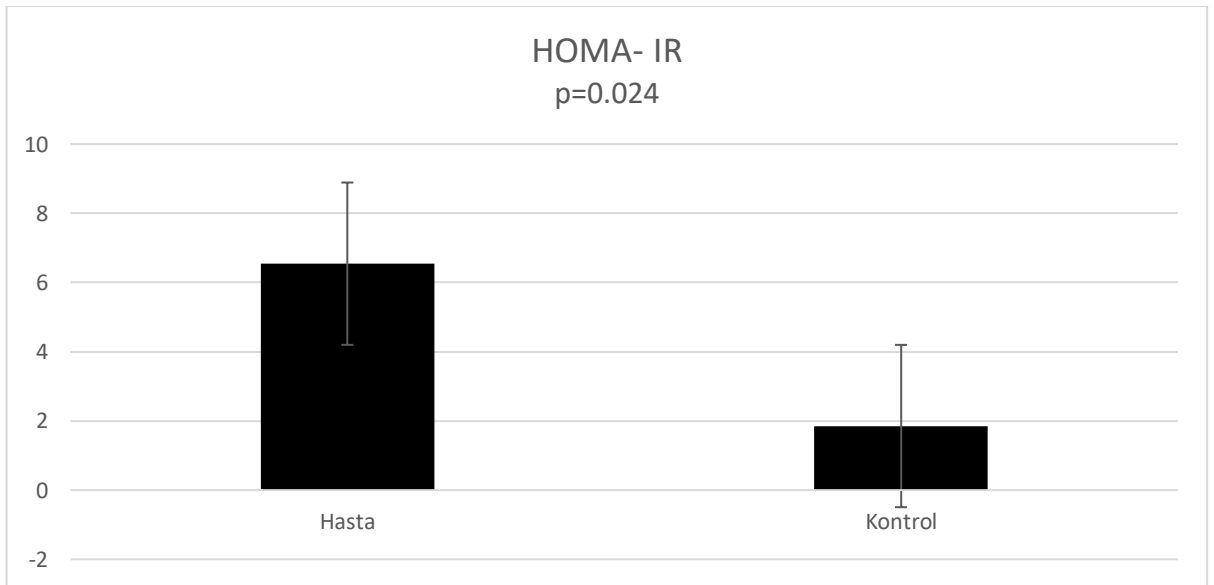
Şekil 4. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde ENDOCAN düzeylerinin karşılaştırılması

Serum endocan düzeyi PCOS grubunda ortalama 4015.40±1503.04, kontrol grubunda ortalama 3255.56±1238.90 olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında PCOS ile kontrol grubu arasında endocan düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (P=0.014). PCOS grubunda endocan düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır.



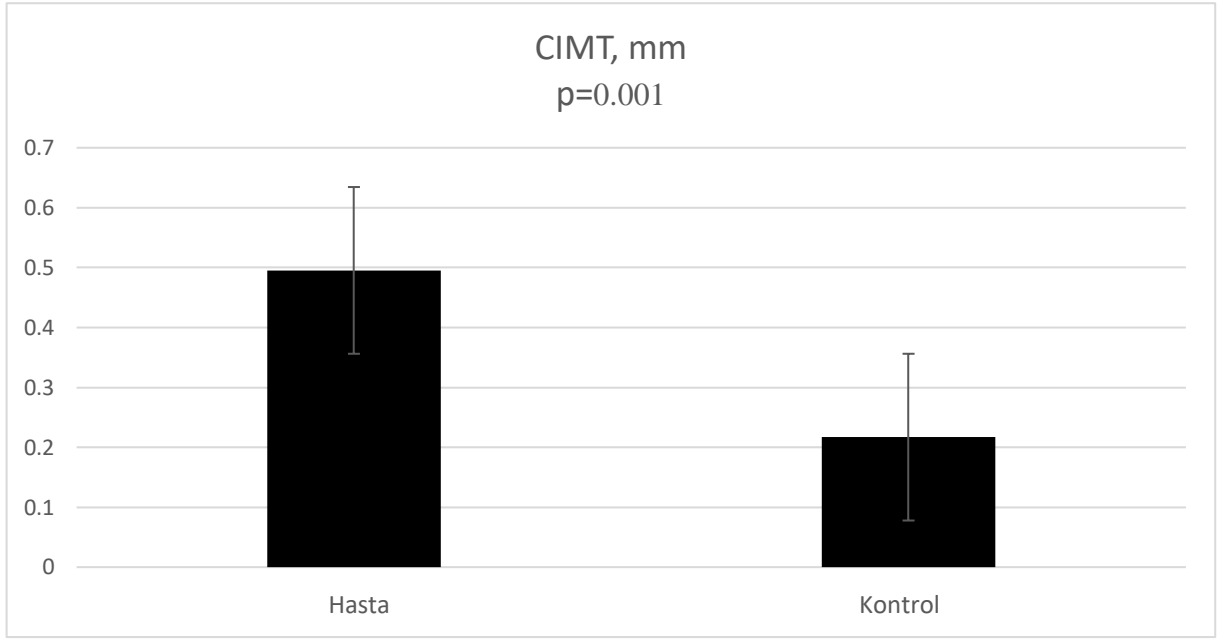
Şekil 5. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması

YKL-40 düzeyi kontrol grubunda ortalama 252.58 ± 165.74 olarak saptandı. PCOS grubunda ise 319.15 ± 187.37 ortalama ile YKL-40 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0.09$).



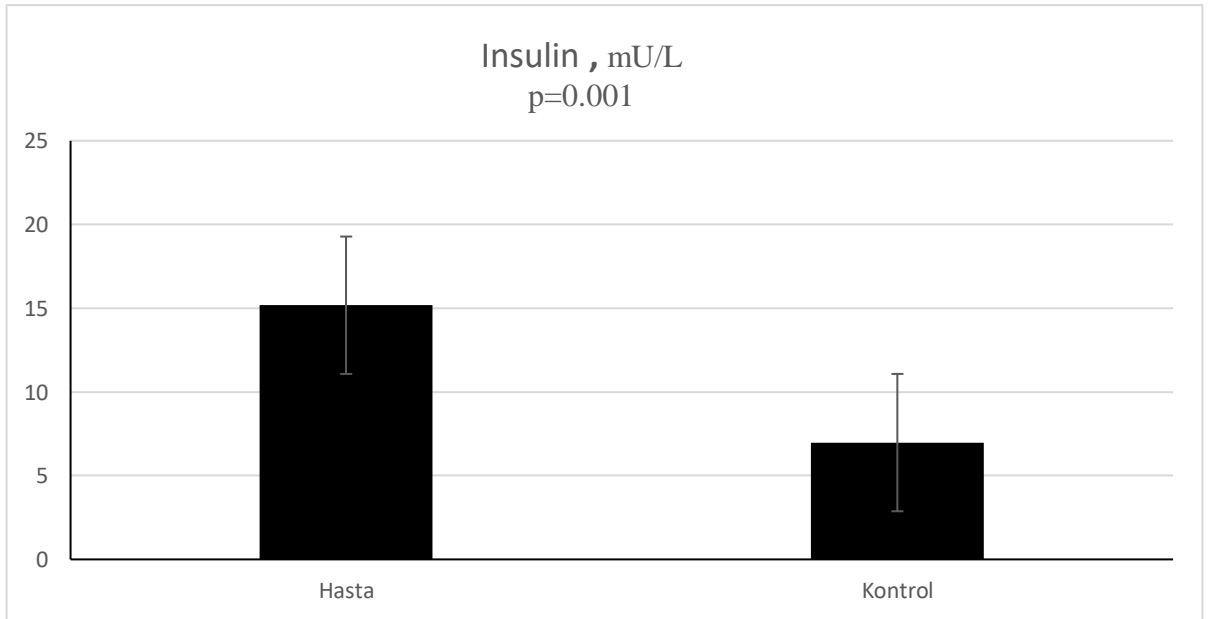
Şekil 6. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması

HOMA-IR skoru PCOS grubunda ortalama 6.54 ± 13.77 ve kontrol grubunda ortalama 1.46 ± 0.59 olarak saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında PCOS ile kontrol grubu arasında HOMA-IR skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($P=0.024$). PCOS grubunda HOMA-IR skoru anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.



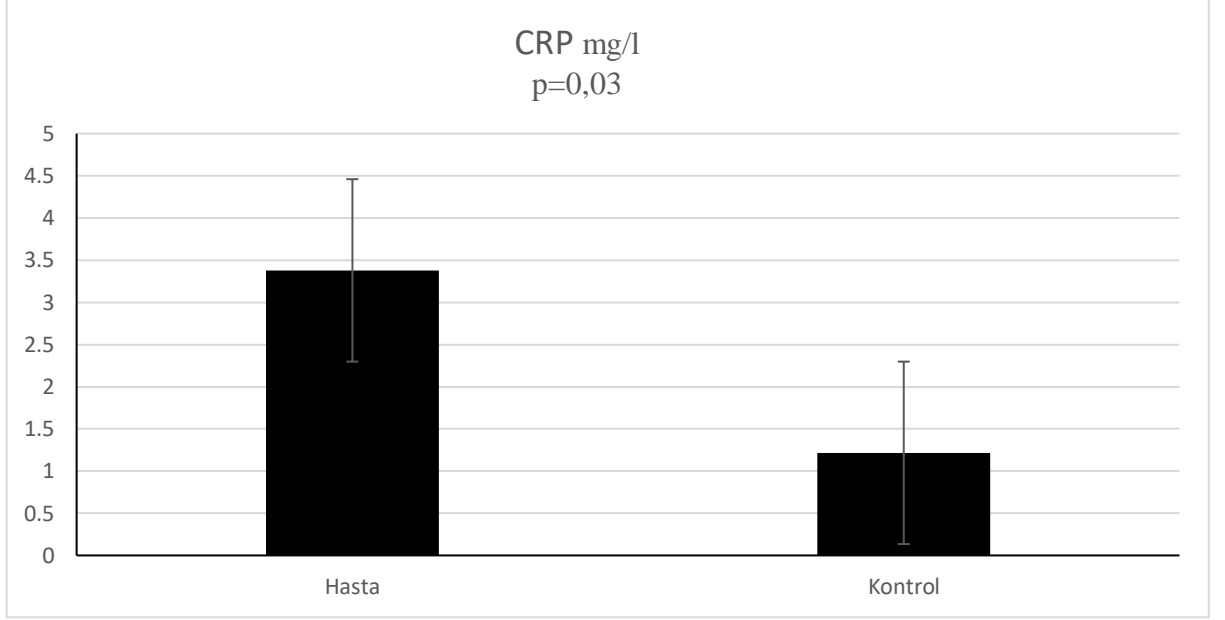
Şekil 7. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde CIMT karşılaştırılması

CIMT, PCOS grubunda 0.50 ± 0.08 ; kontrol grubunda 0.21 ± 0.20 olarak saptandı. PCOS grubundaki bireylerde, CIMT istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundaki bireylere göre yüksek saptanmıştır ($p=0.001$).



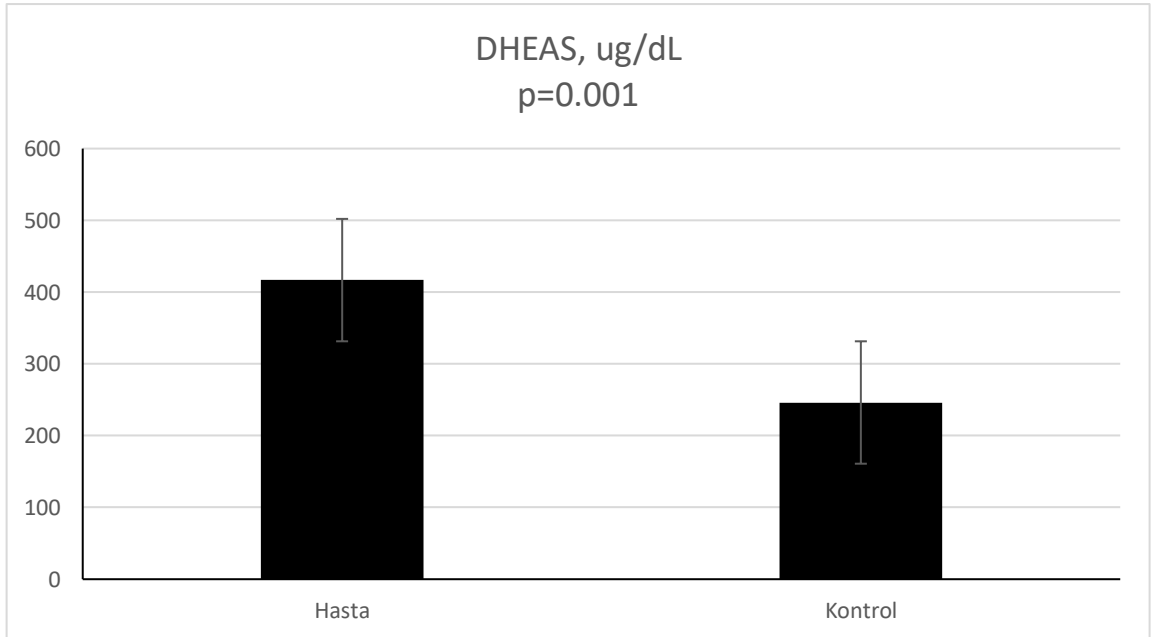
Şekil 8. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde insulin karşılaştırılması

İnsülin, PCOS grubunda ortalama 15.18 ± 9.21 ; kontrol grubunda ortalama 6.97 ± 2.74 olarak saptandı. PCOS grubundaki bireylerde, insülin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundaki bireylere göre yüksek saptanmıştır ($p=0.001$).



Şekil 9. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde crp karşılaştırılması

CRP, PCOS grubunda ortalama 3.37 ± 4.22 ; kontrol grubunda ortalama 1.21 ± 1.46 olarak saptandı. PCOS grubundaki bireylerde, crp istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundaki bireylere göre yüksek saptanmıştır ($p=0.03$).



Şekil 10. PCOS ve kontrol grubundaki bireylerde DHEAS karşılaştırılması

DHEAS, PCOS grubunda ortalama 416.77 ± 143.27 ; kontrol grubunda ortalama 246.23 ± 90.72 olarak saptandı. PCOS grubundaki bireylerde, DHEAS istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundaki bireylere göre yüksek saptanmıştır ($p=0.001$).

Lipid düzeylerinden total kolesterol PCOS grubunda ortalama 159.88 ± 31.26 , kontrol grubunda ortalama 157.04 ± 26.60 olarak bulunmuş ve her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.657$)

HDL, PCOS grubunda ortalama 55.13 ± 14.63 , kontrol grubunda ortalama 60.60 ± 11.65 olarak bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0.063$)

LDL, PCOS grubunda ortalama 85.41 ± 20.08 , kontrol grubunda ortalama 87.12 ± 40.30 olarak bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.818$)

Trigliserid, PCOS grubunda ortalama 96.17 ± 43.73 , kontrol grubunda ortalama 69.14 ± 24.65 olarak bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.001$) Trigliserid PCOS grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Total testesteron, PCOS grubunda ortalama 51.02 ± 20.60 , kontrol grubunda ortalama 33.84 ± 32.81 olarak saptanmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.446$).

Korelasyon Analizi

Ykl-40 ve endocan ile HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testesteron, DHEAS ve lipid profili (trigliserid, HDL, LDL, kolesterol) ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı korelasyon analizleri ile değerlendirildi.

Her iki grupta yapılan Pearson korelasyon testlerine göre,

Korelasyon analizine göre endocan ile HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testesteron, DHEAS ve lipid profili (trigliserid, HDL, LDL, kolesterol) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Korelasyon analizine göre ykl-40 ile HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testesteron, dheas ve lipid profili (trigliserid, HDL, LDL, kolesterol) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

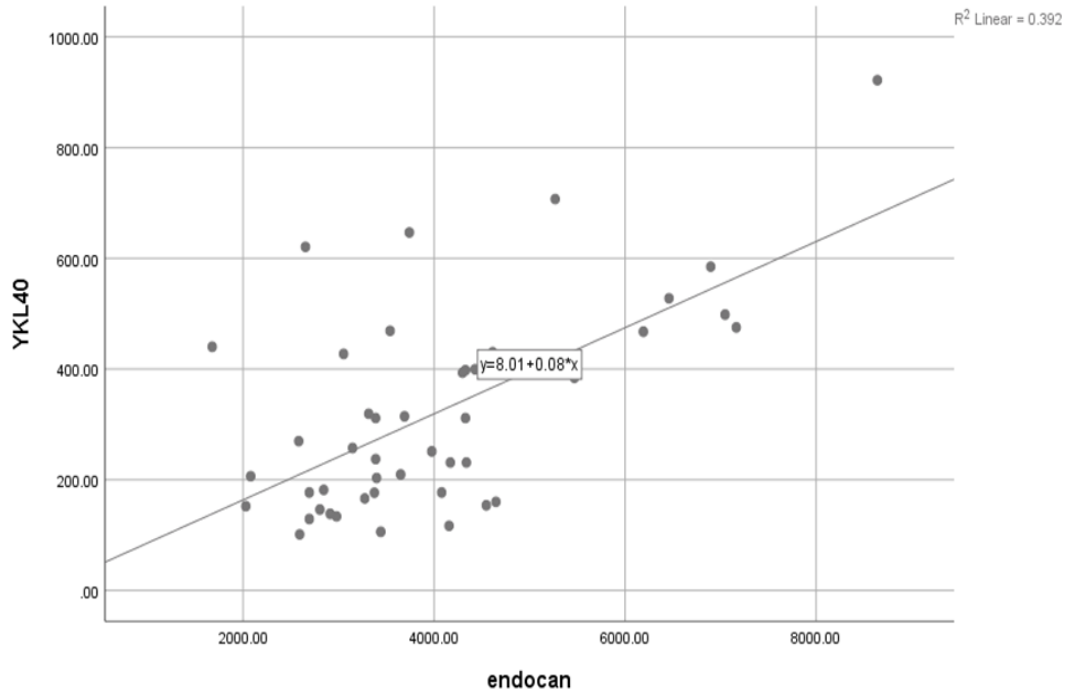
Ayrıca hem PCOS hasta grubunda hem de kontrol grubunda YKL- 40 ile Endocan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

PCOS grubunda yapılan Pearson korelasyon testlerine göre ise;

HOMA-IR ile VKİ arasındaki ilişki $r = .399$ korelasyon değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$).

HOMA ile İnsülin arasındaki ilişki $r = .460$ korelasyon değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

VKİ ile İnsülin arasındaki ilişki $r = .761$ korelasyon değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 11. YKL-40 ile endocan arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi

5.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, dünya çapında yaklaşık 15 kadından birini etkileyen heterojen bir endokrin bozukluktur[1]. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ovulasyon anormallikleri ve ultrason görüntülerinde büyümüş ve/veya polikistik overlerin varlığı (çevresel yerleşimli 12 veya daha fazla kist ve/veya over hacmi >10 ml) ile karakterizedir [2]. Polikistik over sendromu, özellikle hiperandrojenizm fenotipi, obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı ve prediyabet veya tip 2 diyabet gibi çeşitli kardiyometabolik anormallikler ile ilişkilidir[3].

Daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla ortaya çıkan klinik bulgular ve laboratuvarlarda elde edilen endokrinolojik sonuçlar dikkate alındığında PCOS'un görülme sıklığı %3 ile %5 olarak bildirilmiş ancak daha sonra ultrasonografinin uygulamaya girmesi ile overlerin polikistik görünümünü önemli bir tanı kriteri olarak kabul eden bazı çalışmalarda ise sıklığın %25'lere vardığı bildirilmiştir[4]

PCOS semptom ve bulguları kadınların tüm fertil dönemi boyunca; adolesan dönemden postmenapozal döneme kadar görülebilir. Belirti ve semptomlar üreme çağındaki kadınlarda en belirgin olmasına rağmen, bozukluk aynı zamanda ergenlik öncesi ve menopoz sonrası dönemde de risk ve semptomlar taşır. Çocuklarda prematür pubarş, ergenlerde erken androjenizasyon belirtileri (örneğin akne ve hirsutizm) ve adet düzensizliği görülebilir. PCOS'lu postmenapozal kadınlar, hiperandrojenik semptomlar menopoz sırasında düzelse de, metabolik ve kardiyovasküler komorbiditeler için artmış risk taşırlar.[125]

PCOS'lu kadınlarda insülin direnci, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kanıtlanmış çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı artmıştır. Bu faktörler, kontrollere kıyasla PCOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonu riskinin artmasına, karotis arter intima media kalınlığının artmasına ve koroner arter kalsifikasyonuna katkıda bulunur. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riskini de artıran bir risk faktörüdür. PCOS'lu kadınların, benzer yaş kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek metabolik sendrom prevalansına sahip oldukları da gösterilmiştir[107]

PCOS ile ilişkili risk faktörleri için klinik hastalığın ortaya çıkmasından önceki ortak yol, daha sonra arteriyel ve ventriküler sertlik ve ateroskleroz gibi fiziksel ve morfolojik değişiklikleri indükleyen oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyondur. Endotel disfonksiyonu sadece bozulmuş arteriyel vazodilatasyon demek değil, aynı zamanda artmış

arteriyel sertlik, hipertansiyon, artmış hemostaz, disfibrinolizis ve artmış vasküler oksidatif stres anlamına gelir.[108], Endotelyal disfonksiyonda görülen vasküler enflamasyonun oluşmasında çeşitli enflamatuvar sitokinler görev alır. Bu sitokinlerden biri olan YKL-40, endotel hasarına bir yanıt olarak kemotaksisi, hücre bağlanması ve göçünü, yeniden yapılanma ve doku yeniden şekillenmesini teşvik ederek endotel disfonksiyonunda yer alan inflamatuvar glikoproteindir. En yüksek YKL-40 ekspresyonu aterosklerozun erken fazında bulunur, bu da YKL-40'ın aterosklerozun erken evrelerini öngören bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını düşündürür.[112, 113].

Endotel hücresine özgü molekül-1 olarak da bilinen endocan, esas olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan çözünen bir proteoglikandır. IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar faktörler, endocan ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyebilir ve ardından lökosit göçünü ve inflamatuvar yanıtı desteklemede önemli bir rol oynayan ICAM-1 ve VCAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkileyebilir. Artmış endocan plazma seviyeleri, endotel aktivasyonunu ve disfonksiyonunu gösterebilir ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olabilecek potansiyel bir immüno-inflamatuvar belirteç olarak kabul edilir.[118]

Çalışmamızda PCOS'lu kadınlarda insülin direnci, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kanıtlanmış çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin belirteçleri ve öngörücüleri olan HOMA-IR skoru, VKİ, HBA1C düzeyi, insülin düzeyi, crp, CIMT ölçümleri, kan lipid profili ve kardiyovasküler risk belirteci olarak çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış belirteçler olan endocan ve YKL-40'ın polikistik over sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artıp artmadığı değerlendirildi. Ykl-40 ve endocan ile HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testosteron, DHEAS ve lipid profili (trigliserid, HDL, LDL, kolesterol) ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Çalışmamızın katılımcılarının yaş ortalaması hasta grubunda 22.80 \pm 3.90, kontrol grubunda ise 24.42 \pm 3.42 idi.

Literatüre baktığımızda; Saip Toprak ve arkadaşlarının 2001 yılında obez olmayan PCOS'lu 12 hasta ile yaş ve kiloları eşleştirilmiş 10 sağlıklı kontrolde yaptığı öglisemik hiperinsülinemik klemp çalışmasında obez olmayan PCOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede insülin direnci olduğu gösterilmiştir.[126]

R. Jeffrey Chang ve arkadaşlarının, 10 obez PCOS hastası ve 10 obez olmayan PCOS hastasının dahil edildiği çalışmasında; PCOS'da, obezite ile açıkça ilişkili olmayan önemli derecede insülin direncinin var olduğunu göstermiştir.[127]

Miro Simun Alebić ve arkadaşlarının Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı konmuş İnsan Üreme Bölümüne başvuran ardışık 250 kadının dahil edildiği çalışmada PCOS'lu kadınların PCOS'lu olmayan kadınlardan (kontroller) daha yüksek HOMA-IR skoruna sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, PCOS ve kontroller arasında açlık glikoz konsantrasyonunda hiçbir fark bulunmamış, bu durum açlık glikozunun PCOS'lu kadınlarda hassas bir IR göstergesi olarak işlev göremediğine dair önceki bulguları desteklemiştir. Yine bu çalışmadaki kontrollere göre daha yüksek HOMA-IR skoru olan PCOS'lu kadınların VKİ daha yüksek bulunmuş, daha önce obezite/visseral adipozite ile IR prevalansı ve derecesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir.[128]

Richard S. Legro ve arkadaşlarının 1998 de yayınladığı çalışmada 40 PCOS ve 15 kontrol grubu olmak üzere 55 kadını incelemiş hasta ve kontrol grubunda açlık glikoz seviyeleri farklı olmamakla birlikte PCOS'lu kadınların açlık insülin seviyeleri kontrol kadınlarına göre anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuş ve insülin direncinin saptanmasında yardımcı bir yöntem olan glikoz/insülin oranı da PCOS'lu kadınlarda daha yüksek olarak saptanmıştır. [129]

Bizim çalışmamızda da PCOS grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda insülin direncinin bir göstergesi kabul edilen HOMA-IR skoru [130] ve insülin düzeyi PCOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(PCOS:15.18±9.21, kontrol:6.97±2.74, p=0.001) Ayrıca korelasyon analizinde HOMA-IR ile insülin arasındaki ilişki $r = .460$ korelasyon değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Bulent O. Yıldız ve arkadaşlarının 3. Basamak hastanesinde yaptığı 675 sağlıklı kadın ve 746 PCOS hastasını içeren çalışmada genel popülasyonda gözlenen benzer şekilde, PCOS hastalarında obezite derecesinin arttığı gösterilmiştir. Ancak PCOS riskinin obezite ile yalnızca minimal düzeyde arttığı gösterilmiştir[21].

SS Lim ve arkadaşlarının 106 çalışmayı içerirken sistematik incelemesi ve 35 çalışmayı (15129 kadın) içeren meta-analizinde PCOS'lu kadınlarda fazla kilolu, obezite ve santral obezite prevalansı, PCOS'u olmayan kadınlara kıyasla artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca PCOS'lu kadınlarda aşırı kilo, obezite ve santral obezite riski daha yüksek olduğu gösterilmiş bu durum da obezite ve PCOS arasında pozitif ilişkiyi desteklemiştir[131].

Çalışmamızda katılımcılarının VKİ skorları hasta grubunda 26.78±6.38 ile fazla kilolu, kontrol grubunda ise ortalama 22.05±3.56 ile normal kilolu olarak saptandı($p=0.046$). Buna

göre SS Lim ve arkadaşlarını destekleyecek şekilde, çalışmamızdaki PCOS hastalarının VKİ skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır (PCOS:26.78±6.38, kontrol:22.05±3.56, p=0.001).

Samira Behboudi-Gandevani ve arkadaşlarının Eylül 2015 yılında yayınladığı 3037 kadının dahil olduğu toplam 27 çalışmayı içeren metaanalizinde; PCOS+obez (grup1), PCOS+obez olmayan (grup 2), PCOS olmayan+obez (grup 3) ve PCOS olmayan+obez olmayan (grup 4) şeklinde 4 grup oluşturulmuş ve HOMA-IR skoru en yüksek ve en düşük gruplar sırasıyla 1>2>3>4 olarak bulunmuştur. Ayrıca HOMA-IR grup 1'de (obez, PCOS) ve grup 4'te (obez olmayan, PCOS olmayan) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup 2 (obez olmayan, PCOS hastaları) ve grup 3 (obez, PCOS olmayan kadınlar) grup 1'den (obez, PCOS) daha düşük IR ve grup 4'ten (obez ve pcos olmayan) daha düşük insülin duyarlılığına sahip olduğu gösterilmiştir [132].

Camil Castelo-Branco ve arkadaşlarının yaptığı PCOS'lu 223 kadını içeren çalışmada zayıf PCOS grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HOMA-IR tarafından ifade edilen insülin direncinde anlamlı bir farklılık göstermemiş, buna karşılık, obez PCOS kadınları, normal veya aşırı kilolu PCOS kadınlarıyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek HOMA-IR değerleri sergilemiştir.[133]

Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmaları destekleyecek şekilde PCOS grubunda HOMA-IR ile VKİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

HbA1c'nin mevcut klinik kullanımı esas olarak diyabette kronik glisemik kontrolü değerlendirmek için olsa da, bazı çalışmalar HbA1c'nin etkinliğini diyabet taraması için bir araç olarak değerlendirmiştir. [100] Amerikan Diyabet Derneği (ADA), glikolize hemoglobin A1c (A1C) seviyesini "diyabet" ($\geq 6,5$ A1C) veya "artmış diyabet riski" (A1C 5,7–6,4) için tanı kriterlerinin bir bileşeni olarak dahil etmiştir. ADA tavsiyeleriyle uyumlu olarak AE-PCOS Derneği, PCOS'lu kadınlarda diyabetin değerlendirilmesi için A1C kriterlerini de onayladı. HbA1c düzeyi, kadınlarda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir [101].

Jin Ju Kim ve arkadaşları PCOS'lu 154 hasta ve aynı yaştaki 469 kontrol grubu ile HbA1C düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında PCOS'lu hastalar ve kontroller arasında ortalama HbA1C düzeyinde anlamlı bir fark saptamıştır (sırasıyla $5,55 \pm 0,34$ 'e karşı $5,31 \pm 0,24$, $P < 0,001$)[134].

Çalışmamızda da PCOS grubunda ortalama HbA1C:5.29±3.16 ve kontrol grubunda ortalama HbA1c 5.14±0.29 olarak hesaplanmış ve pcos grubunda HbA1c anlamlı artmış olarak bulunmuştur (p=0.031).

PCOS ta artan kardiyovasküler risk değerlendirmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Kardiyovasküler riski öngörmeye kullanılan birçok biyobelirteç mevcuttur. Enflamatuvar süreçlerin artık ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarında merkezi bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Çeşitli enflamasyon belirteçlerinin plazma seviyelerinin, çeşitli klinik ortamlarda gelecekteki kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu belirteçler hücre adezyon moleküllerini, sitokinleri, pro-aterojenik enzimleri ve C-reaktif proteini (CRP) içerir. Başlangıçta inflamatuvar kaskadın inaktif bir downstream belirteci olarak düşünülen, ortaya çıkan kanıtlar CRP'nin aterogeneze doğrudan rol oynayabileceğini ve arteriyel plağın geleneksel hepatik yollardan bağımsız olarak CRP üretebileceğini düşündürmektedir. Akut koroner sendromlarla başvuran hastalarda gelecekteki kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olmasının yanı sıra, çok sayıda araştırma, başlangıçtaki CRP düzeylerinin, görünüşte sağlıklı olan popülasyonlarda gelecekteki miyokard enfarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur.[135]

Mohd Eşref Gani ve arkadaşlarının, PCOS'lu 160 kadın ve PCOS'suz 60 kadın üzerinde yürüttüğü gözlemsel çalışma, serum CRP seviyelerini PCOS grubunda daha yüksek saptamış, ancak PCOS ve PCOS olmayan grup arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. (p> 0.05) PCOS grubunda serum CRP düzeyleri bel çevresi (r = 0.237, p < 0.01) ve VKİ (r = 0.308, p < 0.01) ile anlamlı ve pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Ancak PCOS'lu kadınlarda diğer değişkenler ile istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır[136].

Kelly ve ark. PCOS'lu 17 kadın ve vücut kitle indeksi için bir grup olarak eşleşen 15 sağlıklı kadını dahil ettiği çalışmasında. PCOS'lu kadınların, normal menstrüel siklusları ve normal androjen seviyeleri gösteren kadınlara kıyasla CRP konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırdığını bildirmiştir. Yine aynı çalışmada CRP, hem PCOS'ta hem de kontrollerde vücut kitle indeksi ile ve insülin duyarlılığı ile ters orantılı olduğunu belirlemiştir. Toplam testosteron her iki grupta da CRP ile korelasyon göstermemiştir [137].

Héctor F. Escobar-Morreale ve ark., 31 makalenin değerlendirildiği meta analizi, dolaşımdaki CRP'nin PCOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla %96 daha yüksek olduğunu gösterdi [138].

Çalışmamızda kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önemli bir parametre olan CRP düzeyleri PCOS ve kontrol grubunda çalışılmıştır. PCOS grubunda:3.37±4.22, kontrol grubunda:1.21±1.46 ve PCOS grubunun ortalama CRP değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır (p=0.03). Korelasyon analizlerinde CRP ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Asemptomatik bireylerde kardiyovasküler risk tahmini, risk puanlarına dayalıdır. Kılavuzlar risk değerlendirmesini çok değişkenli risk modellerinin kullanımına dayandırsa da, bunların gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etme yetenekleri sınırlıdır[139]. CIMT, doğrudan ateroskleroz ölçümü içerdiği, gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu ve güvenli, ucuz ve yaygın olarak bulunabilen bir teknik olduğu için kardiyovasküler risk sınıflandırmasına yardımcı olacak potansiyel bir araç olarak önerilmiştir[140, 141] Bireysel hastada kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için rutin CIMT ölçümü önerilmemektedir. Ancak CIMT ölçümü epidemiyolojik çalışmalarda ateroskleroz gelişimini araştırmak, belirli popülasyonlarda kardiyovasküler hastalık riski hakkında bilgi sağlamak ve klinik deneylerde önleyici kardiyovasküler tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için geçerliliği iyi kanıtlanmış bir araştırma aracıdır.[142] Stijn CH van den Oord ve arkadaşlarının 15 makalenin incelendiği metaanaliz çalışmasında B modu ultrason ile ölçülen CIMT'ın, gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu belirlenmiştir.[143]

Michelle L Meyer ve ark. 8 çalışmanın dahil olduğu sistematik incelemesi ve 19 çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde (toplam n= 1123 PCOS'lu kadın, n= 923 kontrol) PCOS'lu kadınların PCOS olmayan kontrollere kıyasla daha yüksek ortalama CIMT'ye sahip olduğu gösterilmiştir[144].

Andromachi Vryonidou ve ark. PCOS'un kardiyovasküler riskini ve hiperandrojenemik ve metabolik modelin katılımını değerlendirmek için, PCOS'lu 75 genç kadında ve 55 sağlıklı, yaş ve vücut kitle indeksi uyumlu kadınları içerdiği çalışmasında PCOS'lu kadınların CIMT değerinin (0.58 mm) kontrol grubuna göre (0,47 mm) önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir (p <0,001)[145].

Zehra Allame ve ark 44 PCOS hastası ve 44 sağlıklı kadın ile yaptığı çalışmasında PCOS'lu hastalarda erken ateroskleroz için bir risk olarak CIMT'ın sağlıklı deneklerden daha yüksek olduğunu göstermiştir.[146]

Çalışmamızda yukarıda belirtilen çalışmaları destekler nitelikte CIMT ölçümleri PCOS grubunda ortalama 0.50±0.08, kontrol grubunda ise ortalama 0.21±0.20 olarak ölçüldü ve

PCOS grubunda CIMT değerini anlamlı olarak artmış saptandı ($p=0.001$) Korelasyon analizinde ise CIMT ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Polikistik over sendromu overden ve çoğu durumda adrenal bezden aşırı androjen salgılanması ile karakterizedir. PCOS'lu kadınların yaklaşık yüzde 75'inde dolaşımdaki serbest testosteron, toplam testosteron veya dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) konsantrasyonu yükselmiştir[8]

Ashim Kumar ve ark., 182 sağlıklı kadın ve PCOS'lu 213 kadının dahil olduğu kesitsel gözlemsel çalışmasında plazmada toplam testosteron (T), serbest T, androstenedion (A4), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve SHBG ile açlık insülini ve glukoz ölçülmüş ve Ortalama toplam T, serbest T, A4, DHEAS ve vücut kitle indeksi (VKİ) PCOS'lu kadınlarda kontrol kadınlarına göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [147].

J. Münzker ve ark., 275 PCOS hastasının ve VKİ uyumlu, 35 sağlıklı kontrolün testosteron, DHT, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion seviyelerinin ölçüldüğü çalışmasında PCOS hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek TT ($P < .001$), serbest testosteron ($P < .001$) a sahipti. Serum steroid hormon düzeylerinin çoğu örneğin testosteron ($P < 001$), androstenedion ($P < 001$), DHEA ($P < .001$) ve DHEAS ($P < .001$), PCOS hastalarında anlamlı derecede yüksekti [148].

Aslı Nehir Aytan ve ark., 48 PCOS hastası (29 obez ve 19 zayıf) ve 40 sağlıklı kontrol (20 obez ve 20 zayıf) dahil edildiği çalışmasında obez ve zayıf kontrollere kıyasla PCOS'lu obez ve zayıf hastalarda DHEA-S ve T seviyeleri arttığını, PCOS'lu hastaların obez ve zayıfları birbirleri ile karşılaştırıldığında ise bu grupların T düzeylerinin benzer olduğunu bulmuşlardır.[149]

Çalışmamızda da total testesteron seviyesi PCOS grubunda ortalama 51.02 ± 20.60 , kontrol grubunda ortalama 33.84 ± 32.81 olarak bulunmuş, Aslı Nehir ve ark. çalışmasına benzer şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P=0.446$).

DHEASO4 seviyesi PCOS grubunda ortalama 416.77 ± 143.27 , kontrol grubunda ortalama 246.23 ± 90.72 olarak bulunmuş ve PCOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0.001$)

Dislipidemi, serum kolesterol, LDL, trigliserit düzeylerinde artış veya HDL konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanabilir. Dislipidemi, kardiyovasküler hastalık (KVH) için yerleşik bir risk faktörüdür[150]. Yüksek LDL, trigliserit seviyeleri ve azalmış HDL dahil

olmak üzere lipid anormallikleri sıklıkla PCOS'lu kadınlarda bulunur. Obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizmin PCOS'ta bir arada bulunduğu ve dislipidemi üzerinde etkileri olduğu açıktır, ancak bu etkilerin mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır[151].

Donthu Kiranmayee ve ark., 18-35 yaş grubunda PCOS'lu 86 evli kadında antropometri ve lipid profilini incelediği gözlemsel kesitsel çalışmasında PCOS'lu kadınların %80'inden fazlasında anormal antropometrik parametreler görülmüş ve kadınların %70'inden fazlasında düşük seviyelerde HDL ve yüksek seviyelerde trigliserit ve LDL gibi lipid anormallikleri gözlenmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile trigliseritler ($p \leq 0.001$) ve bel çevresi ve trigliseritler ($p \leq 0.029$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar görülmüştür. VKİ ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyonlar gözlenmiştir. ($p \leq 0.013$)[152].

Amna Hussain ve ark., benzer VKİ'ye sahip 50 PCOS'lu ve 50 sağlıklı kontroller ile yaptığı çalışmasında sonuçlar PCOS'lu popülasyonumuzda dislipidemi prevalansının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, PCOS'lu kadınlarda daha aterojenik bir lipid profilinin varlığını doğrulamaktadır. Sağlıklı kontrollere kıyasla PCOS'lu kadınlarda azalmış HDL ile birlikte daha yüksek TG ve LDL seviyeleri bulunmuştur[153].

Robert A. Wild MD ve ark., PCOS'lu kadınların ve kontrollerin incelendiği ve örneklendiği dünya çapında yayınlanmış 24 enine kesitsel çalışmanın ele alındığı lipid düzeylerinin sistematik inceleme ve meta-analizinde, PCOS'lu kadınlarda trigliserit ve LDL seviyeleri daha yüksek ve HDL konsantrasyonları daha düşük olarak saptanmıştır[154].

Çalışmamızda kolesterol, LDL, HDL seviyelerinde her iki grupta anlamlı bir fark bulunmamış serum trigliserid düzeyleri PCOS grubunda ortalama 96.17 ± 43.73 , kontrol grubunda ortalama 69.14 ± 24.65 bulunmuş ve PCOS grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ($p=0.001$). Hasta ve kontrol grubu profilimizin yaş ortalamasının genç olması, VKİ'nin her iki grupta da 30 un altında olması, hasta ve kontrollerimizde sigara kullanım oranının az olması komorbitelerin olmaması gibi durumların mevcut oluşu her iki grupta LDL ve HDL düzeyi ortalamasının normal olmasını açıklayabilir.

Kardiyovasküler hastalığa yol açan aterosklerotik süreçteki en erken olay olan endotelial disfonksiyondur. Endotelial disfonksiyonda görülen vasküler enflamasyonun oluşmasında çeşitli enflamatuvar sitokinler görev alır. Bu sitokinlerden biri olan YKL-40, endotel hasarına bir yanıt olarak kemotaksis, hücre bağlanması ve göçü, yeniden yapılanma ve doku yeniden şekillenmesini teşvik ederek endotel disfonksiyonunda yer alan bir inflamatuvar glikoproteindir. En yüksek YKL-40 ekspresyonu aterosklerozun erken fazında bulunur, bu da

YKL-40'ın aterosklerozun erken evrelerini öngören bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını düşündürür. Son birkaç yılda, çeşitli klinik çalışmalar, çeşitli kardiyovasküler durumlarda YKL-40 düzeylerinin yükseldiğini ve YKL-40 ile mortalite arasında bir ilişki tanımladığını açıkladı. Çalışmalar, yüksek YKL-40 düzeylerinin bağımsız olarak KAH varlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir[117]

Kastrup ve ark. ve Rathcke ve ark YKL-40'ın kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan bireylerde hem genel hem de kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir[155, 156].

G. Anik Ilhan ve ark., PCOS'lu toplam 110 kadın ve yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile uyumlu 40 sağlıklı kontrol arasında serum YKL-40 seviyelerine ek olarak klinik, hormonal ve metabolik parametreler karşılaştırıldığı çalışmada, gruplar arasında yaş, VKİ, diyastolik kan basınçları, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeyleri ve serbest androjen indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. HOMA-IR PCOS grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti. YKL40 düzeylerinin tümü, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PCOS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). PCOS'lu kadınlarda YKL-40 seviyeleri birbirleriyle ve VKİ ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermiştir.[157]

Ancak, M Aziz ve ark., Danimarka PCOS popülasyonunda YKL-40'ın plazma seviyesini değerlendirmek ve YKL-40'ın bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), insülin direnci (IR), açlık glikozu, açlık insülini, kan lipitleri ve CRP gibi KVH risk faktörleri ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amacı ile yaptığı ve PCOS fenotiplerine göre gruplandığı PCOS'lu 171 premenopozal kadını dahil ettiği çalışmada, PKOS hastaları yaşa göre sınıflandırılmış normal referans aralığında plazma YKL-40 düzeyine sahip olduğu belirlenmiş, dört VKİ/IR fenotip arasında YKL-40'ın plazma seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. YKL-40 ile VKİ, toplam ve serbest testosteron, trigliseritler ve CRP arasında pozitif ilişkiler gözlenmiştir [155].

Cem Çelik ve ark., PCOS'lu ve normal glukoz toleransı olan 85 kadın ve Rotterdam kriterlerine göre tanı almış PCOS ve anormal glukoz toleransı olan 25 kadın ve elli dokuz sağlıklı kadını dahil ettiği çalışmada tüm deneklerde YKL-40 seviyeleri, açlık hormon seviyeleri ve metabolik parametreleri araştırmış, PCOS'lu kadınlarda kontrollere göre artmış YKL-40 seviyelerini göstermiştir. Ayrıca -40 ile VKİ , HOMA-IR ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur[158].

Çalışmamızda PCOS ve kontrol grubunda serum YKL-40 düzeyi değerlendirildi. Her iki grup karşılaştırıldığında PCOS grubunda YKL-40 düzeyleri kontrollerle kıyaslandığında daha yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.09). Korelasyon analizine göre YKL-40 ile HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testesteron, dheaso4 ve lipid profili (trigiserid, HDL, LDL, kolesterol) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde PCOS grubunda YKL-40 düzeyini belirlemek amacıyla yapılan çok az çalışma vardır. Yukarda da belirtildiği üzere bazı çalışmalarda PCOS'ta YKL-40 seviyesinin arttığı bazı çalışmalarda ise değişmediği sonucuna varılmıştır. Sınırlı mevcut kanıtlara dayanarak, YKL-40'ı PCOS'ta kardiyovasküler hastalığın öngörücü bir belirteci olarak önermek şu an için erken olacaktır. Ek olarak PCOS popülasyonumuzda gözlemlenen normal YKL-40 seviyeleri, hasta sayımızın azlığı ve muhtemelen hastaların genç yaşlarının bir yansıması olabilir. İdeal olarak, PCOS'lu kadınların aterosklerozu teşvik eden birkaç önemli risk faktörü olduğundan, YKL-40 seviyesinde yaşa bağlı ilerlemenin PCOS'lu kadınlarda kontrollere kıyasla daha hızlı olup olmadığını netleştirmek için PKOS kohortu takip edilmelidir. Hastalık yaşı ilerledikçe YKL-40 seviyelerinin artıp artmadığını belirlemek, YKL-40'ın PCOS'lu hastalarda kardiyovasküler risk ile ilişkisini gözlemlemek adına önemlidir. PCOS'lu kadınlarda KVH gelişimi için YKL-40'ın olası bir nedensel rolünü tanımlamak için yaş ve VKİ uyumlu kontrollerle daha geniş hasta popülasyonu ile daha ileri çalışmalar gereklidir.

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozda erken bir değişiklik olarak kabul edilir. Endotel hücrelerine özgü molekül-1 olarak da bilinen endocan, esas olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan çözünen bir proteoglikandır. IL-1 β ve TNF- α gibi enflamatuar faktörler, endocan ekspresyonunu arttırabilir ve ardından lökosit göçünü ve enflamatuar yanıtı desteklemede önemli bir rol oynayan ICAM-1 ve VCAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkileyebilir. Artmış endocan plazma seviyeleri, endotel aktivasyonunu ve disfonksiyonunu yansıtabilir ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olabilecek potansiyel bir immüno-inflamatuar belirteç olarak kabul edilir[118].

Tianming Zhao ve ark., toplam 1839 hasta (hipertansiyon, koroner arter hastalığı olan) ve 1258 kontrol içeren 15 orijinal çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde, KAH popülasyonunda serum endocan seviyesinin önemli ölçüde arttığını da doğruladı. Meta-analiz sonucuna göre yüksek serum endocan düzeyi KVH için risk faktörlerinden biri olabileceği tartışılmıştır[120].

Merve Biçer ve ark., PCOS'lu 80 hastayı ve yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile uyumlu, normal menstrüel siklusları olan 80 hastayı dahil ettiği çalışmasında kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında PCOS'lu kadınlarda dolaşımdaki endocan düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, dolaşımdaki endocan seviyeleri FAI, CRP ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermiştir[124].

İlhan Bahri Delibaş ve ark., PCOS'lu 88 hasta ve 87 VKİ uyumlu sağlıklı kadın ile yaptığı çalışmasında serum endocan seviyesini PCOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur ($p<0.001$). PCOS grubunda endocan düzeyi VKİ ve C-reaktif protein düzeyi ile negatif, HDL düzeyi ile pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0.05$)[159].

Mahmut Apaydın ve arkadaşlarının, 52 PCOS hastası ve yaşları eşleştirilmiş 59 sağlıklı kontrol dahil ettiği çalışmasında, serum endocan düzeyi PCOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Serum endocanı ile bel çevresi, kalça çevresi, VKİ, LDL, trigliserit, sistolik ve diyastolik arter basıncı gibi bazı kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, insülin direnci (HOMA-IR) ile pozitif korelasyon bulunmuştur ($p=0,003$)[160].

Çalışmamızda da yukarıda belirtilen çalışmalara benzer şekilde PCOS grubunda endocan düzeylerinde 4015.40 ± 1503.04 ortalama, kontrol grubunda 3255.56 ± 1238.90 ortalama ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.014$) PCOS grubunda endocan seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

Korelasyon analizine göre endocan ile HOMA-IR skoru, VKİ, insülin, crp, CIMT, total testesteron, dheaso4 ve lipid profili (trigiserid, HDL, LDL, kolesterol) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Son olarak çalışmamızda hem PCOS hasta grubunda hem de kontrol grubunda YKL-40 ile endocan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Yukarıda belirtilen çalışmaların da kanıtladığı üzere, kardiyovasküler hastalık riskini gösteren bir biyobelirteç olan endocanın, YKL-40 ile pozitif korelasyonunun bulunması, YKL-40 seviyelerinin de KVH riskin bir göstergesi olabileceğini göstermektedir.

6.SONUÇ

Polikistik over sendromu, artan sayıda kardiyovasküler komorbidite ile ilişkili yaygın bir endokrinopatidir. PCOS'lu kadınlarda ayrıca diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kanıtlanmış çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı artmıştır. Bu faktörler,

kontrollere kıyasla PCOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonu riskinin artmasına, karotis arter intima media kalınlığının artmasına ve koroner arter kalsifikasyonuna katkıda bulunur.[107]

Epidemiyolojik çalışmalar, popülasyon ve bireysel düzeyde etkili olan kardiyovasküler hastalığın (KVH) birçok önemli risk faktörünü tanımlamıştır. Bu klasik risk faktörleri yaş, cinsiyet, kan basıncı, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, sigara içme ve bazen diyabet gibi klasik risk faktörlerine dayanmaktadır ve bu risk faktörlerine yönelik toplum çapında etkili ve yüksek risk önleme yaklaşımlarının geliştirilmesi birçok gelişmiş ülkede KVH mortalitesinde önemli bir düşüşe katkıda bulunmuştur.

Her ne kadar KVH için klasik risk faktörleri en önemlileri olsa da, kardiyovasküler epidemiyologlar potansiyel yeni risk faktörlerini tanımlamaya ilgi duymaya devam etmektedir. Bu tür faktörlerin tanımlanması, KVH patofizyolojisinin açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir, müdahale için hedefler sunabilir veya daha iyi risk sınıflandırmasının oluşmasını sağlayabilir. KVH riskinin yeni biyobelirteçleri üzerine araştırmalara yönelik ilgi yüksek olmasına rağmen, bu tür biyolojik belirteçlerden yalnızca birkaçı klinik açıdan yararlı olarak kabul edilmiştir. Diğer belirteçlerin ise KVH riskinin belirlenmesinde yardımcı olup olmayacağına çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu bağlamda bu yeni biyobelirteçler içinde yer alan ve hala araştırma aşamasında olan endocan ve YKL-40'ın, klinik ve laboratuvar itibarıyla artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olan PCOS'lu hastalarda artıp artmadığını ve diğer KVH ile ilişkili biyomarkerlar ile ilişkileri olup olmadığını belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmamız göstermiştir ki, PCOS hastalarında endocan anlamlı şekilde artmış olsa da, KVH risk biyobelirteci olarak kullanımının kabul edilebilmesi için daha geniş hasta popülasyonuna ve daha uzun süreli hasta kohortuna ihtiyaç vardır. Aynı şekilde YKL-40'ın da PCOS'lu hastalarda daha yüksek saptamamıza rağmen kontrol grubu ile anlamlı ilişki bulamamış olmamız, KVH riskinin belirlenmesinde kullanımının daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Yine de endocan ile YKL-40'ın anlamlı korelasyonu, bize bu iki parametrenin kardiyovasküler hastalık riskinin öngörülmesi ve takibi için faydalı olabileceğinin bir göstergesidir.

KAYNAKLAR

1. Azziz, R., *Introduction: determinants of polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2016. **106**(1): p. 4-5.
2. Bednarska, S. and A. Siejka, *The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?* Adv Clin Exp Med, 2017. **26**(2): p. 359-367.
3. Guan, C., et al., *Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease*. Fertil Steril, 2022. **117**(5): p. 924-935.
4. Lizneva, D., et al., *Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2016. **106**(1): p. 6-15.
5. March, W.A., et al., *The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria*. Human reproduction, 2010. **25**(2): p. 544-551.
6. Clark, N.M., et al., *Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome*. Reprod Sci, 2014. **21**(8): p. 1034-1043.
7. Goodarzi, M.O., et al., *Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis*. Nature reviews endocrinology, 2011. **7**(4): p. 219-231.
8. Barbieri, R. and W.F. Crowley Jr, *Steroid hormone metabolism in polycystic ovary syndrome*. 2007, UpToDate.
9. Goodarzi, M.O., E. Carmina, and R. Azziz, *Dhea, dheas and pcos*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2015. **145**: p. 213-225.
10. Khaw, K., *Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and cardiovascular disease*. The Journal of endocrinology, 1996. **150**: p. S149-53.
11. Shufelt, C., et al., *DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(11): p. 4985-4992.
12. Bianchi, V.E., et al., *The role of androgens in women's health and wellbeing*. Pharmacological research, 2021. **171**: p. 105758.
13. Cassar, S., et al., *Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies*. Human reproduction, 2016. **31**(11): p. 2619-2631.
14. Dunaif, A., *Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis**. Endocrine Reviews, 1997. **18**(6): p. 774-800.
15. Moghetti, P., et al., *The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(3): p. 952-60.

16. Barbieri, R.L. and K.J. Ryan, *Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features*. Am J Obstet Gynecol, 1983. **147**(1): p. 90-101.
17. Dunaif, A., et al., *The Polycystic ovary syndrome Blackwell Scientific*. 1992, Cambridge.
18. Legro, R.S., D. Finegood, and A. Dunaif, *A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(8): p. 2694-8.
19. Palmert, M.R., et al., *Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 1017-23.
20. Gambineri, A., et al., *Obesity and the polycystic ovary syndrome*. International journal of obesity, 2002. **26**(7): p. 883-896.
21. Yildiz, B.O., E.S. Knochenhauer, and R. Azziz, *Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(1): p. 162-168.
22. Dumesic, D.A., et al., *Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome*. Endocrine Reviews, 2015. **36**(5): p. 487-525.
23. Azziz, R., *Epidemiology, phenotype, and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults*. UpToDate, Inc, 2019.
24. Arroyo, A., et al., *Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(11): p. 3728-3733.
25. Taylor, A.E., *Gonadotropin dysfunction in women with polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2006. **86**: p. S12.
26. Taylor, A.E., et al., *Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1997. **82**(7): p. 2248-2256.
27. Rebar, R., et al., *Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome*. The Journal of clinical investigation, 1976. **57**(5): p. 1320-1329.
28. McCartney, C.R. and R.E. Campbell, *Abnormal GnRH pulsatility in polycystic ovary syndrome: Recent insights*. Current opinion in endocrine and metabolic research, 2020. **12**: p. 78-84.
29. Malini, N. and K.R. George, *Evaluation of different ranges of LH: FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS)—Clinical based case control study*. General and comparative endocrinology, 2018. **260**: p. 51-57.
30. Urbanek, M., *The genetics of the polycystic ovary syndrome*. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism, 2007. **3**(2): p. 103-111.
31. Diamanti-Kandarakis, E., H. Kandarakis, and R.S. Legro, *The role of genes and environment in the etiology of PCOS*. Endocrine, 2006. **30**: p. 19-26.
32. Diamanti-Kandarakis, E., et al., *Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors*. HORMONES-ATHENS-, 2006. **5**(1): p. 17.
33. Merkin, S.S., et al., *Environmental determinants of polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2016. **106**(1): p. 16-24.
34. Rutkowska, A.Z. and E. Diamanti-Kandarakis, *Polycystic ovary syndrome and environmental toxins*. Fertility and sterility, 2016. **106**(4): p. 948-958.

35. Zofia Rutkowska, A. and E. Diamanti-Kandarakis, *Do advanced glycation end products (AGEs) contribute to the comorbidities of polycystic ovary syndrome (PCOS)?* Current Pharmaceutical Design, 2016. **22**(36): p. 5558-5571.
36. Diamanti - Kandarakis, E., et al., *Increased levels of serum advanced glycation end - products in women with polycystic ovary syndrome.* Clinical endocrinology, 2005. **62**(1): p. 37-43.
37. Barrea, L., et al., *Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome.* Nutrition research reviews, 2018. **31**(2): p. 291-301.
38. Krystock, A., *Role of lifestyle and diet in the management of polycystic ovarian syndrome,* in *Polycystic ovary syndrome: current and emerging concepts.* 2013, Springer. p. 147-164.
39. HORTU, İ. and N. Karadaş, *Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi.* Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics, 2019. **12**(5): p. 6-9.
40. Meier, R.K., *Polycystic Ovary Syndrome.* Nurs Clin North Am, 2018. **53**(3): p. 407-420.
41. Aswini, R. and S. Jayapalan, *Modified Ferriman–Gallwey score in hirsutism and its association with metabolic syndrome.* International journal of trichology, 2017. **9**(1): p. 7.
42. Jakimiuk, A.J., S.R. Weitsman, and D.A. Magoffin, *5alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(7): p. 2414-8.
43. Abinaya, S., et al., *An overview of hyperandrogenism in PCOS and the prospective underlying factors.* Res. J. Life Sci. Bioinform. Pharmac. Chem. Sci, 2019. **1**(5): p. 179-186.
44. Spritzer, P.M., C.R. Barone, and F.B. Oliveira, *Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management.* Curr Pharm Des, 2016. **22**(36): p. 5603-5613.
45. Hussein, R.S. and W.K. Abdelbasset, *Updates on Hirsutism: A Narrative Review.* International Journal of Biomedicine, 2022. **12**: p. 193-198.
46. Ferriman, D. and J. Gallwey, *Clinical assessment of body hair growth in women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1961. **21**(11): p. 1440-1447.
47. CERİT, E. and A. EROĞLU ALTINOVA, *Hirsutizmli Hastanın Değerlendirilmesi.* Türkiye Klinikleri J Endocrin, 2011. **6**(2).
48. SERAFINI, P., F. ABLAN, and R.A. LOBO, *5α-reductase activity in the genital skin of hirsute women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1985. **60**(2): p. 349-355.
49. Azziz, R., 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): p. 456-488.
50. Ehrmann, D.A., *Polycystic ovary syndrome.* New England Journal of Medicine, 2005. **352**(12): p. 1223-1236.
51. Balen, A.H., et al., *Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients.* Human reproduction, 1995. **10**(8): p. 2107-2111.
52. Azziz, R., et al., *Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(2): p. 453-462.
53. Azziz, R., et al., *Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama.* Fertility and sterility, 1998. **70**(2): p. 274-278.
54. Badawy, A. and A. Elnashar, *Treatment options for polycystic ovary syndrome.* International Journal of Women's Health, 2011. **3**: p. 25-35.

55. Brzyski, R.G., et al., *Increase in androgen: estrogen ratio specifically during low-dose follicle-stimulating hormone therapy for polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 1995. **64**(4): p. 693-697.
56. Billig, H., I. Furuta, and A. Hsueh, *Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis*. Endocrinology, 1993. **133**(5): p. 2204-2212.
57. Carmina, E., S.E. Oberfield, and R.A. Lobo, *The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents*. American journal of obstetrics and gynecology, 2010. **203**(3): p. 201. e1-201. e5.
58. Azziz, R., et al., *Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4237-4245.
59. Davison, S.L. and S.R. Davis, *Androgens in women*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2003. **85**(2-5): p. 363-366.
60. Dunn, J.F., B.C. Nisula, and D. Rodbard, *Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1981. **53**(1): p. 58-68.
61. Rosner, W., et al., *Sex hormone-binding globulin: anatomy and physiology of a new regulatory system*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 1991. **40**(4-6): p. 813-820.
62. Eshre, R. and A.-S.P.C.W. Group, *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Human Reproduction (Oxford, England), 2004. **19**(1): p. 41-47.
63. Broekmans, F., et al., *PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO - II anovulation and association with metabolic factors*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2006. **113**(10): p. 1210-1217.
64. Guzick, D.S., *Polycystic ovary syndrome*. Obstetrics & Gynecology, 2004. **103**(1): p. 181-193.
65. Harwood, K., P. Vuguin, and J. DiMartino-Nardi, *Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth*. Hormone Research in Paediatrics, 2007. **68**(5): p. 209-217.
66. Bani Mohammad, M. and A. Majdi Seghinsara, *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH*. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. **18**(1): p. 17-21.
67. Livadas, S. and E. Diamanti-Kandarakis, *Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach*. Frontiers of hormone research, 2013. **40**: p. 1-21.
68. Norman, R.J., et al., *Polycystic ovary syndrome*. The Lancet, 2007. **370**(9588): p. 685-697.
69. Kucur, S.K., et al., *Farklı dört polikistik over sendromu fenotipinin klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2016. **7**(26).
70. Diamanti - Kandarakis, E. and D. Panidis, *Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS*. Clinical endocrinology, 2007. **67**(5): p. 735-742.
71. Rosner, W., et al., *Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(2): p. 405-413.
72. Dilbaz, B., et al., *Cardiovascular disease risk characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes*. Endocrine, 2011. **39**: p. 272-277.

73. Guastella, E., R.A. Longo, and E. Carmina, *Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes*. Fertility and sterility, 2010. **94**(6): p. 2197-2201.
74. Dewailly, D., et al., *Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 3922-3927.
75. Escobar-Morreale, H.F., *Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment*. Nature Reviews Endocrinology, 2018. **14**(5): p. 270-284.
76. Moran, L.J., et al., *Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome*. Reproductive biomedicine online, 2006. **12**(5): p. 569-578.
77. Huber-Buchholz, M.-M., D. Carey, and R. Norman, *Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(4): p. 1470-1474.
78. Kiddy, D.S., et al., *Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 1992. **36**(1): p. 105-111.
79. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. 2002.
80. Escobar-Morreale, H.F., et al., *The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(12): p. 6364-6369.
81. Nader, S., *Treatment for polycystic ovary syndrome: a critical appraisal of treatment options*. Expert review of endocrinology & metabolism, 2008. **3**(3): p. 349-359.
82. Escobar-Morreale, H., et al., *Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*. Human reproduction update, 2012. **18**(2): p. 146-170.
83. Badawy, A. and A. Elnashar, *Treatment options for polycystic ovary syndrome*. International journal of women's health, 2011: p. 25-35.
84. Falsetti, L., et al., *Management of hirsutism*. American journal of clinical dermatology, 2000. **1**: p. 89-99.
85. Bayram, F., et al., *Finasteride treatment for one year in 35 hirsute patients*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 1999. **107**(03): p. 195-197.
86. Beigi, A., A. Sobhi, and F. Zarrinkoub, *Finasteride versus cyproterone acetate–estrogen regimens in the treatment of hirsutism*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2004. **87**(1): p. 29-33.
87. Ibáñez, L. and F. de Zegher, *Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women*. Human reproduction update, 2006. **12**(3): p. 243-252.
88. Lumachi, F. and R. Rondinone, *Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism*. Fertility and sterility, 2003. **79**(4): p. 942-946.
89. Hughes, E., J. Collins, and P. Vandekerckhove, *Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000(2): p. CD000097-CD000097.
90. Sastre, M.E., et al., *Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children*. Therapeutics and clinical risk management, 2009: p. 353-360.

91. Palomba, S., F. Orio Jr, and F. Zullo, *What is the best first-step therapeutic approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome? Questions that are still unanswered.* 2007, Taylor & Francis. p. 245-247.
92. Carroll, N. and J.R. Palmer, *A comparison of intrauterine versus intracervical insemination in fertile single women.* Fertility and sterility, 2001. **75**(4): p. 656-660.
93. Grundy, S.M., *Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis.* 2002, Am Heart Assoc. p. 2696-2698.
94. Kirschner, M.A. and E. Samojlik, *Sex hormone metabolism in upper and lower body obesity.* Int J Obes, 1991. **15 Suppl 2**: p. 101-8.
95. Amato, M.C., et al., *Lower insulin sensitivity differentiates hirsute from non-hirsute Sicilian women with polycystic ovary syndrome.* Eur J Endocrinol, 2006. **155**(6): p. 859-65.
96. Freeman, A.M. and N. Pennings, *Insulin Resistance,* in *StatPearls.* 2023, StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Nicholas Pennings declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
97. Goodarzi, M.O., et al., *beta-Cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(1): p. 310-5.
98. Dunaif, A. and D.T. Finegood, *Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(3): p. 942-7.
99. Ovalle, F. and R. Azziz, *Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus.* Fertil Steril, 2002. **77**(6): p. 1095-105.
100. Rezaee, M., et al., *A review on glycosylated hemoglobin in polycystic ovary syndrome.* Journal of pediatric and adolescent gynecology, 2016. **29**(6): p. 562-566.
101. Singer, D.E., et al., *Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study.* Diabetes, 1992. **41**(2): p. 202-208.
102. Wild, R.A., et al., *Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1985. **61**(5): p. 946-51.
103. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
104. Wild, R.A., *Dyslipidemia in PCOS.* Steroids, 2012. **77**(4): p. 295-9.
105. Diamanti-Kandarakis, E., et al., *Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS.* Trends Endocrinol Metab, 2007. **18**(7): p. 280-5.
106. Stoner, L., et al., *Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease.* Clinical biochemistry, 2013. **46**(15): p. 1353-1371.
107. Dokras, A., *Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome.* Semin Reprod Med, 2008. **26**(1): p. 39-44.
108. Cussons, A.J., B.G. Stuckey, and G.F. Watts, *Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives.* Atherosclerosis, 2006. **185**(2): p. 227-39.
109. Essah, P.A. and J.E. Nestler, *The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome.* J Endocrinol Invest, 2006. **29**(3): p. 270-80.
110. Carmina, E., *Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome.* Minerva ginecologica, 2006. **58**(2): p. 109-114.

111. Harris, H.R. and K.L. Terry, *Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review*. Fertil Res Pract, 2016. **2**: p. 14.
112. Rathcke, C., J. Johansen, and H. Vestergaard, *YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance*. Inflammation Research, 2006. **55**: p. 53-59.
113. Boot, R.G., et al., *Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1999. **19**(3): p. 687-694.
114. Johansen, J.S., *Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer*. Dan Med Bull, 2006. **53**(2): p. 172-209.
115. Kastrup, J., et al., *High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease*. European heart journal, 2009. **30**(9): p. 1066-1072.
116. Hempen, M., et al., *YKL-40 is elevated in morbidly obese patients and declines after weight loss*. Obesity surgery, 2009. **19**: p. 1557-1563.
117. Rathcke, C.N. and H. Vestergaard, *YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes*. Cardiovascular diabetology, 2009. **8**(1): p. 1-7.
118. Chen, J., et al., *Endocan: a key player of cardiovascular disease*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022. **8**: p. 798699.
119. Wang, X.-s., et al., *Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension*. Genetic testing and molecular biomarkers, 2015. **19**(3): p. 124-127.
120. Zhao, T., et al., *The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a meta-analysis*. Medicine, 2018. **97**(49).
121. Kundi, H., et al., *Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. Angiology, 2017. **68**(1): p. 46-51.
122. Qiu, C.-R., et al., *Serum endothelial cell-specific molecule 1 (endocan) levels in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance: a pilot study*. Angiology, 2017. **68**(4): p. 354-359.
123. Balta, S., et al., *Endocan—a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study*. Angiology, 2014. **65**(9): p. 773-777.
124. Bicer, M., et al., *Endocan is a predictor of increased cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome*. Endocrine Research, 2017. **42**(2): p. 145-153.
125. Azziz, R., et al., *Polycystic ovary syndrome*. Nature reviews Disease primers, 2016. **2**(1): p. 1-18.
126. Toprak, S., et al., *Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome*. Hormone Research, 2001. **55**(2): p. 65-70.
127. CHANG, R.J., et al., *Insulin Resistance in Nonobese Patients with Polycystic Ovarian Disease**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1983. **57**(2): p. 356-359.
128. Alebić, M.Š., et al., *Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria*. Endocrine, 2014. **47**(2): p. 625-630.

129. Legro, R.S., D. Finegood, and A. Dunaif, *A Fasting Glucose to Insulin Ratio Is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(8): p. 2694-2698.
130. Gutch, M., et al., *Assessment of insulin sensitivity/resistance*. Indian journal of endocrinology and metabolism, 2015. **19**(1): p. 160.
131. Lim, S.S., et al., *Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction update, 2012. **18**(6): p. 618-637.
132. Behboudi-Gandevani, S., et al., *Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies*. Gynecological Endocrinology, 2016. **32**(5): p. 343-353.
133. Castelo-Branco, C., et al., *Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism*. Gynecological endocrinology, 2010. **26**(10): p. 736-742.
134. Kim, J.J., et al., *Prevalence of elevated glycated hemoglobin in women with polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction, 2012. **27**(5): p. 1439-1444.
135. Blake, G. and P. Ridker, *Inflammatory bio - markers and cardiovascular risk prediction*. Journal of internal medicine, 2002. **252**(4): p. 283-294.
136. Ganie, M.A., et al., *High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and its relationship with components of polycystic ovary syndrome in Indian adolescent women with polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Gynecological Endocrinology, 2014. **30**(11): p. 781-784.
137. Kelly, C.C., et al., *Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2453-5.
138. Escobar-Morreale, H.F., M. Luque-Ramírez, and F. González, *Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis*. Fertility and sterility, 2011. **95**(3): p. 1048-1058. e2.
139. Pasternak, R.C., et al., *34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap?* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(11): p. 1863-74.
140. Naqvi, T.Z. and M.S. Lee, *Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(10): p. 1025-38.
141. Redberg, R.F., et al., *34th Bethesda Conference: Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis?* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(11): p. 1886-98.
142. De Groot, E., et al., *Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis*. Nature clinical practice Cardiovascular medicine, 2008. **5**(5): p. 280-288.
143. van den Oord, S.C., et al., *Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis*. Atherosclerosis, 2013. **228**(1): p. 1-11.
144. Meyer, M.L., et al., *Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2012. **18**(2): p. 112-26.
145. Vryonidou, A., et al., *Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(5): p. 2740-2746.
146. Allameh, Z., et al., *Does carotid intima-media thickness have relationship with polycystic ovary syndrome?* International journal of preventive medicine, 2013. **4**(11): p. 1266.

147. Kumar, A., et al., *Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS)*. *Clinical endocrinology*, 2005. **62**(6): p. 644-649.
148. Münzker, J., et al., *Testosterone to dihydrotestosterone ratio as a new biomarker for an adverse metabolic phenotype in the polycystic ovary syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. **100**(2): p. 653-660.
149. Nehir Aytan, A., et al., *Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome*. *Gynecological Endocrinology*, 2016. **32**(9): p. 709-713.
150. Hedayatnia, M., et al., *Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population*. *Lipids in health and disease*, 2020. **19**: p. 1-11.
151. Diamanti-Kandarakis, E., et al., *Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS*. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2007. **18**(7): p. 280-285.
152. Kiranmayee, D., et al., *Correlations Between Anthropometry and Lipid Profile in Women With PCOS*. *J Hum Reprod Sci*, 2017. **10**(3): p. 167-172.
153. Hussain, A. and J.M. Alam, *Dyslipidaemia in woman with polycystic ovarian syndrome: A case control study in tertiary care hospital of Karachi*. *J Pak Med Assoc*, 2014. **64**(9): p. 1049-1052.
154. Wild, R.A., et al., *Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. *Fertility and sterility*, 2011. **95**(3): p. 1073-1079. e11.
155. Kastrup, J., et al., *High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease*. *European Heart Journal*, 2009. **30**(9): p. 1066-1072.
156. Rathcke, C.N., et al., *Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population*. *International journal of cardiology*, 2010. **143**(1): p. 35-42.
157. İlhan, G.A. and B. Yıldızhan, *Glypican-4, YKL-40 and neuregulin-4 as novel biomarkers in polycystic ovary syndrome*. *Fertility and Sterility*, 2018. **110**(4): p. e117.
158. Celik, C., et al., *Elevated circulating levels of YKL-40 are a marker of abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. **77**(6): p. 893-7.
159. Delibas, I.B., O.E. Yapca, and E. Laloglu, *Does endocan level increase in women with polycystic ovary syndrome? A case—control study*. *Ginekologia Polska*, 2018. **89**(9): p. 500-505.
160. APAYDIN, M., T. DEMİRCİ, and E. ÇAKAL, *Endocan As A Potential Marker of Early Endothelial Dysfunction In Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*. *Sakarya Tıp Dergisi*. **11**(1): p. 155-161.