

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA PLAZMA
VİSKOZİTESİ İLE DİSLİPİDEMİ VE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi
Uzm. Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu
Ankara/2010

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA PLAZMA
VİSKOZİTESİ İLE DİSLİPİDEMİ VE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm.Dr.Filiz Ekşi Haydardedeoğlu

Tez Danışmanı:Doç.Dr.Melek Eda Ertörer

Proje No:KA07/103

Ankara/2010

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları eğitimimi en iyi Şekilde tamamlamamı sağlamak iÇin yapmış oldukları Çok değerli katkılarından dolayı baŐta Sayın kurucu rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, İŐ Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e, ŐalıŐmamın her aŐamasında bana yardımcı ve yol gösterici olan Endokrinoloji Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Güvener Demirağ ve Sayın Prof. Dr. Neslihan BaŐıl Tütüncü'ye, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini yanımda hissettiğim ve yetiŐmemde büyük emeği olan Sayın DoÇ. Dr. Eda Ertörer'e, eğitimimin tamamlanmasında olan katkılarından dolayı Merkez Müdürümüz Sayın Yrd. DoÇ. Dr. Turgut Noyan'a, olguların toplanmasında yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan sevgili anneme, hayatımdaki en özel ve en büyük destekŐim olan hayat arkadaşım sevgili eŐime, varlıklarıyla daima yüzümü gülümseten Deniz'ime ve GüneŐ'ime sonsuz teŐekkürler.

Dr. Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU

ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen yaygın bir endokrinopatidir. Yalnızca reproduktif sistemin bir hastalığı olarak tanımlanmamakta; diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi eşlik eden komorbiditeler nedeniyle metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu metabolik anormallikler PKOS'u olan bireylerde erken ateroskleroza yol açmaktadırlar. Polikistik over sendromu olan kadınlarda, endotel fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren subklinik ateroskleroz prevalansı yüksektir. Plazma viskozitesi, mikrosirkülasyondaki kan akımının ana belirleyicisidir. Ön bilgiler, artış plazma viskozitesinin kardiyovasküler hastalık habercisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, PKOS'da kardiyovasküler risk faktörleri ile plazma viskozitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmaya PKOS olan 96 hasta ile yaş ve vücut kütle indeksi eşleşmiş 67 sağlıklı dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş aralığı 23.05 ± 5.65 ve 24.78 ± 6.37 , vücut kütle indeksi 28.45 ± 7.14 kg/m² ve 26.68 ± 6.57 kg/m² idi. On saatlik gece açlığını takiben kan örnekleri alındı. İnsülin duyarlılığı ölçümü için "Homeostasis Model Assesment" kullanıldı. Plazma viskozitesi 37°C'de Harkness Coulter Viskozimetresi kullanılarak ölçüldü.

Polikistik over sendromu olan bireylerde plazma viskozitesi kontrol grubuna göre yüksek saptandı (1.47 ± 0.28 ve 1.34 ± 0.25 mPas, $p < 0.01$). PKOS'lu bireylerin açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu (10.05 ve 8.3 $p < 0.05$, 2.22 ve 1.72 $p < 0.05$). Olguların trigliserid ve fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (93.5 ve 73 $p < 0.01$, 3.57 ± 0.92 ve 3.27 ± 0.66 , $P < 0.05$). Plazma viskozitesi ile fibrinojen ve DHEA-S seviyeleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($r = 0.223$, $p < 0.05$) ve ($r = -0.211$, $p < 0.05$). Plazma viskozitesi ile açlık insülin seviyesi, HOMA-IR ölçümleri, testosteron ve lipid düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Plazma viskozitesi mikrosirkülasyon düzeyinde direkt olarak kan akımını belirleyen önemli bir hemorolojik değişkendir. Polikistik over sendromu olan bireylerde plazma viskozitesi yüksektir. Bu bireyler artmış kardiyovasküler riske sahiptirler ve plazma viskozitesi, kardiyovasküler risk altındaki bireyleri tanımlamada önemli bir yere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, plazma viskozitesi, kardiyovasküler risk.

İNGİLİZCE ÖZET

Polycystic ovary syndrome, is a common endocrinopathy that affects 5-10% of women of reproductive age. It is now recognized as not only a reproductive but also a metabolic disorder with multiple comorbidities such as diabetes, dyslipidemia, hypertension and metabolic syndrome. All these metabolic abnormalities predispose women with PCOS to early atherosclerosis. Women with PCOS also have higher prevalence of subclinical atherosclerosis as reflected in dysregulation of endothelial function. Plasma viscosity is a major determinant of blood flow in microcirculation. Preliminary data indicate that elevated plasma viscosity is a predictor of cardiovascular disease. In the present study, we aimed to evaluate the correlation between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in PCOS.

For this purpose, 96 patients with PCOS and age and body mass index-matched healthy controls were included; age, 23.05 ± 5.65 vs 24.78 ± 6.37 , body mass index, 28.45 ± 7.14 kg/m² vs 26.68 ± 6.57 kg/m² respectively. After an overnight fasting for 10 hours, blood samples were collected. "Homeostasis model assessment" for insulin (HOMA-IR) was used as an indicator of insulin sensitivity. A Harkness Coulter Viscometer was used to measure plasma viscosity at 37°C.

Plasma viscosity were significantly elevated in patients with PCOS compared with controls (1.47 ± 0.28 vs 1.34 ± 0.25 mPas, $p < 0.01$). Subjects with PCOS had elevated fasting insulin levels and HOMA-IR (10.05 vs 8.3 $p < 0.05$, 2.22 vs 1.72 $p < 0.05$). Subjects with PCOS had elevated triglyceride and fibrinogen levels compared with control subjects (93.5 vs 73 $p < 0.01$, 3.57 ± 0.92 vs 3.27 ± 0.66 , $p < 0.05$). A significant correlation was observed between plasma viscosity and fibrinogen levels ($r = 0.223$, $p < 0.05$), DHEA-S levels ($r = -0.211$, $p < 0.05$). There was no correlation between plasma viscosity, fasting insulin levels, HOMA-IR measurement, testosterone and lipid levels.

Plasma viscosity is an important hemoreologic variable and directly determines blood flow at the microcirculatory level. Plasma viscosity is increased in patients with PCOS. These patients have increased cardiovascular risk. Plasma viscosity may have considerable potential to identify these patients at cardiovascular risk.

Key words: Polycystic ovary syndrome, plasma viscosity, cardiovascular risk

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Polikistik Over sendromu	2
2.2. Tamı ve ayırıcı tamı	7
2.3. İnsulin direnci ve PKOS	9
2.4. Metabolik sendrom ve PKOS	11
2.5. Glukoz intoleransı, Tip 2 DM ve PKOS	12
2.6. Dislipidemi ve PKOS	13
2.7. Obezite ve PKOS	14
3.1. Viskozite	15
3. HASTALAR VE YÖNTEM	20
3.1. Hastalar	20
3.2. Çalışma Protokolü	20
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	29
6. KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR

PKOS	: Polikistik over sendromu
DM	: Diabetes Mellitus
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
MetS	:Metabolik sendrom
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
LH	:Lüteinleştirici hormon
GnRH	:Gonadotropin salgılatıcı hormon
ACTH	:Adrenokortikotrofik hormon
TSH	:Tiroid uyarıcı hormon
DHEA	:Dihidroepiandrostenedion
DHEA-S	:Dihidroepiandrostenedion sülfat
SHBG	:Seks hormon bağlayıcı globulin
IGF-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1
CRP	:C -reaktif protein
IL-6	:İnterlökin-6
SıCAM-1	:Soluble intercellular adhesion molekül-1(Hücrelerarası çözünebilir adezyon molekülü-1)
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MMP-2	:Matriks metalloproteinaz-2
PAI-1	:Plazminojen aktivatör inhibitör
NIH	: National Institutes of Health
NCEP ATPIII	:National cholesterol education programme adult treatment panel III
IDF	:Uluslararası Diabet federasyonu
cP	:Santi pouse
mP	:Mili pouse
VKİ	:Vücut kütle indeksi

TABLolar DİZİNİ

TABLO 2.1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri

TABLO 2.2: Polikistik over sendromu ayırıcı tanısında akla gelmesi gerekenler

TABLO 2.3: Metabolik sendrom tanı kriterleri

TABLO 4.1: PKOS ve kontrol grubunun genel özellikleri

TABLO 4.2: PKOS ve kontrol grubunun hormon düzeyleri

TABLO 4.3: PKOS ve kontrol grubunun insülin, HOMA-IR ve trigliserid düzeyleri

TABLO 4.4: PKOS ve kontrol grubunun plazma viskozite ve fibrinojen düzeyleri

TABLO 4.5: PKOS ve kontrol grubunun kardiyovasküler risk faktörleri bakımından detaylı irdeleme sonuçları

TABLO 4.6: Plazma viskozitesi ile ölçülen ve hesaplanan değişkenlerin korelasyon analizi sonuçları

TABLO 4.7: Fibrinojen ile kardiyovasküler risk faktörlerinin korelasyon analizi sonuçları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur ve toplumda görülme sıklığı %5 ile %10 arasındadır. Klasik tablo, kronik anovulasyon ile birlikte hiperandrojeneminin biyokimyasal ve/veya klinik özelliklerinin (alopesi, hirsutizm, akne, vb.) bulunması ve infertilite ile karakterizedir (1).

Etkilenen olgular, kardiyovasküler hastalık açısından önemli riskler taşımaktadır. Sadece reproduktif sistemi ilgilendiren bir endokrinopati gibi görülmesine rağmen, uzun dönemde ortaya çıkan hastalık riskleri göz önüne alındığında, kardiyovasküler sistemi etkileyen metabolik bozukluklar bütünü olarak değerlendirilmelidir (2). Hiperinsülinemi, lipid metabolizmasındaki değişimler ve endotel disfonksiyonu gibi bozukluklar, artmış kardiyovasküler hastalık riskinden sorumlu tutulmaktadır. Olgularda, aterosklerozun erken bir göstergesi olarak endotel yapı ve fonksiyonunda bozulma meydana gelmektedir (3).

Plazma viskozitesi, mikrosirkülasyondaki kan akımının bir göstergesi olup fibrinojen, immunoglobulinler, lipoproteinler gibi makromoleküller tarafından belirlenmektedir (4,5). Artmış plazma viskozitesi mikrosirkülasyondaki akımı engeller ve damar duvar gerilimini ve tromboza eğilimi artırarak aterotromboza yol açabilir (6). Artmış plazma viskozitesinin iskemik kalp hastalıkları açısından önemli bir risk oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7).

Polikistik over sendromu olan kadınlarda artmış androjen seviyeleri ya da hedef dokularda androjen duyarlılığı artışı, birçok metabolik ve hemorelojik değişikliklere yol açmaktadır. Kardiyovasküler ve erişkin tip diabet risk faktörleri ile oligomenore, hirsutizm veya artmış testosteron yüksekliğinin ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur (8).

Literatürde, PKOS'u olan hastalarda plazma viskozitesi ile yukarıda anılan risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu araştırmadaki amacımız, yeni tanı almış PKOS'u olan olgularda plazma viskozite ölçümü yaparak, edindiğimiz sonuçların insülin direnci, dislipidemi, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle olan ilişkisini ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.a. Tanım

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur ve görülme sıklığı %5-10 arasındadır (1). Kronik anovulasyon, hiperandrojenemi ve infertilite klasik tanımındaki özellikleridir (1,9). Amenore sorunu olan olguların %20'si ve tüm anovulatuvar infertilite olgularının %75'inde sorumlu etken olarak PKOS gösterilmektedir (1). Hipotalamik amenore ya da konjenital adrenal hiperplazi gibi hastalıklarda da olduğu gibi, doğurganlık dönemindeki kadınların %20 ile %33'ünde ultrasonografik olarak polikistik over görünümü izlenebilir. Ancak, bu kadınların yalnızca %10'u diğer bulguları ile birlikte değerlendirildiklerinde PKOS tanısı almaktadır (10,11).

Sendrom, yarım asrı aşkın bir süredir tanımlanmış olsa da, altta yatan fizyopatolojik olaylar açıklanamamıştır. Toplanan tüm bilgiler, nöroendokrin/metabolik değişiklikler ile intraovaryen otokrin/parakrin düzenlemelerin sonucunda meydana geldiğine işaret etmektedir. Bu da, hastalığın fizyopatolojisinin ve uzun dönem sonuçlarının daha iyi anlaşılmasına ve daha etkili tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasına olanak sağlayacaktır

Irving F.Stein ve Michael L.Leventhal, 1935'te bilateral polikistik overlerle birlikte oligomenore, amenore ve hirsutizm bulguları olan yedi olgu saptamıştır. Bu bulgularla hastalık o dönemde "Stein-Leventhal Sendromu" olarak tanımlanmıştır (12). Takiben, 1964 yılında, Stein, bilateral parsiyel over rezeksiyonu yaptığı anılan yedi olgunun hepsinde menstrüel siklusların normale döndüğünü ve ikisinde gebelik oluştuğunu bildirmiştir (13). İzleyen yıllarda klinik, biyokimyasal ve endokrinolojik çalışmalar, altta yatan bozuklukların tanınmasını sağlamıştır. Hastalığın heterojenisitesinin yansıtılması açısından "Polikistik Over Sendromu" olarak adlandırılması uygun bulunmuştur.

Bu hastalar doktora çoğunlukla menstrüel düzensizlik ve/veya hirsutismus ve/veya infertilite sebebiyle başvurmaktadır. Ancak, yeni bilgiler neticesinde hastalık sadece jinekolojik veya endokrinolojik bir patoloji olarak anılmaktan çok, kardiyometabolik açıdan birçok risk faktörü taşıyan kompleks bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Bu risk faktörlerinden başlıcaları; obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyondur (15-18).

2.1.b. Semptom ve Bulgular

Hastalığın tipik bulguları, oligo/amenore tarzında menstrüel siklus düzensizlikleri, artmış LH seviyeleri ve androjen fazlalığının klinik bulgularıdır. Androjen fazlalığı kendini hirsutizm şeklinde gösterebilir (19,20). Yüz ve çene en çok etkilenen bölgelerdir, kıl büyüme süresi kısalır ve kıllar daha çabuk uzar. Hirsutizm, pubertal gelişim döneminde ya da hemen sonrasında ortaya çıkabildiği gibi, bazı vakalarda daha erken dönemde görülebilir (20).

Puberte döneminde klinik olarak over disfonksiyonunu tanımlamak zordur. Bu tanımlama için birkaç yıla daha ihtiyaç duyulabilir. Gerçekte, menarş sonrası dönemde, ilk birkaç yıl menstrüel sikluslar uzun ve değişken olabilir ve fizyolojik olarak düzenli ovulatuvar siklusların oluşumu yavaş bir şekilde meydana gelebilir (21). Yapılan araştırmalarda, menarştan bir yıl sonra menstrüel siklusların %80'inden fazlasının anovulatuvar, üçüncü yılda %65'inin ve altıncı yılda %25'inin anovulatuvar olduğu saptanmıştır (21).

Pubertal veya postpubertal anovulatuvar kızlarda, yaş ve ağırlık olarak eşleşmiş uygun ovulatuvar kontrollerine göre, testosteron, androstenedion ve LH seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (21). Bu olguların, PKOS'un endokrinolojik özelliklerini göstermekle birlikte, fizyolojik anovulasyon durumunda olup olmadıkları netleştirilememektedir (22).

Hiperandrojenizmin diğer klinik bulguları akne, yağlı cilt yapısı ve androjenik alopesidir. Bazı PKOS'lu kadınlarda, androjenlere hedef doku duyarlılığındaki değişiklikler nedeniyle hiperandrojenemi bulguları hiç görülmemektedir (23). Tanı almış kadınların 2/3'ünde, vücut ağırlığından bağımsız olarak insülin direnci mevcuttur (24-26). İnsülin direncinin klinik göstergesi akantosis nigrikans, özellikle fazla kilolu ve obez PKOS'lu kadınlarda görülebilir. Hastalarda menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenemi ve insülin direnci birlikte saptanabilir. Bir başka deyişle, insülin ve androjenler hastalığın fizyopatolojisinde önemli yer tutmaktadır (25,26).

Obezite, insan sağlığı açısından önemli bir tehlikedir ve tüm dünyada artan sayıda ülke bu sorunla karşı karşıyadır (27). Beklendiği gibi, sadece genel popülasyonda değil, PKOS'u olan adolesan ve genç kadınlarda da fazla kilo ve obezite prevalansı artmaktadır (20). Sendromdan etkilenen olguların %36-60'ı obezdir (26,28). Hiperandrojenik durum ve insülin direnci neticesinde, abdominal fenotipte yağ dağılımı görülmektedir (29). Obezitenin hiperandrojenik durum üzerindeki etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Obez PKOS'lu kadınlarda normal

kilolu kontrollerine göre, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri daha düşük, serbest androjen seviyeleri ise daha yüksek saptanmıştır (29).

Obez PKOS hastaları normal kilolu PKOS olgularına göre, hirsutizm ve menstrüel düzensizliklerden daha fazla oranda yakınmaktadır. Kilo arttıkça hiperandrojenemiye bağlı bulgular ağırlaşmaktadır (29).

Açlık ve glukoz uyarılı insülin konsantrasyonları, obez PKOS'u olan kadınlarda normal kilolu PKOS olgularına göre daha yüksek tespit edilmiştir (26,29). Farklı metodlar kullanılarak yapılan insülin duyarlılığı ölçümlerinde, obez olan hastaların normal kilolulara göre daha düşük insülin duyarlılığına, başka bir deyişle daha ciddi insülin direncine sahip oldukları gösterilmiştir (26,29). Glukoz intoleransı, obez PKOS olan kadınlarda %20-49 oranında görülmektedir (26). Bulgular, PKOS'da obezitenin, insülin-glukoz sistemi üzerinde tek başına önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Sendromun kendisine lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişiklikler eşlik etse de, tabloya obezitenin eklenmesi çok daha aterojenik lipoprotein paterni oluşmasına yol açmaktadır. Obez hasta gruplarında HDL seviyesi daha düşük, LDL ve trigliserid düzeyleri daha yüksektir (30).

Anovulasyon ve endokrin infertilitenin kadınlardaki en sık sebebi PKOS'dur ve obezite varlığı durumu kötüleşmektedir (30). Obez PKOS hastalarında ovulasyonu indüklemek amacıyla verilen tedavilere yanıtızsızlık ve düşük gebelik insidansı görülmektedir (31).

2.1.c. Hormonal Değişiklikler

Polikistik over sendromu olan hastalarda kronik anovulasyon, LH bağımlı günlük estrojen ve androjen üretiminde artışa sebep olmaktadır (32). Böylelikle testosteron, androstenedion, DHEA, DHEA-S, 17-hidroksiprogesteron ve estrojen düzeyleri artmaktadır (33). Testosteron, androstenedion ve DHEA doğrudan overlerden salgılanmakla birlikte, dolaşımdaki androjenlerin büyük kısmı over kökenli androstenedionun periferde testosteroon dönüşümünden kaynaklanmaktadır (34). Ne var ki, yapılan birçok çalışmada androjen düzeylerinin tamamen normal olabileceği de gösterilmiştir (35,36). Hiperandrojenemi bulgularının dolaşımdaki androjen seviyeleriyle olan uyumsuzluğu, kullanılan ölçüm yöntemlerinin yetersizliklerine ve değişkenliklerine de bağlanabilir (37). Serum androjen düzeylerinin normal referans aralıklarının belirlenmesinde iyi tanımlanmış kontrol gruplarının bulunmaması ve mevcut çalışmalarda yaş, beden kitle indekslerine göre düzeltme yapılmamış

olması da bu soruna katkıda bulunmaktadır (38). Anovulatuvar PKOS'lu kadınların %50'sinde birincil olarak adrenal bezden salgılanan DHEAS'ın seviyeleri de yüksek saptanmıştır (39). Bu hastalarda adrenal hiperaktivitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Adrenal bir tümör şüphesi dışında, tanı ve tedavide herhangi bir değişikliğe yol açmayacağından, PKOS hastalarının rutin takibinde DHEAS ölçümü önerilmemektedir. DHEAS düzeylerinin 8µg/ml'i geçtiği durumlarda ise adrenal görüntüleme yapılması gereklidir (39,40).

Hastalarda %15-20 oranında hiperprolaktinemi görülebilmektedir. Prolaktin yüksekliği, artmış serum estron düzeyine ve hipotalamustaki rölatif bir dopamin eksikliğine bağlanmaktadır (41).

2.1.d. Patogenez

Günümüzde PKOS patogenezini halen net olarak açıklanamamış olmakla birlikte, hastalığın geniş klinik yelpazesinden tek bir etyolojik faktörün sorumlu olmadığı düşünülmektedir.

Hastalığın, artmış hipofizer yanıtı ve hipotalamik GnRH aktivitesi sonucunda gelişen LH artışı, overlerin birçok uyarana karşısında abartılı androjen yanıtı göstermesi ve insülin direncinin folikülogenez üzerindeki ortak olumsuz etkileri neticesinde geliştiği düşünülmektedir (42).

Overlerde teka hücrelerinin LH tarafından uyarılması sonucunda androjenler sentezlenmektedir. Androjen biyosentezinde sitokrom-p450c17 enzim ailesinden 17- α -hidroksilaz ve 17,20-liyaz aktiviteleriyle androstenedion oluşturulmaktadır. Androstenedion daha sonra 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimiyle testosterona dönüşmekte ya da aromataz enzimiyle estrona dönüşmektedir (24).

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, PKOS'u olan kadınların teka hücrelerinin normal teka hücrelerine göre androjenik prekürsörlerin testosterona dönüşümünde çok daha etkin olduklarını göstermiştir (43). LH, teka hücresi kaynaklı androjen sentezini kontrol ederken, FSH granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesinin düzenlenmesinden sorumludur. FSH'nın aromataz aktivitesini kontrol etmesi, androjenik prekürsörlerden sentezlenecek estrojen miktarını belirlediğini düşündürmektedir. LH seviyesi FSH'a göre rölatif olarak arttığında overler androjen sentezlemeyi tercih edeceklerdir (24).

LH ve FSH sentezi, hipotalamik GnRH atım frekansıyla sağlanmaktadır. Hipotalamik GnRH atım frekansının artması, LH'un β subunit transkripsiyonunu indüklerken, azalması FSH'un β subunit transkripsiyonunu indüklemektedir (40-44). Sendromdan etkilenen kadınlarda LH atım frekansı artmıştır. Bunun sebebi, GnRH atım frekansının artmış olmasıdır (45). Bu durumun GnRH atım jeneratöründeki intrinsik bir hatadan mı, yoksa kronik anovulasyona bağlı rölatif progesteron düşüklüğünden mi kaynaklandığı net değildir. FSH tamamiyle baskılanmadığı için folikül büyümesi gerçekleşmekte ancak ovulasyon için yeterli olgunluğa ulaşmamaktadır (46). Ultrasonografide periferik yerleşimli çok sayıda folikül kisti gözlenmektedir. Foliküllerin etrafında hiperplastik teka hücreleri bulunmakta ve yüksek LH konsantrasyonlarına duyarlı olarak lüteinize olmaktadır. LH'un serum seviyesinin yükselmesiyle stromal hücrelerden androjen üretimi artmakta, intraovaryen yüksek androjen düzeyleri foliküler gelişimi bozarak prematür atreziye yol açmakta ve overlerin morfolojisini değiştirmektedir (47).

Hiperandrojenemi patogenezinde insülin hem dolaysız hem de dolaylı rol oynamaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda, insülinin teka hücrelerinde over kaynaklı steroid sentezi üzerine direkt uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (48-49). İnsülin LH ile sinerjistik etki gösterir. İnsülin direnci neticesinde oluşan hiperinsülinemi, over teka hücrelerinde LH etkisini artırarak androjen üretimini çoğaltmaktadır (50).

Yapılan birçok araştırma, PKOS'un ailevi geçiş gösteren bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (34,51-52). Tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizleriyle karşılaştırıldığında semptomların büyük çoğunluğunun birliktelik gösterdiği belirlenmiştir (52). Endokrinolojik ve metabolik özelliklerin genetik geçişine dair kanıtlar da bulunmaktadır (34,53). Genetik geçiş şekli tam aydınlanamamıştır (51). Tek gen defekti olduğunu öne süren çalışmalar olsa da (54), son gelişmeler kompleks, multijenik bir hastalık olduğu yönündedir (55). Aday genler, hipotalamo-pituiter-over aksını düzenleyen, insülin direnci mekanizmalarından sorumlu olan genlerdir. Hastalığın heterojen yapısı ve tanımı ile tanısal kriterlerindeki karışıklıklar nedeni ile genetik araştırma fazında problemler yaşanmaktadır (51).

2.2. Tanı Ve Ayırıcı Tanı

Tanı, hiperandrojenemiye bağlı tipik klinik bulguların varlığı ile birlikte hormonal bozuklukların ve ultrasonografide polikistik overlerin gösterilmesiyle konur. Önceleri 'National Institute of Health' (NIH-1990) tarafından belirlenen kriterlerle PKOS tanısı konurken (56), 2003 yılında Rotterdam'da bu tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir (57). Rotterdam 2003 kriterleriyle, önceki tanılamaya yeni fenotipler eklenmiştir. Bu yeni fenotipler 1- Hiperandrojenizm/hiperandrojenemi ve polikistik görünümde overleri olan ovulatuvar hastalar 2- Hiperandrojenizm/hiperandrojenemisi olmayan polikistik over görünümü olan oligoanovulatuvar hastalardır. Yeni tanımlanan fenotiplerin sendrom içindeki yeri tartışılmakla birlikte, Rotterdam 2003 kriterleri dünya literatüründe büyük ölçüde kabul görmektedir (58). Polikistik over sendromu tanısı konmadan önce androjen fazlalığı ve anovulasyona yol açabilecek diğer patolojilerin mutlaka dışlanması gerekmektedir.

Tablo 2.1. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri

<p>NIH 1990 KRİTERLERİ*</p> <p>Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları varlığı</p> <p>Oligo-ovulasyon</p> <p>Diğer etyolojik faktörlerin ekarte edilmesi</p> <p>* Tanı için kriterlerin üçü de gereklidir.</p> <p>ROTTERDAM 2003 KRİTERLERİ *</p> <p>Oligo-ovulasyon ya da anovulasyon (Amenore veya düzensiz uterus kanamaları)</p> <p>Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları (Hirsutizm ve/veya artmış serum total/serbest testosteron seviyeleri)</p> <p>Polikistik overlerin gösterilmesi</p> <p>*Tanı için diğer etyolojik faktörler (hiperprolaktinemi, hipotiroidi, klasik olmayan 21-hidroksilaz eksikliği...) ekarte edildikten sonra, yukarıdaki 3 kriterin en az ikisi gereklidir</p>

Hiperandrojenemi, PKOS'nun anahtar özelliği olarak gösterilmekle birlikte, farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, etkilenen kadınların bir kısmında androjen seviyeleri

normal olarak bulunmuştur (59). Hiperandrojenemi her zaman klinik bulgu vermeyebilir. Asya ırkı gibi bazı etnik gruplarda önemli oranda hiperandrojenemi mevcut iken, cilt bulguları görülmeyebilir (59).

Anovulasyon kronik olup amenore ya da oligomenore şeklindedir. Ancak normal menstrüel siklusu olan kadınlar da nadiren anovulatuvar olabilir. Yapılan bir araştırmada, normal menstrüel siklusu olduğunu ifade eden hiperandrojenemik kadınların %21'inde anovulasyon tespit edilmiştir (60).

Polikistik over görünümü, ultrasonografide kolaylıkla teşhis edilebilmektedir. Polikistik overler, morfolojik olarak büyük olup, çapları 2-8 mm arasında değişen 10 veya daha fazla sayıda kistik folikülün overlerin subkapsüler kenarının altında inci dizisi şeklinde sıralanmasıyla karakterizedir. Genel popülasyonda kadınların %8-25'inde, oral kontraseptif kullanan kadınların %14'ünde polikistik overlere benzer görünüm saptanmaktadır (10,11). Anovulatuvar PKOS olgularında polikistik overlerin görülme sıklığı ise %75 oranındadır (61).

Ayrırcı tanıda; hiperandrojenemi ve ovulatuvar disfonksiyon ile kendini gösteren durumlar ekarte edilmelidir (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Polikistik over sendromu Ayrırcı Tanısında Akla Gelmesi Gerekenler

İdiyopatik hirsutizm
Hiperprolaktinemi
Hipotiroidi
Klasik olmayan adrenal hiperplazi
Over kaynaklı tümörler
Adrenal tümörler
Cushing Sendromu
Glukokortikoid rezistansı

Hiperprolaktinemi, hipotiroidi, klasik olmayan adrenal hiperplazi ve tümörleri araştıran laboratuvar testleri dışında dikkatli bir anamnez ve fizik muayene gerekmektedir. Hastalarda prolaktin, TSH, FSH, LH, testeosteron düzeylerine bakılmalıdır. DHEAS düzeylerine rutinde bakılması zorunlu değildir. 17-hidroksi progesteron düzeyi 2 ng/ml'nin altında saptanan olgularda klasik olmayan adrenal hiperplazi tanısından uzaklaşılırken, üzerinde olan olgularda kısa ACTH uyarı testi yapılması gerekmektedir (62). Cushing Sendromu ve glukokortikoid rezistansı açısından şüphe uyandıran vakalarda düşük doz dexametazon supresyon testi (1mg) yapılması uygundur. Ancak glukokortikoid rezistansından şüpheleniliyorsa, ek olarak serum kortizol ve ACTH düzeyleri ile diüurnal ritm bakılması gerekmektedir (63).

Sendromdan etkilenen kadınlarda erken foliküler fazda ortalama serum LH düzeylerinin yüksek, ortalama FSH düzeylerinin düşük veya düşük-normal olduğu tespit edilmiştir (64). Ancak, gonadotropin konsantrasyonları, menstrüel siklus içerisinde değişkenlik gösterdiği ve pulsatil formda salgılandığı için serum LH seviyeleri her hastada yüksek bulunmayabilir (24). 1990'da NIH tarafından düzenlenen konferansta, PKOS tanısı için artmış LH veya artmış LH/FSH oranının gerekmediği belirtilmiştir (56,65). Bazal LH seviyeleri PKOS açısından bir belirteç olarak kullanılırsa, yanlış değerlendirmeler yapılabilir. Kısaca, rutin klinik uygulamada artmış LH/FSH oranı PKOS tanısı için destekleyici olabilirken, artmamış olmasının tanısal bir değeri bulunmamaktadır (24).

2.3. İnsülin direnci ve PKOS

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan ve 51 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. İnsülinin salgılandıktan sonra hedef dokulara ulaşarak hücrelerin membranlarında bulunan reseptörleri ile ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü, bisülfid bağlarla birbirine tutunan α ve β dimerlerinden oluşmuştur ve glikoprotein yapısındadır. Ekstrasellüler α subunitesi insülin bağlanma yeri olup, intrasellüler β subunitesi intrinsik protein kinaz aktivitesi içermektedir. İnsülinin reseptörüne bağlanması sonucu intrasellüler β subunitesinde fosforilasyon meydana gelmektedir. Bu otofosforilasyon, intrinsik tirozin kinaz aktivitesini artırarak insülinin etkilerini oluşturan endojen substratların artışını sağlamaktadır (66).

İnsülin direnci, vücutta insülin aracılı glukoz kullanımının bozulduğunu belirten bir kavramdır. Klinik olarak ifade etmek gerekirse, belli miktarda endojen ya da ekzojen insülinin, glukoz alımını ve kullanımını normal popülasyondaki düzeylerde gerekleştirememesidir (67). Periferik dokularda insülin direnci, insülin reseptör sayısındaki

azalmadan, insülinin reseptörüne bağlanmasındaki aksaklıklardan veya reseptör sonrası bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Polikistik over sendromundan etkilenen olgular üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, eşlik eden periferik insülin direncinin, reseptör kinaz aktivasyonu sonrasında oluşan ve özellikle insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonunda azalmaya yol açan bir defektten kaynaklandığını göstermiştir. (68). İnsülin reseptöründe serin ve treonin fosforilasyonu sinyal geçişini azaltmakta ve serinin aşırı fosforilasyonu sinyal akışında reseptör sonrasında değişikliklere yol açmaktadır (68). Sonuçta, serin fosforilasyonunun aşırı olmasının, adrenal bezde p450c17 ve 17,20 liyaz aktivitesinin artışına yol açarak hiperandrojenizme yol açtığı ileri sürülmektedir (69).

Polikistik over sendromu olan kadınlarda azalmış insülin duyarlılığı yanında pankreas β hücre fonksiyon bozukluğu da bildirilmiştir (70). İnsülin direncinin klinik görünümü, pankreasın hedef dokulardaki dirence karşı koyabilme derecesine bağlıdır. Erken dönemlerde metabolik anormallik olarak yalnızca hiperinsülinemi gözlenirken, ileri dönemlerde pankreas β hücreleri bu durumu telafi edemez hale gelebilir, bozulmuş glukoz toleransı ve nihayetinde aşikar DM ortaya çıkabilir (70). İnsülin direnci görülme sıklığı, sağlıklı toplumda %10-25 (71,72), PKOS olan hastalarda ise %50-60 oranındadır (73).

Bu sendromda, insülin direnci ve hiperinsülinemi, ilk olarak 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (74). Takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda, bu görüş desteklenmiştir (75). Ağır insülin direnciyle birlikte olan PKOS olgularında akanthozis nigrikans görülebileceği gibi, birçok etkilenen olguda yalnızca hafif derecede artmış açlık insülin seviyeleri saptanabilir. İnsülin direnci, sadece obez olanlarda değil, zayıf PKOS hastalarında da gösterilmiştir (75,76). Obez hastalar, obez olmayan PKOS hastaları ile karşılaştırıldığında, insülin ve LH düzeyleri yüksek, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP-1) düzeyleri düşük bulunmuştur (75,77).

Hastalarda insülin direnci ve hiperandrojenemi arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (74). Hiperandrojeneminin kendisinin insülin direncine neden olabileceği düşünülmele birlikte (78), hiperinsülineminin de over kaynaklı androjen üretimini artırdığı ileri sürülmektedir (49).

İnsülin yüksek konsantrasyonlarda IGF- Tip 1 reseptörlerine bağlanmaktadır. LH'un teka hücrelerindeki androjen üretimi de IGF-1 üzerindedir. İnvitro ortamda, IGF Tip1

reseptörlerinin insülinle aşırı uyarılması sonucu, teka hücrelerinden LH etkisiyle androjen üretiminin arttığı gösterilmiştir (79). Ayrıca insülin, karaciğerden SHBG ve IGF-1 sentezini inhibe etmektedir. Azalan IGF-1 sonucu serbest IGF-1 düzeyi artmakta ve teka hücrelerinden LH bağımlı androjen sentezi artışı gerçekleşebilmektedir (80,81).

İnsülin direncinin kendisinin endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve kardiyovasküler hastalık riski oluşturduğu bilinmektedir (82,83). Polikistik over sendromu olan kadınlarda yapılan birçok çalışmada, hiperandrojenemi ile vasküler fonksiyonlarda izlenen kötüleşmenin ilişkili olduğu ortaya konmuştur (84,85).

Sonuç olarak, insülin direnci, plazma insülin düzeylerinin artışıyla giden, SHBG seviyesinde azalmaya neden olarak serbest androjen düzeylerini artıran, PKOS'nun taşıdığı uzun dönem kardiyovasküler hastalık riskinin temelini oluşturan bir metabolik anormalliktir (80).

2.4. Metabolik Sendrom ve PKOS

Metabolik Sendrom (MetS), uzun dönemde Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinen birtakım faktörlerin bir araya gelmesiyle karakterizedir. Bu faktörler; insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur (86,87). Bu açıdan bakıldığında, PKOS'nun insülin direnci ile ilişkili olduğu ve metabolik sendromun birçok bileşenini içererek, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM riskini artıran bir tablo yarattığı rahatlıkla söylenebilir (88).

Metabolik sendrom için 2001 yılında "National Education Program Adult Treatment Panel III" (NCEP ATP III)'ün yaptığı tanımlama en sık kullanılan tanımlamadır (86). Ancak en güncel tanımlamayı "International Diabetes Federation" (IDF) yapmıştır. Bu tanımlama, NCEP'in tanımlamasına benzemekle birlikte, bel çevresi referans değerlerini etnik gruplara özgü alması sebebi ile, ATP III kriterlerinden ayrılmaktadır (89). Polikistik over sendromu taşıyan olgulardaki metabolik sendrom prevalansı farklı ülke ve etnik gruplarda belirgin farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni diyet, yaşam stilindeki farklılıklar ve genetik faktörler olabilir.

ATP III kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında MetS prevalansı, Çek toplumunda %1.6 (90), İtalyan toplumunda %8.2 (91), Amerika'da ise %43 olarak saptanmıştır (92). Hastalarda dislipidemi hipertansiyona göre daha sıklıkla rastlanmaktadır

(93). Metabolik sendromun ayrı ayrı bileşenlerinin prevalansı, sendromun tüm bileşenlerinin sağlandığı tanımlamaya göre daha yüksektir.

Polikistik over sendromu olgularında, MetS riskinin artmış olması, buna yol açan belirleyicilerin tanımlanmasını gerekli kılmaktadır. İnsülin direnci, PKOS ve MetS arasındaki en önemli patojenik köprüdür. İnsülin direnciyle ilişkili komorbiditeler her iki durumda da yaygın olarak görülmektedir (18). Apridonidse ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS ve MetS gruplarında, hiperandrojenemi sıklığı yüksek bulunmuş olsa da, bunun aksi olarak diğer birçok çalışmada serum androjen seviyeleri iki grup arasında benzer bulunmuştur (18,94).

Metabolik sonuçları ortaya çıktıkça PKOS'un klinik önemi daha da artmaktadır. Hastalığın incelenmesi ve tedavisi, kısa dönem semptom kontrolünün ötesinde, kardiyovasküler risklerin erken taranması ve uzun dönemde önlenmesine yönelmektedir (94).

2.5. Glukoz İntoleransı, Tip 2 DM ve PKOS

Polikistik over sendromu olan kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı (IGT) görülme sıklığı %25-40, Tip 2 DM görülme sıklığı %4-10 arasındadır (95,96). Bu hastalarda glukoz intoleransı genel popülasyona göre daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır ve genellikle açlık plazma glukozu normal, postprandiyal plazma glukozu yüksektir (97). Yukarıdaki nedenlerle, PKOS'u olan tüm hastalarda glukoz metabolizma bozukluklarının tanımlanması için oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır (95).

Ailesinde tip 2 DM bulunan PKOS'u olan kadınlarda, IGT ve tip 2 DM görülme sıklığı daha yüksektir (96). Etkilenen olguların glukoz metabolizması incelendiğinde, başlangıçta normal glukoz toleransı olanların %16 oranında DM'e dönüştüğü, başlangıçta IGT olanların ise yıllık %2 oranında tip 2 DM'e dönüştüğü gösterilmiştir (98).

Uzun döneme taşıdığı risklerden dolayı, PKOS'u olan genç kadınlar IGT ve DM açısından yakın takip edilmelidir (99).

Tablo 2.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

NCEP ATPIII' e göre (kadınlar için)

(3 kriter ve/veya fazlası gereklidir)

Bel çevresi >88 cm

HDL < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dl kadın olgular için)

Trigliserid \geq 1.7 mmol/L (150 mg/dl)

Kan basıncı \geq 130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi kullanımı

Açlık plazma glukozu \geq 6 mmol/L (110 mg/dl) ya da daha önceden tanımlanmış tip 2 DM varlığı

IDF'e göre

Santral obezite (Bel çevresinin ait olunan etnik grubun sınır değerinin üstünde olması ve 2 ve/veya fazlası gereklidir.)

HDL < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dl)

Trigliserid \geq 1.7 mmol/L (150 mg/dl)

Kan basıncı \geq 130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi kullanan

Açlık plazma glukozu \geq 5.6 mmol/L (100 mg/dl) ya da daha önceden tanımlanmış tip 2 DM

2.6. Dislipidemi ve PKOS

Dislipidemi, PKOS olan kadınlarda en sık gözlenen metabolik bozukluktur ve NCEP kriterlerine göre prevalansı %70'dir, ancak hastaların bir kısmında tamamen normal lipid profili de görülebilmektedir (100). Sendrom klasik olarak aterojenik lipoprotein profiliyle ilişkilidir ve artmış trigliserid, küçük yoğun LDL ve azalmış HDL düzeyleriyle karakterizedir (101,102). En karakteristik lipid değişikliği HDL₂ seviyesinin düşük oluşudur (103). Bu değişiklikler insülin direnciyle yakın ilişkilidir. Aynı zamanda, artmış androjen seviyeleri hepatik lipaz aktivitesini artırarak HDL seviyelerinin düşüklüğüne neden olmaktadır (104). Obez ve obez olmayan PKOS'lu kadınlar karşılaştırıldıklarında, obez olan hastalarda lipid profilinin daha bozuk olduğu gözlenmiştir (103,105,106).

LDL partikülleri boyut, yoğunluk ve içerik açısından heterojen bir dağılım göstermektedirler. Küçük, yoğun LDL partikülleri koroner arter hastalığı relatif riskini 3-7 kat artırmaktadır (107). Sendromdan etkilenen kadınlarda yapılan çalışmalarda küçük, yoğun LDL partiküllerinin artmış olduğu gösterilmiştir (108).

2.7. Obezite ve PKOS

Polikistik over sendromu olan kadınlarda obezite prevalansı %10-50 arasındadır. Görüldüğü gibi, obezite, etkilenen olgularda oldukça yaygın olup genetik, fiziksel aktivite ve diyet gibi faktörlerden etkilenmektedir (35,59). Obezite android tiptedir, artmış bel çevresi veya bel/kalça oranıyla karakterizedir. Android tipte obezite daha çok insülin direnciyle ilişkilidir (24). Hiperinsülinemi glukozun adiposite alımını artırıp adipogenezi hızlandırarak, trigliserid üretimini artırarak ve hormon duyarlı lipazı inhibe ederek yağ metabolizmasında anabolik etki göstermektedir (109). Obez olanlarda obez olmayanlara göre LH, SHBG, DHEAS, IGF-1, HDL seviyeleri daha düşük, LDL seviyeleri daha yüksektir (110).

Obezite, insülin direncini kötüleştirmekte, DM ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bu nedenle obezitenin tedavisi, PKOS olan kadınlarda uzun dönem sağlık sorunlarının önlenmesinde birincil hedef olmalıdır (99). Bu sendromda, risk faktörlerinin yoğunluğundan dolayı kardiyovasküler hastalık insidansının arttığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada, hastalarda aynı yaş grubundaki kontrollere göre önemli oranda ateroskleroz geliştiği gözlenmiştir (111). Birçok PKOS'u olan kadında prematür kardiyovasküler hastalığın varlığının kanıtları gösterilmiştir (112,113).

Kardiyovasküler olaylar ve ilişkili mortaliteyi inceleyen longitudinal çalışmalar olmadığından, PKOS'unda kardiyovasküler hastalık risk düzeyi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, hastalarda kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı ölümlerin artmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (105,114). Anılan araştırmaların sonuçları, PKOS tanı zamanı ile kardiyovasküler olayların gelişme zamanı arasındaki sürenin uzun olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Gözlenmesi gereken zaman diliminin uzun olması, veri eksikliklerine yol açmaktadır. Ayrıca, izlenen olguların seçilmiş olmaması da diğer bir problem olarak bildirilmektedir. Ek olarak, negatif çalışmalardaki olgu yaşlarının genç olması, kardiyovasküler olayların tespitindeki duyarlılığı azaltmaktadır (115).

Risk faktörü profili hesaplamasına göre, PKOS‘u olan kadınlarda yaş uyumlu kontrollere göre miyokart enfarktüsü geçirme riski 7.4 kat daha yüksek bulunmuştur (116). Olgularda, aterosklerozun erken göstergesi olarak endotel disfonksiyonu varlığının kanıtları gösterilmiştir (3). Endotel disfonksiyonu, sadece bozulmuş arter dilatasyonu anlamına gelmemekte, ayrıca artmış damar sertliği, hemostaz bozukluğu, hipertansiyon, fibrinoliz bozukluğu ve artmış vasküler oksidatif stresi ifade etmektedir (93).

İnsülin, vasküler endotel ve düz kas hücrelerine doğrudan hipertrofik etki göstermekte, endotelin-1 ve nitrik oksit aktivitesini artırmaktadır. Bu iki maddenin salınımındaki dengesizlik, endotel disfonksiyonu fizyopatolojisinin temelini oluşturmaktadır (117). Genç ve obez PKOS hastalarında endotel disfonksiyonu ile insülin direnci arasında önemli ilişki tespit edildiği gibi (118), başka bir çalışmada da endotel disfonksiyonu ile testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (3).

Aterogenez patogenezinde klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra, birçok hemodinamik ve hemoreolojik değişken rol oynamaktadır (119,120). Yapılan çalışmalarda düşük dereceli kronik inflamasyonun da kardiyovasküler hastalık gelişimini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Polikistik over sendromu proinflamatuvar bir durumdur. Etkilenen kadınlarda yapılan çalışmalarda, aterosklerozun inflamatuvar belirteçlerinden olan C-reaktif protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), “soluble intercellular adhesion molecule-1” (sICAM-1), “monosit kemotaktik protein-1” (MCP-1), “matriks metalloproteinaz-2” (MMP-2), “plazminojen aktivatör inhibitör-1” (PAI-1) düzeyleri yüksek bulunmuştur (121-125).

Polikistik over sendromu olan kadınlarda artmış androjen seviyeleri birçok metabolik ve hemoreolojik değişikliğe yol açmaktadır (126). Plazma viskozitesi de son zamanlarda kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmış önemli bir hemoreolojik değişkenlerden biridir (7,127,128).

3.1. Viskozite

Viskozite, bir sıvının akmaya karşı gösterdiği direnç, bir başka deyişle sıvının akışkanlığının sayısal ifadesidir. Bütün akışkanların belirli bir viskoziteleri vardır ve viskozite bir tür akışkan sürtünmesi olarak düşünülebilir. Viskoziteyi sağlayan durumun moleküller arasındaki çekim kuvvetleri olduğu düşünülmektedir (129). İnsanda dolaşım sistemi kapalı bir sistem olarak kabul edilmektedir. Sistemin dengesi; kan basıncı, kan ve plazma viskozitesi, kan akım hızı

ve damar çapını içeren parametrelerdeki değişimlerle sağlanmaktadır. Her geçen gün daha fazla çalışmada kan akım özelliklerinin yeterli doku perfüzyonu için önemli bir parametre olduğu ifade edilmektedir. Tam kan viskozitesi büyük ölçüde içerdiği şekilli hücresel elemanlarına, eritrosit rijiditesi ve deformabilitesine ve plazma viskozitesine bağlıyken, plazma viskozitesi ise özgül olmayan yüksek ağırlıklı proteinlere bağlıdır. Kan viskozitesi, makrovasküler düzeyde akışkanlığa etki ederken, plazma viskozitesi ise daha çok mikrovasküler düzeyde kapiller akımın ana belirleyicisi olmaktadır. Ayrıca, plazma viskozitesinin hastalık aktivitesinin özgül olmayan fakat iyi bir göstergesi olduğu ve akut faz reaktanlarının arttığı durumlarda plazma viskozitesinin de arttığı gösterilmiştir. Bu artışın plazma protein içeriğindeki değişimle büyük paralellik gösterdiği, en çok da fibrinojen, α -2 makroglobulin gibi karaciğer kaynaklı protein yapısındaki maddeler nedeniyle olduğu saptanmıştır. Ancak bu proteinlerin plazma viskozitesi üzerine olan etkilerini tek başına plazmadaki konsantrasyonları değil, moleküler ağırlıkları, rijiditeleri ve şekilleri de sağlamaktadır (130-132).

Kan damarlarını katı borular ve kanı da ideal bir sıvı olarak kabul etmek mümkün olmasa da, ideal sıvıların katı borulardaki davranışını inceleyen fiziksel ilkeler, kanın damarlar içerisindeki akımını açıklamak için de kullanılmaktadır. Buna göre, normalde kanın damarlardaki akımı, dar ve katı borulardaki sıvıların akımı gibi, 'laminar' (çizgisel) karakterdedir. Laminar akım ilkesine göre, kan damarının içinde damar duvarıyla temas halinde olan sonsuz incelikteki bir kan tabakası en yavaş hızda hareket ederken, lümen içine doğru her bir tabakanın hızı giderek artar ve merkezde en yüksek hıza ulaşır. Belirli bir hıza kadar laminar akım korunur; bu kritik hıza ulaşıldığında akım 'türbülant' (girdaplı) nitelik kazanır. Temel olarak laminar akım sessiz, girdaplı akım ise seslidir. (129-132).

Kan, sudan yaklaşık olarak 3-4 kat daha visköz bir sıvıdır. Bu özelliğini büyük ölçüde içerdiği hücresel elemanlara, özellikle hematokrite borçludur. Damarlarda eritrositler, akımın merkezinde kümelenme eğilimindedir; dolayısıyla damarların çeperlerine yakın noktalarda hematokrit değeri biraz daha düşüktür ve büyük damarlardan dik açıyla ayrılan dallara da eritrositlerden nisbeten yoksun bir kan gelir. Bu olay *plazma sıyrılması* olarak tanımlanır ve kapiller kan hematokrit değerinin, tüm vücut hematokrit değerinden yaklaşık olarak %25 daha düşük çıkmasına neden olur (133-135).

Reoloji, cisimlerin yük, şekil değiştirme ve zaman faktörleri altındaki davranışlarını inceleyen özel bir bilim dalıdır. Hemoreoloji ise; kanın, kan elementlerinin ve damar sisteminin ve eklenen yabancı maddelerin (ilaçlar, plazma volüm arttırıcılar, protezler) etkileşimlerini inceleyen bilim dalıdır. Bir akışkanın viskozitesi doğrudan doğruya ölçülemez, fakat viskozite değeri doğrudan ölçülebilen büyüklüklerin yardımı ile bir denklemden hesaplanabilir. Gerekli ölçmeler için gerekli bir aygıt “viskozimetre” veya “viskometre” olarak bilinir ve viskoziteyi belirleme metotları konusu “viskometri” adını alır. Centimeter-gram-second (CGS) birim sisteminde viskozitenin birimi *saniye x dyne/cm²*’dir (dyne: kuvvet birimi, cm: uzunluk birimi ve saniye: zaman birimi) ve “poise“ kısaltılmışı “P” diye adlandırılır. Daha küçük birimler, santipoise; cP(10^{-2} poise), milipoise; mP(10^{-3} poise) ve mikropoise; μ P(10^{-6} poise) kullanılabilir. Uluslararası birim sisteminde ise (SI) viskozitenin birimi pascal saniye“Pa.s”dır. Bir “P”; 0.1 “Pa.s” dir. 20 °C’deki su daima tam olarak 10^{-3} Pa.s’lik bir viskoziteye sahiptir. Herhangi bir viskoziteyi ölçme yönteminde, akışkanı bir sabit ve bilinen sıcaklıkta tutmak önemlidir. Sıvıların ve gazların viskozitesi sıcaklık ile önemli ölçüde değişir ve ilgili sıcaklık bir akışkanın viskozitesi için daima belirtilmelidir (129,131).

3.1.a. Plazma Viskozitesi

Plazma viskozitesi, mikrosirkülasyondaki kan akımının bir belirtecidir. Mikrosirkülasyon, çapı 100 μ m’den küçük olan kan damarlarının ağı anlamına gelmektedir. Bu ağ, sirkulatuar sistemin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (4).

Plazma viskozitesini fibrinojen, immunoglobulinler, lipoproteinler gibi makromoleküller belirler. Plazma viskozitesi, plazma protein içeriğini değiştiren hastalıklardan etkilenen en önemli reolojik parametrelerden biridir (5).

Plazma viskozitesinin normal sınırları 37 °C ‘de 1.1-1.35 cP’dir. Birçok hastalık ve doku yaralanması sonucu yüksek değerler görülebilmektedir (136).

Artmış plazma viskozitesi, kan akımına karşı oluşan direnç anlamına gelmektedir (4). Plazma viskozitesindeki artış, mikrosirkülasyondaki kan akımını azaltarak doku oksijenlenmesini bozmakta, düzelme olmadığı takdirde önemli klinik sonuçlar doğurmaktadır (137). Plazma viskozitesinin arttığı durumlarda, kan-endotel yüzeyinde damar duvar gerilimi artmakta ve ateroskleroz gelişimine zemin yaratılmaktadır, varsa darlık sonrası alanlarda plazma proteinleri ile endotel etkileşimi hızlanarak tromboza eğilim oluşmaktadır (6,138).

Ateroskleroza yol açtığı kanıtlanmış klasik kardiyovasküler risklerinin yanı sıra plazma viskozitesinin değerlendirildiği çalışmalar da literatürde bulunmaktadır. Plazma viskozitesi, koroner ve periferik arter hastalığı olanlarda artmaktadır. Plazma viskozitesi ve fibrinojen ani kardiyak olay ve inme geçiren kadın ve erkeklerde normal populasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (128). Yapılan birçok çalışmada, plazma viskozitesi ile fibrinojen arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (5,125).

Caerphilly ve Speedwell kalp çalışmalarının neticesinde, iskemik kalp hastalığı gelişimi ile plazma viskozitesi ve fibrinojen düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (7). Yapılan bir diğer çalışmada ise, plazma viskozitesindeki 0.01 mP.os artışın koroner kalp hastalığı riskini %4 oranında artırdığı izlenmiştir (139). Anjiyografik olarak saptanan koroner darlıkların ciddiyetinin, plazma viskozitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (140). Koroner arter hastalığı olan 243 olgunun incelendiği gözlemsel bir çalışmada, 2 yıllık bir süre sonunda, kardiyak sonlanım noktaları ve hemoreolojik parametreler değerlendirildiğinde, hastaların birçoğunun diyabetik olduğu ve diyabetik olanlarda ani kardiyak olaylar ve birden fazla damar tutulumunun daha sık olduğu saptanmıştır. Diyabeti olan bu hastalarda plazma viskozitesi, fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (141).

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda plazma viskozitesinin arttığı görülmüştür. Bu hasta grubunda, herhangi bir iskemi ya da mikro/makrovasküler komplikasyon gelişmeden de plazma viskozitesinde artma saptanmıştır. Artan plazma viskozitesi, ilerleyen dönemlerde kan akımını bozarak ve dokularda kronik hipoksiye yol açarak komplikasyonların gelişmesine olanak sağlamaktadır. Diyabetik ayak ülserleri olan hastalarda yapılan uzun dönem izlemlerde, ayak ülserlerinde kötüleşme olan hastalarda, iyileşme olanlara göre plazma viskozitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (142,143).

Ateroskleroz damarların inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanmakta ve gelişiminde yüksek kan basıncının proinflamatuvar bir rolü olduğu düşünülmektedir. Yüzseksen hipertansiyon hastası ile altmış sağlıklı kontrol olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, hipertansiyon grubunda plazma viskozitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Plazma viskozitesi, izole sistolik hipertansiyonda inflamatuvar sürecin belirteçlerinden biri gibi görünmektedir (144).

Gnasso ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 269 kadın ve 520 erkek dahil edilmiştir. Kadın olguların 84'ü, erkek olguların 154'ü metabolik sendrom tanısı almıştır. Metabolik sendromu

olan ve olmayan gruplar değerlendirildiğinde, metabolik sendromu olan olgularda kan viskozitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anılan yüksekliğin sendromun içerdiği metabolik değişimlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (145).

Polikistik over sendromunda endotel fonksiyonu bozulmuştur. Endotel disfonksiyonu kan akımının bozulmasına yol açmaktadır. Mikrosirkülasyondaki kan akımı, viskozitenin bir göstergesi olduğundan, plazma viskozitesindeki değişiklikler endotel disfonksiyonunun, bir başka deyişle, aterosklerozun erken belirteçlerinden biri olarak değerlendirilebilir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerinde, 2007-2009 yılları arasında, ilk kez PKOS tanısı alan, 17-30 yaş arası 96 hasta (çalışma grubu) ile yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi yönünden uyumlu 67 sağlıklı olgu (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Tanı için 2003 yılında Rotterdam'da yeniden düzenlenen PKOS tanı kriterleri kullanıldı (57). Oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları ve ultrasoundta polikistik overlerin saptanması kriterlerinden ikisine sahip olan bireyler PKOS olarak değerlendirildi. Hiperkortizolemi, hiperprolaktinemi, hipotiroidi, klasik olmayan adrenal hiperplazi ve diğer androjen fazlalığına yol açabilecek sorunları olan olgular dışlandı.

Sigara içenler, kronik alkolizm sorunu olanlar, arteriyel kan basınçları ortalama 130/85 mmHg üzerinde olanlar, malignite, ateroskleroza zemin yaratacak herhangi bir endokrinopati, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlar ve ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Protokolü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu'ndan KA07/103 proje numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışma ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylere gönüllü denek bilgilendirme formu okutuldu ve yazılı izinleri alındı. Tıbbi öykülerinin kaydedilmesini takiben, olguların fizik muayeneleri yapıldı. Vücut ağırlığı ve boy, olgular hafif giysili ve ayakkabılar çıkarılmış olarak, bel çevreleri ise orta aksiller çizgide iliak krestin en üst noktası ile, kosta kenarının alt bölümü arasındaki orta noktadan ölçüldü. Vücut kütle indeksi (VKİ) [vücut ağırlığı (kg)/boy² (m²)] formülü kullanılarak hesaplandı.

Her katılımcıya menstruasyonun iki ile beşinci günleri arasında, en az üç günlük 300-g karbonhidrat içeren diyet tüketimini takiben ve 10-14 saatlik açlık sonrasında, sabah saat 08:00-10:00 arasında, 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. İntravenöz bir kanülle, ön brakial venden 0. dakikada glukoz ve insülin, glukoz içilmesini takip eden 120. dakikada ise yalnızca glukoz için örnekleme yapıldı. Elde edilen değerler kullanılarak, "Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance" (HOMA-IR) formülü [Açlık Glukoz (mmol/L) x Açlık İnsülin (µU/mL)] / 22.5] kullanılarak periferik insülin direnci düzeyleri hesaplandı (146). Aynı zamanda, 0. dakika kan örneklerinde FSH, LH,

östradiol, total ve/veya serbest testosteron, prolaktin, TSH ve 17-hidroksi progesteron, tam kan sayımı, fibrinojen, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ve plazma viskozitesi çalışıldı. Amenore veya adet düzensizliği olan olgularda kan alma işlemi, karbonhidrat tüketimi ile ilgili öneriler korunarak rastgele günlerde yapıldı. Polikistik over sendromunda aterosklerozun erken göstergeleri ile DHEA-S seviyeleri arasında gösterilmiş olan ilişki nedeni ile, Rotterdam 2003 kriterlerinde rutinde önerilmemesine rağmen, her olgunun 0. dakikada DHEAS düzeylerine bakıldı (115).

Plazma viskozite ölçümü, işlemi otomatik olarak yapabilen ve koni-plak modelinde bir viskozimetre ile gerçekleştirildi (Brookfield DV-II Pro, Brookfield Engineering Laboratories, Inc, MA, USA). Koni-plak modelinde olan bu viskometrede ölçüm yapabilmek için 0.5-1 mL örnek yeterli idi. Viskozimetrenin örnek konulacak yerinin ısı 37°C'ye ayarlandı ve bu ısı viskozimetrenin ekranında dijital olarak gösterildi.

Viskoziteyi ölçmek için sadece 0.5 mL örneğe gereksinim sağlayan 40 numaralı koni iğnesi kullanıldı ve işlem öncesi su ile kalibrasyon sağlandı. Kalibrasyon sonrası plazma örneklerinden 0.5 mL alınarak ölçüm yerine konuldu ve ölçüm 37°C'de 50 rpm ve 375 s⁻¹ shear rate (akma hızı, hareket halinde olan iki sıvı tabakasının hız farkı) de yapıldı. Her örnek iki kez ölçüldü ve ortalaması ölçüm değeri olarak kabul edildi. Ölçüm sonuçları centipouse (cP) olarak ifade edildi.

Plazma glukozu ve lipid düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle, DHEA-S düzeyleri Elektrokemiluminesan İmmünassay (ECLIA) ile, 17-OH progesteron düzeyleri ELISA ile, diğer tüm biyokimyasal parametreler Kemiluminesan Mikropartikül İmmünassay (CMIA) yöntemi ile ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi "SPSS 16.0 for Windows" programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun niceliksel verilerinin değerlendirilmesinde One Way Anova, ortalama ve standart sapmaların belirlenmesinde tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Dağılımı normal olmayan parametrelerin değerlendirilmesinde non-parametrik testler kullanıldı. Hasta grubunda plazma viskozitesi ile diğer parametrelerin ilişkisi Pearson korelasyon analiz yöntemi kullanılarak değerlendirildi. *p* değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya PKOS tanısı yeni almış olan 96 hasta ile 67 sağlıklı kadın dahil edildi. PKOS tanısı alan olguların yaş ortalaması 23.05 ± 5.65 , kontrol grubunun yaş ortalaması 24.7 ± 6.37 idi. Hasta ve kontrol grubunun vücut kütle indeksleri, bel çevresi ölçümleri, açlık kan şekeri, LDL kolesterol düzeyleri birbiriyle benzer bulundu. Olguların genel özellikleri tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. PKOS ve kontrol grubunun genel özellikleri

	PKOS (n=96)	KONTROL(n=67)	p değeri
Yaş (yıl)	23.05±5.65	24.78±6.37	0.07
Boy (cm)	1.60±0.054	1.61±0.051	0.546
Vücut ağırlığı (kg)	73.34±18.96	69.09±16.98	0.143
VKİ (kg/m ²)	28.45±7.14	26.68±6.57	0.109
Bel çevresi (cm)	89.1±14.60	86.52±15.10	0.274
AKŞ (mg/dl)	89.57±9.85	88.64±8.63	0.535
TKŞ (mg/dl)	109.95±35.07	95.82±23.52	0.005
Total kolesterol (mg/dl)	171.44±35.13	164.61±29.72	0.195
LDLkolesterol (mg/dl)	99.46±28.14	97.51±25.43	0.653
HDL kolesterol (mg/dl)	48.34±12.82	49.23±12.53	0.661

Ortalama± Standart Sapma, AKŞ:Açlık kan şekeri, TKŞ:Tokluk kan şekeri,VKİ:Vücut kütle indeksi

Çalışma grubunun tokluk kan şekeri (TKŞ), açlık insülin, HOMA-IR ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırası ile; $p=0.005$, $p=0.016$, $p=0.017$ ve $p=0.002$). PKOS tanısı alan olguların serum total testosteron ve LH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Çalışmaya alınan bireylerin serum prolaktin düzeyleri arasında bir fark tespit edilmemiştir. Olguların tanı amaçlı kullanılan hormonal analizleri Tablo 4.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. PKOS ve kontrol grubunun hormon düzeyleri

	PKOS(n=96)	Kontrol (n=67)	<i>p</i> değeri
FSH (mIU/mL)	5.06±1.69	5.93±3.0	<i>0.019</i>
LH (mIU/mL)	6.81±4.10	4.04±2.07	<i>0.01</i>
E2 (pg/mL)	44.8±30.75	43.7±30.38	0.783
DHEA-S (ng/mL)	2612.41±1127.5	2316.36±1036.19	0.093
Total Testosteron (pg/mL)	3.54±1.72	2.54±1.20	<i>0.001</i>
Prolaktin (mIU/L)	390.34±182.7	367.44±167.03	0.415
TSH (mIU/L)	2.2±0.97	1.87±1.03	0.43
17-OHprogesteron (ng/ mL)	0.95±0.46	0.85±0.47	0.186

Ortalama± Standart Sapma

Polikistik over sendromu saptanan olgularda açlık insülin değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (10.05 uIU/mL ve 8.3 uIU/mL $p=0.016$). Benzer şekilde çalışma grubunun HOMA-IR ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.002$). Normal dağılmayan bu değişkenler için medyan, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. PKOS ve kontrol grubunun insülin, HOMA-IR ve trigliserid düzeyleri

	PKOS (n=96)	KONTROL(n=67)	<i>p</i> değeri
İnsülin (uIU/mL)	10.05 (min:2.1-maks: 44.20)	8.3 (min:2.9-maks:30.5)	0.016
HOMA –IR	2.22 (min:0.45-maks:11.57)	1.72 (min:0.55-maks:6.63)	0.017
Trigliserid (mg/dl)	93.5 (min:32-maks:315)	73 (min:37-maks:289)	0.002

İnsülin, HOMA-IR, Trigliserid için medyan değerler verilmiştir.

Polikistik over sendromu olan bireylerde fibrinojen düzeyleri ve plazma viskozitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.022$, $p=0.004$).

Tablo4.4. PKOS ve kontrol grubunun plazma viskozite ve fibrinojen düzeyleri

	PKOS(n=96)	Kontrol (n=67)	<i>p</i> değeri
Vizkozite (mPas)	1.47 ± 0.28	1.34±0.25	0.004
Fibrinojen (gr/L)	3.57± 0.92	3.27± 0.66	0.022

Ortalama± Standart Sapma

Tablo 4.5. PKOS ve kontrol grubunun kardiyovasküler risk faktörleri bakımından detaylı irdeleme sonuçları

	PKOS (n,%)	KONTROL (n,%)	<i>p</i>
Bel çevresi >88 (cm)	47 (48.5)	26 (39.4)	0.163
TG ≥ 150 (mg/dl)	24 (24.7)	6 (9.1)	0.013
HDL < 50 (mg/dl)	53 (54.6)	38 (57.6)	0.750
AKŞ ≥ 110 (mg/dl)	4 (4.1)	1 (1.5)	0.32

AKŞ:Açlık kan şekeri, TG:Trigliserid

Bu çalışmada, metabolik sendrom bileşenlerinden olan kardiyovasküler risk faktörleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde PKOS'u olan bireylerde hipertrigliseridemi daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0.013$).

Plazma viskozitesi ile yalnızca fibrinojen ve DHEAS düzeyleri arasında korelasyon izlendi. Plazma viskozitesi ile fibrinojen arasında pozitif, DHEAS arasında negatif korelasyon vardı (sırası ile $r= 0.223$, $p= 0.029$, $r= -0.211$, $p= 0.04$). Plazma viskozitesi ile olguların bel çevresi ölçümleri, açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri, açlık insülin seviyeleri, HOMA-IR, serum testosteron ve lipid düzeyleri arasında korelasyon görülmedi. Detaylar tablo 4.6.'da izlenmektedir.

Tablo 4.6. Plazma viskozitesi ile ölçülen ve hesaplanan değişkenlerin korelasyon analizi sonuçları

	“correlation coefficient” (r)	<i>p</i>
AKŞ (mg/dl)	0.129	0.208
TKŞ (mg/dl)	0.093	0.363
İnsülin (uIU/mL)	0.098	0.339
HOMA-IR	0.105	0.308
VKİ (kg/m ²)	0.143	0.161
Bel çevresi (cm)	0.113	0.270
T.Kolesterol (mg/dl)	0.028	0.784
LDL kolesterol (mg/dl)	0.012	0.903
HDL kolesterol (mg/dl)	-0.169	0.097
Trigliserid (mg/dl)	0.094	0.361
Testosteron (pg/mL)	0.104	0.378
DHEA-S (ng/mL)	-0.211	0.04
Fibrinojen (gr/L)	0.223	0.029

AKŞ:Açlık kan şekeri, TKŞ:Tokluk kan şekeri, VKİ: Vücut kitle indeksi

Olgularda kardiyovasküler risk faktörleri ile fibrinojen seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Açlık kan glukoz düzeyleri ve trigliserid düzeyleri ile fibrinojen arasında bir ilişki saptanmamışken, bel çevresi arttıkça, HDL kolesterol seviyeleri ise azaldıkça fibrinojen düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Detaylar Tablo 4.7. 'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Fibrinojen ile kardiyovasküler risk faktörlerinin korelasyon analizi sonuçları

	"correlation coefficient"	<i>p</i>
Bel çevresi (cm)	0.433	0.01
HDL kolesterol (mg/dl)	-0.268	0.008
Trigliserid (mg/dl)	0.198	0.052
AKŞ (mg/dl)	0.125	0.222

AKŞ:Açlık kan şekeri

5-TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, yalnızca jinekolojik ve endokrinolojik sistemleri etkileyen bir patoloji gibi görünse de, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından potansiyel riskler oluşturan bir durumdur. Etkilenen genç kadınlar kardiyovasküler sistem açısından incelendiğinde, yapısal (karotis duvar kalınlığı artışı, koroner arter kalsifikasyonları) ve fonksiyonel (sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, arteryel katılık, endotel disfonksiyonu) bozukluklar tespit edilmiştir ve bu konuda çalışmalar halen devam etmektedir (93).

Ateroskleroz patogeneğinde, klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin yanısıra, bazı hemodinamik ve hemoreolojik değişkenlerin de rol oynadığı gösterilmiştir (119,120). Plazma viskozitesi ateroskleroz patogeneğinde anılan bu hemoreolojik değişkenlerden birisi olup ; kan-endotel yüzeyinde damar duvar geriliminin arttığı, kan akımına karşı direnç olduğu ve neticesinde doku perfüzyonunun bozulduğu anlamına gelmektedir. Kanın pompalanabilmesi için kalbin daha büyük basınç oluşturması gereklidir. Viskozite artışının bu nedenle hem kalp hem de damarlar üzerine olumsuz etkileri vardır (147).

Plazma viskozitesi, ölçümü her laboratuarda kolaylıkla yapılabilen, yaklaşık on dakika içerisinde sonucun alınabildiği bir parametredir. Üstelik maliyet açısından değerlendirildiğinde, yalnızca bir adet enjektör maliyetiyle sınırlı bir gideri bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, PKOS'u olan hastalarda klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile plazma viskozitesi arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya koymaktır. Yaptığımız literatür incelemelerinde, PKOS'u olan olgularda plazma viskozitesinin değerlendirildiği bir çalışma bulunamamıştır.

Polikistik over sendromu tanısı almış 96 hasta ile 67 sağlıklı kontrol bireylerinin değerlendirilmesinde, plazma viskozitesinin hasta grubunda anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre yüksektir. Çalışmamızda, metabolik sendromu oluşturan, hipertansiyon dışındaki kardiyovasküler risk faktörleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde PKOS'da hipertrigliseridemi daha yüksek saptanmıştır.

Korelasyon analizi sonuçlarına göre, fibrinojen seviyesi arttıkça ve serum DHEAS seviyeleri azaldıkça plazma viskozitesinin arttığı görülmüştür. Kardiyovasküler risk faktörleri

değerlendirildiğinde; trigliserid ve açlık kan şekeri düzeyleri ve bel çevresi ölçümleri ile plazma viskozitesi arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.

Plazma viskozitesini etkileyen en önemli faktör plazma protein içeriği olup bunlar içerisinde fibrinojen önemli bir yer tutmaktadır (130-132). Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda fibrinojen seviyeleri, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu doğrultuda yapılan korelasyon analizi sonucunda, fibrinojen seviyeleri ile plazma viskozitesi arasında 22.6 % oranında güçlü bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.

Erdem NT ve ark. yapmış olduğu çalışmada, hirsutizmi olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre plazma viskozitesi daha yüksek tespit edilmiştir (sırası ile; 1.38 ± 0.08 ve 1.24 ± 0.06 , $p<0.001$). Yine aynı çalışmada plazma viskozitesinin kolesterol ve açlık insülin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (126). Bu çalışmaya oligomenoresi ve hirsutizmi olan 10 PKOS olgusu ile menstrüel düzensizliği olmayan ancak hirsutizmi olan 15 olgu dahil edilmiş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise değerlendirilme Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı almış olan olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmıştır.

Çalışmamızda sendromdan etkilenen olgularda, testosteron seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur, ancak plazma viskozitesi ile testosteron düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, bir diğer androjen olan DHEA-S düzeyleri çalışma ve kontrol grubunda farklılık göstermemektedir. Ne var ki, serum DHEA-S seviyeleri ile plazma viskozitesi arasında negatif ilişki saptanmıştır. Serum DHEA-S seviyeleri arttıkça plazma viskozitesi azalmaktadır. Nitekim DHEA-S'in kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (115). Bernini ve ark. tarafından 1999'da, Meyer ve ark. tarafından 2005'te yapılan çalışmalarda karotis intima medya kalınlığı ile DHEA-S seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (115,148). Yine Cussons ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, PKOS'u olan hastalarda metabolik sendrom ve serum androjen seviyeleri incelendiğinde, DHEA-S düzeylerinin metabolik sendrom olan grupta daha düşük olduğu gösterilmiştir (88).

Obezite varlığının insülin duyarlılığını azalttığı bilinse de, zayıf PKOS olan olgularda da insülin direnci olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (26,71). Çalışmamızda PKOS'u olan hastalarda HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Açlık kan glukozu açısından bir fark saptanmasa da, bu olguların açlık insülin seviyeleri ve tokluk kan

glukoz düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Bu bulgular, daha önce yapılan çalışmalarla benzer doğrultudadır. Legro ve ark. tarafından 1998 yılında ve Robinson ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan çalışmalarda, PKOS'u olan olgularda açlık glukoz seviyeleri açısından bir fark olmasa da, açlık insülin seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (72,105). Vrbikova ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, hem açlık glukoz, hem de açlık insülin seviyelerinin PKOS'u olan olgularda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (149). İnsülin direnci, PKOS'un anahtar özelliklerinden biridir. Endotel disfonksiyonu insülin direnci olan durumlarda çok daha erken ortaya çıkmaktadır. İnsülin direncinin diyabete ilerlemesi ile endotel disfonksiyonunun ateroskleroza dönüşmesi paralellik göstermektedir (150). Her ne kadar, insülin direnci olmayan PKOS olguları görülebilse de, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu, hastalığın uzun dönemde meydana gelebilecek klinik sonlanım noktaları açısından çok önemlidir.

Klasik kardiyovasküler risk faktörleri yanında, plazma viskozitesinin değerlendirilmesi, erken dönemde hastalık risklerinin belirlenmesinde faydalı bir yöntem gibi görünmektedir. Kardiyovasküler açıdan risk oluşturan sigara içilmesi, obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi sorunlar, yüksek LDL kolesterol ve/veya düşük HDL kolesterol değerlerinin varlığının da plazma viskozitesini artırdığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (147,151,152).

Epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek kan viskozitesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. Edinburgh Arter Çalışmasında, (gözlemsel çalışma niteliğindedir) yaşları 45-59 arasında değişen 4860 sağlıklı erkek, beş yıl süreyle takip edilmiştir. Sonlanımda viskozitesi en yüksek olan %20'lik grup ile en düşük olan %20'lik grup sonuçları karşılaştırılmıştır. Ölüm, akut koroner sendrom, acil kardiyovasküler cerrahi ihtiyacı gibi majör olaylara bakıldığında, bu olayların %55'inin yüksek plazma viskozitesi olan grupta gerçekleştiği, bu oranın düşük viskozitesi olan grupta sadece %4 olduğu gösterilmiştir (7).

HDL kolesterolün ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkisi vardır (153). Bu etkinin kesin mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da, sebeplerden birisinin HDL kolesterolün hemoreolojik modülatörler üzerindeki olası etkisi olabileceği düşünülmektedir (154). HDL kolesterol, trombosit ve eritrosit agregasyonunu inhibe ederek antiaterotrombotik etki göstermektedir (155). Contreras ve ark. yapmış olduğu çalışmada 112 sağlıklı birey değerlendirilmiştir. Altmışiki erkek, 50'si kadın olguda, düşük HDL seviyelerinin artmış plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve düşük eritrosit

deformabilitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Ülkemizden Ercan M. ve ark. tarafından yapılan obezite ve plazma viskozitesinin incelendiği bir diğer çalışmada, plazma viskozitesinin; obez olan grupta, LDL kolesterol ve aterosjenik indeks (açlık trigliserid düzeyinin, HDL-kolesterol düzeyine oranının logaritması) arttıkça yükselmiş olduğu, obez olmayan grupta ise plazma viskozitesinin, trigliserid düzeyleri ile pozitif, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (157). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise, polikistik over sendromu olan olgularda HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile plazma viskozitesi arasında ilişki saptanmamıştır. Yukarıdaki çalışmada, erkek bireyler üzerinde çalışılmıştır ve grupların yaş ortalamaları bizim çalışmamıza göre oldukça yüksektir (obez grupta 40.2 ± 8.4 , obez olmayan grupta 41.78 ± 9.7). Sonuçlarımızın farklı olması çalışma gruplarımızın demografik özelliklerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Çalışmamıza hipertansiyonu olan bireyler dahil edilmediğinden, polikistik over sendromu ile metabolik sendrom birlikteliği değerlendirilememiştir. Daha önce yayınlanan çalışmalarda bu konu üzerine değişkenlik gösteren oranlar rapor edilmiştir. Şöyleki; Park ve ark. tarafından yapılan, zayıf PKOS olgularının dahil edildiği bir çalışmada bu oran %14.5 olarak belirlenmiştir (158). İtalya'dan Carmina ve ark. tarafından yapılan, PKOS olgularının fazla kilolu, kontrol grubunun zayıf bireylerden oluştuğu başka bir çalışmada %8.2 olarak bildirilmiştir (91). Amerika'da yapılan çalışmalarda obez PKOS'u olan bireylerde MetS prevalansı çok daha yüksek düzeydedir. Örneğin, Glueck ve ark. tarafından yapılan ve sadece obez PKOS olgularının değerlendirildiği çalışmada bu oran %46.4 olarak tespit edilmiştir (159). Dokras ve ark.'ın yapmış olduğu bir başka çalışmada obez PKOS olguları daha zayıf kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve MetS oranı %47.3 olarak yayınlanmıştır (160). Cussons ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada obez PKOS olan olgularda MetS prevalansı istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmışken, fazla kilolu olgularda MetS prevalansının daha yüksek olduğu ancak istatistiksel bir anlama ulaşmadığı, zayıf PKOS olgularında ise MetS prevalansının kontrol grubuna göre farklılık göstermediği tespit edilmiştir (88). Cheung ve ark. yapmış olduğu çalışmada da normal kilolu PKOS ve kontrol olguları karşılaştırıldığında MetS prevalansı açısından fark görülmezken, aynı çalışmada fazla kilolu ve obez olanlar değerlendirildiğinde MetS prevalansının PKOS olgularında daha yüksek olduğu saptanmıştır (94).

Metabolik sendrom kriterlerinin ayrı ayrı prevalansı, sendromun kendisinin prevalansından daha yüksektir. Literatüre göre, PKOS'lularda en sık rastlanan MetS bileşenleri sırası ile artmış bel çevresi ve HDL kolesterol düzeylerinin düşüklüğüdür (88,91,92,158-160). Bizim çalışmamızda MetS prevalansı değerlendirilememiş olsada hipertansiyon dışındaki metabolik anormallikler incelendiğinde, çalışmamızda en sık rastlanan, MetS bileşenide olan kardiyovasküler risk faktörünün HDL kolesterol düzeyinin düşüklüğü (%54.6) olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkla saptanan artmış bel çevresidir (%48.5).

Çalışmamızda yalnızca trigliserid düzeylerinin, iki grup arasında anlamlı oranda değişiklik gösterdiği, hasta grubun trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Metabolik sendrom ve PKOS, klinik sonlanım noktaları ve taşıdıkları genel özellikler değerlendirildiğinde ortak paydaya sahip tablolardır. Tedavileri temelde ortak prensiplere dayanır. Her iki durumda da diyet ve düzenli egzersiz programlarıyla kilo kaybı sağlanması, gerektiği durumlarda medikal tedavi seçenekleriyle dislipidemi ve insülin direncinin ortadan kaldırılması gerekir. Bu müdahaleler, hem kardiyovasküler açıdan iyileşmeler sağlamakta, hem de PKOS'da reproduktif fonksiyonların düzelmesine yardımcı olmaktadır.

Polikistik over sendromundaki kardiyovasküler hastalıkların patogenezi incelendiğinde görülen şudur: Klinik olarak hastalığın ortaya çıkmasından önceki aşamada risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta; oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyondur. Bu durum, takiben arteriyel ve ventriküler katılık, ateroskleroz gibi fiziksel ve morfolojik değişikliklere sebebiyet vermektedir (161). Artmış oksidatif stres, dislipidemi, düşük dereceli inflamasyon, hemostaz bozukluğu ve disfibrinolizis genel olarak insülin direncinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda, PKOS'u olan bireylerde insülin direnci ve obezitenin, erken ventriküler anormallikler, endotel disfonksiyonu, arteriyel katılık ile koroner ve karotis aterosklerozunun oluşumuna aracılık ettiği kanıtlanmıştır (93).

Etkilenen bireylerde kardiyovasküler hastalık risklerinin artmış olduğu bilinmesine rağmen, bu konuda yapılmış randomize-prospektif, uzun süreli ve klinik son noktaları; bir başka deyişle kardiyovasküler olayların gerçek insidansını gösteren çalışmalar yeterli sayıda bulunmamaktadır. Zaman içerisinde bu konuda daha net sonuçların elde edileceği ve henüz bilmediğimiz birtakım belirteçler ve risk faktörlerinin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bu noktada, gelecekte plazma viskozitesinin PKOS'u olan bireylerdeki kardiyovasküler

hastalıklar ve risk faktörleri açısından ne ifade ettiğini daha derinlemesine irdeleyen yeni araştırmalar ortaya çıkacaktır.

Sonuç olarak; PKOS'u olan olgularda endotel disfonksiyonu varlığı tespit edilmiştir. Zarar görmüş endotelden IL-6, fibrinojen, MMP-2, MCP-1, PAI-1 gibi sitokinler salgılanmaktadır. Erken aterosklerozun belirleyicisi olarak bu sitokinlerin klinik pratikte kullanımı zordur. Oldukça pahalıdır ve uygulaması güçtür. Bu sitokinlerle karşılaştırıldığında, plazma viskozitesi ölçümü; çok daha kolay, çabuk sonuç alınabilen ve daha da önemlisi maliyeti çok düşük olan bir işlemdir. Polikistik over sendromu olan bireylerde kardiyovasküler komplikasyonlar yönünden yatkınlığın değerlendirilmesinde, uygulaması kolay bir ölçüm metodu olarak dikkate alınmalıdır.

6.KAYNAKLAR

- 1-Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 83; 3078-3082, 1998.
- 2-Vryonidou A, Papatheodorou A, Tauridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, Batakis N, Phenekos C, Dionyssiou-Asteriou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 2740-2746, 2005.
- 3-Paradisi G, Steinberg HO, Hempling A, Cronin J, Usak G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 103; 1410-1415, 2001.
- 4-Mchedlishvili G. Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 19; 1315-25, 1998.
- 5-Jung F, Pindur G, Kiesewetter H. Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: results of the Aachen study. *Clin Hemorheol.* 12; 557-571, 1992.
- 6-Rosenson RS. Viscosity and ischemic heart disease. *J Vasc Med Biol.* 4; 206-212, 1993.
- 7-Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart diseases. *Circulation.* 83; 836-844, 1991.
- 8-Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrell K, McHugh- Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 281; 111-33, 2001.
- 9-Carina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome; arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84, 1897-1899, 1999.
- 10-Polson D, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet.* 1; 870-872, 1988.
- 11-Clayton R, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol.* 37; 127-134, 1992.
- 12-Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 29; 181, 1935.
- 13-Stein IF. Duration of infertility following ovarien wedge resection. *West J Surg.* 72; 237, 1964.
- 14-Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovary syndrome: The metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ.* 317; 329-332, 1998.

- 15-Ehrmann DA, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 22; 141-146, 1999.
- 16-Chen X, Yang D, Li L, Feng S, Wang L. Abnormal glucose tolerance in Chinese women with Polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 21; 2027-2032, 2006.
- 17-Sartor BM, Dickey RP. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 330; 336-342, 2005.
- 18-Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markhem S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 106; 131-137, 2005.
- 19-Young RL, Goldzieher JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metabolism. Clin North Am.* 17; 621-635, 1988.
- 20-Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Pathophysiology and treatment. *Treat Endocrinol.* 2; 215-230, 2003.
- 21-Ibanez L, De Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche. Early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 84; 2691-2695, 1999.
- 22-Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome in adulthood. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1092; 158-174, 2006.
- 23-Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 21; 347-362, 2000.
- 24-Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med.* 352; 1223-1236, 2005.
- 25-Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 20; 535-582, 1999.
- 26-Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 18; 774-800, 1997.
- 27-WHO. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva. 98; 1997.
- 28-Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update.* 8; 231-241, 2002.
- 29-Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26; 883-896, 2002.
- 30-Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, Casimirri F, Morselli-Labate AM. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long term oestrogen progestagen treatment. *Clin Endocrinol.* 50; 517-527, 1999.
- 31-Galtier-Dereure F, Pujol P, Dewailly D, Bringer J. Choice of stimulation in polycystic ovary syndrome, the influence of obesity. *Hum Reprod.* 12; 88-96, 1997.

- 32-Calogero AE, Macchi M, Mantorini V, Margioi A, Maugeri G, Vicori E, Coniglione F, Sipione C, Dagata R. Dynamics of plasma gonadotropin and sex steroid release in polycystic ovary disease after pituitary-ovarian inhibition with an analog gonadotropin-releasing hormon. *J Clin Endocrinol Metab.* 64; 980, 1987.
- 33-Laatikainen TJ, Apter DL, Paavonen JA, Wahlström TR. Steroids in ovarian and peripheral venous blood in polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 13; 125-134, 1980.
- 34-Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95; 14956-14960, 1998.
- 35-Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West J, Jacob HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 10; 2107-2111, 1995.
- 36-Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 85; 2434-2438, 2000.
- 37-Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 82; 2014-2015, 1997.
- 38-Moran C, Knochelhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 71; 671-674, 1999.
- 39-Carmina E, Rosato F, Janni A. Increased DHEAS levels in polycystic ovary syndrome evidence for the existence of two groups of patients. *J Endocrinol Invest.* 9; 5, 1986.
- 40-Hoffman D, Klove K, Lobo R. The prevalence and significance of elevated DHEAS levels in anovulatory women. *Fertil Steril.* 42; 76-81, 1980.
- 41-Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 41; 719-25, 1984.
- 42-Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism.* 53; 358-76, 2004.
- 43-Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 86; 5925-33, 2001.
- 44-Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology.* 128; 509-17, 1991.
- 45-Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 66; 165-72, 1988.

- 46-Fauser BC. Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 8; 75-82, 1994.
- 47-Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 81; 3686-9, 1996.
- 48-Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 81; 302-309, 1996.
- 49-Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 83; 2001-2005, 1998.
- 50-Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 79; 1158-65, 1994.
- 51-Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 5; 69-76, 2004.
- 52-Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 91; 2100-4, 2006.
- 53-Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 87; 2128-33, 2002.
- 54-Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 38; 653-8, 1993.
- 55-Stewart DR, Dombroski BA, Urbanek M, Ankener W, Ewens KG, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 91; 4112-7, 2006.
- 56-Zawadzki JK. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif A, et al, eds. *PCOS.* Boston, MA, Blackwell. 377-384, 1992.
- 57-Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81; 19-25, 2004.
- 58-Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 91; 456-88, 2009.

- 59-Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 167;1807-12,1992.
- 60-Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 71; 319-22, 1999.
- 61-Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 333; 853-61, 1995.
- 62-Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 132; 989-93, 2000.
- 63-Stratakis CA, Karl M, Schulte HM, Chrousos GP. Glucocorticosteroid resistance in humans. Elucidation of the molecular mechanisms and implications for pathophysiology. *Ann N Y Acad Sci.*746; 362-74, 1994.
- 64-Rebor R. Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease. *Semin Reprod Endocrinol* 2; 223, 1984.
- 65-Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 687; 60-4, 1993.
- 66-Kahn CR, White MF, Shoelson SE. The insulin receptor and its substrate: molecular determinants of early events of insulin action. *Recent Prog Horm Res.* 48; 291,1993.
- 67-Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab.* 73; 691-5, 1991.
- 68-Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.*96; 801-10, 1995.
- 69-Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 92; 10619-23, 1995.
- 70-Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 81; 942-7, 1996.
- 71-Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38; 1165-74, 1989.
- 72-Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 83; 2694-8, 1998.
- 73-Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 47; 1643-9, 1998.
- 74-Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 50; 113-6, 1980.

- 75-Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 57; 356-9, 1983.
- 76-Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 81; 2854-2864, 1996.
- 77-Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 55; 1057-61, 1991.
- 78-Rizza RA. Androgen effect on insulin action and glucose metabolism. *Mayo Clin Proc.* 75 Suppl; S61-4, 2000.
- 79-Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril.* 59; 323-31, 1993.
- 80-Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 72; 83-9, 1991.
- 81-Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppälä M, James VH, Franks S, Reed MJ. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol.* 124; R1-3, 1990.
- 82-Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 93; 1331-3, 1996.
- 83-Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications.* 16; 92-102, 2002.
- 84-Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 103; 1410-5, 2001.
- 85-Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 89; 5592-6, 2004.
- 86-Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 285; 2486-97, 2001.
- 87-Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 15; 539-53, 1998.

- 88-Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stockey BGA. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining metabolic syndrome. *Hum Reprod.* 23; 2352-2358, 2008.
- 89-Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 366; 1059-62, 2005.
- 90-Vrbíková J, Vondra K, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Srámková D, Sindelka G, Hill M, Bendlová B, Skrha J. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 20; 3328-32, 2005.
- 91-Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol.* 154; 141-5, 2006.
- 92-Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 1929-35, 2005.
- 93-Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis.* 185; 227-39, 2006.
- 94-Cheung LP, Ma RCW, Lam PM, Lok IH, Haines CY, So WY, Tong PCY, Cockram CS, Chow CC, Goggins WB. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 23; 1431-1438, 2008.
- 95-Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84; 165-9, 1999.
- 96-Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 66-71, 2005.
- 97-Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 86; 1626-32, 2001.
- 98-Legro RS, Gnatuk CL, Kunesman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 3236-42, 2005.
- 99-Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjone NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome, a position statement of Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 92; 4546-56, 2007.
- 100-Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol.* 51; 415-22, 1998.

- 101-Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 166; 1191-6, 1992.
- 102-Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril.* 72; 990-5, 1999.
- 103-Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 37; 119-25, 1992.
- 104-Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, Clayton RN. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 82; 3389-94, 1997.
- 105-Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 44; 277-84, 1996.
- 106-Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf).* 41; 463-71, 1994.
- 107-Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 260; 1917-21, 1988.
- 108-Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspiel MC, Beucler I, Turpin G. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 54; 455-62, 2001.
- 109-Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 19; 471-82, 2005.
- 110-Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 88; 4682-8, 2003.
- 111-Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 126; 32-5, 1997.
- 112-Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88; 2562-8, 2003.
- 113-Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20; 2414-21, 2000.

- 114-Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 51; 581-6, 1998.
- 115-Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 4630-5, 2005.
- 116-Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odén A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 71; 599-604, 1992.
- 117-Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 18; 1888-904, 2006.
- 118-Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 97; 2601-10, 1996.
- 119-Sloop GD. A critical analysis of the role of cholesterol in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 142; 265-8, 1999.
- 120-Sloop GD. A unifying theory of atherogenesis. *Med Hypotheses.* 47; 321-5, 1996.
- 121-Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Lin HM, Pejovic S, Zoumakis E, Chrousos GP, Legro RS. Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism.* 55; 1076-82, 2006.
- 122-Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 36; 691-7, 2006.
- 123-Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 89; 2160-5, 2004.
- 124-Lewandowski KC, Komorowski J, O'Callaghan CJ, Tan BK, Chen J, Prelevic GM, Randeve HS. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 91; 1173-7, 2006.
- 125-Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Tauchmanová L, Nardo LG, Di Biase S, Labella D, Russo T, Savastano S, Tolino A, Zullo F, Colao A, Lombardi G. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online.* 9; 505-10, 2004.
- 126-Erdem NT, Ercan M, Akyolcu MC, Gündoğdu AS. Plasma viscosity as an early cardiovascular risk factor in hirsute women with eumenorrhea or oligomenorrhea. *Fertil Steril.* 80; 1195-8, 2003.
- 127-Koenig W, Sund M, Filipiak B, Döring A, Löwel H, Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18; 768-72, 1998.

- 128-Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol.* 96; 168-73, 1997.
- 129-Stoltz JF, Singh M, Riha P. *Hemorheology in Practice.* Amsterdam, IOC Pres, 1999.
- 130-Başkurt Ok, Meiselman HJ. Blood Rheology and Hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 29(5): 435-450, 2003.
- 131-Lowe GDO. Blood rheology, haemostasis and vascular disease. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. *Haemostasis and thrombosis.* p. 1169–88. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994.
- 132-Başkurt OK. Pathophysiological Significance of Blood Rheology. *Turk J Med Sci* 33: 347-355, 2003.
- 133-Klitzman B, Duling BR. Microvascular hematocrit and red cell flow in resting and contracting striated muscle. *Am J Physiol* 237; 481–490, 1979.
- 134-Lipowsky HH, Cram LE, Justice W, Eppihimer MJ. Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability. *Microvasc Res.* 46; 43–64, 1993.
- 135-Baskurt OK, Edremitlioglu M, Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient. *Am J Physiol.*37; 260–264, 1995.
- 136-Lowe GDO, Barbenel JC. Plasma and blood viscosity. In: Lowe GDO, ed. *Clinical blood rheology.* Vol 1. Boca Raton, FL: CRC Press; 11-44, 1988.
- 137-Barnes A, Willars E, Drabeks. In: Chien S, Dormandy J, Ernst E, editors. *Clinical hemorheology,* Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers; 275-309, 1987.
- 138-Rosenson RS, Shott S, Katz R. Elevated blood viscosity in SLE. *Semin Arthritis Rheum.*31; 52-7, 2001.
- 139-Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischemic heart disease. *Eur Heart J.*17; 1814-20, 1996.
- 140-Junker R, Heinrich J, Ulbrich H. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*18; 870-5, 1998.
- 141-Jax TW, Peters AJ, Plehn G, Schoebel FC. Hemostatic risk factors in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes- a two year follow up of 243 patients. *Cardiovasc Diabetol.* 7; 48, 2009.
- 142-Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Impaired hemorheologic parameters in diabetic patients with lower limb arterial ischemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 25; 43-8, 2001.
- 143-Khodabandehlou T, Le Devehat C. Hemorheological disturbance as a marker of diabetic foot syndrome deterioration. *Clin Hemorheol Microcirc.* 30; 219-23, 2004.

- 144-Ciuffetti G, Schillaci G, Lombardini R, Pirro M, Vauda G, Hannarino E. Plasma viscosity in isolated systolic hypertension: the role of pulse pressure. *Am J Hypertens.* 18; 1005-8, 2005.
- 145-Irace J, Scavelli F, Carollo C, Serra R, Gnasso A. Plasma and blood viscosity in metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19: 476-80, 2009.
- 146-Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 28; 412-419, 1985.
- 147-Dikmenoğlu N. Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: kan akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 37; 93-97, 2006.
- 148-Bernini GP, Sgro M, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, Salvetti A. Endogenous androgens and carotid intima-media thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84; 2008-2012, 1999.
- 149-Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vandra K, Skrha J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 89; 2942-2945, 2004.
- 150-Hsueh W, Lyon C, Quinones M. Insulin resistance and endothelium. *Am J Med.* 117; 109-117, 2004.
- 151-Bogar L. Hemorheology and hypertension, not "chicken or egg" but two chickens form similar eggs. *Clin Hemorheol Microcirc.* 26; 81-83, 2002.
- 152-Rampling MW. Hemorheological disturbances in hypertension: the influence of diabetes and smoking. *Clin Hemorheol Microcirc.* 21; 183-187, 1999.
- 153-Barter P. HDL: a recipe for longevity. *Atheroscler Suppl.* 5; 25-31, 2004.
- 154-Moriarty PM, Gibson CA. Association between hematological parameters and high density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Cardiol.* 20; 318-323, 2005.
- 155-Rosenson LS, Lowe GD. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis.* 140; 271-280, 1998.
- 156-Contreras T, Vaya A, Palanca S. Influence of plasmatic lipids on the hemorheological profile in healthy adults. *Clin Hemorheol Microcirc.* 30; 423-429, 2004.
- 157-Ercan M, Konukoğlu D, Erdem Yeşim T. Association of plasma viscosity with cardiovascular risk factors in obesity: an old marker, a new insight. *Clin Hemorheol Microcirc.* 35; 441-446, 2006.
- 158-Park HR, Choi Y, Lee HJ, Oh JY, Hong YS, Sung YA. The metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 77; 243-246, 2006.
- 159-Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Siewe-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 52; 908-915, 2003.

- 160-Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 106; 131-137, 2005.
- 161-Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 287; 2570-81, 2002.