T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON-OBEZ POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA LEPTİN VE YÜKSEK DUYARLILIKLI C-REAKTİF PROTEİN DEĞERLERİNİN KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Onurhan ÇAKMAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON-OBEZ POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA LEPTİN VE YÜKSEK DUYARLILIKLI C-REAKTİF PROTEİN DEĞERLERİNİN KARDİYOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Onurhan ÇAKMAK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilk günden itibaren desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli bilgileri ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimimde her zaman bana yol gösteren, gerek klinik gerekse akademik gelişimim açısından bana büyük katkıları olan başta tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ'YE;

İyi bir hekim olabilmemiz için her zaman yanımızda olan, bilgi ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, değerli hocalarım Prof. Dr. Ömür TABAK ve Doç. Dr. Murat AKARSU'ya;

Gerek asistanlık döneminde gerekse uzmanlık döneminde birlikte çalışmaktan oldukça keyif aldığım, değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, klinik gelişimim ve akademik gelişimim açısından çok büyük katkılarını gördüğüm değerli hocam sayın Uzm.Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim sürecinde emeği geçen ve eğitimime büyük katkıları olan başta hocam Doç. Dr. Recep Demirci ve Uzm. Dr. Elif Önder, Uzm. Dr. Miray Asilsoy, Uzm. Dr. Tuğçe Emiroğlu, Uzm. Dr. Alper Uysal olmak üzere tüm yandal uzmanlarıma;

Tezimi hazırlarken bana her açıdan destek olan, tezimi ilerletmemde adeta itici gücüm olan, sevgili Gülden ANATACA'ya;

Bugünlere gelebilmemde sonsuz emekleri olan, başta iyi bir insan ve daha sonra iyi bir hekim olabilmem için beni yetiştirerek desteklerini benden asla esirgemeyen canım annem ve babama;

Hayatımın ilk gününden itibaren, iyi ve kötü zamanlarımda her zaman yanımda olan sevgili ikiz kardeşim Alperen ve ablam Çağla'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onurhan ÇAKMAK

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **viii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. TANIM VE TARİHÇE 3

2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ 5

2.3. PKOS'UN ETİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ 5

2.3.1. Dış Faktörler 5

2.3.1.1. Epigenetik Mekanizması 5

2.3.1.2. Çevresel Toksinler 6

2.3.1.3. Fiziksel ve Duygusal Stres 7

2.3.1.4. Diyet 7

2.3.2. İç Faktörler 8

2.3.2.1. İnsülin Direnci 8

2.3.2.2. Hiperandrojenizm 9

2.3.2.3. İnflamasyon 9

2.3.2.4. Oksidatif Stres 10

2.3.2.5. Obezite 10

2.4. PKOS TANISI 12

2.5. PKOS'UN UZUN DÖNEM ETKİLERİ 17

2.6. PKOS TEDAVİ PRENSİPLERİ 19

2.7. LEPTİN VE HS-CRP 22

2.7.1. Leptinin Biyolojik Fonksiyonları ve Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi 22

2.7.2. Yüksek hassasiyetli C-Reaktif Protein (hs-CRP) ve Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi 25

3. GEREÇ VE YÖNTEM 28

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU 28

3.2. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 28

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI 29

3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER 29

3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ 30

3.5.1. Leptin ve hs-CRP Düzeyinin Değerlendirilmesi 30

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 31

4. BULGULAR 32

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ 32

4.2. GRUPLARA GÖRE DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HORMONAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI 33

4.3. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNDA LEPTİN VE HS-CRP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 36

4.4. LEPTİN DÜZEYİ İÇİN CUT-OFF DEĞERİNİN BELİRLENMESİ..... 36

4.5. BELİRLENEN LEPTİN CUT-OFF DEĞERİNE GÖRE DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HORMONAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ..... 37

5. TARTIŞMA 43

6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 54

7. KAYNAKLAR..... 55

KISALTMALAR LİSTESİ

11-HSD : 11-hidroksisteroid dehidrogenaz

ACTH : Adrenokortikotrop Hormon

AES : Androjen Fazlalığı Topluluğu

AGE : Gelişmiş glikasyon son ürünleri

ASRM : Amerika Üreme Tıbbı Derneği

AUC : Eğri altında kalan alan

BPA : Bisfenol A

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CRP : C-Reaktif Protein

DM : Diabetes Mellitus

EBK : Endokrin bozucu kimyasal

ELISA : Enzim bağlı immünosorbent tahlil yöntemi

EPHX1 : Epoksit hidrolaz 1

ESHRE : Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği

FFA : Serbest yağ asitleri

FSH : Folikül stimulan hormon

GH : Büyüme hormonu

GLUT-4 : Glukoz transporter-4

GnRH : Gonodotropin salgılatıcı hormon

HA : Hiperandrojenizm

HDL-C : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HOMA-IR : Homeostaz modeli değerlendirmesi-İnsülin direnci

hs-CRP : Yüksek hassasiyetli C-Reaktif Protein

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGT : Artmış glukoz intöleransı

IL-18 : İnterlökin-18

IR : İnsülin direnci

KVD : Kardiyovasküler hastalık

LDL-C : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

LH : Luteinizan hormon

LHCGR : LH/koryogonadotropin reseptörü

MRI : Manyetik rezonans görüntüleme

NCCAH : Klasik olmayan adrenal hiperplazi

NF-B : Nükleer faktör -kappa B

NHANES : Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması

OGTT : Oral glukoz tölerans testi

OHP : OH-Progesteron

OS : Oksidatif stres

ÖR : Östrojen reseptörü

PKOM : Polikistik over morfolojisi

PKOS : Polikistik over sendromu

PPAR-γ : Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gamma

RAGE : AGE reseptörü

RNS : Reaktif nitrojen türleri

ROS : Reaktif oksijen türleri

SHBG : Seks hormon bağlayıcı globulin

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG : Trigliserit

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

VLDL-C : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolestrol

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1: PCOS'un patofizyolojisine ilişkin özet şema 12

Şekil 2: PKOS olduğu düşünülen kadınlarınn etyolojik tanısı için algoritma..... 13

Şekil 3: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması 15

Şekil 4: PKOS'ta yaşam boyu klinik seyir 19

Şekil 5: Leptinin kardiyovasküler fonksiyon düzenlemede paradoksal etkileri..... 23

Şekil 6: Ateroskleroz gelişimi ve CRP ilişkisi..... 26

Şekil 7: Koroner hastalığı bilinmeyen bireyler arasında gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir belirteç olarak hs-CRP'nin prospektif çalışmaları 27

Şekil 8: Grupların yaş ve vücut kitle indeksi açısından karşılaştırılması 33

Şekil 9: Grupların leptin değerlerinin karşılaştırması..... 36

Şekil 10: Leptin seviyelerinin tanısal performansını gösteren ROC eğrisi 37

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1: PKOS tanı kriterlerinin gelişimi..... 14

Tablo 2: PKOS ayırıcı tanısı..... 16

Tablo 3: AHA PKOS kadınlarında risk sınıflaması..... 19

Tablo 4: PKOS Tedavisinin Prensipleri..... 20

Tablo 5: Leptin ile ilgili, yapılan çalışmalarda ki olumlu ve olumsuz etkileri..... 24

Tablo 6: Çalışma grubunun demografik, antropometrik, laboratuvar parametreleri. 32

Tablo 7: Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi..... 33

Tablo 8: Kontrol ve vaka gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması..... 34

Tablo 9: Kontrol ve vaka grubunun hormonal parametrelerinin karşılaştırılması 35

Tablo 10: Kontrol ve vaka grubunun leptin ve hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması..... 36

Tablo 11: Leptin cut-off seviyesine göre demografik parametrelerin karşılaştırılması..... 38

Tablo 12: Leptin cut-off seviyesine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması..... 38

Tablo 13: Leptin cut-off seviyesine göre hormonal parametrelerin karşılaştırılması 39

Tablo 14: Polikistik over sendromu için lojistik regresyon analizi: tek değişkenli ve çok değişkenli modeller..... 40

Tablo 15: Leptin seviyesinin gruplar arasında kardiyovasküler risk belirteçleri ile korelasyon analizi..... 41

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda görülen en yaygın endokrin bozukluklardan biridir. PKOS'un obezite, dislipidemi, diyabet ve artmış kardiyovasküler risk gibi uzun vadeli komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Literatürde PKOS'ta leptin ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ile ilgili çalışmalar olsa da, bugüne kadar özellikle non-obez PKOS'ta leptin ve hs-CRP düzeyleri ile kardiyovasküler risk ilişkisine dair sınırlı sayıda çalışmada da çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada non-obez PKOS hastalarında serum leptin ve hs-CRP seviyelerinin, PKOS için leptinin prediktif değerinin, leptin ve hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, hastanemizin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 01.08.2023-20.03.2024 tarihleri arasında başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, 30-45 yaş aralığında, vücut kitle indeksi 18-30 kg/m² olan ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 40 hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Katılımcıların yaşları, vücut kitle indeksleri, sigara kullanma durumları, kan basıncı ölçümleri ve ilaç kullanımları kaydedildi. Buna ek olarak, serum leptin, hs-CRP, biyokimyasal ve hormonal parametreler değerlendirildi. Serum leptin düzeyi enzim bağlı immünosorbent tahlil yöntemi (ELISA) ile, hs-CRP ise kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Bulgular: Her iki grubun demografik verileri değerlendirildiğinde, yaş dışında anlamlı farklılık saptanmadı. Leptin değeri PKOS grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). hs-CRP düzeyinde ise anlamlı seviyede farklılık gözlenmedi ($p=0.090$). Ek olarak, PKOS grubunda CRP, lökosit, ürik asit, trigliserid, total testosteron, anti-Müllerian hormon, dehidroepiandrosteron sülfat değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Vaka ve kontrol grubu ayrımında leptin 7.55 ng/mL cut-off değerinin anlamlı [Eğri altında kalan alan 0.738 (0.625-0.850)] etkinliği izlendi. Bu cut-off değerinde leptinin % 47.5 duyarlılık, % 100.0 pozitif kestirim, % 100.0 özgüllük ve % 65.6 negatif kestirim gösterdiği saptandı.

Sonuç: Leptin seviyesinin PKOS patogenezindeki yeri netleştirilememiş olsa da, leptin düzeyleri PKOS'u ve ona bağlı uzun dönem komplikasyonları öngörmede önemli bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, non-obez, leptin, yüksek hassasiyetli C-Reaktif Protein, kardiyovasküler risk

,

ABSTRACT

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders observed in women of reproductive age. It is known that PCOS is associated with long-term complications such as obesity, dyslipidemia, diabetes, and increased cardiovascular risk. Although there are studies in the literature regarding leptin and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels in PCOS, there are limited studies focusing on the relationship between leptin and hs-CRP levels and cardiovascular risk in non-obese PCOS with conflicting results. This study aimed to determine serum leptin and hs-CRP levels, assess the predictive value of leptin for PCOS, and evaluate the relationship between leptin and hs-CRP levels and cardiovascular risk factors in non-obese PCOS patients.

Materials and Methods: This study was conducted on patients who admitted to the Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic of our hospital between August 1, 2023, and March 20, 2024. 40 patients aged 30-45 years, with a body mass index (BMI) of 18-30 kg/m², diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria, and 40 healthy control subjects were included in the study. Age, body mass index, smoking status, blood pressure measurements, and medications of participants were recorded. Additionally, serum leptin, hs-CRP, biochemical, and hormonal parameters were evaluated. Serum leptin levels were measured by using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, while hs-CRP was measured by using the colorimetric method.

Results: When the demographic data of both groups were evaluated, no significant differences were found except for age. Leptin levels were significantly higher in the PCOS group ($p<0.001$). However, there was no significant difference observed in hs-CRP levels ($p=0.090$). Additionally, in the PCOS group, CRP, leukocyte, uric acid, triglyceride, total testosterone, anti-Mullerian hormone, and dehydroepiandrosterone sulfate levels were found to be significantly higher than the control group ($p<0.05$). In differentiating between the case and control groups, a leptin cut-off value of 7.55 ng/mL was found to be significant [Area under the curve 0.738 (0.625-0.850)]. At this cut-off value, leptin demonstrated 47.5% sensitivity, 100.0% positive predictive value, 100.0% specificity, and 65.6% negative predictive value.

Conclusion: Although the role of leptin in the pathogenesis of PCOS has not been fully revealed, leptin levels may be an important marker in predicting PCOS and its associated long-term complications.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, non-obese, leptin, high-sensitivity C-reactive protein, cardiovascular risk

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrin bozukluklardan biri olarak bilinmektedir. Bu sendrom, hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi gibi klinik özelliklerle karakterizedir. PKOS, sıklıkla akne, hirsutizm, menstrüel düzensizlikler, infertilite ve duygu durum bozuklukları gibi belirtilerle kendini gösterir. Sendromun karmaşık etiyolojisi, genetik ve epigenetik faktörlerin yanı sıra hipotalamik ve ovulatuar disfonksiyon, aşırı androjen maruziyeti gibi hormonal mekanizmalarla ve yağ doku ile insülin duyarlılığı ile ilgili metabolik mekanizmaları içerir. PKOS, kullanılan tanı kriterine bağlı olarak her 5-10 kadından birini etkileyebilmektedir (1).

PKOS tanısı genellikle Rotterdam kriterlerine göre konulmaktadır. Bu kriterlere göre, oligo-anovülasyon, hirsutizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi (PKOM) gibi kriterlerden en az ikisinin bulunması ve benzer kliniğe sebep olabilecek diğer ayırıcı tanıların ekartasyonu gereklidir (2, 3).

PKOS yönetiminde genellikle mevcut semptomlara, [(örneğin infertilite, ovulatuar disfonksiyon, hiperandrojenizm (HA) bulguları)] odaklanılmış olup, odaklanılmış olup, uzun vadeli riskler (insülin direnci, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskleri) çoğunlukla göz ardı edilmektedir. Oysa, obez PKOS'lu kadınların %95'inde ve zayıf PKOS'lu kadınların %75'inde insülin direnci saptanmıştır (4). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı, PKOS hastalarında obezite ve dislipidemi gelişimine katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırmaktadır. Bu hastalarda, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyetle obezitenin kontrol altına alınması hedeflenirken, klinik çalışmalar, bu bireylerde inflamatuar sitokinlerin arttığını göstermektedir (5). Araştırmalar, PKOS'lu kadınlarda inflamatuar belirteçler olan interlökin-18 (IL-18) ve C-Reaktif Protein (CRP) seviyelerinin yükseldiğini ve endotelyal disfonksiyona bağlı olarak kardiyovasküler riskin arttığını ortaya koymaktadır (6, 7).

Obezite mekanizmasında leptin ve adiponektin gibi hormonlar önemli rol oynamaktadır. Leptin, yağ dokudan üretilir ve açlık-tokluk, termogenez, üreme, hemostaz, anjiyogenez, arter kan basıncı kontrolü, nöroendokrin ve immün

fonksiyonlar gibi birçok fizyolojik süreci düzenler (8). Kadınlarda, erkeklere kıyasla leptin seviyeleri iki kat daha yüksek olma eğilimindedir (9). Leptin eksikliği veya reseptör eksikliği, masif obezite ve ciddi kardiyovasküler disfonksiyona yol açabilir (10). Obezite ile ilişkili leptin yüksekliği de kardiyovasküler hastalıklar açısından olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, hiperleptinemi ile KVH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (11, 12). Ayrıca, leptin, obez popülasyonlarda önemli bir kardiyovasküler bozukluk belirteci olup, bu bireylerde metabolik risklerin değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (13).

İnsülin direnci, obezite ve PKOS arasındaki ilişki göz önüne alındığında, bu hastalarda leptin düzeylerinin arttığı birçok araştırmada gösterilmiştir. Bir çalışma, PKOS'un patogenezinde leptin hormonunun, PKOS'lu kadınların bir alt grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğunu ortaya koymuştur (14).

Bu tez çalışmasında, obezitenin leptin seviyesi ve inflamasyon üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak amacıyla, non-obez PKOS hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmada, PKOS hastalarındaki leptin ve hs-CRP düzeyleri ile birlikte birçok kardiyovasküler risk belirteci incelenmiştir. Amacımız, non-obez PKOS hastalarındaki leptin ve hs-CRP düzeyleri ile çeşitli kardiyovasküler risk belirteçleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve erken tanı sağlayacak belirteçleri belirleyerek, kardiyovasküler risklerin önlenmesi ve KVH ilişkili mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Bu veriler, gelecekteki tedavi ve yaklaşımlara ışık tutabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE

PKOS, androjen fazlalığı belirtileri ve semptomları (hiperandrojenemi, hirsutizm gibi), ovulatuar fonksiyon bozukluğu ve PKOM ile karakterize edilen, sık görülen heterojen bir bozukluktur (2). Bu sendrom, tarih boyunca birçok bilim insanının dikkatini çekmiş ve çeşitli çalışmalara konu olmuştur.

Bu sendromun ilk tanımlamaları 1700-1800'lü yıllara dayanmaktadır. 1721 yılında İtalyan tıp bilimci Vallisneri tarafından infertilite sorunu yaşayan bir kadın ile ilk gözlemler kaydedilmiştir (15). 19. yüzyılda Chereau ve Rokitansky, dejeneratif overlerde hidrops foliküllü, fibrozis ve sklerotik lezyonlar saptamışlardır. Buluis ve Kretschmar ise bu overlerde hipertekoz kavramını tanımlamışlardır.

PKOS üzerine dönüm noktası niteliğindeki çalışma ise 1935 yılında Irving F. Stein Sr. ve Micheal L. Leventhal tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 7 kadın hastada overlere kama rezeksiyon uygulanmış ve hirsutizm ile menstrüel disfonksiyonun tamamen düzeldiği, hatta 2 kadının gebe kaldığı rapor edilmiştir (16). Ancak, klomifen sitrat ve follikül stimülan hormon (FSH) gibi medikal tedavilerin mümkün hale gelmesiyle cerrahi tedavi geri planda kalmıştır. 1935 yılında Stein ve Leventhal, kistik overlerin hormonal stimülasyon anormalliklerinden kaynaklandığını öne sürmüş ve bu, sonraki çalışmalarda da kanıtlanmıştır (17). 1951 yılında Plate, kadınlarda androjen kaynağının yalnızca adrenal bezler değil, aynı zamanda overler olabileceğini öne sürmüştür (18). 1958 yılında, kistik overleri olan kadınların idrarında artmış luteinizan hormon (LH) ve 17-ketosteroid seviyeleri saptanmış ve artmış LH seviyeleri PKOS tanısında anahtar öneme sahip olarak görülmüştür. 1961 yılında plazma testosteron seviyesi ölçüm yöntemlerinin gelişmesiyle, PKOS'lu kadınlarda kanda dolaşan testosteron seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak, hipofiz bezinden salgılanan gonad hormonlarının pulsatil olması ve gün içindeki değişiklikler, kadınlarda düşük düzeyde bulunan testosteron hormonunun saptanmasındaki laboratuvar zorlukları ve yanlış sonuçlar, PKOS tanısında alternatif yöntemlerin arayışını hızlandırmıştır. Gjoanness H. tarafından popüler hale getirilen laparoskopik yöntem, over morfolojisinin incelenmesi adına önemli bir gelişme olmuştur. 1981

yılında Swanson tarafından ultrasonografi kullanılarak over yapılarının tanımlanması, bu alandaki en önemli ilerlemelerden biri olmuştur (16). Ultrason tanısında yapılan ilerlemeler, over stroma alanının toplam alana oranının PKOS tanısında önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Ultrason ile incelenen kadın popülasyonlarında, nüfusun yaklaşık %25'inde overlerin polikistik görünüme sahip olduğu, ancak bu kadınların yarısından fazlasında klinik semptom ve bulgu olmadığı belirlenmiştir. Polikistik overlere sahip ancak klinik bulguları olmayan hastalar için literatürde polikistik over bozukluğu, fonksiyonel over androjenizmi ve kronik anovülasyon gibi çeşitli tanımlar kullanılmaktadır.

1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenen bir konferansta PKOS tanısı için NIH kriterleri yayımlanmış ve klinik topluluklar tarafından kabul görmüştür. Bu kriterler, androjen fazlalığı semptomları (klinik veya biyokimyasal), ovulatuar disfonksiyon ve benzer klinik semptomlara sahip durumların dışlanmasıydı. Daha sonraki araştırmalar, bu tanımın modifiye edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. 2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam kentinde düzenlenen konferansta "Rotterdam Kriterleri" tanımlanmış ve tanı kriterlerine ultrason ile overlerin boyut ve morfolojilerinin tanımlanması da dahil edilmiştir.

2006 yılında Androjen Fazlalığı Topluluğu (AES), PKOS tanısında hiperandrojenizmin olmazsa olmaz bir kriter olduğunu savunan bir bildiri yayımlamıştır. Hiperandrojenizme odaklanılmasının amacı, sadece menstrüel düzensizlikleri ve PKOS ultrason görüntüsü olan hastaları ayırmak ve hiperandrojenizmin üreme (akne, hirsutizm, alopesi gibi) ve metabolik (insülin direnci, kardiyovasküler hastalık riski, dislipidemi gibi) sendrom semptomları ile ilişkili olduğunu vurgulamaktır. PKOS üzerine yıllar süren araştırmalara rağmen, bu sendromun etiyolojisi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. PKOS, sadece menstrüel disfonksiyon, infertilite ve hiperandrojenizme yol açmakla kalmamış, aynı zamanda kardiyovasküler riskin ve üreme sistemi kanserlerinin görülme sıklığını da artırmıştır. Bu durum, PKOS'un araştırılmasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ

Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluklardan olan PKOS, kullanılan tanı kriterine göre değişiklik göstermekte olup, prevalansı %6-20 arasında değişmektedir (19-22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, PKOS prevalansının NIH, AE-PKOS Society ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla %6,1, %15,3 ve %19,9 olduğu belirlenmiştir (22).

Hem ulusal hem de uluslararası çalışmalar, PKOS'un üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluklardan biri olduğunu ortaya koymaktadır. Genç yaşlarda görülen bu endokrin bozukluk, ilerleyen yaşlarda gelişebilecek komplikasyonlar açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, PKOS tanısı alan hastaların düzenli takibi, uzun vadede olası komplikasyonların önlenmesi ve yönetilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

2.3. PKOS'UN ETİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

2.3.1. Dış Faktörler

2.3.1.1. Epigenetik Mekanizması

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmadan, genom ve gen ekspresyonunda meydana gelen kalıtsal değişiklikler ile karakterize edilir. Bu değişiklikler, DNA veya histonlara bir dizi kimyasal bileşenin eklenmesi veya çıkarılmasıyla ortaya çıkar.

PKOS hastalarında artmış LH aktivitesi gözlemlenmektedir. Bu artış, folikül gelişimi üzerinde etkili olup, PKOS hastalarında yaygın olarak görülen HA ile ilişkilidir. LH/koryogonodotropin reseptörü (LHCGR), teka hücrelerinde steroidogenez sürecinden sorumludur. Bu reseptörün hipometilasyonu, gen ekspresyonunda artışa ve LH'a duyarlılığın yükselmesine yol açar. Ayrıca, epoksit hidrolaz 1 (EPHX1), aromatik bileşenleri parçalayan aktif bir enzimdir. EPHX1 geninin promotör hipometilasyonu, bu enzimin ekspresyonunu artırır. EPHX1'in aşırı üretimi, testosteronun östradiole dönüşümünü azaltarak PKOS gelişimine katkıda bulunur. Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gamma (PPAR-γ) ise yumurtalık fonksiyonlarında önemli bir rol oynar. PPAR-γ'nın hipermetilasyonu,

nükleer ko-represör 1'in hipometilasyonu ve histon deasetilaz 3'ün asetilasyonundaki değişiklikler, PKOS'lu kadınlarda, özellikle hiperandrojenizm gösteren bireylerde, granüloza hücrelerinde gözlemlenmektedir (23).

2.3.1.2. Çevresel Toksinler

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı, endokrin bozucu kimyasal (EBK) tanımını, "vücutta homeostazın, üremenin, gelişimin ve/veya davranışın sürdürülmesinden sorumlu doğal hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, bağlanmasını, etkisini veya eliminasyonunu bozan dışsal bir ajan" olarak yapmaktadır. EBK'lar, günlük hayatın hemen her alanında bulunmakta ve hormon reseptörlerine bağlanarak agonist ya da antagonist işlev görebilmektedir. Fenol, krom ve brom gibi halojenler içeren yapıları nedeniyle steroid yapıdaki hormonların etkilerini taklit edebilirler. Çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda EBK konsantrasyonlarının yüksek olduğunu göstermektedir (24) (25). Özellikle Bisfenol A (BPA), polikarbonat plastikler, epoksi reçineler, diş dolguları, yiyecek ve içecek paketleri gibi günlük hayatta kullanılan birçok üründe bulunur. BPA, östrojen reseptörleri (ÖR) ve non-klasik membran ÖR ile G-protein bağlantılı reseptör 30 (GPCR30) ile etkileşime girerek oogenezisi doğrudan etkiler. Ayrıca, androjen hormon salınımını tetikleyerek teka hücrelerinden testosteron yıkımını engeller. BPA, interstisyel teka hücrelerinde 17-hidroksilaz, kolesterol yan zincir kesme enzimi ve steroidogenik akut düzenleyici protein enzimlerinin metabolik düzensizliklerine neden olarak aşırı androjen sentezine yol açar. Aynı zamanda granüloza hücrelerinde aromataz enziminin ekspresyonunu azaltarak östrojen üretimini düşürür. BPA ayrıca, intrafoliküler ortamı bozarak oosit gelişimi ve olgunlaşmasını olumsuz etkiler.

BPA, dolaylı olarak karaciğer seviyesinde testosteron 2a-hidroksilaz ve testosteron 6b-hidroksilaz enzimlerinin down-regülasyonuna neden olur, bu da daha yüksek testosteron konsantrasyonlarına yol açar. Bir başka etkisi ise kortizonu kortizole dönüştüren enzimi up-regüle ederek glukokortikoid reseptör aktivasyonu yoluyla adipogeneze neden olmasıdır. Uzun süreli BPA maruziyeti, insülin salınımını uyararak insülin direncine de sebep olmaktadır.

Gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler), bir diğer önemli endokrin bozucu kimyasal grubudur. AGE'ler, yüzey reseptörleri olan RAGE (AGE reseptörü) ile etkileşime girerek pro-inflamatuar yolları ve oksidatif stresi (OS) tetikler. AGE'ler, vücuda ekzojen bileşikler olarak alınabilir veya proteinlerin ve lipidlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve oksidasyonundan türeyebilirler. PKOS hastalarının serumlarında artan AGE konsantrasyonları tespit edilmiştir. AGE'ler, pre-ovulatuar foliküllerin büyümesini ERK1/MAPK yolu üzerinden kesintiye uğratır ve RAGE ile etkileşimi sonucu oksidatif stres yoluyla foliküllere zarar verir. Bu etkileşim, hücre içi inflamatuar moleküllerin artışına neden olarak PKOS patofizyolojisine katkıda bulunur. (23).

2.3.1.3. Fiziksel ve Duygusal Stres

PKOS'ta stresin rolü ve etkisi üzerine yapılan araştırmalar sınırlıdır. Ancak, bu sendromun benlik saygısı ve zihinsel sağlık üzerinde olumsuz etkiler yarattığı bilinmektedir. Kronik stres, glukokortikoid metabolizmasında bozulmalara yol açabilir; bu durum, adipoz dokuda hiperplazi ve hipertrofiye neden olur. Bu da PKOS'lu hastalarda hem fiziksel hem de zihinsel sağlığın olumsuz yönde etkilenmesine katkıda bulunabilir. (23).

2.3.1.4. Diyet

Diyetin PKOS üzerindeki etkisi kesin olarak belirlenmemiş olsa da, bazı besin öğeleri ile PKOS arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle, doymuş yağ asitlerinin fazla alınması ve D vitamini eksikliğinin PKOS ile bağlantılı olduğu bulunmuştur.

Doymuş yağ asitlerinin fazla alınması, enflamatuvar bir yanıt oluşturarak insülin duyarlılığını azaltır. Ayrıca, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) seviyesinde artışa neden olarak inflamatuar yanıtı tetikler. Bu süreçlerin tümü, PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.

D vitamini eksikliğinin PKOS üzerindeki etkileri de dikkat çekicidir. D vitamini, adipoz doku ve iskelet kasında yağ asitleri metabolizmasında yer alan PPAR-γ'yı aktive eder. D vitamini eksikliği ise inflamatuvar yanıtı artırarak insülin direncine yol açabilir. Ayrıca, D vitamini eksikliği, Anti-Müllerian Hormon (AMH)

promotörünü down-regüle eder. Bu etkiler, polikistik over gelişimi ve adipoz doku artışı ile sonuçlanarak PKOS'ta rol oynar (23).

2.3.2. İç Faktörler

2.3.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci (IR), hücrelerin insüline yeterince yanıt verememesi olarak tanımlanır. IR, vücudun yağ dağılımı ve androjen seviyelerinden bağımsız olarak, zayıf bireylerde de görülebilir. PKOS hastalarında IR'nin dokuya özgü olduğu bilinmektedir. İskelet kasları, yağ dokusu ve karaciğer insülin duyarlılığını kaybederken, adrenal bezler ve yumurtalıklar insüline duyarlı kalmaktadır.

İnsülin, doğrudan overlerin teka hücrelerinde androjen üretimini tetikleyerek hücre büyümesini uyarır. Ayrıca, insülin, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü 1) ile sinerjistik çalışarak LH (luteinize hormon) ile birlikte etki gösterir. Hiperinsülinemi, LH aracılığıyla androjen üretimini artırarak PKOS gelişimine katkıda bulunur.

Hiperinsülinemi, karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesini düşürerek kandaki serbest testosteron seviyesini artırır. Ayrıca, hiperinsülinemi, karaciğerde IGF-1 bağlayıcı protein üretimini engeller. IGF-1, teka hücrelerinde androjen üretimini tetikler ve IGF-1 bağlayıcı proteinin üretiminin engellenmesi, dolaşımdaki IGF-1 seviyelerini artırarak teka hücrelerinde yüksek seviyede androjen üretimine yol açar.

Bunun yanı sıra, hiperinsülinemi hipofiz bezindeki gonadotropinlerin pulsatil aktivitesini etkileyerek LH salınımını uyarır ve bu durum PKOS'a katkıda bulunur.

İnsülin, adipoz doku ve inflamasyonu etkileyerek adipogenezi ve lipogenezi uyarırken lipolizi inhibe eder. Bu durum yağ birikimine yol açar. Hiperinsülinemi, mononükleer hücrelerden tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) üretimine yol açarak inflamasyonu tetikler. Bu süreçler, PKOS'un patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (23).

2.3.2.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, SHBG seviyesini azaltarak serbest testosteron seviyesinin artmasına neden olur. PKOS olan kadınların plazmasında yüksek testosteron seviyeleri saptanır. Bu testosteron, adipoz dokuda östrona dönüşür. Östronun östrodiole dönüşümünün artması ise folikül büyümesini etkiler ve aynı zamanda FSH ile LH seviyelerine etki ederek ovulatuar disfonksiyona yol açar.

HA, aynı zamanda farklı mekanizmalar aracılığıyla AMH düzeylerini artırarak ovülasyonu ve folikül gelişimini inhibe eder. İnsülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II) seviyesi androjen seviyesi ile ters orantılı olup, HA, foliküler sıvıdaki IGF-II düzeyini azaltır. IGF-II seviyesi, folikül çapı ve foliküler sıvıdaki östradiol konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemlidir. Bunun yanı sıra, HA dolaylı yoldan LH seviyesini artırır. Estradiol ve progesteron, negatif geribildirim mekanizmasıyla gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve LH sekresyonunu düzenler. HA, bu negatif geribildirimi bozarak LH seviyesinin artmasına neden olur.

HA, aynı zamanda IR, inflamasyon ve oksidatif stres (OS) gibi PKOS'un diğer etkili faktörlerine de katkıda bulunur. HA, IR'yi şiddetlendirir; insülin duyarlılığını ve Glukoz transporter-4 (GLUT-4) ekspresyonunu azaltır ve bunun sonucunda kandaki yükselen insülinin karaciğerde yıkımını engeller. Ayrıca, HA, IR ile ilişkili merkezi adipoziteyi kötüleştirir. Testosteronun bazı sinyal yolaklarını aktive ederek, adipositlerde lipopolisakkarit ile indüklenen IL-6 gibi inflamatuar kimyasalların artışına da neden olur. HA'nın OS'ye neden olma yollarından biri, mononükleer hücrelerin glukoza duyarlılığını artırarak, glikoz ile uyarılan OS'yi şiddetlendirmesidir.

Son olarak, PKOS'lu kadınların yağ dokuları erkeklerle benzer özellikler göstermektedir. Bu durum, HA'nın adipoz doku işlev bozukluğu üzerindeki etkisini kanıtlamaktadır (23).

2.3.2.3. İnflamasyon

İnflamasyonun uygun düzeyde tutulması, oosit büyümesi ve ovulasyon için kritik bir faktördür. Ancak, beyaz kan hücre sayısının, CRP seviyesinin ve periferik kandaki diğer inflamatuar belirteçlerin yüksekliği, PKOS ile ilişkilendirilmiştir.

Tümör nekroz faktör alfa, pro-inflamatuar bir kimyasal olarak IR'yi kötüleştirir. Bu pro-inflamatuar maddeler, insülin sinyalizasyon yollarını bozarak ve GLUT-4 ekspresyonunu azaltarak IR'nin şiddetini artırır.

CRP seviyesindeki artış da insülin duyarlı dokularda IR'nin gelişmesine katkıda bulunur. IR, karaciğer ve monositler tarafından salgılanan pro-inflamatuar faktörlerin artmasıyla ortaya çıkar ve CRP, bu inflamatuar süreçleri daha da tetikler (23).

2.3.2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliği ifade eder. Bu süreçte, reaktif oksijen türleri (ROS) (O2, H2O2, OH) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) gibi kimyasalların dengesizliği önemli rol oynar. ROS ve RNS, hücre sinyalizasyonu, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi birçok biyolojik süreçte kritik görevler üstlenir. Ayrıca, ROS, yumurtalık fonksiyonları ve steroidogenezde yer alırken, açlık ve beslenme davranışlarını düzenleyen nöronları da etkiler. Ancak, bu oksidatif kimyasalların aşırı üretimi, lipidler, proteinler ve DNA gibi hayati moleküllere zarar verebilir.

Çeşitli çalışmalarda, PKOS hastalarında artmış OS seviyeleri gözlemlenmiştir. Artan OS, nükleer faktör-kappa B (NF-κB) aktivitesini tetikler. NF-κB, inflamatuar yolları aktive eder ve TNF-α ile IL-6 gibi pro-inflamatuar maddelerin üretimini artırır. Bu süreç, TNF-α ve diğer pro-inflamatuarların salınımını artırarak inflamasyonu daha da şiddetlendirir.

Ayrıca, artan OS, normal tirozin fosforilasyonu yerine serin/treonin fosforilasyonunu tetikleyen protein kinazlarını aktive eder. Bu durum, insülin sinyalizasyonunu engelleyerek IR yol açar.

OS, aynı zamanda olgun adipositlerin boyutunu artırarak pre-adiposit proliferasyonu ve adiposit farklılaşmasını uyarır; bu da obeziteye katkıda bulunur (23).

2.3.2.5. Obezite

Obezite, düşük dereceli kronik inflamasyonun önemli bir faktörüdür. Visseral yağ dokusundaki aşırı adiposit hipertrofisi, hipoksiye ve hücre nekrozuna yol açar. Bu

süreçte, adipoz dokunun mononükleer hücreleri pro-inflamatuar sitokinler üretir. Obezite ayrıca hiperinsülinemi ve IR gelişiminde rol oynar. Visseral obezite, kanda esterleşmemiş yağ asitlerinin (FFA) artmasına neden olur. İskelet kasları, artan bu yağ asitlerini glikoz yerine enerji kaynağı olarak kullanır, bu da hiperglisemiye ve pankreasın hızlı tepkisi ile hiperinsülinemiye yol açar.

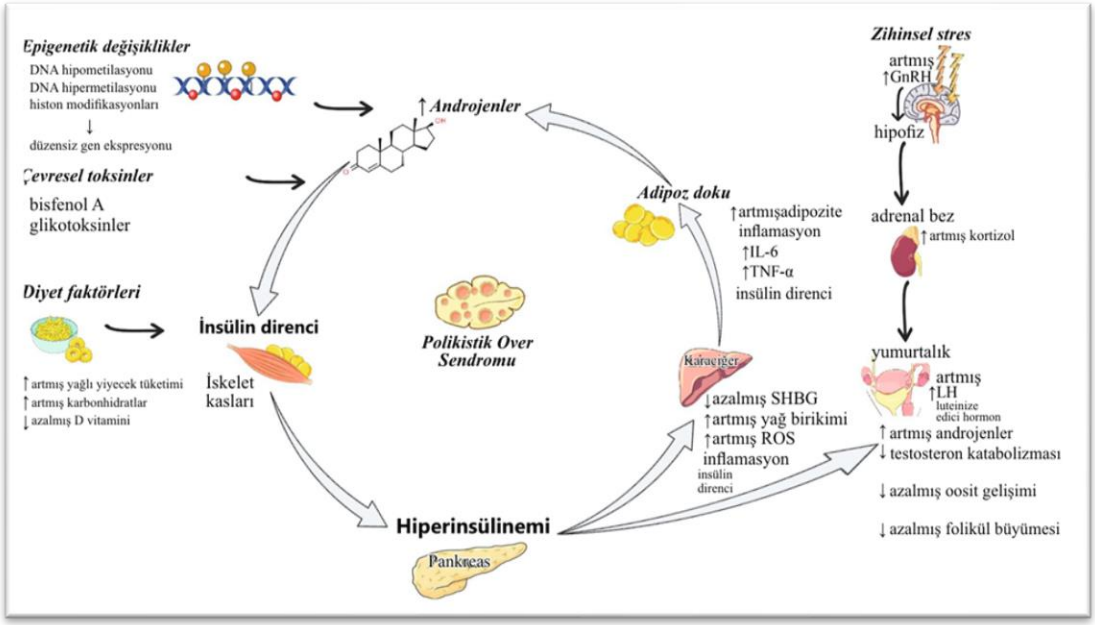
Serbest yağ asitleri, insülin reseptör substratı 1'de serin/treonin fosforilasyonunu uyararak tirozin fosforilasyonunu azaltır. Artan FFA'lar, intramiyoselüler lipitlerde insülin ve glikoz alım duyarlılığını düşürür. Visseral yağ, abdominal ve subkutan yağlara göre IR'yi daha şiddetli bir şekilde etkiler ve visseral yağın katekolaminlere lipolitik yanıtı daha güçlüdür. Ayrıca, 11-hidroksisteroid dehidrogenaz (11-HSD) tip 1 izoenzimi, kortizonu aktif kortizole dönüştürmede rol oynar ve bu enzim adipöz dokuda, özellikle visseral yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edilir. Glukokortikoidler, omental adipositlerde glukoz alımını ve insülin sinyalizasyonunu azaltır. Ek olarak, visseral yağın adiponektin sekresyonu subkutan yağlardan daha azdır, bu da obezitede adiponektin sekresyonunun azalmasına yol açar.

Adipöz doku, endokrin işlev de görerek adipokinler veya adipositokinler olarak bilinen kimyasalları salgılar. Adipositler, granüloza hücrelerinde aromataz mRNA ifadesini inhibe eden yüksek seviyelerde leptin üretir, bu da androjenlerin östrojene dönüşümünü engeller. Artan leptin seviyeleri, folikülogenez eksikliği ile ilişkili olabilir. Ayrıca adipositler tarafından salgılanan adiponektin, insülin duyarlılığını artırıcı, anti-diyabetik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Adiponektin, FFA alımını ve glukoneogenezi azaltarak insülin duyarlılığını artırır. Progesteron ve östrojen üretiminde, ovülasyon ve GnRH sekresyonunun azalmasında rol oynar. Adiponektin, hipofizden LH sekresyonunu azaltır, granüloza hücrelerinde östradiol sekresyonunu tetikler ve yumurtalıklarda androjen üretimine neden olur. Omentin-1, IGF-1 kaynaklı progesteron ve östradiol sekresyonunu iyileştirir, bu da steroidogenik akut düzenleyici protein ve CYP450 aromataz ifadesini artırır ve IGF-1 reseptör sinyalizasyonunu güçlendirir.

Adipöz doku, androstenedionu testosterona ve testosteronu dehidrotestosterona dönüştüren çeşitli enzimlere de sahiptir. 17-HSD, androstenedionu testosterona ve östronu östradiole dönüştürür ve bu enzim adipöz dokuda eksprese

edilir. Bu süreç sonucunda oluşan aşırı adiposite, HA şiddetlendirir. Non-adipöz dokularda lipid birikimi, lipotoksisite olarak adlandırılır ve inflamasyon ile IR'ye yol açan oksidatif endoplazmik retikulum stresine neden olur. Kaslar ve karaciğerdeki aşırı yağ asitleri, diasilgliserol aracılığıyla insülin reseptörünün serin fosforilasyonu yoluyla IR'ye neden olur. Ayrıca, karaciğerde lipid birikimi, hepatosit nükleer faktör-4 seviyesini azaltarak SHBG üretimini düşürür (23).

PKOS patogenezinin temsili moleküler mekanizmalarının bir özeti Şekil-1'de özetlenmektedir.



Şekil 1: PCOS'un patofizyolojisine ilişkin özet şema, DNA (deoksiribonükleik asit), GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon), IL-6 (interlökin 6), IR (insülin direnci), LH (luteinize edici hormon), PCOS (polikistik over sendromu), SHBG (seks hormonu bağlayıcı globulin), TNF- α(tümör nekroz alfa). (*International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 23, Page 583, 2022.)

2.4. PKOS TANISI

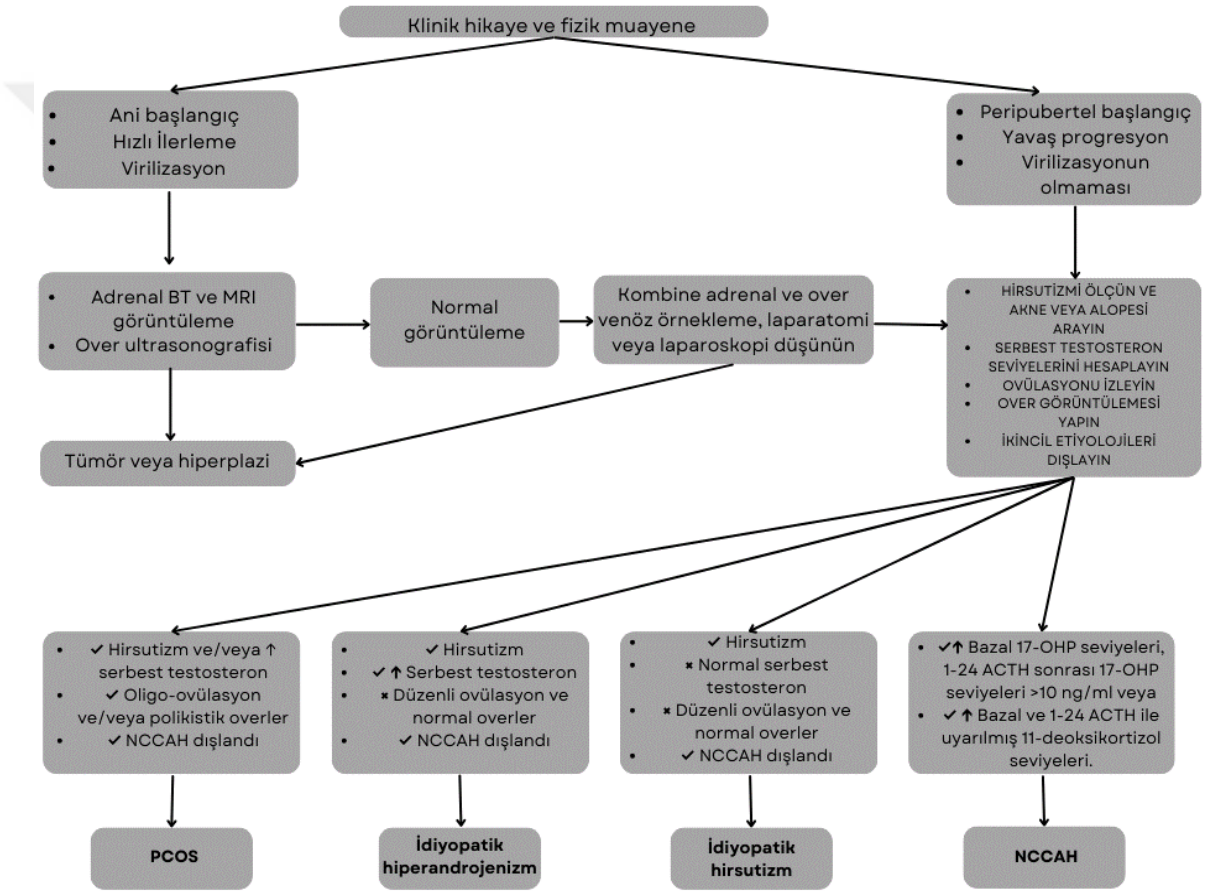
PKOS tanısı, anamnez, fizik muayene, görüntüleme ve ayırıcı tanıları içeren geniş bir tanı algoritmasıyla konulur (26) (Şekil 2). 2003 yılında Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerika Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından Hollanda'nın Rotterdam şehrinde düzenlenen bir uzman toplantısında, PKOS tanısı için Rotterdam Kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre PKOS tanısı için aşağıdaki üç kriterden ikisinin bulunması yeterlidir:

1-Nadir ovülasyon veya anovülasyon

2-Klinik ve laboratuvar ile doğrulanabilen aşırı androjen aktivitesi

3-Ultrasonografi ile polikistik over morfolojisinin saptanması

2006 yılında Androgen Excess and PKOS Society tarafından, PKOS tanısının hiperandrojenizme eşlik eden oligo/anovulasyon ve/veya PKOM görüntüsü ile konulması gerektiği önerilmiştir (Tablo 2). Bu tanı kriterlerinde, PKOS tanısı koyabilmek için öncelikle diğer ayırıcı tanıların dışlanması gerekmektedir.



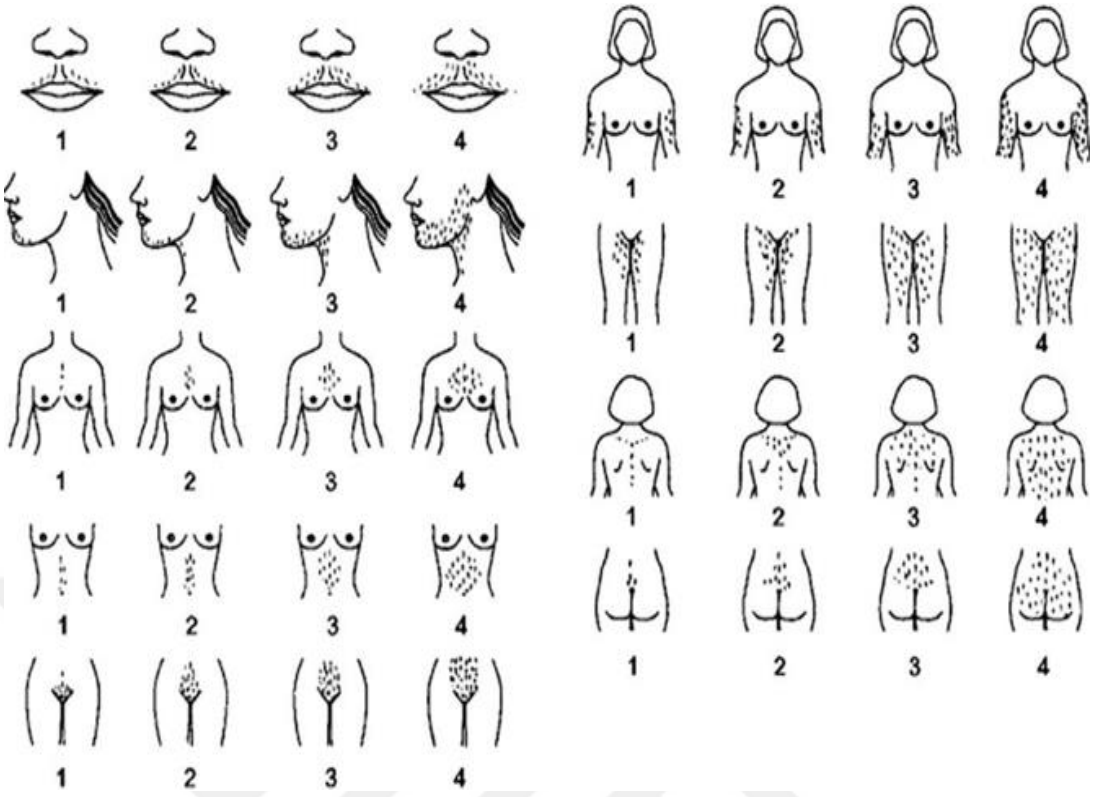
Şekil 2: PKOS olduğu düşünülen kadınlarınn etyolojik tanısı için algoritma. PKOS (Polikistik over sendromu) NCCAH (Klasik olmayan adrenal hiperplazi), 1-24 ACTH (1-24 Adrenokortikotrop Hormon), 17-OHP (17-OH progesteron), BT (Bilgisayarlı tomografı), MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) (Nature Reviews Endocrinology, Vol. 14, Page 278, 2018).

Tablo 1: PKOS tanı kriterlerinin gelişimi

1990 NIH kriterleri
1-Kronik anovulasyon
2-Klinik ve/veya biyokimyasal HA bulguları
⇩
2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri
1-Oligo-anovülasyon
2-Klinik ve biyokimyasal HA
3-Polikistik over morfolojisinin saptanması ve diğer olası etyolojilerin dışlanması (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, cushing sendromu gibi)
Yukarıdaki kriterlerden 2 tanesinin saptanması ile PKOS tanısı konulur
⇩
2006 Androgen Excess and PKOS Society tanı kriterleri
1-HA (hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm)
2-Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over)

Tanı kriterlerinin tümünde kullanılan ölçütler aynıdır; ancak kriterlerin kombinasyonu konusunda tartışmalar mevcuttur (Tablo 1).

Klinik hiperandrojenizm, genellikle ergenlik öncesi dönemde başlayıp, ergenlik boyunca yavaşça ilerler. Klinik HA'nın en güvenilir belirteci hirsutizmdir (26). Hirsutizm 1961'de açıklanan Ferriman-Gallwey skorunun modifiye edilmiş hali ile belirlenmektedir. Bu yöntem, dudak üstü, çene, göğüs, sırtın alt ve üst kısmı, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımlarını kapsayan toplam 9 bölgede kıl dağılımını skorlandırır. Cut-off değeri popülasyona göre değişmekle birlikte, genel popülasyon için ≥8 puan, Uzak Doğu kadınları için ise ≥2 puan önerilmektedir (26).



Şekil 3: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması, Dr. David Ferriman (Human Reproduction Update, Vol. 16, Page 55, 2010)

Biyokimyasal hiperandrojenizm, PKOS'un tüm tanı kriterlerinde yer alır. Ancak biyokimyasal hiperandrojenizmi tespit etmek zordur çünkü birçok test, kanda çok düşük miktarda dolaşan serbest testosteron seviyelerini tespit etmede yetersiz kalabilir. Serbest testosteron ölçümleri, güvenilir yöntemler kullanıldığı sürece, hiperandrojenizmin tespiti için en güvenilir yöntem olarak kabul edilir (27, 28).Ancak henüz ölçüm metotları için laboratuvarlar arasında bir standardizasyon sağlanamamıştır.

Ovulatuar disfonksiyon, ve hirsutizm menarş sonrası erken dönemde ortaya çıkabilmekte ve oligomenore/amenore şeklinde prezente olabilmektedir. Ancak bazı PKOS dışı durumlarda da amenore görülebilir. Vücut kitle indeksi (VKİ) normalden düşük olan kadınlar veya yoğun egzersiz yapan kadınlarda, fonksiyonel hipotalamik amenore gelişebilir. PKOS'un tüm tanı kriterlerinde yer alan ovulatuar disfonksiyon, menstrual öyküde adet aralıklarının 21 günden kısa veya 35 günden uzun olması şeklinde tanımlanır.

Polikistik over morfolojisi, PKOS tanısında ultrasonografi ile değerlendirilir. HA belirtileri göstermeyen ve menstrüel disfonksiyonu olmayan kadınlarda da tespit edilebilir. Polikistik over morfolojisi tanımı için kullanılan ultrasonografi (USG) bulguları, Rotterdam kriterlerinin oluşturulduğu dönemdeki eski makinelerin geliştirilmiş olmasından dolayı 2014 yılında güncellenmiştir. Güncellenmiş kriterlere göre, PKOM tanısı için bir overde ≥10 ml'lik over hacmi (transducer frekansları <8 mHz kullanılırken tercih edilen kriter) veya over başına 25 folikül (transdüserler frekansları ≥8 mHz kullanılırken tercih edilen kriter) bulunması gerekmektedir (29). oliküllerin dağılımı bu değerlendirmede dikkate alınmaz. Ancak sağlıklı kadınların %30'unda PKOM görünümü olabileceği gibi, multifolliküler overler de başka durumlarda ortaya çıkabilir (örneğin, ovülasyon indüksiyonu sonrası over stimülasyonu veya hipogonodotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalar). Bu yöntemin sonuçları, kullanılan teknik ve cihazlara bağlı olarak değişebilir ve standartlaştırılması zordur.

İkincil etyolojilerin dışlanması, PKOS tanısında kritik bir adımdır. En önemli ve hayati tehdit oluşturabilecek ancak nadir görülen tanılar arasında, adrenal bezler ve overlerden androjen salgılayan tümörler yer alır. Ayrıca, Cushing sendromu, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, prematür over yetmezliği ve akromegali gibi durumların da dışlanması gerekmektedir (Tablo 3).

Tablo 2: PKOS ayırıcı tanısı

Klinik Durum	Tanı Testi
Tiroid Disfonksiyonu	Serum TSH ölçümü
Cushing Sendromu	Cushing tarama testleri (düşük doz deksametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü
Akromegali	Serum IGF-1 düzeyi ve GH supresyon testi
Androjen Salgılayan Tümörler	Virilizasyon bulguları, hızlı ilerleyen klinik ile beraber serum androjen seviyelerinde belirgin yükseklik olması durumunda over ve adrenal görüntüleme
Hiperprolaktinemi	Serum prolaktin düzeyi ölçümü
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi	Erken foliküller fazda sabah serum 17-OH progesteron ölçümü ve gerek görülürse ACTH ile uyarılmış serum 17-OH Progesteron ölçümü

2.5. PKOS'UN UZUN DÖNEM ETKİLERİ

PKOS'un uzun dönem etkileri de önemlidir. Gebelik döneminde, PKOS'lu kadınlarda gestasyonel diyabet ve hipertansiyon gelişme riski artmaktadır. İleri yaşlarda ise bozulmuş glukoz toleransı (IGT), tip 2 diyabet (DM) ve dislipidemi sıklıkla görülmektedir. Ayrıca, PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski de belirgin şekilde artmıştır. Endometrial kanser riski de PKOS olan kadınlarda yükselmiştir.

Bu uzun dönem riskler göz önünde bulundurulduğunda, risk altındaki hastaların komplikasyonlarının en kısa sürede tespit edilip önlenebilmesi için yaşam boyu takip gereklidir (30).

Glukoz intoleransı ve Tip 2 Diyabet; PKOS'un altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, sendromun gelişiminde merkezi bir rol oynayan ve sendroma özgü bir insülin direnci şekli olduğu görülmektedir. PKOS'taki insülin direnci, başlangıçta fazla adipozite ile açıklanmaya çalışılmıştır; ancak, son yıllarda yapılan araştırmalar, PKOS'lu zayıf kadınlarda bile sağlıklı kadınlara göre artmış insülin direnci olduğunu ortaya koymaktadır (31).

PKOS, diyabet açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar açısından da ek bir risk oluşturur (32). İnsülin direncini en yüksek duyarlılıkla belirlemek için modern tıpta kullanılan test, öglisemik hiperinsülinemik klemp testidir (33). Ancak, bu testin karmaşık ve maliyetli olması nedeniyle rutin klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır; daha çok araştırma çalışmaları için tercih edilmektedir. Klinik pratikte ise insülin direncini makul bir doğrulukla tahmin edebilen Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) kullanılmaktadır. PKOS'lu hastaların takibinde insülin seviyesi ölçümü veya Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci (HOMA-IR) ölçümü önerilmemektedir.

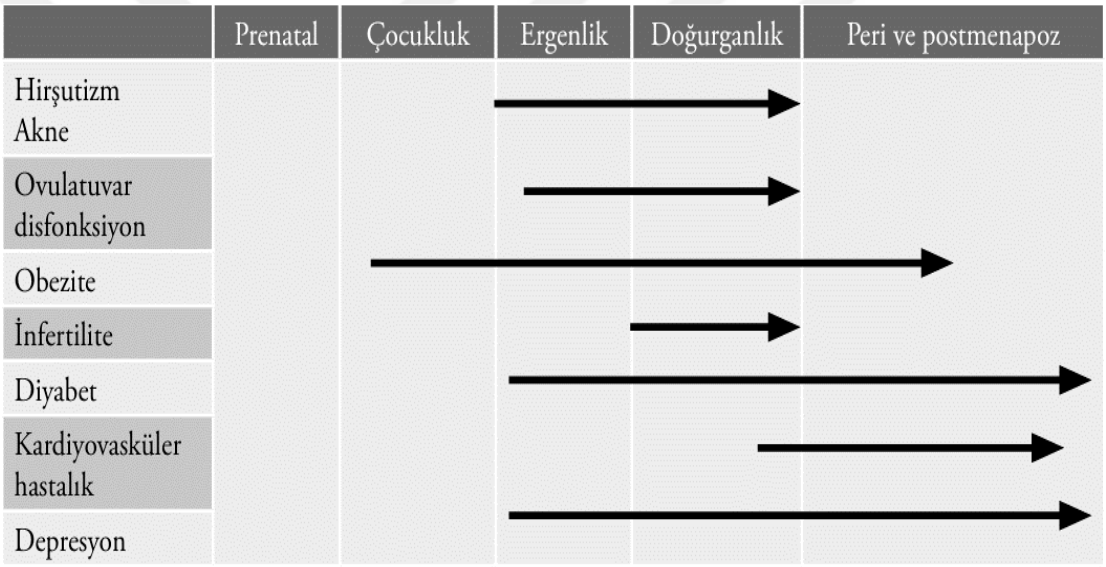
Obezite; adipoz dokunun artışı ve dağılımı PKOS'un klinik özellikleri ve şiddetini anlamlı oranda etkilemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, PKOS'lu kadınlardan alınan visseral yağ doku örneklerinin genomik incelemelerinde, yağ profillerinin sağlıklı kadınlardan oldukça farklı olduğu ve erkeklere daha çok

benzediği bulunmuştur. HA, sadece oligo-anovülasyon ve diğer belirtileri ortaya çıkaran bir mekanizma olmamakla birlikte, kadınlarda karın ve visseral yağ dokusunda artışa neden olarak insülin direnci ve metabolik disfonksiyona da katkı sağlamaktadır (34-36). PKOS'ta obezite ve santral obezite riski 1,7-2,9 kat artmaktadır. Türk popülasyonunda yapılan ve 392 kadının dahil edildiği bir çalışmada, hem PKOS'lu kadınlarda obezite sıklığının hem de obez kadınlarda PKOS sıklığının 1,5-2,5 kat arttığı sonucuna varılmıştır.(22).

Kardiyovasküler Risk, PKOS'lu kadınlar genellikle genç ve premenopozal dönemde oldukları için, hastalığın yönetimi çoğunlukla ovulatuar disfonksiyon ve infertilite üzerine odaklanmıştır. Bu yaklaşım, ileri dönemde ortaya çıkabilecek KVH ve DM gibi durumların göz ardı edilmesine yol açmıştır. Bu durum, basit yaşam tarzı değişiklikleri gibi önleyici fırsatların kaçırılmasına neden olmuştur. PKOS'un kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar, farklı sonuçlar sunmuştur. İlk çalışmalar, PKOS'un KVD prevalansında artışa neden olmadığını öne sürmüş; ancak fatal olmayan serebrovasküler olay (SVO) riskinde artış olduğunu belirtmiştir (37) (38).Ancak fatal olmayan SVO riskinde artış olduğu belirtilmiştir(38). Daha yakın tarihlerde yapılan Kadınların İskemik Değerlendirme Çalışması (WISE) ise PKOS'lu kadınların daha fazla kardiyovasküler olay yaşadığını göstermiştir. Bu çalışmada, PKOS'lu kadınlarda çok damarlı KVD insidansı %32 olarak bulunmuşken, PKOS olmayan kadınlarda bu oran %25 olarak saptanmıştır (39). Mevcut epidemiyolojik veriler, klasik PKOS'ta KVD'nin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur.Amerikan Kalp Derneği (AHA), PKOS'taki kardiyovasküler risk sınıflamasını belirlemiştir (40). Bu nedenle PKOS'lu kadınlar KVD riski açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 3: AHA PKOS kadınlarında risk sınıflaması

Risk altında-*Aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birine sahip PKOS kadınları*	**Yüksek risk** *altında-PKOS kadınları*
• Sigara kullanımı	• Metabolik Sendrom
• Obezite (özellikle artmış karın içi yağlanma)	• Tip 2 DM
• Hipertansiyon	• Aşikar damar ya da böbrek hastalığı
• Dislipidemi (artmış LDL-C veya non HDL-C)	
• Subklinik damar hastalığı	
• Erken yaşta KVD öyküsü(Erkek akrabada 55 yaşında, kadın akrabada 65 yaşında)	
• Artmış glukoz intöleransı	



Şekil 4: PKOS'ta yaşam boyu klinik seyir. (Kaynak TEMD)

2.6. PKOS TEDAVİ PRENSİPLERİ

PKOS'un etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamadığı için evrensel bir tedavi anlayışı bulunmamaktadır ve tedavi her zaman bireyselleştirilmelidir. Mevcut tedaviler, genellikle semptomlara yöneliktir ve hafif vakalarda (PKOM veya hafif oligomenore ile başvuran hastalar) yalnızca semptom takibi yeterli olabilmektedir (33, 41). Diğer hasta grupları için tedavi hedefleri arasında, hiperandrojenizmin kontrolü, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi, fertilitenin sağlanması ve insülin direncinin kontrol altına alınması yer alır. Bununla birlikte, tüm vakalarda obezitenin önlenmesi veya tedavisi için yaşam tarzı değişiklikleri ve danışmanlığı sağlanmalıdır. (33).

Tablo 4: PKOS Tedavisinin Prensipleri (41)

PKOS tedavisinin prensipleri
• PKOS'ta evrensel bir tedavi yoktur
• Tedavi, semptom odaklıdır
• Yaşam tarzı önerileri dışında, hafif semptomu olan hastaların herhangi bir müdahaleye ihtiyacı yoktur
• Şu an PKOS'ta özel olarak onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır
• Farmakolojik tedavinin hedefleri, androjen fazlalığı, oligo-anovülasyon ve insülin direncini kontrol etmektir
• Tedavi değişen koşullarak ve hastanın ihtiyaçlarına göre dinamik ve kronik olmalıdır

Hiperandrojenizm ve dermokutaneöz belirtiler genellikle, ciddiyetine ya da hastanın psikolojik durumuna bağlı olarak, kozmetik tekniklerle birlikte oral ve/veya topikal ilaç kombinasyonlarını gerektirir (26). Hirsutizm tedavisinde klasik kozmetik yöntemler dışında, gerekirse kimyasal tedavi, fotoepilasyon ve elektroliz gibi seçenekler de kullanılabilir. Akne ve alopesi tedavisinde ise, henüz kesin kanıtlar bulunmamakla birlikte, dermokozmetikler, dermabrazyon, lazer ve ışık terapisi, saç ekimi ve PRP gibi yöntemler uygulanmaktadır.

Gebelik düşünmeyen uygun hastalarda ilaç tedavisi düşünülebilir (26).Etkili topikal ilaçlar arasında yüzde ki hirsutizm için teratojenik olabilen eflornithine (26), akne için retinoidler (42) ve antibiyotikler (43) ve alopesi için minoksidil (44) bulunmaktadır. Daha iyi sonuçlar elde etmek için oral ilaçlar kullanılabilir. Bu kapsamda, antiandrojenik etkisi olan progestin içeren oral kontraseptif haplar ve/veya androjen reseptör blokerleri olan siproteron asetat, spironolakton veya flutamid ve 5α-redüktaz inhibitörleri kullanılabilir (26).

İnsülin direnci ve obezite yönetimi: PKOS'lu kadınlara, özellikle abdominal obezitenin kardiyometabolik risk üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz gibi) önerilmelidir (41, 45). Bu değişiklikler, PKOS'lu kadınlarda vücut yağ dağılımını, hiperandrojenizmi ve insülin direncini iyileştirir; ancak fertilite sonuçları ve ruh hali üzerindeki etkileri henüz net değildir (46, 47). Bazı antiobezite ilaçlarının PKOS belirti ve semptomları üzerinde başlangıçta olumlu

etkiler sağladığı görülmüştür (48-51). Ancak, bu ilaçların uzun vadeli etkinlikleri henüz belirlenemediği ve bazı yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadır (52). 2017 yılında yapılan bir meta-analiz, şiddetli obezite ve PKOS'lu kadınlarda bariatrik cerrahi ile indüklenen kilo kaybının, serumdaki total ve serbest testosteron seviyelerinde belirgin azalmaya ve hastaların %53-96'sında hirsutizm ve menstrüel disfonksiyonda düzelmeye yol açtığını, ayrıca %96'lık bir PKOS çözülmesi sağladığını ortaya koymuştur (53).

İnsülin direncini hedefleyen en yaygın ilaç, bir biguanid analoğu olan metformindir. Hem vücut ağırlığını azaltma hem de androjen konsantrasyonlarını düşürme açısından etkili bulunmuştur (54). Yalnızca yaşam tarzı değişiklikleri ile kıyaslandığında, metformin ile kombine edilen yaşam tarzı değişiklikleri, daha düşük VKİ ve iyileşmiş menstrüel döngü sağlar. Diğer insülin duyarlılaştırıcı ajanlar, tiazolidindionlar ve inositollerle ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olup, daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Menstrüel disfonksiyon ve infertilite tedavisi; PKOS'lu kadınlarda değişken derecelerde menstrüel disfonksiyon ve subfertilite bulunmaktadır. Şiddetli menstrüel disfonksiyon, endometrial hiperplaziye ve bunun sonucunda infertilite ve kanser riskinde artışa yol açabilir (33). Gebelik planlamayan kadınlarda, yılda 4 defadan az menstrüel kanama olması durumunda, endometrial hiperplaziyi önlemek için spesifik müdahaleler gerekebilirken, daha hafif vakalarda yıllık takip önerilmektedir. Uygulanan müdahaleler arasında, oral kontraseptif haplar, siklik veya sürekli progestin yönetimi (55) veya levonorgestrel salgılayan rahim içi cihaz kullanımı (56) bulunmaktadır. Gebelik planlayan kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için ilk seçenek olarak klomifen sitrat veya letrozol kullanılmaktadır. Tedaviye yanıtsız hastalarda eksojen gonadotropinler ikinci seçenek olarak kullanılabilirken, son seçenek in-vitro fertilizasyondur. Bu aşamada over hiperstimulasyon sendromunun (OHSS) gelişmesini önlemek amacıyla tedaviye metformin eklenebilmektedir (57).

2.7. LEPTİN VE HS-CRP

2.7.1. Leptinin Biyolojik Fonksiyonları ve Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi

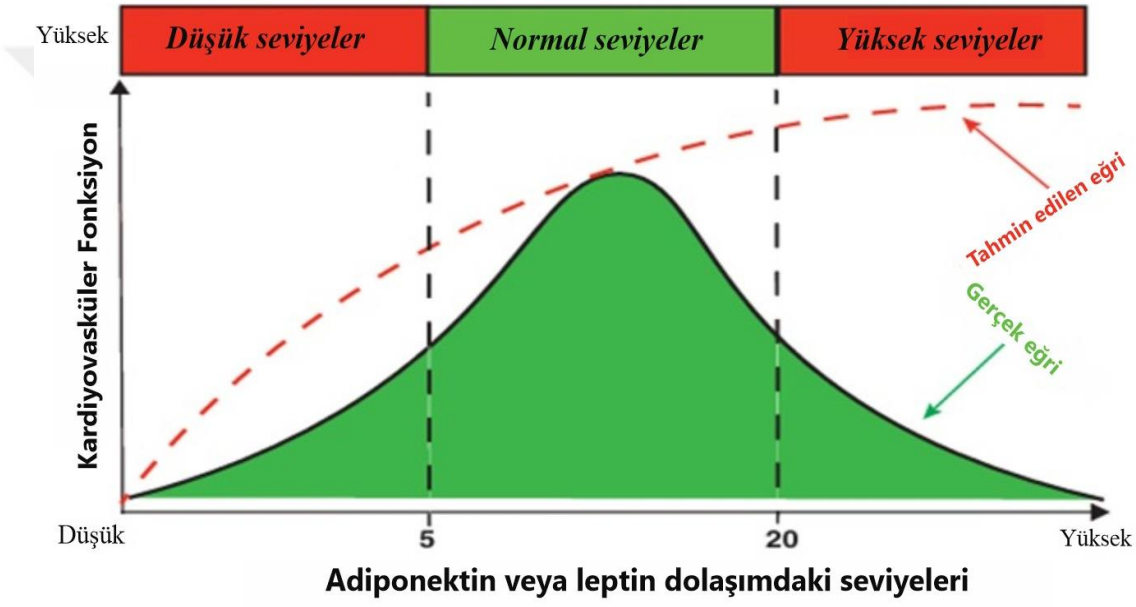
Leptin, 1994 yılında keşfedilmiş, adiposit dokudan salınan ve enerji dengesi, hücre metabolizması, inflamatuar ve bağışıklık yanıtının yönetimi ile kardiyovasküler sistem hemostazının düzenlenmesi gibi çok yönlü etkiler gösteren, 16 kDa'lık glikozilleştirilmemiş bir protein yapıda olan endojen bir hormondur. Dolaşımdaki leptin seviyesi, adipoz doku kütlesi ile pozitif korelasyon gösterir (58).

Leptin, esas olarak adipoz dokudan gün içerisinde dalgalı şekilde (sabah ve akşam daha yüksek) salınır ve hipotalamusun arkuat çekirdeğinde (ARC) leptin reseptörüne bağlanarak iştah baskılayıcı bir peptit hormon olarak görev yapar. Bu mekanizma, besin alımı ve enerji metabolizmasını düzenler. Leptinin kardiyovasküler sistemdeki rolü ise hala tartışmalıdır; birçok çalışma, leptinin kronik inflamasyon patogenezinde rol oynadığını ve buna bağlı olarak kardiyovasküler hastalık (KVD) riskini artırdığını öne sürmektedir (Tablo 5).

Leptin direnci, özellikle kardiyovasküler sistemde, stres durumlarında kalbin yanıtını olumsuz etkiler. Bu etkiler arasında bozulmuş kardiyak metabolizma, artmış fibröz ve vasküler disfonksiyon ile inflamasyona bağlı artmış kardiyak remodelasyon bulunur. Leptin ve leptin reseptörü (LEPR) eksikliğinin, obezite ve tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler fonksiyonlara etkisi, bazı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda yararlı sonuçlarla açıklanmıştır. Ancak, insanlardaki patofizyolojik mekanizmalar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

60-79 yaş arası, daha önce kalp yetmezliği teşhisi konulmamış 4080 erkekle yapılan bir çalışmada, yüksek leptin seviyelerinin, koroner kalp hastalığı olmayan erkeklerde kalp yetmezliği riskini artırdığı gösterilmiştir (59). 818 katılımcı ile yapılan Framingham çalışmasında, leptin seviyelerinin konjestif kalp yetmezliği ve KVD insidansı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (60). Genç sağlıklı erkeklerde yapılan başka bir çalışmada ise, karotid duvar kalınlığı ölçümleri ile dolaşımdaki leptin seviyelerinin ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır (61). Bu durum, leptinin damar koruyucu etkisini desteklemektedir.

Fare deneylerinde leptin veya reseptör eksikliğinin, masif obezite ve şiddetli kardiyovasküler disfonksiyona yol açtığı, bu durumun vücut ağırlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca, bu farelerde kardiyak dokudaki leptin reseptör ekspresyonunun geri getirilmesi ile kardiyak trigliserid içeriğinin azaldığı ve kardiyak işlevin iyileştiği görülmüştür (62). Bu deneyler, kalbin tüm bölgelerinin işlevsel bir leptin sistemi ile donatılmış olduğunu göstermektedir (63). Leptinin fizyolojik seviyelerinde kardiyoprotektif etkileri öne çıkarken, çok yüksek veya çok düşük seviyelerde bu koruma etkisi azalır ve paradoksal olarak kardiyak fonksiyonlarda zararlı etkiler ortaya çıkar (Şekil 5).



Şekil 5: Leptinin kardiyovasküler fonksiyon düzenlemede paradoksal etkileri (Circulation Research Vol:128 Page:139)

Tablo 5: Leptin ile ilgili, yapılan çalışmalarda ki olumlu ve olumsuz etkileri. Paradoksal etki çok yüksek ve çok düşük leptin seviyeleri ve obezite de karşımıza çıkmaktadır

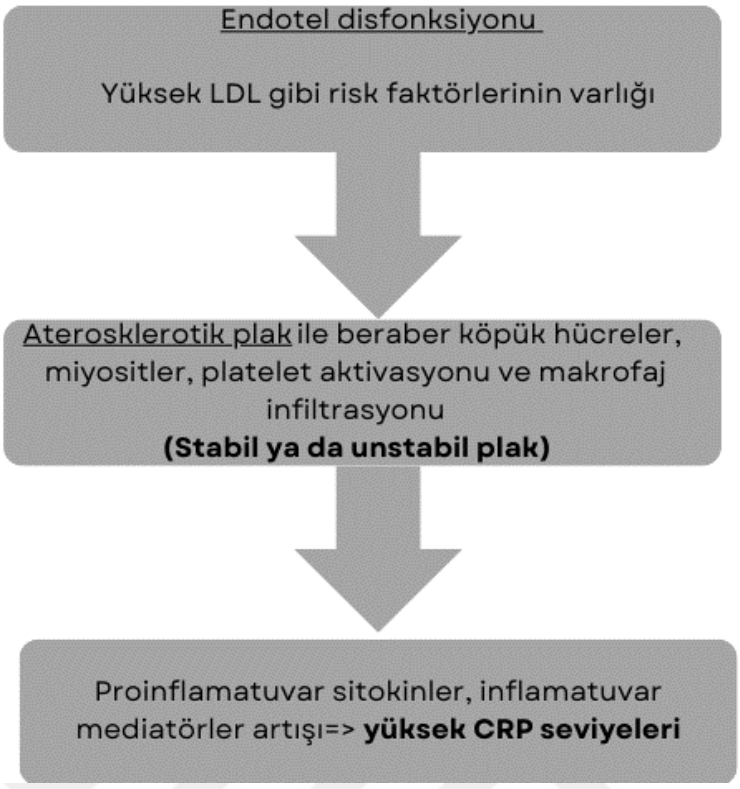
Etki (Referans)	Etki Şekli	Çalışma Türü	Etki (Referans)	Etki Şekli	Çalışma Türü
Kardioprotektif etkiler**(64)**	Olumlu	Hayvan	Obezite ile ilişkili hiperleptinemi durumlarında kardiyovasküler fonksiyonda zararlı etkiler (11-13, 65-71)	Olumsuz	İnsan
Kardiyomiyosit hipertrofisi ve apoptozisinde azalma**(64)**	Olumlu	Hayvan	Olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla pozitif korelasyon(11, 12)	Olumsuz	İnsan
Normal kardiyak fonksiyonun sürdürülmesi Vasküler koruyucu rol**(61, 63)**	Olumlu	İnsan	Kısa süreli kardiyak ölüm ve inme tahmini(65)	Olumsuz	İnsan
Vasküler koruyucu rol**(61)**	Olumlu	İnsan	Arteriyel sertlik gelişimi tahmini(66)	Olumsuz	İnsan
Bozulmuş kardiyak enerji üretimi**(11)**	Olumsuz	Hayvan	Ergenlerde damar uyumluluğunun daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilme(72)	Olumsuz	İnsan
İskemik kalp yetmezliğinde artış**(73)**	Olumsuz	Hayvan	Artan arteriyel basınç ve kalp hızı sonucu hipertansiyon(67)	Olumsuz	Hayvan
Kardiyomiyositlerde güçlü antiapoptotik etkiler**(74, 75)**	Olumsuz	Hayvan	Miyokard remodelleme ve sol ventrikül disfonksiyonunda artış(68)	Olumsuz	Hayvan
Lipotoksik kardiyomiyopatinin önlenmesi**(76)**	Olumlu	Hayvan	Anjiyotensin II ile indüklenen yükselen aort anevrizması ve kardiyak remodellemenin azaltılması(69)	Olumlu	Hayvan
İskemi sonrası infarkt büyüklüğünde azalma**(77)**	Olumlu	Hayvan	Fizyolojik seviyelerin ötesinde yüksek leptin düzeylerinde paradoksal etkiler	Paradoksal etki göstermektedir	Hayvan
Bazal kardiyak kontraktil fonksiyonun düzenlenmesi**(78)**	Olumlu	Hayvan	Kardiyak trigliserid içeriğinin azaltılması yoluyla kardiyak fonksiyonun iyileştirilmesi(79)	Olumlu	Hayvan

2.7.2. Yüksek hassasiyetli C-Reaktif Protein (hs-CRP) ve Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi

C-reaktif protein, 1930'da keşfedilen 120 kDa'lık bir proteindir. Adını, pnömokokların neden olduğu pnömoniye tepki gösterdiği için, C-polisakkaritlerinden almıştır. Günümüzde CRP, radyoimmünoanaliz, immünonefelometri, immünötürbidimetri, immünolüminometri ve ELISA gibi çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. Enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuar mediatörlere yanıt olarak esasen karaciğer tarafından üretilen bir proteindir. Ayrıca, lokal olarak endotel hücreleri, aterom plağı, arteriyel koroner düz kas hücreleri ve adipositlerden de salgılanmaktadır. Serum CRP seviyeleri sirkadiyen ritim ve diyet gibi faktörlerden etkilenmez ve karaciğer hastalıkları dışında diğer hastalıklardan da büyük ölçüde bağımsızdır.

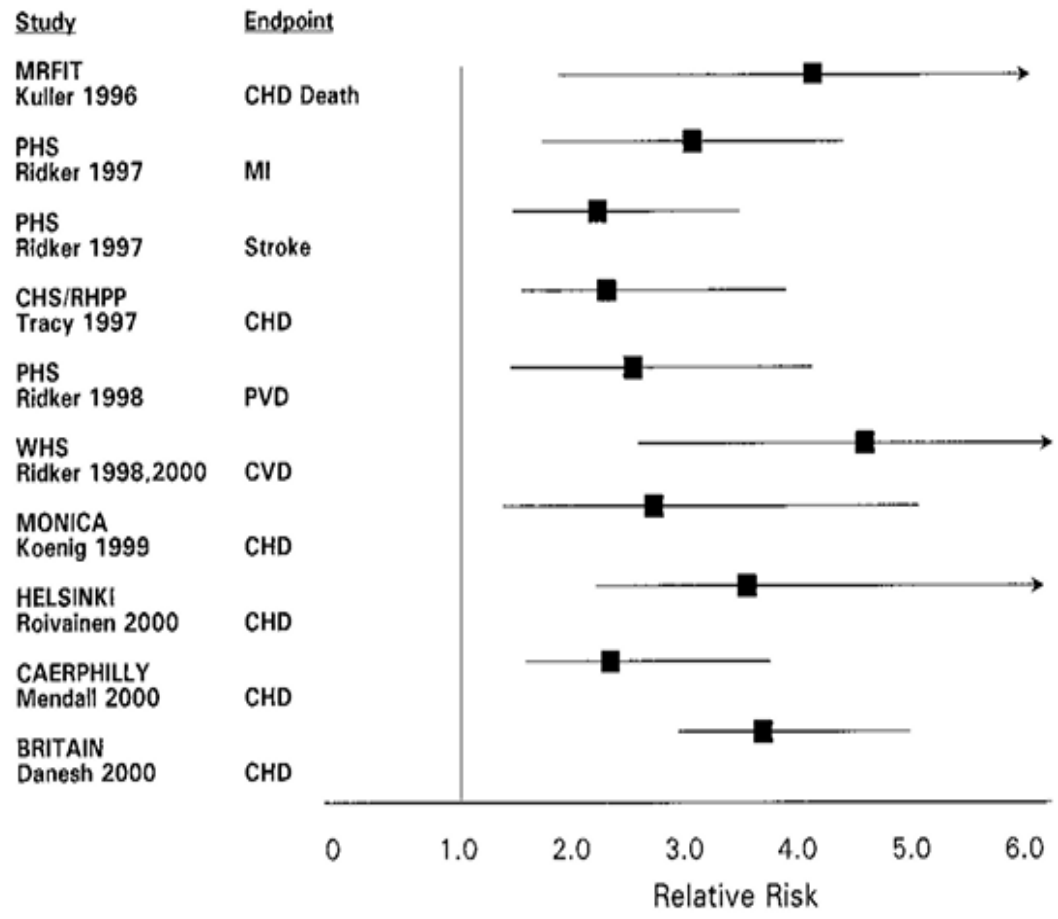
CRP salınımı, uyarıdan 4-6 saat sonra başlar, her 8 saatte bir iki katına çıkarak 2 gün içinde zirveye ulaşır. Yarılanma ömrü 19 saat olup, bazal değerlere dönmesi günler alabilir. Yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) ölçümü, sağlıklı bireylerde çok düşük konsantrasyonlardaki CRP'yi ileri hassasiyetle tespit edebilen bir yöntemdir.

CRP yüksekliği, enfeksiyon ve doku hasarının yanı sıra ateroskleroz ile de ilişkilidir. Aterosklerotik süreçte IL-1, IL-6, TNF-α ve CRP gibi çeşitli inflamatuar mediatörler önemli rol oynamaktadır (80). CRP'nin bu süreçte birçok sistem üzerinden önemli etkileri vardır (Şekil 6).



Şekil 6: Ateroskleroz gelişimi ve CRP ilişkisi

Sağlıklı popülasyonda gelecekte gelişebilecek kardiyovasküler riski öngörmek açısından daha çok hs-CRP üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, sağlıklı erkek ve kadınlar arasında yükselmiş hs-CRP seviyelerinin, gelecekteki kardiyovasküler olayları güçlü bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir (Şekil 7). Örneğin, 22.000 orta yaşlı erkekte yapılan bir çalışmada, başlangıçta hs-CRP seviyeleri yüksek olanların, inme ve periferik vasküler hastalık riskinde 2 kat, miyokart enfarktüsü riskinde ise 3 kat artış gösterdiği bulunmuştur. Bu etkiler, tüm lipid ve lipid dışı risk faktörleri ile sigara kullanımından bağımsız olarak değerlendirilmiştir (81-83). Benzer şekilde, hs-CRP ile yapılan birçok bağımsız çalışma, hem sağlıklı kadın hem de erkek gruplarında hs-CRP'nin kardiyovasküler risk belirteci olarak tutarlı sonuçlar verdiğini göstermiştir (Şekil 7).



Şekil 7: Koroner hastalığı bilinmeyen bireyler arasında gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir belirteç olarak hs-CRP'nin prospektif çalışmaları (AHA Journals 2001;103)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU

Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 01.08.2023-20.03.2024 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın katılımcılarını, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine gelen 30-45 yaş arasında VKİ (18-30 kg/m^2) eşleşmeli 40 PKOS hastası ve 40 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır. Polikistik over sendromu tanısı için yenilenmiş Rotterdam Kriterleri kullanılmıştır(2). Aynı polikliniğe başka şikayetler ile başvuran PKOS tanısı olmayan bireylere çalışma hakkında bilgi verilip, çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

PKOS tanısı olan hasta grubunun dahil edilme kriterleri:

- 30-45 yaş aralığında olmak
- Vücut kitle indeksinin 18-30 kg/m^2 aralığında olması
- Rotterdam kriterlerinden en az ikisini barındırıyor olması

Sağlıklı kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- 30-45 yaş aralığında olmak
- Vücut kitle indeksinin 18-30 kg/m^2 aralığında olması
- Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konulmaması

Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
- 30 yaşından küçük ya da 45 yaşından büyük olmak
- Vücut kitle indeksinin <18 kg/m^2 ya da ≥ 30 kg/m^2 olması
- Son 5 yıl içerisinde PKOS ile ilgili tedavi almış olması
- Gebelik ya da emzirme durumunun olması
- Aktif enfeksiyon tablosunun olması
- Romatolojik ya da inflamatuar hastalığının olması

- Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik renal yetmezlik ve malignite gibi kronik hastalık öyküsünün olması

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma tek merkezli, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, prospektif vaka kontrol çalışmasıdır.

Çalışmamız, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (13/07/2023 tarihli Karar No: 92) onaylanmıştır.

3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaşları, vücut kitle indeksleri, sigara kullanıp kullanmadıkları, kan basıncı ölçümleri ve herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadıkları kaydedildi. Anamnez ile bu bilgilerine ulaşılamayan hastaların sağlık kayıtlarına e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi üzerinden ulaşılarak oradaki bilgiler baz alındı.

Çalışmaya alınan katılımcıların boy ölçümleri ayaklar bitişik, ikisi de yere tam basar şekilde, başlar Frankfurt düzleminde, arka platforma bitişik ve paralel uzanan bir çelik metre kullanılarak ölçüldü. Vücut ağırlığı, ekstra ağırlık oluşturabilecek ayakkabı, giysi ve eşyalar çıkarılarak düzenli aralıklarla kalibrasyonu yapılmış InBody 270 kas-yağ analiz cihazı ile ölçüldü. Katılımcıların VKİ'leri "vücut ağırlığı(kg)/boy² (m)" formülü ile hesaplandı.

Katılımcıların PKOS tanısı için yenilenmiş Rotterdam kriterleri kullanılmıştır (2).Kriterler klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm , oligo-amenore ve PKOM kriterlerinden en az ikisinin varlığına göre belirlenmiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm, total testosteron seviyesinin ≥ 55 ng/dl ve/veya serbest androjen indeksinin (FAİ)≥ 4.5 olması olarak tanımlanmıştır. Klinik hiperandrojenizm belirtileri arasında hirsutizm yer almış olup, mFG skorunun ≥ 6 olması durumunda klinik hiperandrojenizm olarak kabul edilmiştir. Buna ek olarak oligo-amenore, menstrüel siklusun 35 günden uzun veya 21 günden kısa olması durumu olarak tanımlanmıştır. Suprapubik USG kayıtlarına, hastalardan izin alınarak, daha önceki hastane başvuruları incelenerek ulaşılmıştır.

3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Çalışmaya alınan PKOS'u olan kadınların rutin klinik değerlendirmesi kapsamında biyokimyasal ev hormonal ölçümleri yapılmıştır. Sağlıklı kontrol bireylerinin bu ölçümlerine, bireylerden izin alınarak, daha önceki hastane başvuru kayıtları incelenerek ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen ve onamları alınan katılımcılardan alınan kan numuneleri, 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00- 12:00 saatleri arasında alınmıştır. Kontrol grubunun kanları rutin poliklinik kontrolleri sırasında kan verirlerken fazladan bir tüp alınması şeklinde yapılmıştır.

3.5.1. Leptin ve hs-CRP Düzeyinin Değerlendirilmesi

Onam veren tüm katılımcılardan, leptin ölçümleri için sarı kapaklı ve kırmızı kapaklı tüplere toplamda 10 cc kadar kan alınmıştır. Tüpler hemen 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve elde edilen plazmalar −80 °C'de saklanmaya alınmışlardır. Leptin düzeyleri enzim bağlı immünosorbent tahlil yöntemi [Enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi (ELISA)] kullanılarak belirlenmiştir [Microplate reader: BIO-TEK EL X 800-Auto strip washer (BIO TEK EL X 50)].

Bu ELISA kiti kompetetif-ELISA prensibini kullanmaktadır. Bu kitte bulunan mikro ELISA plakası önceden leptin ile kaplanmıştır. Reaksiyon sırasında örnekteki ya da standart leptin; leptine spesifik biyotinize tespit antikoru alanları için katı faz destekleyici üzerinde sabit miktarda leptin ile rekabet eder. Fazla konjugat ve bağlanmamış örnek veya standart plakadan yıkanır ve her mikroplaka kuyu Horseradish peroksidaz ile konjüge edilmiş avidin eklenip inkübe edilir. Daha sonra her kuyuya bir tetrametilbenzidin substrat çözeltisi eklenir. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve renk değişikliği spektrofotometrik olarak 450 nm ± 2 nm dalga boyunda ölçülür. Leptin birimi olarak ng/mL kullanılmıştır.

hs-CRP düzeyleri kolorimetrik yöntem ile belirlenmiştir (MINDRAY BS-400). Bu yöntemde serum hs-CRP, anti-insan hs-CRP ile kaplanmış lateks partiküllerinin aglütinasyonuna neden olur. Lateks partiküllerinin aglütinasyonu, hs-CRP konsantrasyonu ile orantılıdır ve kolorimetri ölçümü ile ölçülebilir. Referans aralığı

olarak; <1 düşük risk, 1-3 ortalama risk ve ≥3 yüksek risk olarak belirlenmiştir. hs-CRP birimi olarak mg/dL kullanılmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler SPSS [(Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı) Statistical Package for the Social Sciences)] 28.0 for Windows (IBM Corporation, Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın başında, PKOS ve kontrol grupları yaş ve VKİ değişkenleri açısından eşleştirilmiştir. Elde edilen verilerde kategorik değişkenler yüzdeler ile; sayısal değişkenler ise normal dağılıp dağılmamasına göre ortalama, ortanca ve oran ile tanımlanmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler ile sayısal değişkenlerin ilişkisini incelemek için, bağımsız gruplar için normal dağılıma göre Student's t testi veya Mann-Whitney U testi; bağımlı gruplar için Paired t testi veya Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri Ki-kare testi yardımıyla incelenmiştir. Değişkenlerin aralarındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla, değişkenin normal dağılımına göre Pearson veya Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Etki düzeyi ve cut-off değeri ROC eğrisi ile belirlenmiş ve etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmaya, 40 PKOS tanılı ve 40 kontrol olmak üzere 80 kişi dahil edildi. Çalışma grubunun yaşları 30 ila 45 arasında değişmekte olup ortalaması 34.1 ± 4.9 yıl olarak hesaplandı. Hastaların %81.3'ünün (n: 65) sigara kullanmadığı tespit edildi. Gruplara ait diğer demografik ve laboratuvar verileri Tablo 6'da sunulmuştur.

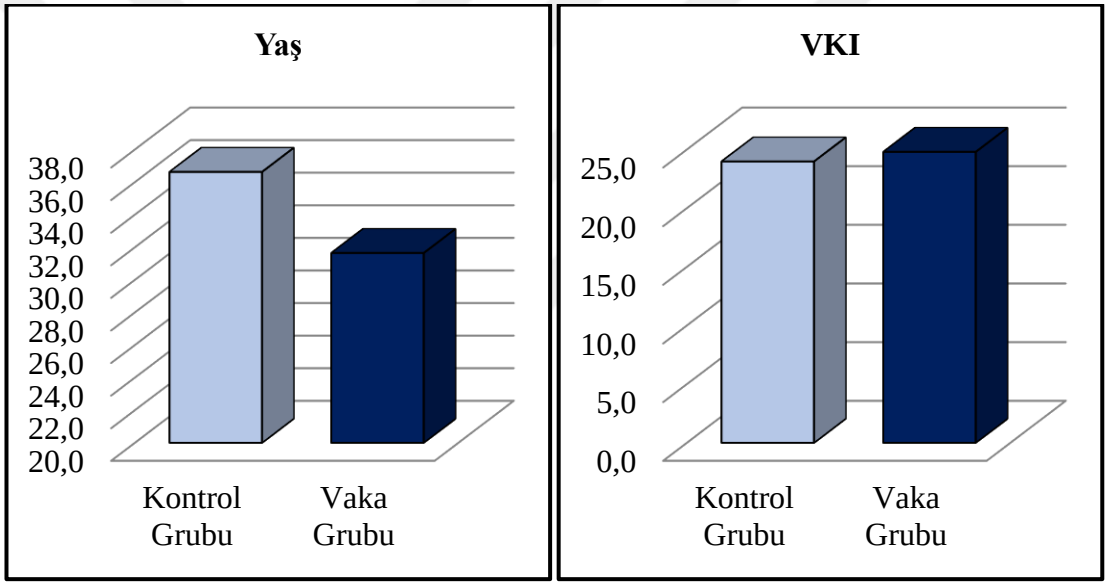
Tablo 6: Çalışma grubunun demografik, antropometrik, laboratuvar parametreleri

	Min-Max	Medyan	Ortalama±SS
Yaş	30.0-45.0	32.0	34.1 ± 4.9
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	18.0-30.0	24.2	24.4 ± 2.6
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	100.0-129.0	112.0	113.0 ± 5.4
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	60.0-85.0	72.0	70.5 ± 6.2
Leptin (pg/mL)	3.72-13.80	6.86	7.03 ± 1.19
HOMA-IR (mmol/L)	1.05-15.43	2.49	3.22 ± 2.28
C-reaktif protein (mg/L)	0.19-16.54	1.82	2.90 ± 3.28
hs-CRP (mg/dL)	0.09-2.91	1.06	0.99 ± 0.49
Lökosit (10^3/µL)	3.32-6.14	6.87	7.09 ± 2.09
Ürik Asit (mg/dL)	2.50-6.30	4.00	4.08 ± 0.84
Kolestrol (mg/dL)	118.0-271.0	161.0	173.4 ± 34.9
Trigliserid (mg/dL)	34.0-535.0	84.5	97.6 ± 65.2
HDL (mg/dL)	27.0-92.0	53.0	54.1 ± 12.8
LDL (mg/dL)	42.0-188.0	92.0	100.5 ± 34.7
Sedimantasyon (mmol/saat)	2.0-46.0	8.0	11.2 ± 9.8
Homosistein (µmol/L)	5.8-28.6	10.3	10.9 ± 3.0
25-OH-D vitamin (µg/L)	5.3-62.5	19.3	19.4 ± 9.9
TSH (mIU/L)	0.54-5.45	1.93	2.04 ± 0.91
S-T4 (ng/dL)	0.85-1.64	1.20	1.21 ± 0.16
Prolaktin (µg/mL)	7.0-31.8	13.5	15.0 ± 6.0
FSH (IU/L)	0.99-66.20	5.54	7.02 ± 7.86
LH (IU/L)	0.8-85.3	8.5	11.8 ± 10.7
Estradiol (ng/L)	5.0-314.0	75.5	96.5 ± 69.5
Kortizol (µg/dL)	2.7-33.3	9.7	9.8 ± 4.6
Progesteron (ng/mL)	0.05-19.30	0.45	3.32 ± 5.17
Total Testosteron (ng/mL)	0.03-1.01	0.28	0.32 ± 0.20
AMH (ng/mL)	0.01-16.00	2.68	3.06 ± 2.98
DHEA-S (µg/dL)	67.0-828.0	232.5	257.9 ± 118.8

Min-max: Minimum-maximum, SS: Standart Sapma, hs-CRP: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein, HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, 25-OH D vitamin: 25-hidroksivitamin D_3, TSH: Tiroid stimulan hormon, S-T4: Serbest tiroksin, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, AMH: Antimülleryen hormon, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat

4.2. GRUPLARA GÖRE DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HORMONAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Her iki grubun demografik verileri değerlendirildiğinde, yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kontrol grubunda VKİ'nin ortalaması 24.0 ± 2.2 kg/m^2, PKOS grubunda ise 24.8 ± 2.9 kg/m^2 tespit edildi. Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Grupların yaşa ve VKİ'ye göre karşılaştırılması Şekil 8'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda sigara kullananların oranı %25 (n: 5) iken, vaka grubunda %12.5 (n: 10) saptandı. Sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.152). Sistolik ve diyastolik kan basıncı da her iki grupta benzer izlendi. Verilerin detayları Tablo 7'de verilmiştir.



Şekil 8: Grupların yaş ve vücut kitle indeksi açısından karşılaştırılması

Tablo 7: Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ortalama.±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan	
Yaş	36.6 ± 5.3	35.5	31.7 ± 2.7	30.0	***<0.001***
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	112.8 ± 5.3	112.0	113.3 ± 5.5	112.0	0.594
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	69.1 ± 5.8	70.0	71.9 ± 6.3	75.0	0.100
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	24.0 ± 2.2	23.7	24.8 ± 2.9	24.6	0.138

SS:Standart Sapma

Grupların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; CRP, lökosit ve ürik asit düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. İki grup lipid profilleri açısından karşılaştırıldığında, PKOS grubunda TG düzeyleri anlamlı yüksek saptandı. Total kolesterol ve LDL düzeyleri, PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnsülin direnci, sedimantasyon ve homosistein değerleri açısından farklılık gözlenmedi. Biyokimyasal değerlere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Kontrol ve vaka gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ortalama±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan	
HOMA-IR (mmol/L)	2.65 ± 1.32	2.40	3.78 ± 2.85	2.50	0.073
CRP (mg/L)	2.41 ± 3.38	1.36	3.39 ± 3.15	2.35	***0.005***
Lökosit (10^3/µL)	6.75 ± 2.25	6.52	7.43 ± 1.89	7.24	***0.042***
Ürik Asit (mg/dL)	3.85 ± 0.70	3.65	4.31 ± 0.91	4.20	***0.019***
Kolestrol (mg/dL)	168.5 ± 28.5	160.0	178.3 ± 40.1	161.5	0.467
Trigliserid (mg/dL)	86.7 ± 48.9	66.0	108.5 ± 77.4	97.0	***0.019***
HDL (mg/dL)	56.4 ± 12.8	54.0	51.8 ± 12.6	50.0	0.093
LDL (mg/dL)	94.8 ± 28.5	86.0	106.2 ± 39.5	97.0	0.216
Sedimantasyon (mmol/saat)	10.3 ± 10.5	7.5	12.0 ± 9.0	9.5	0.103
Homosistein	10.8 ± 2.2	10.2	11.0 ± 3.7	10.6	0.965
25-OH-D vitamin (µg/L)	20.2 ± 11.4	19.4	18.6 ± 8.1	18.1	0.860

SS:Standart Sapma, HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci, CRP:C-reaktif protein, hs-CRP: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, 25-OH-D vitamin: 25-hidroksivitamin D_3

PKOS grubunda total testosteron, AMH, DHEA-S ve kortizol değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Estradiol, progesteron, TSH, S-T4, prolaktin, FSH, LH değerlerinin anlamlı farklılık göstermediği izlendi. Gruplara ait hormonal değerlendirme detayları Tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9: Kontrol ve vaka grubunun hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ortalama±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan	
Estradiol (ng/L)	111.9 ± 80.6	93.5	81.1 ± 52.9	69.0	0.102
Kortizol (µg/dL)	8.7 ± 3.0	8.6	11.0 ± 5.6	10.7	***0.039***
Progesteron (ng/mL)	4.32 ± 5.80	1.20	2.33 ± 4.31	0.30	0.057
Total Testosteron (ng/mL)	0.28 ± 0.18	0.25	0.37 ± 0.21	0.35	***0.020***
AMH (ng/mL)	2.18 ± 3.28	1.19	3.94 ± 2.37	3.54	***<0.001***
TSH (mIU/L)	1.94 ± 1.01	1.70	2.13 ± 0.79	2.04	0.127
S-T4 (ng/dL)	1.19 ± 0.15	1.20	1.22 ± 0.17	1.23	0.438
Prolaktin (µg/mL)	14.1 ± 5.3	13.4	15.9 ± 6.6	14.2	0.322
FSH (IU/L)	9.2 ± 10.7	5.8	4.9 ± 1.4	5.4	0.064
DHEA-S (µg/dL)	233.3 ± 106.8	207.0	282.5 ± 126.2	262.5	***0.020***
LH (IU/L)	12.2 ± 13.7	8.3	11.4 ± 6.8	9.1	0.693

SS:Standart Sapma , AMH: Antimülleryen hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, S-T4: Serbest tiroksin, FSH: Follikül stimulan hormon, DHEA-S:Dehidroepiandrosteron Sülfat, LH: Luteinizan hormon

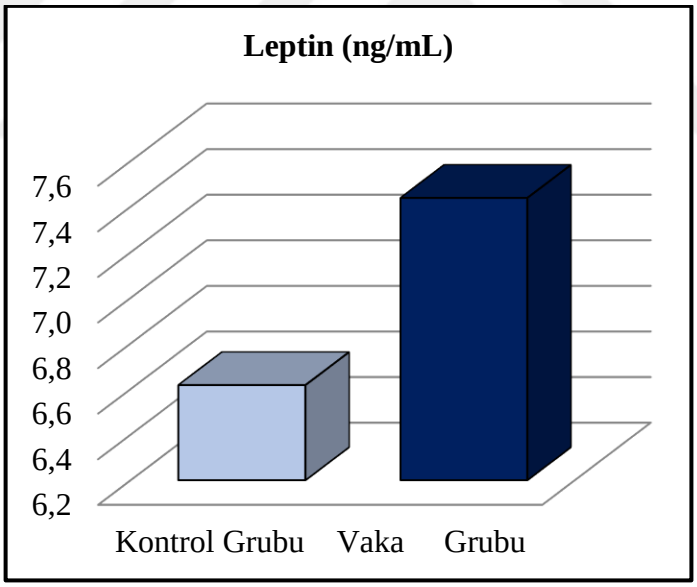
4.3. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNDA LEPTİN VE HS-CRP DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplara ait leptin ile hs-CRP seviyelerine ait veriler Tablo 10'da verilmiştir. Leptin değeri PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 9). hs-CRP düzeyi ise kontrol grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10: Kontrol ve vaka grubunun leptin ve hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ortalama±SS Medyan		Ortalama±SS Medyan		
Leptin (ng/mL)	6.62 ± 0.75	6.72	7.44 ± 1.41	7.40	**< 0.001**
hs-CRP (mg/dL)	1.05 ± 0.43	1.14	0.93 ± 0.55	0.99	0.090

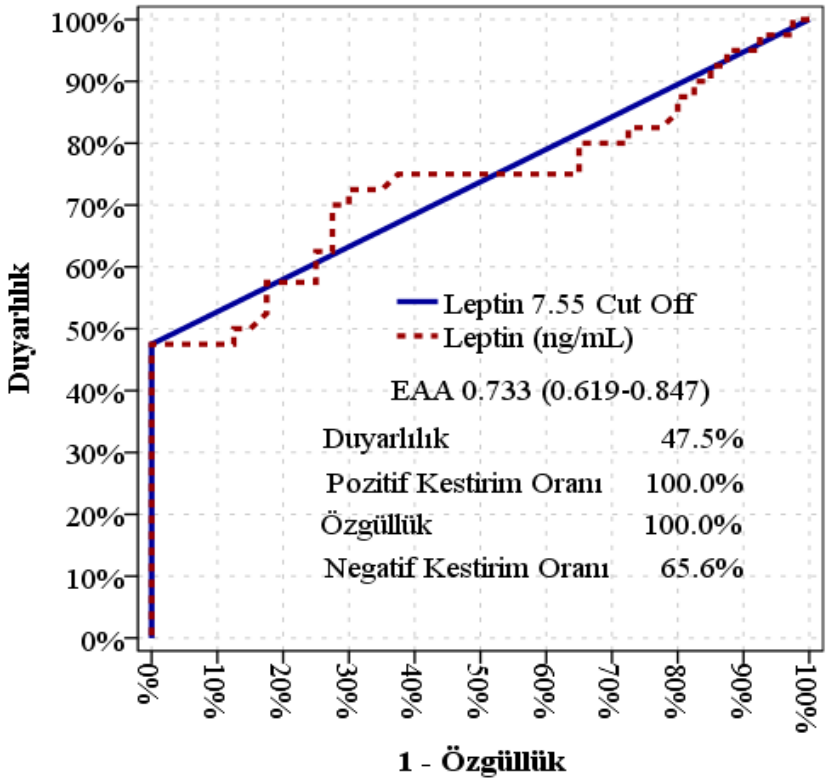
SS: Standart Sapma, hs-CRP: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein



Şekil 9: Grupların leptin değerlerinin karşılaştırması

4.4. LEPTİN DÜZEYİ İÇİN CUT-OFF DEĞERİNİN BELİRLENMESİ

İki grubu ayırt etmek için yapılan ROC analizinde, leptinin 7.55 ng/mL cut-off değerinde vaka ve kontrol grubunu ayırt etmede anlamlı [AUC: 0.738 (0.625-0.850)] etkinliği gözlendi. Bu cut-off değerinde leptinin % 47.5 duyarlılık, % 100.0 pozitif kestirim, % 100.0 özgüllük ve % 65.6 negatif kestirim gösterdiği saptandı (Şekil 10).



Şekil 10: Leptin seviyelerinin tanısal performansını gösteren ROC eğrisi

4.5. BELİRLENEN LEPTİN CUT-OFF DEĞERİNE GÖRE DEMOGRAFİK, BİYOKİMYASAL VE HORMONAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu cut-off değeri göz önünde bulundurulduğunda; PKOS ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ ve sistolik kan basıncı arasında anlamlı farklılık görülmedi. Diyastolik kan basınçları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Leptin <7.55 ng/mL ve ≥7.55 ng/mL cut-off değerlerine göre sigara kullanımı karşılaştırıldığında; sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; %80.3 ile %84.2 ve %19.7 ile %15.8) (p=0.705). Leptin cut-off seviyesine göre demografik verilerin kıyaslanması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Leptin cut-off seviyesine göre demografik parametrelerin karşılaştırılması

	Leptin<7.55 (ng/mL)		Leptin≥7.55 (ng/mL)		p
	Ortalama±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan	
Yaş	34.8 ± 5.3	33.0	32.1 ± 2.7	31.0	0.104
VKI (kg/m^2)	24.2 ± 2.4	23.7	25.0 ± 3.0	24.8	0.224
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	112.9 ± 5.4	112.0	113.4 ± 5.4	112.0	0.879
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	69.5 ± 6.2	70.0	73.6 ± 5.3	75.0	**0.020**

SS: Standart Sapma, VKI: Vücut kitle indeksi

Leptinin çalışmamız için tespit edilen cut-off değerinde karşılaştırılan HOMA-IR, CRP, hs-CRP, lökosit, ürik asit, lipid profili, 25-OH-D vitamini, sedimantasyon ve homosistein, seviyeleri gibi biyokimyasal parametreler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Verilerin detaylarına Tablo 12'te yer verilmiştir.

Tablo 12: Leptin cut-off seviyesine göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Leptin<7.55 (ng/mL)		Leptin≥7.55 (ng/mL)		p
	Ortalama±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan	
HOMA-IR (mmol/L)	3.13 ± 2.31	2.40	3.48 ± 2.22	2.50	0.419
CRP (mg/L)	2.93 ± 3.35	1.83	2.78 ± 3.14	1.80	0.928
hs-CRP (mg/dL)	1.00 ± 0.45	1.08	0.95 ± 0.62	0.91	0.273
Lökosit (10^3/µL)	7.09 ± 2.23	6.60	7.10 ± 1.63	7.20	0.572
Ürik Asit (mg/dL)	4.04 ± 0.81	3.90	4.19 ± 0.94	4.10	0.412
25-OH-D vitamin (µg/L)	20.1 ± 10.6	19.8	17.1 ± 6.7	16.2	0.321
Kolesterol (mg/dL)	177.1 ± 38.1	162.0	161.4 ± 17.7	161.0	0.248
Trigliserid (mg/dL)	99.3 ± 72.8	71.0	92.0 ± 31.2	94.0	0.591
HDL (mg/dL)	54.0 ± 12.9	53.0	54.2 ± 12.9	52.0	0.830
LDL (mg/dL)	104.2 ± 36.7	97.0	88.8 ± 24.4	90.0	0.186
Sedimantasyon (mmol/saat)	11.3 ± 10.3	8.0	10.8 ± 7.9	9.0	0.692
Homosistein (µmol/L)	11.0 ± 3.2	10.3	10.5 ± 2.4	10.0	0.390

SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, HS-CRP: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein, 25-OH-D vitamin: 25-hidroksivitamin D_3, HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci, HDL: yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Demografik ve biyokimyasal verilere ek olarak bu cut-off değerinde değerlendirilen hormonal parametrelerde AMH hariç (p=0.016) estradiol, progesteron, total testosteron, DHEA-S, TSH, S-T4, prolaktin, FSH, LH ve kortizol değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Hormonal incelemeye ait bulgular Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Leptin cut-off seviyesine göre hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	Leptin<7.55 (ng/mL)		Leptin≥7.55 (ng/mL)		p
	Ortalama±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan	
Estradiol (ng/L)	103.2 ± 73.8	79.0	74.9 ± 49.0	72.0	0.220
Kortizol (µg/dL)	9.3 ± 3.4	9.2	11.6 ± 7.1	11.2	0.275
Progesteron (ng/mL)	3.64 ± 5.57	0.53	2.31 ± 3.57	0.33	0.308
Total Testosteron (ng/mL)	0.34 ± 0.19	0.29	0.28 ± 0.21	0.21	0.171
AMH (ng/mL)	2.75 ± 2.94	2.00	4.06 ± 2.97	3.58	***0.016***
Dehidroepiandrosteron Sülfat (µg/dL)	264.2 ± 130.3	230.0	237.7 ± 68.9	237.0	0.782
TSH (mIU/L)	2.01 ± 0.92	1.74	2.11 ± 0.89	1.93	0.709
S-T4 (ng/dL)	1.20 ± 0.16	1.20	1.22 ± 0.19	1.23	0.619
Prolaktin (µg/mL)	14.2 ± 5.6	13.4	17.4 ± 6.8	14.8	0.074
FSH (IU/L)	7.7 ± 8.9	5.5	4.8 ± 1.6	5.6	0.393
LH (IU/L)	12.1 ± 11.6	9.0	10.8 ± 7.3	7.9	0.643

SS:Standart sapma, AMH: Antimülleryen hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon, S-T4: Serbest tiroksin, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon

Tablo 14'te detayları verilen, tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubu hastalarının ayrımında yaş, leptin, ürik asit, kortizol ve AMH değerlerinin anlamlı bir etkisi olduğu gözlendi. Ancak CRP, lökosit, trigliserid, total testosteron ve DHEA-S değerlerinin ise anlamlı bir etkisi olmadığı belirlendi. Çok değişkenli modelde ise, yaş ve leptin değerlerinin bağımsız olarak vaka ve kontrol grubu hastalarının ayrımında anlamlı etkisi olduğu saptandı.

Tablo 14: Polikistik over sendromu için lojistik regresyon analizi: tek değişkenli ve çok değişkenli modeller

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	0.740	0.634 - 0.862	***<0.001***	0.693	0.571 - 0.840	***<0.001***
Leptin (ng/mL)	1.004	1.001 - 1.007	***0.003***	1.005	1.002 - 1.008	***0.003***
CRP (mg/L)	1.103	0.952 - 1.279	0.192			
Lökosit (10^3/µL)	1.179	0.939 - 1.481	0.155			
Ürik Asit (mg/dL)	2.029	1.117 - 3.683	***0.020***			
Trigliserid (mg/dL)	1.007	0.997 - 1.016	0.162			
Kortizol (µg/dL)	1.141	1.010 - 1.288	***0.033***			
Total Testosteron (ng/mL)	11.617	0.964 - 140.006	0.053			
AMH (ng/mL)	1.308	1.052 - 1.627	***0.016***			
Dehidroepiandrosteron Sülfat (µg/dL)	1.004	1.000 - 1.008	0.076			

OR:Odds oranı, GA:Güven aralığı, CRP: C-reaktif protein, AMH: Antimülleryen hormon

Leptin ile kardiyovasküler belirteçler arasındaki korelasyon analizinde; kontrol grubunda CRP ve ürik asit ile pozitif korelasyon saptandı ancak diğer parametrelerle arasında ilişki bulunmadı. Vaka grubunda ise bakılan parametreler ile leptin arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Parametrelerin leptin ile ilişkisi Tablo 15'da detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 15: Leptin seviyesinin gruplar arasında kardiyovasküler risk belirteçleri ile korelasyon analizi

	Kontrol Grubu		**Vaka Grubu**	
	Leptin (ng/mL)		Leptin (ng/mL)	
	r	p	r	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0.231	0.151	0.021	0.896
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0.104	0.523	0.190	0.241
HOMA-IR (mmol/L)	0.250	0.119	-0.009	0.954
Lökosit ($10^3/\mu L$)	-0.184	0.256	-0.236	0.142
CRP (mg/L)	0.372	***0.018***	-0.300	0.060
Ürik Asit (mg/dL)	0.333	***0.036***	-0.025	0.878
Kolestrol (mg/dL)	-0.170	0.295	-0.152	0.350
Trigliserid (mg/dL)	-0.237	0.140	-0.197	0.224
LDL (mg/dL)	-0.059	0.717	-0.235	0.144
HDL (mg/dL)	-0.108	0.505	0.099	0.541
Homosistein (µmol/L)	-0.168	0.299	0.043	0.793
hs-CRP (mg/dL)	-0.181	0.262	-0.072	0.660

HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein

hs-CRP ile kardiyovasküler belirteçler arasındaki korelasyon analizinde; kontrol grubunda CRP ile pozitif korelasyon saptandı ancak diğer parametrelerle arasında ilişki bulunmadı. Vaka grubunda hs-CRP ile HOMA-IR, CRP ve HDL arasında korelasyon saptandı. Parametrelerin leptin ile ilişkisi Tablo 16'da detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 16: hs-CRP düzeyinin gruplar arasında kardiyovasküler risk belirteçleri ile korelasyon analizi

	Kontrol Grubu		**Vaka Grubu**	
	hs-CRP (mg/dL)		hs-CRP (mg/dL)	
	r	p	r	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.123	0.448	0.142	0.381
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0.002	0.991	-0.183	0.259
HOMA-IR (mmol/L)	-0.061	0.710	-0.334	**0.035**
Lökosit ($10^3/\mu L$)	0.034	0.833	0.006	0.971
CRP (mg/L)	-0.641	***<0.001***	-0.524	***<0.001***
Ürik Asit (mg/dL)	-0.004	0.806	0.273	0.088
Kolesterol (mg/dL)	0.036	0.825	-0.032	0.847
Trigliserid (mg/dL)	0.054	0.740	-0.149	0.358
LDL (mg/dL)	-0.093	0.569	-0.078	0.634
HDL (mg/dL)	0.101	0.534	0.408	**0.009**
Homosistein (µmol/L)	-0.181	0.265	-0.284	0.076

HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-İnsülin Direnci, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, kadınlarda görülen en yaygın endokrin anormalliklerden biri olup patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış, teşhisi ve yönetimi tartışmalı bir hastalıktır. Dünya genelinde, üreme çağındaki kadınlarda prevalansı %5 ile %10 arasında değişmektedir. Yüksek androjen seviyeleri, insülin direnci ve anormal lipid düzeyleri ile karakterize olan bu hastalık, sıklıkla obezite, infertilite ve menstrüel bozukluklar ile kendini göstermekte ve kadınların fiziksel ve mental sağlığını önemli ölçüde etkilemektedir. Genetik, çevresel ve inflamatuar faktörler PKOS gelişiminde rol oynamaktadır. Obezitenin PKOS ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Ek olarak, üreme çağındaki fazla kilolu ve obez kadınlar, obez olmayanlara göre PKOS gelişimine daha yatkındır. Adipoz doku vücutta enerji depolamasının yanı sıra önemli bir endokrin doku olarak hormon ve inflamatuar mediyatörlerin salınımı gibi işlevlere sahiptir. Bu inflamatuar mediyatörlerin kardiyovasküler risk başta olmak üzere diğer artmış komorbiditelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Leptin, adipositler tarafından salgılanan, gıda alımı ve enerji dengesinde önemli rolü olan, 16 kDa'lık peptit yapıda endojen bir hormondur. Leptinin obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, leptin seviyelerindeki anormallikler çeşitli endokrin ve metabolik bozukluklara yol açabilmektedir. Premenopozal dönemde en sık görülen endokrin–metabolik bozukluk olan PKOS'ta, leptinin önemi gün geçtikçe anlaşılmakta ve bu konuya olan ilgi artmaktadır.

Polikistik over sendromunun diyabet, kardiyovasküler hastalık ve endometrium kanseri gibi uzun vadeli risklerle ilişkili olduğu bilinmektedir (23). Özellikle PKOS tanılı kadınların yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrollere kıyasla artmış kardiyovasküler risk taşıdığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Pek çok çalışma PKOS'lu kadınlarda miyokard enfarktüsü riskinin daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda daha sık koroner arter hastalığı bulunduğunu göstermektedir. Bu artmış risklerin; dislipidemi, diyabet ve obezite gibi PKOS ile ilişkili metabolik bozukluklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ancak artmış kardiyovasküler riskin obeziteye veya vücut kitle indeksinden bağımsız diğer metabolik faktörlere ne

ölçüde bağlı olduğu belirsizdir. Literatürde de leptin, CRP, hs-CRP, ürik asit, homosistein, lökosit sayısı, lipid profili, insülin direnci gibi parametrelerin PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabileceğine işaret eden çalışmalar mevcuttur.

Bugüne kadar özellikle non-obez PKOS'ta leptin düzeyi ile ilgili net bir fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca, PKOS'lu hastalarda leptin düzeyinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada non-obez PKOS hastalarında serum leptin seviyesini, PKOS için leptinin prediktif değerini, kardiyovasküler risk faktörlerini ve leptin düzeyi ile kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde, PKOS hastalarında leptin seviyeleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle obez PKOS hastalarında, obez kontrol grubuna göre leptin seviyelerinin daha yüksek olduğu yönündeki çalışmalar ağırlıktadır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farkın saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur. Savastone S. ve ark. tarafından yapılan, 48 obez PKOS ve 20 obez kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, obez PKOS grubunda leptin seviyesi anlamlı yüksek bulunmuştur (84). Başka bir çalışmaya, VKİ ≥ 30 kg/m² olan 17 PKOS hastası ve 21 kişilik kontrol grubu dahil edilmiş, araştırmanın sonucunda iki grup arasındaki leptin düzeyleri anlamlı bir fark göstermemiştir (85). Çalışmanın kısıtlılıkları; her gruptaki kişi sayısının nispeten az olması, obez olmayan bir kontrol grubunun olmaması ve PKOS'un tanısının pubertal dönemde kolayca konulamaması olarak bildirilmiştir. Baig M. ve ark. tarafından yapılan daha büyük çaplı bir çalışmaya, VKİ ≥25 kg/m² olan 62 PKOS ve 90 kontrol grubu dahil edilmiş ve leptin seviyeleri PKOS grubunda yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ek olarak leptin düzeyleri ile VKİ'nin pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (86).

Yapılan birçok çalışmada leptin seviyelerinin obez gruplarda daha yüksek bulunması, adipozitenin leptin salınımı üzerindeki etkisinden kaynaklanabileceğini de düşündürmektedir. PKOS'un leptin seviyesi ile ilişkisinin incelenmesi sırasında obezitenin leptin seviyeleri üzerindeki bu etkisi göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle çalışmamıza, obezitenin leptin üzerindeki etkisini ekarte edebilmek için non-obez PKOS ve non-obez kontrol grupları dahil edilmiştir. Ancak non-obez bireyler ile

yapılan araştırmaların çoğunda, 30 yaş altı genç bireyler yer almaktadır. PKOS'un daha ileri yaşlarda meydana getirdiği metabolik ve hormonal bozuklukları daha net değerlendirebilmek amacıyla çalışmamıza 30-45 yaş arası bireyler dahil edilmiştir.

Non-obez gruplarda leptin seviyesinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmiştir. Mendonça H. ve ark. tarafından non-obez 15 PKOS ve 11 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada PKOS grubunda leptin seviyeleri kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (87). Ancak Chin C. ve ark. tarafından yapılan, 422 kadının dahil edildiği retrospektif bir araştırmada, PKOS ve kontrol grupları sırası ile; VKİ ≥25 ve VKİ <25 kg/m² obez ve non-obez olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Obez gruptaki leptin seviyeleri, PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ancak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Non-obez grupta ise leptin düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek izlenmiştir (88). Non-obez 45 PKOS ile non-obez 20 kontrol grubunu içeren başka bir çalışmada da PKOS grubundaki leptin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (89). Bu iki araştırmaya benzer şekilde çalışmamızda da leptin seviyelerinin obeziteden bağımsız şekilde sadece PKOS ile ilişkili olarak yüksek olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Leptin yüksekliği ve PKOS arasında ilişki saptanan çalışmaların çok azında, leptinin prediktif değeri incelenmiştir. Çalışmamızda yapılan ROC analizi ile, leptinin vaka ve kontrol grubunu 7.55 ng/mL cut-off değerinde ayırt edebildiği saptanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre grupları ayırt etmede %73.8 [(Eğri altında kalan alan (AUC) = 0.738)] etkinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda bu değerde %47.5 duyarlılık ve %100 özgüllük göstermiştir. Peng Y. ve ark. tarafından yapılan, 89 PKOS ve 139 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada, leptinin cut-off değeri incelenmiştir. Leptin 11.58 ng/mL cut-off değerinde, bizim çalışmamızı destekler şekilde, %73.7 (AUC=0.737) etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (90). Aynı zamanda bu değerde %77.5 duyarlılık ve % 62.6 özgüllük göstermiştir. Kilo benzer olarak seçilen 60 PKOS, 60 kontrol grubunun dahil edildiği başka bir araştırmada ise leptin 20 ng/mL cut-off değerinde grupları ayırt etmede %69.3 (AUC=0.693) etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (91). Aynı zamanda bu değerde %51.67 duyarlılık ve %81.67 özgüllük göstermiştir. Bu araştırmayı destekler biçimde çalışmamızda leptin değeri, tespit edilen cut-off seviyesinde yüksek özgüllük, düşük duyarlılık

göstermişken; Peng ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadaki farklı cut-off değerinde, yüksek duyarlılık ve orta derecede özgüllük göstermiştir. Bu cut-off değer farklılığının, çalışmalara alınan vaka sayıları, dahil edilen vakaların özellikleri ve PKOS tanısı için kullanılan farklı tanı kriterlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Leptin ve leptin cut-off seviyelerini incelediğimiz çalışmamızda ek olarak, non-obez PKOS ve kontrol grubunda kardiyovasküler risk belirteçleri olarak kullanılan CRP, hs-CRP, ürik asit, homosistein, lökosit sayısı, lipid profili, HOMA-IR gibi parametreleri değerlendirdik.

Klinik pratikte sık kullanılan bir akut faz reaktanı olan CRP'nin plazma düzeyleri interlökinler tarafından kontrol edilmektedir. CRP'nin vasküler olayların iyi bir prediktörü olduğu, 30 yıldan daha uzun süredir yürütülmekte olan çeşitli primer önleme kohortlarında gösterilmiştir (92). Düşük dereceli kronik inflamasyon, orta derecede yükselmiş CRP değerleri ile ilişkilendirilmiş ve bu durumun prospektif çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskini, bağımsız olarak öngördüğü saptanmıştır. Kelly J. ve ark. tarafından yapılan ve 17 PKOS ile 15 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, CRP seviyeleri, PKOS olan grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (93). Ancak çalışmaya dahil edilen kişi sayısının az olması ve VKİ'lerinin 30 kg/m²'den büyük olması nedeni ile obezitenin CRP üzerindeki etkisinin dışlanamamasının, çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturduğu düşünülmektedir. Retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında non-obez 68 PKOS ve 54 kontrol grubu incelenmiş, PKOS grubunda CRP anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (94). Çalışmamızda bu araştırmalara benzer şekilde, non-obez PKOS grubunda CRP değeri anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın aksine kilo ve yaşça denk, non-obez 48 katılımcı (24 PKOS, 24 kontrol) ile yürütülen bir çalışmada, CRP düzeyi PKOS grubunda yüksek çıkmasına rağmen iki grup arasından anlamlı farklılık görülmemiştir (95).

hs-CRP konvansiyonel CRP'ye göre daha düşük düzeyde inflamasyonu saptayabilmesi nedeniyle, özellikle Kuzey Amerika klinik pratiğinde, kardiyovasküler primer ve sekonder korumada inflamatuar ve rezidüel inflamatuar riskleri tespit etmede yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir (92). hs-CRP ölçümleri, kardiyovasküler risk tahmin sistemlerine, özellikle Reynolds risk skorlama sistemine

dahil edilerek kullanılmıştır (96). JUPITER çalışmasında, görece normal LDL kolesterol düzeyleri olan ve hs-CRP >2 mg/L olan hastalarda statin tedavisinin, hs-CRP düzeylerini 12 ayda %37 düşürerek kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir (97). Obez ve non-obez PKOS gruplarını kapsayan çalışmalarda hs-CRP ile ilgili farklı sonuçlara ulaşılmaktadır. Elli PKOS ve 40 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, hs-CRP seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (98). Duran ve ark. tarafından yapılan, obez ve non-obez PKOS ve kontrol gruplarını içeren başka bir çalışmada, hem obez hem de non-obez PKOS hastalarında kontrol gruplarına göre hs-CRP düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak obez PKOS hastalarındaki hs-CRP düzeyleri non-obez PKOS hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (99). Ganie M. ve ark., tarafından VKİ eşleştirilmemiş, 160 PKOS ve 60 kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada, hs-CRP değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (100). Un ve ark.'nın, yaptığı çalışmada da PKOS hastalarında kontrol grubuna göre benzer hs-CRP seviyeleri bildirmiştir (101). Hastalar VKİ ≥ 25 kg/m² göre yeniden sınıflandırıldıktan sonra, obez PKOS hastalarının, obez olmayanlara göre daha yüksek hs-CRP seviyelerine sahip olduğu ve obezitenin PKOS hastalarında, hs-CRP seviyelerini etkileyen ana faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Puder ve ark., tarafından yapılan başka bir çalışmada da artan hs-CRP ve IR seviyelerinin, PKOS varlığından ziyade artan visseral obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (102). Çalışmamızda, non-obez PKOS ve kontrol grupları arasındaki hs-CRP seviyelerinin anlamlı farklılık göstermemesinin; hasta popülasyonunun non-obez bireylerden seçilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, hs-CRP değerinin PKOS ile doğrudan ilişkili olduğuna dair bulguların yetersiz olduğu, ancak hs-CRP ile obezite arasındaki ilişkinin güçlü olduğuna dair verilerin bulunduğu görülmektedir.

Bu çalışmada, vaka grubunda CRP düzeyi anlamlı yüksek saptanmış ancak kontrol grubunda ise hs-CRP seviyesi anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu bağlamda kontrol grubundaki hs-CRP'nin saptayabildiği daha düşük dereceli inflamasyonun nedeninin, başka çevresel ve biyolojik faktörler olabileceği, ancak hasta grubundaki görece daha yüksek dereceli inflamasyonun kaynağının PKOS olabileceği düşünülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmaların tümü olmasa da çoğu, serum ürik asit seviyesinin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. Culleton B. ve ark., Framingham Kalp Çalışması verilerini kullanarak, başlangıçtaki yüksek serum ürik asit seviyesinin, artan kardiyovasküler mortalite riski ile bağımsız olarak ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bu bulgunun da muhtemelen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin, özellikle de diüretik kullanımının yarattığı karışıklığa bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (103). Bundan sonra yapılan Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES I) Epidemiyolojik Takip Çalışmasına (NHEFS), 25-74 yaş aralığında 5926 hasta dahil edilmiş ve yaklaşık 16.4 yıl takip edilmiştir. Çalışma sonucunda serum ürik asit düzeylerinin kardiyovasküler mortalite riski ile bağımsız ve anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ürik asit düzeyindeki 59.48 µmol/L yani yaklaşık 1 mg/dL artışın, kardiyovasküler mortalite riskini kadınlarda %43, erkeklerde %28 arttırdığının saptanması, serum ürik asit seviyesinin kardiyovasküler olaylarla belirgin ilişkisini vurgulamıştır. Ayrıca, bu iki kapsamlı epidemiyolojik çalışmaya dahil edilen popülasyonlardaki farklılıkların bu sonuçlara neden olabileceği düşünülmüştür (104).Epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra, çeşitli prospektif çalışmalarda da başlangıçtaki hiperürisemi ile koroner kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve ölüm arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Polikistik over sendromlu kadınlarda serum ürik asit düzeyinin incelendiği çalışma sayısı kısıtlıdır ve sonuçları tartışmalıdır. Gao M. ve ark.,'nın yakın zamanda yayınladığı, VKİ'ye göre obez ve non-obez olarak sınıflandırılmış 78 PKOS ve 78 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, obez PKOS grubundaki ürik asit seviyeleri yüksek bulunmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızı destekler biçimde, non-obez PKOS grubunda ürik asit düzeyleri anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur (105). Bulgularımızın aksine kiloya göre eşleştirilmiş PKOS ve kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada, serum ürik asit konsantrasyonunda herhangi bir farklılık görülmemiştir (106).

Metiyonin yıkımı sırasında oluşan homosistein, sülfür içeren bir aminoasittir. Serbest oksijen radikallerinin üretimini artırabilen ve vasküler endotel hücrelerine zarar verebilen homosistein, oksidatif stresin iyi bilinen bir göstergesidir.

Kardiyovasküler hastalıklarda, homosisteinin rolü 1990'lı yıllarda fark edilmeye başlanmıştır. Homosistein, antioksidan sistemin aktivitesini kısıtlayarak ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) düzeylerini arttırarak oksidatif strese neden olmaktadır. Buna ek olarak, yüksek homosistein düzeylerinin trombositleri aktive ettiği, arteriyel kan akışını bozduğu ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu uyardığı birçok çalışmada gösterilmiştir (107, 108). Bu nedenle de PKOS hastalarında koagülasyonu ve aterosklerozu indükleyerek kardiyovasküler riski arttırabilmektedir. PKOS ile homosistein seviyeleri arasındaki ilişkiye dair literatürde farklı bulgular mevcuttur. Yaralı H. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarındaki kardiyovasküler risk belirteçlerini incelemek amacıyla homosistein seviyeleri ve diyastolik disfonksiyon değerlendirilmiştir. Çalışmaya 30 PKOS hastası ve 30 kontrol grubu dahil edilmiştir. PKOS hastalarında ortalama serum homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu yüksek homosistein seviyelerinin artmış kardiyovasküler hastalık riski oluşturabileceği belirtilmiştir (109). Öktem M. ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, 31 PKOS hastası ile 31 non-PKOS kontrol grubunda ateroskleroz oluşumunda rol oynayan CD40 ligand ve homosistein gibi inflamatuar belirteçler arasındaki ilişki incelenmiştir. PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek homosistein seviyeleri tespit edilmesine rağmen, CD40 ligand ile homosistein arasında bir korelasyon bulunamamıştır (110). Ancak Orio F. ve arkadaşları tarafından 70 PKOS hastası ve 70 sağlıklı kadın ile yapılan bir çalışmada, PKOS ve kontrol grupları arasındaki homosistein seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (111). Ayrıca, Arıkan Ş. ve arkadaşları tarafından 31 PKOS hastası ve 25 kontrol grubunun dahil edildiği araştırmada da, homosistein seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (112). Çalışmalardaki farklı sonuçların homosistein seviyelerini etkileyebilen sigara kullanımı, ilaç kullanımı, fiziksel aktivite, kilo durumu, kofaktör eksikliği, MTHFR mutasyonları gibi pek çok faktörün etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Akut ve kronik inflamatuar süreçlerde arttığı bilinen lökosit sayısının sağlıklı bireylerin yanı sıra kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde de bağımsız bir kardiyovasküler olay prediktörü olduğu gösterilmiştir (113-115). Kronik düşük dereceli inflamasyonun aterosklerozu kolaylaştırdığı ve aterotrombotik olaylar için

daha uygun bir zemin oluşturduğu bilinmektedir (116). Lökosit sayısı ve ateroskleroz arasındaki ilişki net bilinmemekle beraber, lökositozun vasküler ve protrombotik etkiler dahil olmak üzere aterosklerozu etkileyebileceğine dair mekanizmalar öne sürülmüştür (117, 118). Framingham Kalp çalışmasında, 1393 erkek ve 1401 kadın 12 yıl boyunca takip edilerek lökosit sayısı ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur (115). Literatürde PKOS'ta lökosit sayısını inceleyen çalışmalara bakıldığında ise lökosit sayısının anlamlı yüksek saptandığı çalışmalar ağırlıktadır. PKOS hastalarında lökosit sayıları ile ilgili ilk çalışma Orio F. ve ark. tarafından yapılmıştır. Araştırmaya 150 PKOS ile 150 kontrol grubu dahil edilerek lökosit sayıları incelenmiş ve lökosit sayıları PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (119). Kaluzna M. ve ark., tarafından yapılan bir araştırmada ise lökosit sayıları, PKOS ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (120). Papalou O. ve ark. tarafından 203 PKOS ve 76 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, PKOS grubunda lökosit sayılarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada lökosit sayısındaki farklılıklar, insülin direnci ve obeziteyle ilişki saptanmış olup hiperandrojenemi ile korelasyonu olmadığı gösterilmiştir (116). Ancak Phelan N. ve ark.'nın insülin direnci ve VKİ değerleri benzer, 70 PKOS ile 70 kontrol grubunu kapsayan bir çalışmasında, lökosit sayısı obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Elde edilen bulgular ile, lökosit sayısının PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler riskin bağımsız bir prediktörü olduğunu vurgulanmıştır (121). Benzer şekilde, çalışmamızda da PKOS ve kontrol grupları arasında insülin direnci ve VKİ değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiş olmasına rağmen PKOS grubunda anlamlı yüksek lökosit sayısı izlenmiştir. Bu sonuçların altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumakla birlikte, hiperandrojenemi, santral adipozite ve dislipideminin bu duruma katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Dislipidemi, kardiyovasküler riskle yakından ilişkili bir bozukluk olup, tedavi edildiğinde bu riskin azaldığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. PKOS; insülin direnci, obezite, hipertansiyon, bozulmuş glikoz toleransı ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik sendrom ile çeşitli ortak özellikler paylaşmaktadır. Legro R. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, PKOS hastalarının aile üyelerinde metabolik bozukluk olma olasılığının kontrol grubu ailelerine kıyasla 2.7 kat ve dislipidemi gelişimi için

göreceli riskin 1.8 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (122). PKOS'ta, obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizmin iç içe geçmiş bazı patofizyolojik mekanizmalarının, dislipidemiye neden olabileceği öne sürülmüştür. PKOS'ta obezitenin dislipidemi ile ilişkili olduğu mekanizmalar arasında; insülin direnci, VLDL'nin aşırı üretimi, anormal lipoprotein lipaz aracılıklı lipoliz ve PI3KR1 geninin aşırı ekspresyonuna bağlı insülin sinyal yolundaki defektler yer almaktadır. İnsülin direnci ise apolipoprotein B-içeren VLDL'nin aşırı hepatik üretimi yoluyla hipertrigliseridemiyle ilişkilidir. Testosteron androjen reseptör aracılıklı insülin direnci ve HDL katabolizmasından sorumlu genlerin up-regülasyonu yoluyla PKOS'lu kadınlarda dislipidemiyi indüklemektedir (123).

Dislipidemi, PKOS'un en sık görülen metabolik anormalliğidir ve literatürde PKOS'ta görülen dislipideminin farklı paternleri tanımlanmıştır. PKOS'lu kadınlarda en yaygın görülen lipid anormallikleri; yüksek LDL ve TG ile düşük HDL düzeyleri şeklinde bildirilmiştir. PKOS'lu kadınlar ile yaş ve ağırlıkları denk kontrol gruplarını içeren otuz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde PKOS grubunda LDL, non-HDL ve TG düzeyleri sırasıyla 12.6 mg/dL, 18.8 mg/dL, 26.4 mg/dL yüksek saptanmışken, HDL düzeyleri 6.4 mg/dL düşük izlenmiştir (124). Talbott E. ve ark.'nın PKOS (n=206) ve yaşça denk kontrol grubunu (n=206) içeren çalışmasında, PKOS grubunda total kolesterol, LDL ve TG'nin anlamlı daha yüksek, HDL değerinin ise anlamlı daha düşük olduğu gözlenmiştir (125). Orio F. ve ark.'nın 30 PKOS hastası ve 30 kişilik kontrol grubuyla gerçekleştirdikleri çalışmada, PKOS grubunda anlamlı daha yüksek LDL, total kolesterol ve insülin direnci düzeyleri ile daha düşük HDL düzeyleri tespit edilmiştir. Ancak trigliserid düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalar VKİ'ye göre alt gruplara ayrıldığında ise VKİ'si 25.1-30 kg/m² ve >30 kg/m² olan gruplarda tespit edilen farklılıklar devam etmiştir. Normal VKİ aralığındaki hastalarda ise insülin direnci dışındaki farklılıklar ortadan kalkmıştır. Çalışmanın sonucunda PKOS'un asemptomatik sağlıklı genç kadınlarda bile kardiyovasküler risk artışına neden olabileceği ekokardiyografi bulguları ile vurgulanmış (126). Çalışmanın VKİ'ye göre oluşturulan alt grupların sayıca az olmasının bu sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Seksen beş PKOS (38 obez, 47 non-obez) ve 50 kişilik kontrol (25 obez, 25 non-obez) grubu ile yürütülen bir çalışmada; PKOS grubunda anlamlı daha düşük HDL kolesterol değerleri

izlenmişken total kolesterol, LDL ve TG değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. VKİ'ye göre yapılan gruplar arası kıyaslamalarda ise, obez PKOS hastalarında non-obez PKOS hastalarına göre anlamlı yüksek insülin direnci ve TG değerleri tespit edilmiştir (127). Butler A. ve ark.'nın yaş ve VKİ benzer olan, insülin direnci olmayan non-obez 24 PKOS ve 24 kontrol ile yürüttükleri bir çalışmada, gruplar arasında total kolesterol, TG, HDL ve LDL kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (95). Yukarıdaki çalışmalarda gözlenen lipid profilinin, insülin direnci ve obezitesi olan hastalarda görülene benzer olması, PKOS'un karmaşık metabolik yapısının bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda non-obez PKOS ile kontrol grubu hastaları değerlendirilmiş ve PKOS grubu ile kontrol grubu arasında insülin direnci açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Böylece dislipidemiye etki edebilecek VKİ ve insülin direnci farklılıkları olmadan, lipid profili değerlendirilebilmiştir. Polikistik over sendromlu hasta grubunda TG değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bunun yanında total kolesterol ve LDL değerleri yüksek, HDL değeri ise düşük saptanmış olsa da istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmamıştır. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde, HDL kolesterol düzeyine olan ilgi ön plandayken, son zamanlarda non-HDL kolesterol düzeyine olan ilgi giderek artmıştır. İzole hipertrigliserideminin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için risk oluşturduğu ve hipertrigliseridemi tedavisinin, statin ile LDL düşürücü tedaviye benzer şekilde risk azaltımı sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle, özellikle diyabet ve obezite gibi metabolik bileşenlere sahip hastalarda, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde non-HDL kolesterol düzeylerinin de göz önünde bulundurulması önerilmektedir (128). Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızdaki lipid profili bulgularının PKOS'ta artmış kardiyovasküler riski değerlendirme açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

İncelediğimiz kardiyovasküler risk faktörlerinin görüntüleme modaliteleri ile (ekokardiyografi vb.) desteklenmemesi nedeniyle; biyokimyasal parametrelere yansımayan diyastolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler morbiditeler değerlendirilememiş olup bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda ek olarak incelediğimiz leptin ve kardiyovasküler risk belirteçleri için yapılan korelasyon analizinde, leptinin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Litaretür incelendiğinde, PKOS hastalarındaki leptin seviyesinin kardiyovasküler belirteçler ile ilişkisini irdeleyen araştırma sayısı oldukça azdır. Mohana C. ve ark. tarafından 20 PKOS ve 20 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada leptin ile kardiyovasküler risk belirteçlerinin ilişkisi incelenmiştir. Leptin ile sistolik-diyastolik kan basıncı, dislip idemi, HOMA-IR arasından anlamlı korelasyon saptanmamıştır (129).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrin bozukluklardan biri olan PKOS'ta metabolik risklerin yanı sıra kardiyovasküler riskin de artmış olduğu bilinmektedir. Bu riski öngörme amacıyla yapılan çalışmalarda kullanılan leptin, hs-CRP, lipid profili gibi parametreler PKOS'ta daha sık görüldüğü bilinen obezite ve insülin direnci gibi komorbiditelerden etkilenebilmektedir. Patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamış polikistik over sendromunda leptinin rolü de belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmada hipotezine uygun şekilde; PKOS'lu bireylerde insülin direnci ve VKİ'den bağımsız olarak leptin düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlendi. Leptin düzeyinin saptadığımız cut-off değerinde PKOS'u ayırt etmede %73.8 etkinlik gösterdiğine ilişkin bulgumuz; literatürde leptinin prediktif cut-off değerini inceleyen çok az sayıdaki çalışma düşünüldüğünde önem arz etmektedir. PKOS tanısı ve uzun dönem komplikasyonlarını saptamada leptin seviyesi önemli bir belirteç olabilir. Ayrıca PKOS grubunda CRP, trigliserid, ürik asit düzeyleri ve lökosit sayısının da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlenmesiartmış kardiyovasküler riske işaret edebilecek bu belirteçlerin de klinik pratikte faydalı olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2016;106(1):6-15.

2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7.

3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.

4. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. Hum Reprod. 2013;28(3):777-84.

5. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2011;17(6):741-60.

6. Saha S, Sarkar C, Biswas SC, Karim R. Correlation between serum lipid profile and carotid intima-media thickness in Polycystic Ovarian Syndrome. Indian J Clin Biochem. 2008;23(3):262-6.

7. Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. Fertil Steril. 2010;93(4):1200-7.

8. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. Front Physiol. 2018;9:640.

9. Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L. Leptin and brain-adipose crosstalks. Nat Rev Neurosci. 2018;19(3):153-65.

10. Mori J, Patel VB, Abo Alrob O, Basu R, Altamimi T, Desaulniers J, et al. Angiotensin 1-7 ameliorates diabetic cardiomyopathy and diastolic dysfunction in db/db mice by reducing lipotoxicity and inflammation. Circ Heart Fail. 2014;7(2):327-39.

11. Hall ME, Harmancey R, Stec DE. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. World J Cardiol. 2015;7(9):511-24.

12. Pieterse CS, R; Schutte, AE. Leptin relates to prolonged cardiovascular recovery after acute stress in Africans: The SABPA study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016;26:45-52.

13. Jamar G, Caranti DA, de Cassia Cesar H, Masquio DCL, Bandoni DH, Pisani LP. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese. Appetite. 2017;108:477-82.

14. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(11):4166-9.

15. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. Gynecol Endocrinol. 1990;4(1):51-70.

16. History of discovery of polycystic ovary syndrome. Adv Clin Exp Med. 2017;26(3):555-8.

17. Stein IL, ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91.

18. Plate W. Hirsutism in ovarian hyperthecosis. Acta Endocrinol (Copenh). 1951;8:17-32.

19. Asunción M, Calvo RM, San Millán 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. 2000;85(7):2434-8.

20. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2745-9.

21. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(11):4006-11.

22. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27(10):3067-73.

23. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. Int J Mol Sci. 2022;23(2).

24. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertil Steril. 2016;106(4):948-58.

25. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16(5):781.

26. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2012;18(2):146-70.

27. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):405-13.

28. Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(6):2903.

29. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20(3):334-52.

30. Peigné M, Dewailly D. Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS). Ann Endocrinol (Paris). 2014;75(4):194-9.

31. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989;38(9):1165-74.

32. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care. 1999;22(6):920-4.

33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456-88.

34. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2007;18(7):266-72.

35. Borruel S, Fernández-Durán E, Alpañés M, Martí D, Alvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1254-63.

36. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4178-88.

37. 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. 1998;51(7):581-6.

38. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(5):595-600.

39. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1276-84.

40. Mosca L. Guidelines for prevention of cardiovascular disease in women: a summary of recommendations. Prev Cardiol. 2007;10 Suppl 4:19-25.

41. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014;171(4):P1-29.

42. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(3):293-304.

43. Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. BMJ Clin Evid. 2011;2011.

44. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):Cd007628.

45. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2038-49.

46. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):Cd007506.

47. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010;94(5):1812-6.

48. Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, Coady AM, Atkin SL. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(2):233-7.

49. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(2):729-33.

50. Sathyapalan T, Cho LW, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. A comparison between rimonabant and metformin in reducing biochemical hyperandrogenaemia and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized open-label parallel study. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(6):931-5.

51. Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003;80(5):1199-204.

52. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. Endocrine. 2013;44(3):583-90.

53. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2017;23(4):390-408.

54. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2015;21(5):560-74.

55. Azziz R. PCOS in 2015: New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(2):74-5.

56. Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2001;6 Suppl 1:15-22.

57. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update. 2016;22(6):687-708.

58. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(9):2904-10.

59. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? J Am Coll Cardiol. 2011;58(18):1870-7.

60. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D, et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. Diabetes Care. 2009;32(4):612-6.

61. Ahiante BO, Smith W, Lammertyn L, Schutte AE. Leptin and the vasculature in young adults: The African-PREDICT study. Eur J Clin Invest. 2019;49(1):e13039.

62. Barouch LB, DE; Harrison, RW; O'Donnell, CP; Hare, JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. Circulation. 2003;108:754-9.

63. Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, Karmazyn M. Rat heart is a site of leptin production and action. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(6):H2877-84.

64. Unger R. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. Hypertension. 2005;45:1031–4.

65. Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojärvi S, Piira OP, Hedberg P, Junttila J, et al. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. Ann Med. 2017;49(5):448-54.

66. Tsai JP, Wang JH, Chen ML, Yang CF, Chen YC, Hsu BG. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:80.

67. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. J Clin Invest. 2000;105(9):1243-52.

68. Kain D, Simon AJ, Greenberg A, Ben Zvi D, Gilburd B, Schneiderman J. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction. PLoS One. 2018;13(10):e0203902.

69. Ben-Zvi D, Savion N, Kolodgie F, Simon A, Fisch S, Schäfer K, et al. Local Application of Leptin Antagonist Attenuates Angiotensin II-Induced Ascending Aortic Aneurysm and Cardiac Remodeling. J Am Heart Assoc. 2016;5(5).

70. Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A, Huang C, Gross GJ, Karmazyn M. A neutralizing leptin receptor antibody mitigates hypertrophy and hemodynamic dysfunction in the postinfarcted rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295(1):H441-6.

71. Feijóo-Bandín S, Portolés M, Roselló-Lletí E, Rivera M, González-Juanatey JR, Lago F. 20 years of leptin: Role of leptin in cardiomyocyte physiology and physiopathology. Life Sci. 2015;140:10-8.

72. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? Circulation. 2002;106(15):1919-24.

73. McGaffin KR, Witham WG, Yester KA, Romano LC, O'Doherty RM, McTiernan CF, et al. Cardiac-specific leptin receptor deletion exacerbates ischaemic heart failure in mice. Cardiovasc Res. 2011;89(1):60-71.

74. Smith CC, Dixon RA, Wynne AM, Theodorou L, Ong SG, Subrayan S, et al. Leptin-induced cardioprotection involves JAK/STAT signaling that may be linked to the mitochondrial permeability transition pore. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299(4):H1265-70.

75. Eguchi ML, Y; Shin, EJ; Sweeney, G. Leptin protects H9c2 rat cardiomyocytes from H2O2-induced apoptosis. FEBS J. 2008;275:3136–44.

76. Lee Y, Naseem RH, Duplomb L, Park BH, Garry DJ, Richardson JA, et al. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(37):13624-9.

77. Smith CC, Mocanu MM, Davidson SM, Wynne AM, Simpkin JC, Yellon DM. Leptin, the obesity-associated hormone, exhibits direct cardioprotective effects. Br J Pharmacol. 2006;149(1):5-13.

78. Dong F, Zhang X, Yang X, Esberg LB, Yang H, Zhang Z, et al. Impaired cardiac contractile function in ventricular myocytes from leptin-deficient ob/ob obese mice. J Endocrinol. 2006;188(1):25-36.

79. Hall ME, Smith G, Hall JE, Stec DE. Cardiomyocyte-specific deletion of leptin receptors causes lethal heart failure in Cre-recombinase-mediated cardiotoxicity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;303(12):R1241-50.

80. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2003;169(2):203-14.

81. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997;336(14):973-9.

82. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(6):1121-7.

83. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation. 1998;98(8):731-3.

84. Savastano S, Valentino R, Di Somma C, Orio F, Pivonello C, Passaretti F, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, phosphoprotein enriched in diabetes gene product (PED/PEA-15) and leptin-to-adiponectin ratio in women with PCOS. Nutr Metab (Lond). 2011;8:84.

85. Kale-Gurbuz T, Akhan SE, Bastu E, Telci A, Iyibozkurt AC, Topuz S. Adiponectin, Leptin and Ghrelin Levels in Obese Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2013;26(1):27-30.

86. Baig M, Rehman R, Tariq S, Fatima SS. Serum leptin levels in polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and hormonal profile in pakistani females. Int J Endocrinol. 2014;2014:132908.

87. Mendonça HC, Montenegro RM, Jr., Foss MC, Silva de Sá MF, Ferriani RA. Positive correlation of serum leptin with estradiol levels in patients with polycystic ovary syndrome. Braz J Med Biol Res. 2004;37(5):729-36.

88. Chen CI, Hsu MI, Lin SH, Chang YC, Hsu CS, Tzeng CR. Adiponectin and leptin in overweight/obese and lean women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2015;31(4):264-8.

89. Pehlivanov B, Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2009;14(2):153-9.

90. Peng Y, Yang H, Song J, Feng D, Na Z, Jiang H, et al. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:845165.

91. Mishra P, Mittal P, Rani A, Bharti R, Agarwal V, Suri J. Adiponectin to Leptin Ratio and its Association with Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2022;26(3):239-44.

92. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. European Heart Journal. 2020;41(31):2952-61.

93. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(6):2453-5.

94. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(5):2160-5.

95. Butler AE, Moin ASM, Reiner Ž, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A, et al. High density lipoprotein-associated proteins in non-obese women with and without polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1117761.

96. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. Indian J Med Res. 2015;142(3):261-8.

97. Ward MM. The JUPITER study: statins for the primary prevention of cardiovascular events in patients with inflammatory rheumatic diseases? F1000 Med Rep. 2009;1:35.

98. Mohamadin AM, Habib FA, Al-Saggaf AA. Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine. Ann Saudi Med. 2010;30(4):278-83.

99. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. J Endocrinol Invest. 2017;40(5):487-97.

100. Ganie MA, Hassan S, Nisar S, Shamas N, Rashid A, Ahmed I, et al. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and its relationship with components of polycystic ovary syndrome in Indian adolescent women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Gynecological Endocrinology. 2014;30(11):781-4.

101. Ün B, Dolapçıoğlu KS, Güler Okyay A, Şahin H, Beyazıt A. Evaluation of hs-CRP and visseral adiposity index in patients with policystic ovary syndrome by clinical and laboratory findings. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;204:16-20.

102. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6014-21.

103. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999;131(1):7-13.

104. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. Jama. 2000;283(18):2404-10.

105. Gao M, Tao X, Zhang Q, He W, Zhao T, Yuan T. Correlation between kisspeptin and biochemical markers in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2023;39(1):2215869.

106. Anttila L, Rouru J, Penttilä T, Irjala K. Normal serum uric acid concentrations in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 1996;11(11):2405-7.

107. Lavallée PC, Labreuche J, Faille D, Huisse MG, Nicaise-Roland P, Dehoux M, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. Cerebrovasc Dis. 2013;36(2):131-8.

108. Tousoulis D, Bouras G, Antoniades C, Marinou K, Miliou A, Papageorgiou N, et al. The activation of endothelin-1 pathway during methionine-induced homocysteinemia mediates endothelial dysfunction in hypertensive individuals. J Hypertens. 2010;28(5):925-30.

109. Yarali H, Yildirir A, Aybar F, Kabakçi G, Bükülmez O, Akgül E, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2001;76(3):511-6.

110. Oktem M, Ozcimen EE, Uckuyu A, Esinler I, Pamuk B, Bayraktar N, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma soluble CD40 ligand, a marker of coronary artery disease. Fertility and Sterility. 2009;91(6):2545-50.

111. Orio F, Jr., Palomba S, Di Biase S, Colao A, Tauchmanova L, Savastano S, et al. Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):673-9.

112. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Kale E, Gökalp D. Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2010;26(3):161-6.

113. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte count, smoking, and myocardial infarction. N Engl J Med. 1981;304(8):465-8.

114. Grimm RH, Jr., Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. Jama. 1985;254(14):1932-7.

115. Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. Jama. 1992;267(9):1253-6.

116. Papalou O, Livadas S, Karachalios A, Tolia N, Kokkoris P, Tripolitakis K, et al. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandogenemia. Hormones (Athens). 2015;14(1):91-100.

117. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation. 2002;106(23):2894-900.

118. Afshar-Kharghan V, Thiagarajan P. Leukocyte adhesion and thrombosis. Curr Opin Hematol. 2006;13(1):34-9.

119. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanovà L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(1):2-5.

120. Kałużna M, Człapka-Matyasik M, Wachowiak-Ochmańska K, Moczko J, Kaczmarek J, Janicki A, et al. Effect of Central Obesity and Hyperandrogenism on Selected Inflammatory Markers in Patients with PCOS: A WHtR-Matched Case-Control Study. J Clin Med. 2020;9(9).

121. Phelan N, O'Connor A, Kyaw Tun T, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Leucocytosis in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) is incompletely explained by obesity and insulin resistance. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(1):107-13.

122. 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 U S A. 1998;95(25):14956-60.

123. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. Trends in Cardiovascular Medicine. 2020;30(7):399-404.

124. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011;95(3):1073-9.e1-11.

125. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(7):821-6.

126. Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanovà L, Zullo F, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(8):3696-701.

127. Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2005;20(5):258-63.

128. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2019;41(1):111-88.

129. Mohana CA, Hasanat M, Rashid EU, Jahan IA, Morshed MS, Banu H, et al. Leptin and Leptin adiponectin ratio may be promising markers for polycystic ovary syndrome and cardiovascular risks: Leptin and LAR in PCOS. Bangladesh Medical Research Council Bulletin. 2021;47(3):266-72.