

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Transkraniyal Doppler Ultrasonografi İle Serebral Kan Akım Hızının Değerlendirilmesi**Assesment Of Cerebral Blood Flow Velocity By Transcranial Doppler Ultrasonography In Patients With Polycystic Ovary Syndrome**Hale Zeynep BATUR ÇAĞLAYAN¹Mehmet ÇINAR²Yasemin TAŞÇI²Esra ATA OĞLU¹Bijen NAZLIEL¹<https://orcid.org/0000-0002-3279-1842><https://orcid.org/0000-0003-1607-2343><https://orcid.org/0000-0002-6612-7042><https://orcid.org/0000-0001-5465-6089><https://orcid.org/0000-0002-6148-3814>¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada amacımız, PKOS tanısıyla izlenen premenapozal genç kadınlarda transkraniyal doppler ultrasonografi (TCD) ile orta serebral arter kan akım hızlarını incelemek ve subklinik vasküler tutulumu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Prospektif ve gözlemsel olarak planlanan bu çalışmaya polikistik over sendromu tanısı almış 28 kadın hasta ve 23 sağlıklı kadın hastane personeli kontrol olarak dahil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri kaydedilerek, orta serebral arterlere TCD incelemesi yapıldı. TCD parametreleri; ortalama serebral kan akım hızı (OSKAH), pik sistolik hız (PSH), pulsatilite indeksi (PI), rezistans indeksi (RI), sistolik/diastolik oranı (S/D) değerlendirildi.

Bulgular: PKOS ve kontrol grubu, yaş bakımından benzerdi. Vücut kitlesi indeksi, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. PKOS ve kontrol grubunun orta serebral arterden yapılan TCD parametreleri; OSKAH, PSH, PI, RI, S/D arasında anlamlı farklılık yoktu. PKOS grubunda, TCD parametreleri ile yaş, VKİ arasında herhangi korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, erken premenapozal PKOS hastalarında TCD ile serebral kan akım hızları normal kontrollerden farklı bulunmamıştır. Ancak postmenapozal PKOS hastalarında ortaya konmuş olan artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler risk, PKOS'un başlattığı metabolik süreçler ve mikrovasküler etkilenmelerin zaman bağımlı olup yaşlanmayla arttığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, hiperandrogenizm, transkraniyal doppler ultrasonografi, orta serebral arter, kan akım hızı.

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the blood flow velocities of middle cerebral artery via transcranial doppler ultrasonography (TCD) and to assess subclinical vascular involvement in premenopausal young women diagnosed with PCOS.

Material and Methods: This prospective and observational study included 28 female patients with polycystic over syndrome and 23 healthy female hospital staff as controls. Demographic characteristics of the participants were recorded and TCD examination was performed on the middle cerebral arteries. TCD parameters; mean cerebral blood flow velocity (MCBFV), peak systolic velocity (PSV), pulsatility index (PI), resistance index (RI) and systolic /diastolic ratio (S / D) were assessed.

Results: PCOS and control groups were similar in terms of age. Body mass index (BMI), diastolic and mean blood pressures were higher in the PCOS group than those in the control group. There were no significant differences between TCD parameters; MCBFV, PSV, PI, RI, S/D of PCOS and control group on the middle cerebral arteries. In the PCOS group, no correlation was found in between TCD parameters and age, BMI.

Conclusion: In our study, cerebral blood flow velocities evaluated with TCD in early premenopausal PCOS patients were not different from healthy controls. However, the increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in postmenopausal PCOS patients suggests that the metabolic processes and microvascular effects initiated by PCOS are time-dependent and increase with age.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, transcranial doppler ultrasonography, middle cerebral artery, blood flow velocity.

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Hale Zeynep Batur Çağlayan, <https://orcid.org/0000-0002-3279-1842>

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0 312 202 40 00

E-mail: halezeynep@gmail.com

Geliş Tarihi : 03.09.2018

Kabul Tarihi: 24.09.2018

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), kesin patogenezi belli olmayan, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir (1,2). Çeşitli etnik gruplarda prevalansı %5-16 arasında değişmektedir (2). PKOS, 2003 Rotterdam Konsensus Çalıştığında hiperandrojenizmin kardinal bulguları ve polikistik over morfolojisinin görüldüğü over disfonksiyon sendromu olarak tanımlanmıştır (3). Klinik bulguları, menstruasyon düzensizliği, hiperandrojenizm (hirsütizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi), infertilite ve obezite olarak karşımıza çıkar (3). Bunların dışında PKOS hastalarında insülin direnci, metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, düşük dereceli inflamasyon ve artmış protrombotik aktivite daha sık görülmektedir (2,4). Bu anormalliklerde hiperandrojenizmin rolü olmakla birlikte hiperinsülinemi (insülin direnci) PKOS hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek olmasında en önemli faktördür (1). Ayrıca subklinik vasküler hastalıklar (bozulmuş endotelial fonksiyon, artmış karotid arter intima-media kalınlığı) adipoziteden bağımsız olarak PKOS ile ilişkili bulunmuştur (4). PKOS tanısı almış postmenapozal kadınlarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların insidansı yüksek bulunmuştur (4,5). Ancak PKOS'lu genç ve orta yaşlı kadınlarda subklinik vasküler hastalıkları inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. PKOS hastalarında subklinik aterosklerozu gösteren karotis intima-media kalınlığı artmış bulunmuştur (6,7). Bu çalışmada amacımız, PKOS tanısıyla izlenen genç kadınlarda transkraniyal doppler ultrasonografi (TCD) ile orta serebral arter kan akım hızlarını incelemek ve PKOS'lu premenapozal kadınlarda subklinik vasküler tutulumu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Prospektif ve gözlemsel olarak planlanan bu çalışma Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya dahil edilen katılımcılardan yazılı onam alındı. Çalışmaya Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi polikliniğinde Mart 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında görülen polikistik over sendromu tanısı almış 28 kadın hasta ve 23 sağlıklı kadın hastane personeli kontrol olarak dahil edildi. PKOS tanısı, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından jinekolojik muayene ve tetkikler ile 2003 Rotterdam PKOS tanı kriterleri temel alınarak konuldu. Rotterdam Konsensus kriterlerine göre, belirtilen 3 kriterden en az ikisinin mevcut olması durumunda tanı konmaktadır. Birincisi oligo-veya anovulasyon; ikincisi klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm; üçüncüsü ultrasonografide polikistik over morfolojisi (en az bir overde büyüklüğü 2-9 mm arasında değişen, 12 veya daha fazla folikülün varlığı ve/veya over hacminin 10 ml'yi aşmış olması) varlığıdır. Ayrıca diğer etyolojilerin (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu) dışlanması gereklidir (3,8). Kontrol grubu olarak hastane personelinden gönüllü, sağlıklı, hiperandrojenizm belirtisi olmayan, menstrüel siklusü düzenli olan kadınlar dahil edildi. PKOS ve kontrol grubu için, sistemik ve nörolojik hastalığı olanlar, sigara kullananlar, anemisi olanlar çalışmadan dışlandı. Katılımcıların klinik ve demografik özellikleri kaydedilerek, her iki orta serebral arterleri değerlendirmek üzere hastaların klinik özelliklerine kör olan, TCD konusunda deneyimli vasküler nöroloji uzmanı tarafından TCD incelemesi yapıldı. Tüm ölçümler, Viasys/Sonara TCD cihazı (Cardinal Health Inc., Madison, WI) kullanılarak süpin pozisyonda dinlenme esnasında kaydedildi. Orta serebral arterler, serebral hemisferik kanın %60-70'ini aldıkları için, orta serebral arterlerin TCD incelemesi diğer arterlere göre serebral hemisferlerin kan akımı hakkında en doğru bilgiyi verir (9). Bu nedenle çalışmamızda orta

serebral arter kan akım hızları incelendi ve temporal kemik pencereden standart bir protokol ile insone edildi. Orta serebral arterlerin ortalama kan akım hızları 55-65 mm derinlikte 2-MHz prob aracılığıyla Aaslid ve ark. tarafından tanımlanan teknik kullanılarak kaydedildi (10). Tüm katılımcılarda, sağ ve sol orta serebral arter (OSA) kan akım hız değerlerinin aritmetik ortalaması alındı. TCD ile ölçülen; ortalama serebral arter kan akım hızı (OSKAH), pik sistolik hız (PSH), pulsatile indeksi (PI), rezistans indeksi (RI), sistolik/diastolik oranı (S/D) kaydedildi. OSKAH (cm/s) end-diastolik hız ve PSH ile EDH farkının üçte birini toplayarak bulundu. TCD incelemesinde, tüm serebral arterler içinde en yüksek ortalama serebral kan akım hızı (OSKAH) orta serebral arterlerdedir. PSH (cm/s), her kalp siklusünde TCD dalgasındaki ilk pik olarak kaydedildi. PI, akım direncini belirlemek için kullanılan paramater olup PSH- EDV/OSKAH formülü ile hesaplanır. PI değerinin 1,2 üzerinde olması yüksek dirençli kan akımına işaret eder. RI ise insone edilen alanın distalinde akım direncini tanımlar ve PSH- EDV/PSH formülü ile hesaplanır (11).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak verildi. Değişkenlerin normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya 28 PKOS tanısıyla takip edilen hasta, 23 sağlıklı kontrol dahil edildi. Ortanca yaş, PKOS grubunda 24 (IQR=20-27), kontrol grubunda 24 (IQR=21-27) olarak bulundu ve iki grup yaş bakımından benzerdi ($p=0.562$). Her iki grubun demografik özellikleri ve kan basıncı ölçümleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Vücut kitle indeksi, PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0.003$). Diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri de PKOS grubunda anlamlı olarak yüksekti (Sırasıyla $p=0.030$, $p=0.011$).

Tablo 1: Polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ve kan basıncı ölçümleri

	PKOS (n:28)	Kontrol (n:23)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Yaş (yıl)	24 (20-27)	24 (21-27)	0.562
PKOS süresi (ay)	36 (24-69)		
VKİ (kg/m ²)	26.55 (21.69-29.5)	22 (21.4-23.2)	0.003*
Sistolik Kanbasıncı (mmHg)	115.5 (110-122.75)	110 (104-118)	0.052
Diastolik Kan basıncı (mmHg)	74.5 (70-80.75)	69 (65-73)	0.030*
OKB (mmHg)	89 (82-94.58)	83.3 (78-87)	0.011*
Kalp hızı (/dk)	83.5 (75.75-95)	82 (75-86)	0.329

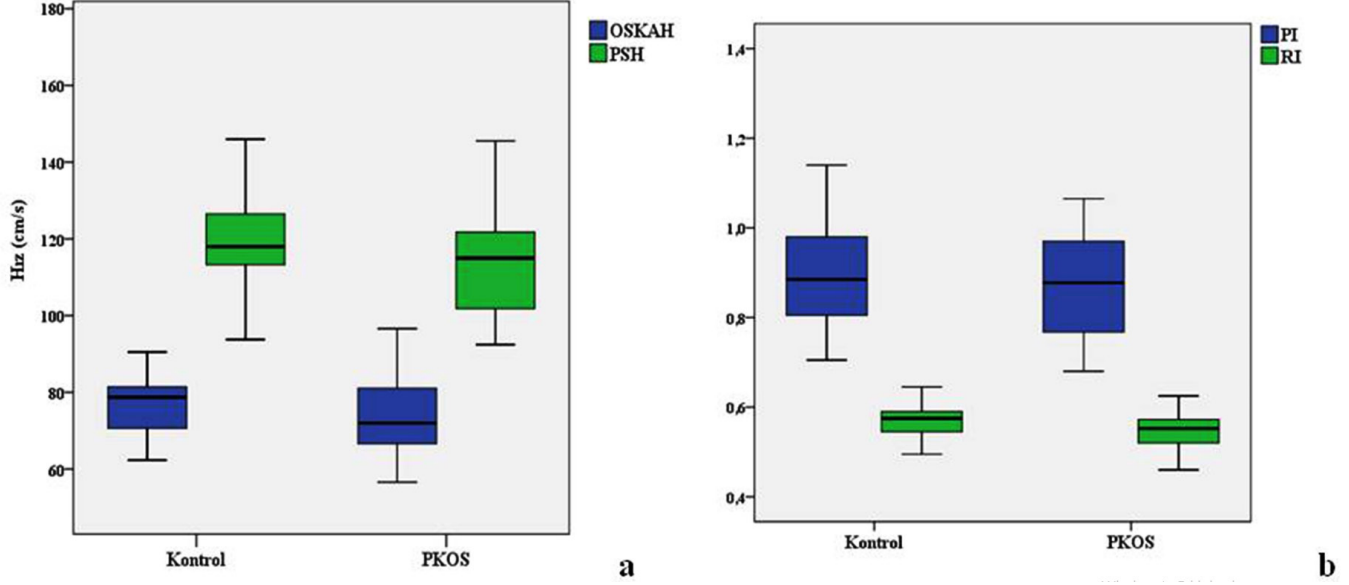
$P < 0.05$ anlamlılık düzeyidir.

PKOS, Polikistik over sendromu; VKİ, vücut kitle indeksi; OKB, ortalama kan basıncı

PKOS ve kontrol grubunun orta serebral arterden yapılan TCD ölçümlerine ait parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur. İki grup karşılaştırmalarında herhangi bir parametre için anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplara ait OSKAH, PSH ve

PI değerleri box-plot grafiği ile Şekil 1'de gösterildi. PKOS grubunda, TCD parametreleri ile yaş, VKİ arasında herhangi korelasyon saptanmadı.

Şekil 1: PKOS ve kontrol grubunda TCD parametrelerinin (a)OSKAH, PSH (b)PI, RI box-plots grafiği ile karşılaştırılması



PKOS, Polikistik over sendromu; OSKAH, ortalama serebral kan akım hızı; PSH, pik sistolik hız; PI, pulsatilite indeksi; RI, rezistans indeksi

Tablo 2: Polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun TCD ile orta serebral arter kan akım parametrelerinin karşılaştırılması

	PKOS (n:28)	Kontrol (n:23)	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
OSKAH ^a (cm/s)	72 (82.03-66.2)	78.7 (69.9-81.45)	0.137
PSV ^a (cm/s)	115 (100.74-122.63)	118 (113-127)	0.127
PI ^a	0.88 (0.77-0.98)	0.89 (0.8-0.99)	0.466
RI ^a	0.55 (0.52-0.57)	0.58 (0.55-0.6)	0.125
S/D	2.29 (2.12-2.45)	2.39 (2.24-2.55)	0.191

P < 0.05 anlamlılık düzeyidir.

a Sağ ve sol orta serebral arterlerin TCD parametrelerinin aritmetik ortalaması alınmıştır.

PKOS, Polikistik over sendromu; OSKAH, ortalama serebral kan akım hızı; PSH,- pik sistolik hız; PI, pulsatilite indeksi; RI, rezistans indeksi; S/D sistolik/diastolik kan basıncı

Tartışma

Çalışmamızda, genç premenapozal PKOS hastalarında subklinik vasküler hastalığı araştırmak amacıyla TCD ile orta serebral arter kan akım hızlarını inceledik. Çalışmamızın sonuçları, PKOS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serebral kan akım hızları ve diğer TCD parametreleri açısından fark olmadığını gösterdi.

PKOS, üreme sistemi bulgularının yanında metabolik etkileri olan heterojen ve kronik bir hastalıktır (12). PKOS hastalarında sık görülen obezite, hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik faktörler, düşük dereceli inflamasyon ve artmış protrombotik durum kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (2). Ayrıca bozulmuş endotelial fonksiyon, artmış karotid arter intima-media kalınlığı gibi subklinik vasküler etkilenme adipozitiden kısmen bağımsız risk faktörü olarak görünmektedir (4). Çeşitli çalışmalarda,

PKOS öyküsü olan postmenapozal kadınlarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların insidansı artmış bulunmakla beraber premenapozal kadınlarda subklinik aterosklerozun etkisi ve serebrovasküler riskleri gösteren veriler yetersizdir (4, 6). PKOS'lu hastalarda farklı yaş gruplarında serebral dolaşımda subklinik aterosklerozu değerlendirmek için yapılan ultrason çalışmalarında karotis intima-media kalınlığı ölçümleri, serebral kan akımı hızları ve PI parametreleri değerlendirilmiştir (6,7,13-15).

B- Mode karotid doppler ultrasonografi incelemesi ile ana karotid arterde, karotis intima-media kalınlığı ölçümü, subklinik aterosklerozu değerlendirmede sıkça kullanılan bir belirteçdir (6). Artmış karotis intima-media kalınlığı, koroner ve serebrovasküler hastalıklar için güçlü bir prediktördür (16,17). Bu bulgu, plak formasyonundan ve kan akım değişikliklerinden önce saptanabilir (18). Guzik ve ark. yapmış oldukları çalışmada kırk yaşın üstünde premenapozal PKOS hastalarında aterosklerotik plak olmaksızın karotis intima-media kalınlığı artışı göstermişlerdir. Subklinik aterosklerozun erken evrede oluşmaya başladığını savunmuşlardır (7). Talbot ve arkadaşlarının 267 PKOS hastasında yapmış olduğu çalışmada, 45 yaş üstündeki hasta grubunda yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız karotis intima-media kalınlığı artışı bulunmuş ancak gençlerde bu artış gösterilememiştir (19). Vural ve ark., ise bu çalışmalara karşıt olarak erken adolesan PKOS hastalarında karotis intima-media kalınlık artışı ve pulsatilite indeksinde azalma saptamışlar ve bunun klinik hiperandrojenemiyle beraber şiddetli PKOS'lu hasta seçimi ile açıklamışlardır (13) Diğer yandan, Hughan ve ark., adolesanlarda yaptıkları çalışmada, karotis media-intima kalınlığında artış bulamamışlar ancak PKOS'lu adolesanlarda obezite ve hiperandrojenizmin sürekliliği durumunda karotis media intima kalınlığında yaş ile beraber artış olabileceğini ve bunun risk oluşturabileceğini düşünmüşlerdir (20). Lakhani ve ark., genç PKOS hastalarında internal karotid arter doppler ultrasonografi incelemesi ile PI ve maksimum hız (Vmax) değerlerinde azalmayı göstermişlerdir. Bu bulguların serebral vasküler yataktaki azalmış vasküler direnci ve artmış kan akımına işaret

ettiğini ancak mekanizmasının net olmadığını vurgulamışlardır (15). Lakhani ve ark., doppler ultrasonografi ile ana karotid arter ve internal karotid arter kompliyansını değerlendirmek üzere yaptıkları diğer bir çalışmada, PKOS'lu hastalarda arteriyel kompliyansın anlamlı azalma bulmuşlardır. Arteriyel elastisite, yağlı çizgilenme oluşumu sırasında henüz diğer patolojik süreçler ortaya çıkmadan azalmaya başlamaktadır. Bu bulgu, diyabet ve hiperinsülinemi ile ilişkili endotelial fonksiyonlarda etkilenmeyle ilişkili olabilir. Dolayısıyla azalmış vasküler kompliyans erken subklinik aterosklerozun göstergesidir (18). Kızgın ve ark., genç PKOS hastalarında, TCD ile internal karotid arter ve orta serebral arterin hemodinamik parametrelerini değerlendirmiştir. Genç PKOS hastalarında ekstrakraniyal ve intrakraniyal damar hemodinamisinin normal olduğunu, ancak orta ve ileri yaşta ortaya çıkabilecek serebrovasküler hastalık riskini yansıtmayacağını ileri sürmüşlerdir (14).

Bizim çalışmamızda mevcut literatürdekine benzer sonuçlar görülmüş ve genç premenapozal yaşta serebral kan akım hızları normal saptanmıştır. Bu da henüz erken düzeyde olan aterosklerozun, hemodinamiyi etkilememiş olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi örneklem küçüklüğüdür. İkincisi PKOS hasta grubunun oldukça genç olmasıdır. İleri çalışmalarda, daha yüksek sayıda ve farklı yaşlarda PKOS hastasının dahil edilmesi ile yaşın ve PKOS'un metabolik özelliklerine uzun süre maruziyetin etkileri saptanabilir. Bizim çalışmamızda farklılık saptanmayan subklinik ateroskleroz ileriki yaşlarda daha belirgin olacağından serebral kan akım hızlarındaki anormallikler ortaya konabilir. Üçüncü sınırlamamız ise, PKOS hastalarının kanda lipid ve hormon profilinin çalışmaya dahil edilmemesidir. Bu veriler ile hastaların metabolik ve hormonal durumu, beyin kan akımı parametreleri ile ilişkisi değerlendirilebilir.

Sonuç

Bu çalışmada, erken premenapozal PKOS hastalarında TCD ile serebral kan akım hızları normal kontrollerden farklı bulunmamıştır. Ancak postmenapozal PKOS hastalarında ortaya konmuş olan artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler risk, PKOS'un başlattığı metabolik süreçler ve mikrovasküler etkilenmelerin zaman bağımlı olup yaşlanmayla arttığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1897-9.
2. Bajuk Studen K, Pfeifer M. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect.* 2018.
3. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
4. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64.
5. Zhou Y, Wang X, Jiang Y, Ma H, Chen L, Lai C, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):904-10.
6. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):112-26.
7. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK, Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1224-9; discussion 9-32.
8. Senturk LM, Imamoglu M. Polikistik Over Sendromunda Klinik ve Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri* 2013;6(4):10-6.
9. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, Scarafilo R, Riegler L, Cocchia R, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World J Cardiol.* 2016;8(7):383-400.
10. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74.
11. Batur Çağlayan HZ, Nazliel B, Cinar M, Ataoglu E, Moraloglu O, Irkeç C. Assessment of maternal cerebral blood flow velocity by transcranial Doppler ultrasound before delivery and in the early postpartum period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017:1-6.
12. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):123-47.
13. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2409-13.
14. Kizkin S, Engin-Ustun Y, Ustun Y, Ozcan C, Serbest S, Ozisik HI. Cerebral artery hemodynamics in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(5):287-91.
15. Lakhani K, Constantinovici N, Purcell WM, Fernando R, Hardiman P. Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. *Clin Sci (Lond).* 2000;98(6):661-5.
16. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20(2):159-69.
17. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6061-7.
18. Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. *Circulation.* 2002;106(1):81-5.
19. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(11):2414-21.
20. Hughan KS, Tfayli H, Warren-Ulanch JG, Barinas-Mitchell E, Arslanian SA. Early Biomarkers of Subclinical Atherosclerosis in Obese Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr.* 2016;168:104-11 e1.