

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN ERGENLERDE
OKSİDATİF STRES VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ İLİŞKİSİ**

Dr. Demet AYGÜN ARI

**Adölesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2024**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN ERGENLERDE
OKSİDATİF STRES VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ İLİŞKİSİ**

Dr. Demet AYGÜN ARI

**Adölesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sinem AKGÜL**

**ANKARA
2024**

ONAY SAYFASI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN ERGENLERDE OKSİDATİF STRES
VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLİŞKİSİ

Dr. Demet AYGÜN ARI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sinem AKGÜL

Bu tez çalışması 11 Aralık 2024 tarihinde jürimiz tarafından “Adolesan Sağlığı
Doktora Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof.Dr.Hüseyin Demirbilek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk Endokrinoloji BD

Üye: Prof.Dr.Utku Arman Örün
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk Kardiyoloji BD

Üye: Prof.Dr.Aslı Yarcı Gürsoy
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Üye: Doç.Dr.Hayrettin Hakan Aykan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk Kardiyoloji BD

Üye: Doç.Dr.Melis Pehlivan Türk Kızılkın
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Ergen Sağlığı BD

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur. 18 Aralık 2024

Prof. Dr. Müge Yemişçi ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

11/12/2024

Dr. Demet AYGÜN ARI

1 “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Sinem AKGÜL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Demet AYGÜN ARI

TEŞEKKÜR

Adölesan Sağlığı Doktora Programı eğitimim ve tezimin yazım süreci boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini hep hissettiğim, beni motive eden, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, öğrencisi olmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli tez danışmanım Prof. Dr. Sinem Akgül'e,

Ergen Sağlığı alanında çalışmaya karar verirken örnek aldığım, doktora eğitimine başlarken beni destekleyen ve yüreklendiren, tezimin fikir aşamasında ve çalışmaya dönüştürülmesinde emekleri olan çok değerli hocam Prof. Dr. Nuray Kanbur'a,

Doktora eğitimim ve tez yazım sürecimde her aşamada desteğini sunan, kıymetli zamanını esirgemeyen çok değerli Prof. Dr. Orhan Derman'a,

Tüm çalışmalarım ve tezimde her daim destek olan, çok sevgili hocam ve arkadaşım Doç. Dr. Melis Pehlivan Türk Kızıllıkan'a,

Çalışmamaya verdikleri büyük katkı ve destek için Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden başta Doç. Dr. İlker Ertuğrul olmak üzere, Prof. Dr. Tevfik Karagöz ve Doç. Dr. Hayrettin Hakan Aykan'a,

Her zaman ilgi ve sevgileriyle yanımda olan aileme ve en büyük desteğim sevgili eşim Mehmet Emre Arı'ya,

Ergen Sağlığı Bölümü'nün değerli çalışanlarına, birlikte doktora yaptığım ve çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarıma, manevi destekleriyle yanımda olan tüm arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Aygün Arı, D., Polikistik Over Sendromu Olan Ergenlerde Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adölesan Sağlığı Programı Doktora Tezi, Ankara, 2024. Polikistik over sendromu (PKOS) sıklıkla ergenlik ve genç erişkinlikte tanı alan, önemli komorbiditeleri olan bir bozukluktur. Önemli metabolik ve kardiyovasküler (KV) komorbiditeleri kadınlarda gösterilmiştir, ancak özellikle KV morbiditelerin bulgularının ergenlikte başlayıp başlamadığı belirsizdir. Bu çalışmada, PKOS patogenezinde oksidatif stresin artıp artmadığını değerlendirmeyi ve ergenlerde metabolik ve KV bulguların bu yaşta başlayıp başlamadığını incelemeyi amaçladık. Çalışmaya 33 PKOS (19 obez/kilolu, 14 normal kilolu) olan ve 43 sağlıklı (20 obez/kilolu, 23 normal kilolu) ergen dahil edilmiştir. Katılımcılar fizik muayene, laboratuvar testleri, oksidatif stres testleri, konvansiyonel ekokardiyografi (EKO), doku Doppler EKO ve strain EKO ile değerlendirilmiştir. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında bel/kalça oranı, karaciğer enzimleri, trigliserid, trigliserid-glukoz indeksi, sol atriyum (LA) sistolik çapı, LA/aort oranı verileri PKOS grubunda, sol ventrikül global peak longitudinal strain A4 kontrol grubunda daha yüksekti. Kiloya göre alt gruplara bakıldığında sistolik ve diyastolik kan basıncı, LA sistolik çapı, sol ventrikül kütlesi, interventriküler septum çapı obez/kilolu hasta ve kontrol gruplarında, normal kilolulara göre yüksekti. Gruplar arasında oksidatif stres ve 24 saatlik ritim holter verileri açısından anlamlı fark yoktu. İki yönlü varyans analizlerinde de, hastalık ve kilo durumunun çoğu parametre üzerinde benzer etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, PKOS'ta gözlenen metabolik komorbiditelerin ve subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyon belirtilerinin ergenlik döneminde başladığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, benzer bulguların yalnızca obezite varlığında da görülebilmesi, PKOS'lu ergenlerde obezitenin önlenmesi ve yönetiminin, PKOS'a bağlı komorbiditelerin engellenmesinde öncelikli bir strateji olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, ergenlik, oksidatif stres, kardiyovasküler

ABSTRACT

Aygün Arı, D., The Association of Oxidative Stress and Cardiovascular Risk Factors in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Adolescent Medicine PhD Thesis, Ankara, 2024. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a disorder frequently diagnosed during adolescence and early adulthood, often accompanied by significant comorbidities. While important metabolic and cardiovascular (CV) comorbidities have been observed in women with PCOS, it remains unclear whether the onset of CV morbidity symptoms begin during adolescence. In this study, we aimed to assess the potential increase in oxidative stress involved in the pathogenesis of PCOS and to examine whether metabolic and CV findings in adolescents begin at this age. The study included 33 adolescents with PCOS (19 obese/overweight, 14 normal weight) and 43 healthy adolescents (20 obese/overweight, 23 normal weight). Participants were evaluated through physical examination, laboratory tests, oxidative stress tests, conventional echocardiography (ECHO), tissue Doppler ECHO, and strain ECHO. When comparing the PCOS and control groups, the PCOS group had higher values in waist-to-hip ratio, liver enzymes, triglycerides, triglyceride-glucose index, left atrium (LA) systolic diameter, and LA/aorta ratio, while the control group had higher left ventricular (LV) global peak longitudinal strain A4. In subgroup analyses based on weight, systolic and diastolic blood pressure, LA systolic diameter, LV mass, and interventricular septum diameter were higher in the obese/overweight PCOS and control groups compared to those of normal weight. There was no significant difference between groups in terms of oxidative stress and 24-hour rhythm Holter data. Two-way analyses of variance also indicated that disease and weight status had similar effects on most parameters. These findings suggest that the metabolic comorbidities observed in PCOS and the signs of subclinical LV diastolic dysfunction begin during adolescence. However, the fact that similar findings can also be observed solely in the presence of obesity highlights the necessity of prioritizing the prevention and management of obesity in adolescents with PCOS as a primary strategy to prevent PCOS-related comorbidities.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, adolescence, oxidative stress, cardiovascular

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1. Ergenlerde Polikistik Over Sendromu	3
2.1.2. Prevalans	4
2.1.3. Patofizyoloji	5
2.1.4. Klinik Bulgular	10
2.1.5. Tanı	15
2.1.6. Ayırıcı Tanı ve Laboratuvar Testleri	15
2.1.7. Komorbidite ve Komplikasyonlar	16
2.1.8. Kardiyovasküler Risk	22
2.1.9. Tedavi	25
2.2. Oksidatif Stres	28
2.2.1. Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazı	29
2.2.2. Tiyol ve Disülfid Ölçümü	29
2.2.3. Kronik Hastalıklarda Oksidatif Stres	30
2.2.4. Iskemi Modifiye Albümin	30
2.2.5. Polikistik Over Sendromu ve Oksidatif Stres	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Grubu	32
3.2. Yöntem	34

3.3. Ölçümler	35
3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene	35
3.3.2. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi	36
3.3.3. Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi	37
3.3.4. Kardiyak Değerlendirme	37
3.4. Proje Desteği	40
3.5. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	42
4.1. Antropometrik ve Menstrual Veriler	42
4.2. Laboratuvar Verileri	45
4.3. Oksidatif Strese İlişkin Veriler	50
4.4. Kardiyak Veriler	53
4.5. Korelasyon Analizi	60
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	77
8. EKLER	89
EK-1. Olgü Veri Giriş Formu	
EK-2. Kardiyak Veri Giriş Formu	
EK-3. Dijital Turnitin Makbuzu	
EK-4. Tez Turnitin Raporu	
EK-5 Etik Kurul	
9. ÖZGEÇMİŞ	95

SİMGELER VE KISALTMALAR

17-OHP	17-hidroksiprogesteron
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AES	Androgen Excess Society
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMH	Anti-müllerian hormon
AST	Aspartat aminotransferaz
CIMT	Karotis intima-media kalınlığı
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
E₂	Estrodiol
EKO	Ekokardiyografi
ESHRE/ASRM	European Society of Human Reproduction and Embryology/ American Society for Reproductive Medicine
EZ	Ejeksiyon zamanı
FAI	Serbest androjen indeksi
FG	Ferriman-Gallwey
FSH	Folikül stimulan hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GWAS	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
İMA	İskemi modifiye albümin
İVRZ	İzovolemik relaksasyon zamanı
IVSÇd	İnterventriküler septum diyastolik çapı
IVSÇs	İnterventriküler septum sistolik çapı
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
LA	Sol atriyum
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	Lüteinizan hormon
LV GPLS	Sol ventrikül global peak longitudinal strain
LV	Sol ventrikül

LVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çap
LVPDÇd	Sol ventrikül diyastolik arka duvar çapı
MPI	Miyokard performans indeksi
NIH	National Institutes of Health
OKS	Oral kontraseptif
PKOM	Polikistik over morfolojisi
PKOS	Polikistik over sendromu
SHBG	Seks hormonu bağlayıcı globulin
sT4	Serbest T4
TDH	Dinamik tiyol-disülfid homeostazı
TSH	Tiroid stimulan hormon
TyG	Trigliserid-glukoz
VKI	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1.	Hastaların çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama kriterlerine göre belirlenme akış şeması.	34

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Erişkin ve ergenlerde kullanılan polikistik over sendromu tanı kılavuzları.	5
2.2. Ergenler için akne skorlama sistemi*.	12
2.3. Polikistik over sendromu ile ilişkili uzun vadeli riskler.	17
2.4. Kız ergenlerde metabolik sendrom tanı kriterleri.	20
2.5. Polikistik over sendromu olan kadınlarda kardiyovasküler risk sınıflandırması.	24
3.1. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan çıkarma kriterleri.	33
4.1. PKOS ve kontrol gruplarında yaş, antropometrik ölçüm, fizik muayene ve menstrual bilgilerin karşılaştırılması.	43
4.2. Obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında yaş, antropometrik ölçüm, fizik muayene ve menstruasyon bilgilerinin karşılaştırılması.	44
4.3. Laboratuvar verilerinin PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.	47
4.4. Laboratuvar verilerinin obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.	48
4.5. PKOS ve kontrol grubunda oksidatif stres verilerinin karşılaştırılması.	51
4.6. Obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında oksidatif stres verilerinin karşılaştırılması.	52
4.7. PKOS ve kontrol grupları arasındaki konvansiyonel ve M-mod ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	54
4.8. Obez ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları arasındaki konvansiyonel ve M-mod ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	55
4.9. PKOS ve kontrol grupları arasındaki mitral kapak septal anulus doku Doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	56
4.10. Obez ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları arasındaki mitral kapak septal anulus doku Doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	57
4.11. PKOS ve kontrol grupları arasındaki strain ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	59
4.12. Obez ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları arasındaki strain ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	59
4.13. PKOS ve kontrol grubundaki hastalarda kalp hızı değişkenliği verilerinin karşılaştırılması.	60
4.14. Obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol grubundaki hastalarda kalp hızı değişkenliği verilerinin karşılaştırılması.	60
4.15. Değişkenlere ait ortalama, standart sapma ve korelasyon değerleri.	61

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Polikistik over sendromu (PKOS) ergenlerde ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm varlığında düşünülen, ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar ekarte edildikten sonra tanı konulan bir hastalıktır (1).

PKOS'lu kadınların birçoğunda vücut kütle indeksinden bağımsız olarak artmış insülin direnci görülür (2). PKOS'da insülin direnci, hem normal kilolu hem de obez hastalarda görülmektedir. İnsülin direnci ve yağ doku artışı, bu hastalarda diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Ayrıca, insülin direnci androjen seviyelerinde artışa neden olarak ovulatuvar disfonksiyonun yanında hirsutizm ve akneye neden olur. Artmış insülin direnci PKOS için tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir. Ancak birçok hastada mevcut olan insülin yüksekliği var olan ya da gelişme riski olan tip 2 diyabet ve metabolik sendromu araştırmayı ve bu açıdan uzun dönem takip edilmeyi gerektirir (1, 3). Ergenlerde de PKOS varlığında metabolik sendrom riskinin arttığı gösterilmiştir (4).

PKOS'lu kadınlarda görülen metabolik disfonksiyon, yaşlanmayla birlikte kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açar (5). Kardiyovasküler hastalık riski PKOS'ta artmakla birlikte, kardiyovasküler mortalitenin artıp artmadığı bilinmemektedir (6).

Sonuç olarak PKOS'lu kadınlar obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom ve bunlara bağlı olarak kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altındadır. Bu nedenle hastaların tanı anında ve belli aralıklarla bu komorbiditeler açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (7).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ile antioksidan maddeler arasındaki dengenin kaybıdır. Antioksidan olan tiyoller, oksidanlar ile reaksiyona girdiklerinde disülfid bağları oluşur. Bu disülfid bağları yine tiyole indirgenebilir. Bu şekilde tiyol-disülfid dengesi korunur. Pek çok kronik hastalık patogenezinde bozulmuş tiyol-disülfid homeostazının rol oynadığı gösterilmiştir. Literatürde PKOS'ta oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, kontrollerle fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (8).

Ergenlik dönemindeki hastalıklar ve yaşam tarzı, erişkin dönemdeki sağlık durumunun belirleyicisidir. Bu dönemde sağlıklı yaşam, erişkin dönemdeki birçok hastalığın önlenmesinde veya morbiditelerinin azaltılmasında rol oynamaktadır. Ergenlik döneminde sık görülen bir endokrin bozukluk olan PKOS'ta risklerin erken dönemde saptanması ve doğru yönetilmesi de bu nedenle önemlidir. Literatürde PKOS'ta oksidatif stresin, kardiyovasküler risklerin ve morbiditelerin değerlendirildiği erişkin çalışmaları mevcuttur, ancak ergenlerde yapılmış çalışma azdır. Bu çalışmanın amacı ergenlerde PKOS ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerinin saptanması, tanı anında olan metabolik ve kardiyovasküler bulguların saptanması, PKOS'ta oksidatif stres parametrelerinin incelenmesi ve ileri dönem kardiyovasküler hastalık risklerinin en aza indirilmesini sağlayacak yaklaşımların belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize, kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. Akne ve hirsutizmin neden olduğu kozmetik problemler ve/veya menstrual disfonksiyon doktora başvuru nedenleri olmakla birlikte; obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi birçok komorbidite ile ilişkili olması nedeni ile PKOS önemli bir halk sağlığı sorunudur (9).

PKOS ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, adet düzensizliği, hirsutizm ve çok sayıda küçük folikül nedeniyle genişlemiş overleri bulunan 7 vaka ile tanımlanmıştır. Sonrasında bu 3 klinik özelliği temel alan farklı tanı kriterleri önerilmiş ve tüm tanı kriteri önerilerinde PKOS kliniği ile benzer tabloya neden olabilecek nedenlerin dışlanması gerektiği vurgulanmıştır (10).

2.1.1. Ergenlerde Polikistik Over Sendromu

Ergenlik döneminde PKOS tanısı, normal ergenlik gelişim özelliklerinin yetişkin tanı kriterleriyle örtüşmesi nedeniyle zordur. Akne, düzensiz adet, polikistik over morfolojisi (PKOM) gibi özellikler ergenlerde fizyolojik gelişimin bir parçası olabilirken, erişkinde tanı kriteridir. Ancak uluslararası PKOS kılavuzlarına göre, doğru ve zamanında tanı komorbiditelerin önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için önemlidir. Bu nedenle, uluslararası dernekler, ergenlerde PKOS teşhisi için kullanılacak yeterli kanıtı sahip kriterleri tanımlamıştır.

İlk olarak ergenlere özgü kriterler *European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) tarafından 2010'da Amsterdam'da yapılan toplantıda, progresif hirsutizm, kronik anovulasyon ve abdomen ultrasonografisinde over hacminin $>10 \text{ cm}^3$ olması şeklinde tanımlanmıştır (9). Daha sonra Endokrin Derneği tarafından 2013 yılında yayınlanan kılavuzda persistan oligomenore varlığında, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin (diğer patolojiler dışlandıktan sonra) tanı için yeterli olduğu bildirilmiştir. Anovulatuvar semptomlar ve PKOM'un, ergenlerde teşhis koymak için yeterli olmadığı belirtilmiştir (11). Son olarak Pediatrik Endokrin Derneği 2015'te

ergenlere özgü bir kılavuz yayınlamıştır (1). Bu kılavuza göre klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile birlikte ovulatuvar disfonksiyon varlığında PKOS tanısı konulabileceği belirtilmiştir. Farklı kılavuzlara göre tanı kriterleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

2.1.2. Prevalans

PKOS, kadınlarda en yaygın görülen endokrin bozukluktur ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) kriterlerine göre prevalansı %6 ile %10 arasındadır, daha geniş olan Rotterdam kriterleri uygulandığında ise %15'e kadar çıkmaktadır (9).

Türkiye'de PKOS sıklığının üç farklı tanı kriteri kullanılarak araştırıldığı bir çalışmada, NIH kriterlerine göre prevalans %6,1, Rotterdam kriterlerine göre %19,9 ve *Androgen Excess Society* (AES) kriterlerine göre %15,3 olarak bulunmuştur (12).

Bu 3 tanı kriterinden birini karşılayarak PKOS tanısının konulduğu, 204 ülke verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada nokta prevalansın 25-29 yaş arasında pik yaptığı, 30-34 yaş arasında da benzer sayılarda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PKOS'un en yüksek yıllık insidans oranının 15-19 yaş arası ergenlerde olduğu belirtilmiştir (13).

Ergenlerde veriler kısıtlı olmakla birlikte, 12 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede ergenlerde PKOS prevalansı NIH kriterlerine göre %3,39 (%95 GA: %0,28-9,54), Rotterdam kriterlerine göre %11,04 (%95 GA: %6,84-16,09), AES kriterlerine göre %8,03 (%95 GA: %6,24-10,01) bulunmuştur (14).

Tablo 2.1. Erişkin ve ergenlerde kullanılan polikistik over sendromu tanı kılavuzları.

Kılavuz	HA	OD	PKOM	Tanı Kriteri
Erişkin Kılavuzları				
NIH 1990(15)	Klinik ve/veya biyokimyasal HA (hirsutizm, akne ve/veya alopesi)	Oligo-ovulasyon veya anovulasyon	-	HA ve OD
Rotterdam 2003(16)	Klinik ve/veya biyokimyasal HA (hirsutizm ve/veya akne)	Oligo-ovulasyon veya anovulasyon	2-9 mm çapta, ≥ 12 follikül olması veya over hacmi >10 ml olması	2/3 kriter varlığı
AES 2006(17)	Klinik ve/veya biyokimyasal HA (hirsutizm)	Oligo-ovulasyon veya anovulasyon	2-9 mm çapta, ≥ 12 follikül olması veya over hacmi >10 ml olması	HA yanında OD veya PKOM varlığı
Ergene Özgü Kılavuzlar				
Amsterdam 2012(9)	Klinik ve/veya biyokimyasal HA (progresif hirsutizm)	Kronik anovulasyon (≥ 2 yıl)	Abdomen USG'de over hacmi >10 ml olması	HA, OD ve PKOM
Endokrin Derneği 2013(11)	Klinik ve/veya biyokimyasal HA (Tek başına akne klinik HA kanıtı değil)	Persistan oligomenore (≥ 2 yıl devam eden adet düzensizliği)	Ergenler için net değildir	HA, OD
Pediyatrik Endokrin Derneği 2015(1)	Klinik ve/veya biyokimyasal HA (orta-şiddetli hirsutizm, topikal tedaviye yanıtız akne)	OD kanıtı; -Menarş sonrası ilk yılda >90 gün aralarla adet olması -Menarş sonrası ≥ 2 yıl, 21 günden az-45 günden fazla aralıkla adet olması -15 yaşında menarş olmaması veya telarştan 2-3 yıl sonra menarş olmaması	Ergenler için net değildir	HA, OD

AES: *Androgen Excess Society*, HA: Hiperandrojenizm, NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri, OD: Ovulatuvar disfonksiyon, PKOM:Polikistik over morfolojisi, USG: Ultrasonografi

2.1.3. Patofizyoloji

Androjen fazlalığı, PKOS'lu hastaların yaklaşık %60-80'inde gözlenir ve hastalığın ana özelliklerinden biridir. Hirsutizm ve hiperandrojenizm, aşırı androjen üretiminin belirtileridir. Vakaların çoğunda overlerden fazla androjen üretimi mevcuttur, ancak bazı hastalarda artmış adrenal androjen üretimi de görülebilir. Yükselmiş androjen konsantrasyonları, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)

konsantrasyonlarını baskılayarak serbest testosteron seviyelerinin daha da artmasına katkıda bulunur. Bu kompleks bozukluk birbiriyle bağlantılı belli patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıksa da, her hastada tüm nedenler bir arada görülmeyebilir (3).

A. Primer Ovarian Patofizyoloji

İnsanlarda, foliküler büyümeyi etkileyen faktörler, genellikle sadece tek bir folikülün olgunlaşma ve ovulasyon için seçildiği şekilde koordine edilir. Overlerde maksimum folikül sayısı hamileliğin orta döneminde yaklaşık 6-7 milyon olup, doğumda yaklaşık 2-3 milyon primordial foliküle düşer. Daha sonra, bu havuzdan sürekli olarak primordial foliküller seçilir ve büyüme aşamasına geçiş hızını kontrol eden mekanizmalar, over rezervini sürdürmek açısından önemlidir. Foliküler büyümenin bu ilk aşamaları gonadotropinden bağımsızdır ve otokrin, parakrin ve lokal endokrin faktörlerden etkilenir (18).

Büyüyen ve durgun foliküller arasında dinamik bir denge vardır. PKOS'ta androjenler, anti-müllerian hormon (AMH) ve folikül stimulan hormon (FSH) arasındaki denge bozulur ve bu da folikül gelişiminin durmasına yol açar (19). Bol miktarda lüteinizan hormon (LH), teka hücrelerini androjen üretmeye yönlendirir, ancak FSH konsantrasyonu ve androjenlerin östradiole dönüşümü yetersiz kalır, bu da dominant bir folikül seçilememesine ve dolayısıyla kronik anovulasyona neden olur (20). Granüloza hücreleri tarafından salgılanan AMH, bu dengeyi yönetmede büyük rol oynar çünkü primordial foliküllerin primer foliküllere dönüşümünü engeller. Böylece, küçük foliküllerin büyümesinde artış ancak daha sonra büyümenin durması ile oluşan tipik polikistik morfoloji meydana gelir. PKOS'lu bir overdeki foliküllerin, normal bir overdeki foliküllerden doğuştan farklı olduğu öne sürülmüştür (21).

B. İnsülin Direnci/Hiperinsülinizm

PKOS'ta vücut yağ oranı, yağ dağılımı ve androjen seviyelerinden bağımsız olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi sıklıkla görülür. PKOS'ta insülin direnci altında yatan nedenler karmaşıktır ve genetik faktörler, çevresel etkenler ve enerji fazlalığına karşı vücudun adaptasyonu arasındaki etkileşimi içerir (3).

Ergenlik döneminde, insülin duyarlılığında geçici bir azalma yaşanır ve bu durum ergenliğin ortasında en düşük seviyeye ulaşır. Bu geçici insülin direnci ve

hiperinsülinemi, büyüme döneminde daha fazla amino asit sağlanması için büyüme hormonundaki ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) konsantrasyonlarındaki artışa bağlanmıştır (22). Ergenlik dönemindeki insülin direnci, glukoz metabolizması için seçici görünmekteyken, protein metabolizması insülinin etkilerine normal yanıt verir (23). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda insülin direnci dokuya özgüdür. İnsülinin metabolik etkilerine karşı direnç, öncelikle iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde bildirilmiştir; buna karşın, insülinin adrenal bez ve overlerdeki steroid üretimi üzerindeki etkilerine duyarlılık devam eder. Bu nedenle bir paradoks ortaya çıkar: PKOS'lu kadınlarda bazı dokular insülin direnci gösterirken, steroid üreten dokular insüline duyarlı kalır (24).

Önceki çalışmalarda PKOS'taki insülin direnci obeziteye atfedilmiş olsa da, güncel çalışmalar zayıf PKOS'lu kadınlarda da insülin direncinin varlığını göstermiştir (25).

Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar, insülinin ve IGF-1'in LH ile sinerjik olarak teka hücrelerinde androjen üretimini artırabileceğini göstermektedir (26). Ayrıca, insülin karaciğerin SHBG sentezini azaltarak dolaşımdaki serbest androjenleri artırabilir (27).

Diğer potansiyel bir mekanizma da, ergenlikte artan androjen üretiminin insülin direnci ve hiperinsülinemiye katkıda bulunabileceğidir (28). Ayrıca, artan androjen seviyelerinin, PKOS'lu kadınlarda adipositler tarafından salgılanan adiponektin düzeylerini azaltarak insülin duyarlılığını daha da düşürdüğü ve dolayısıyla kompansatuvar insülin seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (29). Ek olarak, insülin kadınlarda subkutan yağ dokusunda aldo-keto redüktaz 1C3 (AKR1C3) aktivitesini artırarak yağ dokusunda androjen üretimini de tetikleyebilir (30).

Çeşitli çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda visseral obezite, proinflamatuvar belirteçler, yüksek açlık ve glukozla uyarılmış insülin seviyeleri ile artmış insülin direnci arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Obeziteye bağlı insülin direncinden sorumlu mekanizmalar tam olarak net olmasa da, yağ asitlerinin depolanmaması gereken organlar ve dokularda ektopik birikiminin bu durumda rol oynadığı görülmektedir (3).

PKOS'ta insülin direncinden sorumlu moleküler mekanizmalar arasında post-reseptör insülin aktivitesinde kusur, serbest yağ asitlerinin artışı, sitokin salgısının

artması ve androjenlerin yükselmesi yer alır. İntra-abdominal adipositler, serbest yağ asitlerinin ve sitokin salgısının arttığını gösterir. Artan serbest yağ asitleri portal ven yoluyla karaciğere gider ve insülinin salgılanmasını, metabolizmasını ve periferik etkilerini etkiler. Bu nedenle, yalnızca obezite veya artmış vücut kitle indeksi (VKİ) değil, vücutta yağ dağılımı PKOS'ta çok daha önemli olabilir (3, 31).

C. Nöroendokrin Değişiklikler

Gonadotropin Salgısındaki Değişiklikler: PKOS'un ayırt edici özelliklerinden biri, over steroidogenezi, foliküler dinamikler ve ovulasyonu kontrol eden LH ve FSH'nin düzensiz salgılanmasıdır (9). PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki artmış LH seviyeleri, artmış LH/FSH oranları, LH puls sıklığı ve/veya amplitüdünde artış ile nispeten düşük FSH seviyeleri tipik olarak tanımlanmıştır (32). Bununla birlikte, hiperandrojenizmi olan, özellikle obeziteyle ilişkili PKOS hastalarının bir kısmı, yükselmeyen bazal veya uyarılmış LH seviyelerine sahiptir, bu da sendromun prezentasyonundaki heterojenliği daha da ortaya koymaktadır (3).

Değişmiş Kisspeptin Sinyalizasyonu: Son on yılda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarına gelen çeşitli afferent nöronlar arasında, KISS1 geni tarafından kodlanan kisspeptinleri üreten Kiss1 nöronları, GnRH sekresyonu ve ovulasyonun ana düzenleyicileri olarak öne çıkmıştır. Kisspeptinler, bugüne kadar tanımlanan GnRH nöronlarının en güçlü aktivatörlerinden biridir. İnsanlar, kemirgenler ve insan dışı primatlar da dahil olmak üzere farklı memeli türlerinde çeşitli KISS1/Kiss1 nöronal popülasyonları tanımlanmıştır (33).

Kiss1 nöronlarının bir özelliği, en azından bir kısmının GnRH/gonadotropin sekresyonunun kontrolünde büyük rol oynayan diğer nörotransmitterleri birlikte ifade etmesidir (34). Bu diğer nörotransmitterler arasında nörokinin B ve dinorfin bulunur. Kisspeptin, nörokinin B ve dinorfini birlikte ifade eden bu nöron popülasyonuna KNDy nöronları denmiştir. nörokinin B ve dinorfinin LH sekresyonunu sırasıyla uyardığı ve inhibe ettiği, KNDy nöronlarının GnRH pulslarının oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür. KNDy nöronları seks steroidlerine duyarlı olduğundan ve GnRH puls oluşumunu modüle ettiğinden, bu nöronal popülasyonun fonksiyonundaki bozulmanın PKOS'un nöroendokrin değişikliklerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (35).

GnRH Salgısının Diğer Endokrin ve Metabolik Düzenleyicileri: AMH, İnsülin ve Adiponektin: Merkezi AMH enjeksiyonunun, dişi farelerde LH'nin pulsatil salgısını doz bağımlı bir şekilde artırdığı gösterilmiş, bu artış GnRH nöronlarının ateşlenmesindeki bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, PKOS'taki düzensiz AMH seviyelerinin LH aşırı salgılanmasına katkıda bulunabileceği önerilmiştir (36). Ancak, AMH'nin GnRH nörosekresyonu üzerindeki uyarıcı etkilerinin PKOS modellerinde veya hastalarında değil, kontrol farelerinde gözlemlendiğini belirtmek önemlidir.

Hiperandrojenizm ve muhtemelen diğer over faktörleri, artmış GnRH/LH salgısına katkıda bulunan başlıca faktörler olmasına rağmen, yüksek insülin seviyeleri ve insülin direncinin de bu tür nöroendokrin değişikliklerde rol oynadığı düşünülmektedir (3).

PKOS'ta patofizyolojik rolü olduğu öne sürülen başka bir metabolik düzenleyici ise, insülin direnci ve yağlanma ile ters orantılı olan bir adipokin olan adiponektindir. PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki adiponektin değişiklikleri konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen, yayınlanan verilerin sistematik analizleri, PKOS'lu kadınların daha düşük adiponektin seviyelerine sahip olduğunu ve bu seviyelerin insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir (37).

D. Genetik

Büyük ölçekli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) PKOS'a dair yeni bulgular sağlamıştır. Ancak bu çalışmalar şimdilik yalnızca yetişkin PKOS vakalarıyla sınırlıdır.

GWAS, PKOS için Çin Han popülasyonlarında 11 tane, Avrupa popülasyonlarında 8 tane ve Kore popülasyonunda 8 tane yatkınlık lokusu belirlemiştir. Yatkınlık lokusları, metabolik (insülin reseptörü, insülin geni-değişken sayıda tandem tekrarlar ve DENN alanı içeren protein 1A) ve nöroendokrin (FSH reseptörü, LH reseptörü ve tiroid adenomuyla ilişkili) yollara yakın genlerin çevresinde bulunur. GWAS meta-analizleri, PKOS'un genetik yapısının farklı tanı kriterleri ve etnik gruplar arasında tutarlı olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler, PKOS'un ortak bir kökeni olduğunu ve hastalığın patogenezinde nöroendokrin ve metabolik yolların önemini vurgulamaktadır (38).

E. Değişen Sempatik Sinir Aktivitesi

Santral obezite, hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm gibi PKOS'un birçok yaygın klinik bulguları, sempatik sinir sisteminin kronik olarak artmış aktivitesiyle ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda sempatik aktivitenin değerlendirilmesi, yüksek kas sempatik sinir aktivitesi ile PKOS arasında, VKİ'den bağımsız bir ilişki ortaya koymuştur. Otonomik aktivitenin indirekt göstergeleri arasında yer alan kalp hızı değişkenliği ve egzersiz sonrası kalp hızı düzenlenmesi, genç PKOS'lu kadınların bu durumlara karşı artmış sempatik ve azalmış parasempatik yanıtlar sergilediğini göstermiştir (39).

2.1.4. Klinik Bulgular

Ergenlerde hirsutizm, topikal tedaviye dirençli akne, adet düzensizlikleri, akantozis nigrikans ve/veya obezite PKOS'un başlıca bulgularıdır. Ergenlerde PKOS genellikle hiperandrojenik anovulasyonun belirtileri nedeniyle tanı alır, ancak vakaların üçte biri adet düzensizlikleri belirginleşmeden önce hirsutizm veya obeziteyle ilişkili akantozis nigrikans ile tanı alabilir. Obezite ve insülin direnci PKOS'la ilişkili olmakla birlikte tanı için gerekli değildir (40).

A. Klinik Hiperandrojenizm

Hirsutizm androjene hassas bölgelerde terminal kıllanmada artış olarak tanımlanır (41). Androjene hassas bölgelerdeki kıllanmanın yaygınlığını derecelendiren Ferriman-Gallwey (FG) sistemine göre puanlanır. Androjene hassas bölgelerdeki kıllanma genellikle ergenlik boyunca gelişir ve menarştan iki yıl sonra, yaklaşık 15 yaşında, son halini alır (42, 43). Hirsutizm, Amerika Birleşik Devletleri yetişkin kadın popülasyonunda FG skorunun 8 veya daha fazla olması şeklinde tanımlanır (41). Normal FG skoru etnisiteye göre değişir: Asya popülasyonlarında $\geq 2-3$ puan ve Akdeniz popülasyonlarında $\geq 9-10$ puan hirsutizm olarak tanımlanır (44).

Hirsutizm, kalıtsal olarak veya glukokortikoid, fenitoin ve siklosporin gibi ilaçlar kullanan hastalarda görülen vellus kıllarının fazla büyümesi olan hipertrikozdan ayırt edilmelidir. Hipertrikoz, androjen hassasiyetine bağlı olmayan bir dağılımda

ortaya çıkar ve androjen fazlalığı tarafından tetiklenmez, ancak aşırı androjen ile ağırlaşabilir.

Hirsutizm, hiperandrojenizmin değişken olarak ifade edilen bir bulgusudur. Hiperandrojenik kadınların yaklaşık yarısında hirsutizm veya akne gibi bir başka pilosebace ünite yanıtı yani "hirsutizm eşdeğeri" görülür. Hiperandrojenik kadınların geri kalan yarısında hirsutizm gelişmez, çünkü pilosebace üniteleri androjenlere karşı nispeten duyarsızdır. Buna karşılık, hirsutizm dolaşımdaki androjen seviyelerinde artış olmadan da ortaya çıkabilir, bu durum yetişkin hirsutizm kılavuzlarına göre "idiyopatik hirsutizm" olarak tanımlanır (41). İdiyopatik hirsutizm, hafif hirsutizm vakalarının (FG skoru 8-15) yaklaşık yarısını oluşturur. Bu bireyler klinik olarak izlenmelidir. Eğer hirsutizm veya akne ilerlerse veya bir adet bozukluğu gelişirse, hasta hiperandrojenizm açısından yeniden değerlendirilmelidir. Hafif hirsutizm vakalarının yarısının idiyopatik hirsutizme bağlı olması nedeniyle, ergen PKOS kılavuzu, yalnızca orta ve şiddetli hirsutizmi klinik hiperandrojenizm kanıtı olarak kabul eder ve bu persistan testosteron yüksekliğinden daha az güvenilir bir hiperandrojenizm kanıtı olarak kabul edilmektedir (1).

Yoğun akne vulgaris, hiperandrojenizmin önemli, ancak değişken şekilde ortaya çıkan bir cilt belirtisidir. Akne, sağlıklı ergenler arasında yaygın bir semptom olmasına rağmen, yapılan çalışmalar PKOS'lu ergenlerin %60'ının akne sorunu yaşadığını ve bu oranın PKOS olmayan ergenlere göre 2,8 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (45). Akne şiddetini derecelendiren evrensel olarak kabul edilmiş bir sistem bulunmamakla birlikte, basit bir puanlama sistemi lezyon sayısına göre derecelendirilir (Tablo 2.2.) (46). Komedonlu akne ergenlerde yaygın olduğundan, menarş ve sonrası dönemde orta dereceli veya şiddetli inflamatuvar aknenin varlığı hiperandrojenizmi düşündürmektedir (3). Hirsutizm olmayan orta dereceli aknesi olan genç kadınların %25'inde plazma serbest testosteron düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (47). Bu nedenle, kalıcı ve topikal veya oral antibiyotik tedavisine zayıf yanıt veren orta veya şiddetli inflamatuvar akne vulgaris, hiperandrojenizm açısından değerlendirilmelidir (1).

Alopesi, ergenlerde hiperandrojenizmin nadir bir belirtisidir. Ortaya çıktığında, erkek tipi (fronto-temporo-okspital) veya kadın tipi (tepeden başlayan ve daha yaygın) olabilir. Hiperandrojenizmin diğer cilt belirtileri olan sebore, aşırı terleme

(hiperhidroz) ve hidradenitis suppurativa gibi hirsutizm eşdeğerleri de nadiren görülebilir (48).

Tablo 2.2. Ergenler için akne skorlama sistemi*.

	Komedonlu	İnflamatuvar
Şiddet	Lezyon sayısı**	Lezyon sayısı***
Hafif	1-10	1-10
Orta	11-25	11-25
Şiddetli	>25	>25

*Yüz, göğüs, omuzlar ve sırt ayrı ayrı derecelendirilebilir

**Açık veya kapalı komedonlar (>1 mm çap)

***püstül, papül (≤5 mm), nodül (>5 mm). Skar varlığı ayrıca not edilmeli.

B. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

PKOS'lu semptomatik kadınlarda biyokimyasal hiperandrojenizm tanısı, iyi tanımlanmış normal aralıkları olan güvenilir bir test kullanılarak, yükselmiş serum androjenlerinin gösterilmesine dayanır. Testosteron, dolaşımdaki en önemli androjendir. Hiperandrojenizmi saptamak için total ve/veya serbest testosteron ölçümü önerilmektedir (17, 41, 44). Ancak, total ve serbest testosteron konsantrasyonlarının doğru bir şekilde belirlenmesinde bazı sıkıntılar vardır (49). Testosteron konsantrasyonlarını etkileyen biyolojik değişkenler arasında diurnal ritim, ergenlik evresi, menstrual siklus evresi ve SHBG konsantrasyonları yer alır. Testosteron ölçümleriyle ilgili metodolojik sorunlar şunlardır: (1) çocuklarda ve kadınlarda düşük testosteron konsantrasyonlarını ölçmek için test duyarlılığının yetersizliği; (2) benzer yapıya sahip diğer steroid moleküllerinin varlığında testlerde çapraz reaksiyon; (3) yaşa ve cinsiyete göre iyi tanımlanmış normal değerlerin eksikliği; (4) testosteronun SHBG ve diğer proteinlere bağlanması ve (5) testosteron testlerinin teknik yönleri (41, 49, 50).

Bu noktada, testosteron testlerinin sonuçlarındaki değişkenlik ve ergenlik sırasında testosteron seviyelerindeki normal gelişimsel dalgalanmalarla ilgili sınırlı veri nedeniyle, genel popülasyona uygun net bir testosteron sınır değeri verilememektedir. Bu nedenlerle, testosteron seviyeleri, uzman laboratuvarlar tarafından iyi tanımlanmış referans aralıklarına göre yapılan testlerle yetişkin

kadınlarda normal değerlerin sürekli olarak üzerinde olduğunda yükselmiş olarak kabul edilmelidir. Ekstraksiyon adımı bulunan bir test kullanıldığında hiperandrojenizm tanısı için total testosteron sınırı >55 ng/dL olarak önerilirken (51), foliküler faz sırasında sıvı kromatografi-kütle spektrometresi testi kullanılarak yapılan ölçümde sınır >42 ng/dL olarak kabul edilmektedir (52).

Ergenler için oluşturulmuş PKOS kılavuzunda biyokimyasal hiperandrojenizmin, kullanılan testosteron testine göre tanımlanması önerilmektedir. Total ve/veya serbest testosteron seviyelerinin güvenilir bir referans laboratuvarında sürekli olarak yüksek olmasıyla gösterilen biyokimyasal hiperandrojenizmin, PKOS semptomları olan bir ergende hiperandrojenizm varlığını en net şekilde desteklediği belirtilmiştir. Semptom göstermeyen bir ergende, belirli bir test için ortalamanın 2 standart sapma üzerinde olan tek bir androjen seviyesinin, hiperandrojenizm kanıtı olarak kabul edilmemesi önerilmektedir (1).

C. Ovulatuvar Disfonksiyon

Adet düzensizliği menarş sonrasında ergenlerde sıktır ve genellikle anovulatuvar siklusların bir sonucudur. Menarştan sonraki ilk 2 yıl bu durum sık görülür ve fizyolojik kabul edilir. Ergenlerin %95'inde menarş sonrası üçüncü yıldan sonra adetler düzene girer, ancak beşinci yıla kadar da düzensiz kalabilir (1).

PKOS semptomları menarştan sonraki ilk yıllarda ortaya çıkabileceğinden, klinisyen için zorluk, 'fizyolojik anovulasyon' ile gerçek "ovulatuvar disfonksiyonu" ayırt etmektir (53). Bu nedenle, adet düzensizliğinin kalıcılığı, altta yatan patolojinin olası bir göstergesi gibi görünmektedir. Ancak, 'persistan oligomenore' tanımı belirsizdir. Carmina ve ark. (51), PKOS tanısından önce en az 2 yıl süren oligomenoreyi persistan oligomenore olarak tanımlamıştır. Rosenfield (54), menstrual düzensizlik 1 yıl veya daha uzun sürdüğünde PKOS düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir. Mevcut veriler, 1 yıldır olan semptomatik menstrual düzensizliğin kadınların yaklaşık yarısında; 2 yıldır varsa kadınların neredeyse üçte ikisinde yetişkinliğe kadar süreceğini göstermektedir (46). Pediatrik Endokrin Derneği Kılavuzu, ergenlerde PKOS tanısı için persistan oligomenoreyi 2 yıldan uzun süredir devam eden oligomenore olarak tanımlamaktadır (1, 3).

Kızlardaki normal menstrual siklusların beklenen varyasyonuna dayanarak, oligomenorenin devam etmesi, sekonder amenore (3 aydan uzun süredir adet olmaması) veya pubertal gelişimini tamamlamış kızlarda primer amenore androjen fazlalığını düşündürülebilir. Ovulatuvar disfonksiyon, 21 günden kısa aralarla olan veya 7 günden fazla süren adet kanaması, yani anormal uterin kanama şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu menstrual bozuklukların tümü androjen fazlalığını yansıtabilir (3, 53).

D. Polikistik Overler

Farklı şekillerde tanımlanan PKOM, sağlıklı kız ergenlerde %30-40 prevalansa sahip olarak rapor edilmiştir. PKOM'un hiperandrojenik olmayan kızlarda bu kadar yüksek prevalansa sahip olması göz önüne alındığında, PKOM'un her zaman PKOS gelişimini öngörmeyeceği söylenebilir (55).

Ergenlerde PKOS tanısı koyarken over morfolojisinin önemi, ikinci dekatta overlerdeki fizyolojik değişiklikler ve PKOM bulgularının ergen kızlarda yüksek prevalansı nedeniyle tartışmalıdır. Bu tartışmanın merkezinde, transabdominal yaklaşım ve folikül sayıları kriteri kullanıldığında PKOM'u tanımlamak için kullanılan kılavuzların, fizyolojik over değişiklikleri ile örtüşmesi yer almaktadır. Over hacmi, ergenliğin başlamasıyla artmaya başlar, menarş ile 20 yaş arası maksimum hacme ulaşır ve sonrasında giderek azalır (56). Folikül sayısı ve boyutu da ergenlik ile artar; ergenlik ve genç yetişkinlik döneminde daha fazla küçük folikül gözlemlenir ve bu sayı sonrasında azalır (57). Ergenlerde, özellikle obez kızlarda abdominal ultrasonografinin yeterli bilgi sağlamayabileceği akılda tutulmalıdır.

PKOS tanısında kullanılan ergen kılavuzları folikül sayılarının, ergenlerde PKOM'u tanımlamak için kullanılmamasını, multifoliküler görünümün ergenlerde yaygın ancak hiperandrojenizm ile ilişkili olmadığından patolojik bir bulgu olarak kabul edilmemesini önermektedir. Daha net kriterler belirlenene kadar, 12 cm³'ten büyük bir over hacminin genişlemiş olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir. Daha kesin veriler elde edilene kadar, PKOS tanısız değerlendirilmesinde over görüntülenmesinin ertelenmesi önerilmektedir (1).

2.1.5. Tanı

Pediyatrik Endokrin Derneği'nin 2015'te yayınladığı ergenlere özgü kılavuza göre PKOS tanı kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır (1):

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması: Orta-şiddetli hirsutizm veya topikal tedaviye yanıtızsız persistan akne varlığı klinik hiperandrojenizm, total testosteronun kullanılan kite göre 42 ng/dL veya 55 ng/dL üzerinde olması biyokimyasal hiperandrojenizm olarak tanımlanmıştır. Hafif hirsutizm varlığında, eşlik eden adet düzensizliği varsa klinik hiperandrojenizm düşünülebilir.
2. Ovulatuvar disfonksiyon olması: Menarştan sonra 2 yıl ve daha fazla zaman geçmiş kişilerde menstrual siklusun sürekli olarak 20 günden kısa veya 45 günden uzun aralarla olması ovulatuvar disfonksiyonun bir kanıtıdır. Menarş sonrası ilk yılda 90 günden uzun süren menstrual siklus olması, 15 yaşına kadar menarş olmaması veya kronolojik yaştan bağımsız olarak telarş sonrası 2–3 yıldan daha uzun süre adet görülmemesi ovulatuvar disfonksiyon düşündürmektedir.
3. Ergenlerde PKOM için net kriterler olmaması, özellikle obez ergenlerde abdominal görüntülemenin yetersiz kalabilmesi ve overlerde polikistik görünümün ergenlerde fizyolojik olarak bulunabilmesi nedeniyle, daha net veriler mevcut olana kadar, PKOS tanısı için yapılan değerlendirme sırasında over görüntülemesine gerek yoktur.

PKOS için tüm tanı kriterleri, hiperandrojenizm ve amenorenin diğer nedenlerinin dışlanmış olmasını gerektirir.

2.1.6. Ayırıcı Tanı ve Laboratuvar Testleri

PKOS tanısı için, hiperandrojenizm ve amenorenin diğer nedenlerinin dışlanması gerekir. Cinsel aktif bir ergende amenorenin en sık nedeni gebeliktir. Sadece amenore veya adet düzensizliği varsa, fonksiyonel hipotalamik amenore veya sistemik hastalığa ikincil gonadotropin eksikliği olabilir. Hiperandrojenizm açısından en önemli ayırıcı tanı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ile yapılır, çünkü fenotipik özellikler çok benzerdir. En yaygın klasik olmayan KAH formu, 21 hidroksilaz (CYP21A2) genindeki mutasyonlara bağlı olarak 21-hidroksilaz

eksikliğidir. Klasik olmayan KAH için bildirilen prevalans, bazı etnik gruplarda artmış olmakla birlikte 1.000'de 1'dir. Klasik olmayan KAH tanısından, kız ergende klitoromegali ve/veya foliküler fazda sabah erken saatlerde 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) seviyesinin >200 ng/dL olması durumunda şüphelenilir ve standart doz ACTH (adrenokortikotropik hormon) uyarı testi ile doğrulanır (58).

Hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığına bağlı glukokortikoid fazlalığı, glukokortikoid direnci ve androjen salgılayan over veya adrenal tümörleri adet düzensizliğine ve/veya hiperandrojenizme neden olabilir.

Ayrırcı tanıya yaklaşım, kapsamlı bir tıbbi öykü ve fizik muayene ile başlar. PKOS şüphesi olan bir ergenin değerlendirilmesinde hipotiroidizm, galaktore, glukokortikoid fazlalığı veya virilizasyon belirtilerini aramak için ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene önemlidir (1).

Laboratuvar testlerinden hiperandrojenizm açısından total testosteron, serbest testosteron, SHBG, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat ve klasik olmayan KAH'ı dışlamak için 17-OHP istenmelidir. Eğer androjen seviyeleri referans aralığının iki katı üzerinde ise, over ve/veya adrenal bezlerin değerlendirilmesi için görüntüleme gereklidir. Klinik bulgulara göre, tiroid fonksiyon testleri, gonadotropinler ve prolaktin gibi ek hormon testleri ayrırcı tanı için gerekebilir. Deksametazon supresyon testi sadece klinik olarak Cushing sendromundan şüphelenilen hastalardan istenmelidir (58).

2.1.7. Komorbidite ve Komplikasyonlar

PKOS ile ilişkili uzun vadede metabolik ve metabolik olmayan hastalık risklerinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalar tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi riskinin arttığını göstermektedir ve son veriler, bu durumların obeziteden bağımsız olarak kardiyovasküler olay riskini artırdığını doğrulamaktadır. Obstrüktif uyku apnesi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve endometriyal kanser PKOS'lu hastalarda daha sıktır; anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar ise sık ancak yeterince iyi değerlendirilmeyen durumlardır. Bu risklerin tüm PKOS hastalarında mı yoksa belirli alt türlerde mi görüldüğü, menopoz sonrası devam edip etmediği ve etnik kökene göre nasıl etkilendiği konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Sistemik tarama ve hedefe yönelik müdahalenin

daha iyi sonuçlara yol açıp açmayacağını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu tür veriler mevcut olana kadar, PKOS'lu kadınların takibinde, hastaları uzun vadeli sağlık riskleri konusunda bilgilendirme ve komorbiditelere yönelik gerekli müdahalelerin yapılması önerilmektedir. PKOS ile ilişkili uzun vadeli beklenen riskler Tablo 2.3.'te verilmiştir (59).

Tablo 2.3. Polikistik over sendromu ile ilişkili uzun vadeli riskler.

Obezite/Fazla kilo
Dislipidemi <ul style="list-style-type: none"> • Artmış LDL kolesterol • Artmış trigliserid (açlık ve yemek sonrası) • Azalmış HDL kolesterol
Hipertansiyon <ul style="list-style-type: none"> • RAA sistem aktivasyonu • Sempatik sistem aktivasyonu • Azalmış NO biyoyararlanımı
İnsülin Direnci Prediyabet Tip 2 diyabet Metabolik sendrom
Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
Obstrüktif uyku apnesi
Kardiyovasküler olaylar <ul style="list-style-type: none"> • Subklinik Ateroskleroz • Miyokard enfarktı
Endometriyal hiperplazi Endometriyal kanser
Anksiyete Depresyon Yeme bozukluğu

HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, NO: nitrik oksit, RAA: renin-anjiyotensin-aldosteron

A. Fazla kilo/ Obezite

PKOS'lu kadınlar, kiloları aynı olan kontrol gruplarına kıyasla abdominal yağlanmaya daha yatkındır. Daha fazla abdominal veya visseral yağlanma, daha fazla insülin direnci ile ilişkilidir ve bu durum PKOS'taki üremeye ilgili ve metabolik problemleri daha da kötüleştirebilir. Obezite, insülin direncini ve kompensatuvar hiperinsülinemiyi artırır, bu da yağ dokusu oluşumunu artırır ve lipolizi azaltır. Ayrıca teka hücrelerini LH uyarımına duyarlı hale getirir ve overlerden androjen üretimini

artırarak hiperandrojenizmi artırır. Obezite, inflamatuvar adipokinleri de artırarak, insülin direncini ve yağlanmayı artırır. Bu nedenle diyet, kilo kaybı ve egzersiz odaklanan yaşam tarzı müdahaleleri, tedavinin merkezinde yer alır. PKOS semptomları genellikle %5-10 kilo kaybı ile iyileşir, ancak yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen morbid obezite için genellikle sadece bariatrik cerrahi ile ulaşılabilen %25-50 kilo kaybı gerekebilir (60).

B. Dislipidemi

Metabolik sendroma benzer şekilde, PKOS'lu hastalarda, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün azalması, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün artması ve açlık ile yemek sonrası trigliserid konsantrasyonlarının artmasıyla karakterize bir dislipidemi modeli görülebilir. Çeşitli patolojik değişiklikler devrede olabilirken, insülin direnci anahtar bir rol oynamaktadır. İnsülin direnci, hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol ve trigliserid sentezinde ve değişken olarak hepatik apo B-100 üretiminde artışa yol açarak, hipertrigliseridemiye ve HDL kolesterol konsantrasyonlarının azalmasına neden olur. Hızlanmış adiposit lipolizi, karaciğere serbest yağ asidi akışını artırırken, lipoprotein lipaz aktivitesindeki rölatif azalma, VLDL kolesterolün yıkımında azalmaya katkıda bulunabilir. Azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi ayrıca yemek sonrası diyetle alınan trigliseridleri diğer dokulara taşıyan şilomikronların hidrolizini de etkileyebilir (61).

C. Hipertansiyon

PKOS'lu hastalarda hipertansiyon riskinin artmasına katkıda bulunabilecek patofizyolojik değişiklikler, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, sempatik uyarılma ve azalmış nitrik oksit üretimi gibi faktörleri içermektedir. Hem insülin direnci hem de hiperandrojenizm suçlanmaktadır. PKOS'lu kadınların, yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla daha yüksek prorenin, renin ve aldosteron seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir (62). Sempatik uyarılmaya ilişkin kanıtlar, PKOS'lu kadınlarda kontrollerle karşılaştırıldığında, kas sempatik sinir aktivitesinin artışı, egzersiz sonrası kalp hızı iyileşmesinin bozulması ve değişmiş kalp hızı değişkenliğini gösteren çalışmalardan gelmektedir (39).

D. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diyabet

İnsülin direnci, PKOS'lu kadınlarda yaygın bir bulgudur. En yaygın ve şiddetli olanı, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla prezente olan PKOS fenotipinde görülür (63). Hem PKOS hem de obezitenin bir arada bulunması, insülin etkisi üzerinde sinerjistik bir olumsuz etki yaratır. PKOS'lu kadınlarda birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet olanlarda pankreatik beta hücre disfonksiyonu daha şiddetli olduğundan, bu disfonksiyon daha çok tip 2 diyabet risk faktörleriyle ilişkili olabilir (64). Geniş kapsamlı kanıtlar, hiperinsülineminin PKOS'taki üreme fonksiyon bozukluğuna doğrudan katkıda bulunduğunu göstermektedir (65).

Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla prezente olan PKOS fenotipine sahip kadınlar, benzer yaş ve kiloya sahip üreme açısından normal kadınlara kıyasla önemli ölçüde artmış metabolik sendrom riskine sahiptir. Yapılan meta-analizler de PKOS'lu genç kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riskinin kontrollerle karşılaştırıldığında arttığını doğrulamıştır (63, 66). Bu riskler tip 2 diyabet taramasının uzun vadeli yönetimdeki önemini vurgulamaktadır.

E. Metabolik Sendrom

PKOS dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve insülin direnci riskinin arttığı bir durum olduğu için, bu hastalıkta metabolik sendrom riskinin de artması şaşırtıcı değildir. Riskin, kontrollerin iki katından fazla olduğu ve yaş ve VKİ'ye göre ayarlama yapıldıktan sonra bile var olduğu görülmektedir. İnsülin direncinde olduğu gibi, PKOS alt fenotipinin de önemli bir etkisi olabilir; NIH kriterlerine göre tanı konulan hastalarda, Rotterdam veya AES kriterlerine göre tanı konularına göre daha yüksek risk bildirilen çalışmalar mevcuttur (67).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2007 kılavuzuna göre metabolik sendrom tanısı santral obezite ile birlikte Tablo 2.4.'te verilen kriterlerden 2 tanesi mevcut olduğunda konulmaktadır (68).

Tablo 2.4. Kız ergenlerde metabolik sendrom tanı kriterleri.

Kriter	Yaş	
	10-16 yaş arası	≥16 yaş
Santral obezite	BÇ ≥90 p veya erişkin sınırının üstünde	BÇ ≥80 cm
Trigliserid	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL
HDL	<40 mg/dL	<50 mg/dL veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı
Kan basıncı	Sistolik ≥130 mmHg Diyastolik ≥85 mmHg	Sistolik ≥130 mmHg Diyastolik ≥85 mmHg veya daha önce tanı almış HT için tedavi kullanımı
Glukoz	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL veya bilinen tip 2 diyabet tanısı

BÇ: bel çevresi, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, HT: hipertansiyon

F. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı tanısı, görüntüleme veya histoloji ile karaciğer steatozunun kanıtlanması ve alkol tüketimi, uzun süreli steatojenik ilaç kullanımı veya monogenik kalıtsal hastalıklar gibi karaciğerde yağ birikiminin diğer nedenlerinin olmaması ile konur (69). Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, NASPGHAN) 2017 tarihli rehberi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı için çocuklarda en iyi tarama aracı olarak persistan yüksek serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyini önermektedir (70). Hem PKOS hem de alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi benzer risk faktörleri ile ilişkilidir. İnsülin direnci, artmış yağ dokusu lipolizine yol açarak karaciğere artan yağ asidi akışı ve bunun sonucunda hepatik steatoza neden olur. Bu metabolik benzerlikler nedeniyle, giderek artan sayıda kanıt, PKOS'lu kadınlarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı riskinin arttığını göstermektedir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, VKİ veya disglisemiye göre ayarlama yapıldıktan sonra PKOS'lu genç kadınlarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı riskinin 2,2 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek total testosteron ve SHBG seviyeleri alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum hiperandrojenizmin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişimine

katkıda bulunduğunu ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı taraması yapılacaksa androjen fazlalığı olan PKOS hastalarında düşünülmesi gerektiğini öne sürmektedir. Ancak, hiperandrojenizmin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının steatohepatite ve fibrozise ilerlemesinde bir risk faktörü olup olmadığını ve anti-androjenlerin bu riski azaltıp azaltamayacağını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (71).

G. Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında aralıklı üst hava yolu obstrüksiyonu ve sonuçta hipoksi ile karakterize yaygın bir bozukluktur. Tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği takdirde, obstrüktif uyku apnesinin kardiyovasküler olaylar için artmış bir risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Obezite, hem PKOS hem de obstrüktif uyku apnesi için ortak bir risk faktörü olduğundan, obstrüktif uyku apnesinin PKOS'ta yaygın bir komorbidite olabileceği düşünülmektedir. Güncel bir sistematik inceleme ve meta-analizde, PKOS'lu kadınlarda obstrüktif uyku apnesi prevalansının %35 olduğu tespit edilmiştir. Bu oran PKOS için kullanılan tanı kriteri farketmeksizin kontrollerden önemli ölçüde daha yüksektir ve obez hastalarda belirgin şekilde daha yüksektir (72).

H. Endometriyal kanser

PKOS'lu kadınlarda endometriyal kanser riskinin artmasına yönelik birkaç mekanizma önerilmiştir. Kronik anovulasyon, endometriyumu uzun süre östrojenin kontrolsüz uyarımına maruz bırakabilir ve bu da endometriyal hiperplaziye neden olur. Hem androjen reseptörleri hem de 5 alfa-redüktaz endometriyal dokuda ifade edilir ve bazı PKOS'lu kadınlarda endometriyal androjen reseptörlerinin aşırı ifadesi gösterilmiştir, bu nedenle hiperandrojenizm de bir risk faktörü olabilir. LH'nin aşırı salgılanması da katkıda bulunan bir faktör olarak öne sürülmüştür (73). Yapılan meta-analizler de PKOS'lu genç kadınlarda endometriyal kanser riskinin kontrollere kıyasla 2,7 kat kadar arttığını göstermiştir (9, 74). Ancak, bu gözlemler, genç kadınlarda düşük insidans nedeniyle vakaların azlığı, kendi kendine bildirilen tanılar ve obezite gibi önemli karıştırıcı faktörler için ayarlama yapılmaması nedeniyle sınırlıdır. Çünkü obezite, başlı başına endometriyal kanser için bir risk faktörüdür (73). Bu belirsizliklere rağmen, PKOS'lu kadınlarda potansiyel olarak artmış endometriyal

kanser riskinin farkında olunmalı ve özellikle menstrual sikluslar arasında uzun süreler olan hastalarda endometriyal hiperplazi önlenmelidir.

I. Ruh Sağlığı

Hirsutizm, akne, saç dökülmesi ve obezite PKOS'lu kadınlarda olumsuz vücut imajına neden olabilmektedir, infertilite de hastalarda önemli endişe kaynağı olabilmektedir. Bu nedenlerle PKOS'lu kadınlarda psikiyatrik morbiditeler sıktır. PKOS'lu kadınlarda depresyon ve kaygı semptomlarının, uyku bozuklukları ve yeme bozukluğu sıklığının arttığı gösterilmiştir (74, 75). Yeme bozukluklarından bulimia nervoza ve tıknırcasına yeme bozukluğunun arttığı, ancak anoreksiya nervozada artış olmadığı bildirilmiştir (75). İsveç'te yapılan bir çalışmada PKOS tanısı olan kadınlarda, psikiyatrik hastalık tanısı alma riskinin %50 arttığı ve özellikle depresyon, anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, yeme bozuklukları, şizofreni, bipolar bozukluk, tikler ve otizm spektrum bozuklukları gibi birçok durum için önemli derecede artmış risk taşıdıkları saptanmıştır (76).

2.1.8. Kardiyovasküler Risk

A. Subklinik Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

PKOS, karotis intima-media kalınlığı (CIMT), koroner arter kalsifikasyonu ve endotel disfonksiyonu gibi subklinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (77).

Karotis İntima-Media Kalınlığı: CIMT, karotis arterlerinin iç katmanlarının kalınlığını ölçen ve subklinik aterosklerozun dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilen bir ölçüttür. PKOS, VKİ, yaş ve sigara gibi diğer risk faktörlerine kıyasla CIMT için en güçlü belirleyici faktördür (78). Güncel bir meta-analizde, PKOS'lu bireylerin önemli ölçüde daha yüksek CIMT'ye ve artmış koroner arter kalsifikasyonu insidansına sahip olduğu bulunmuştur (79). PKOS'lu bireyler, kontrollerle karşılaştırıldığında 0,072–0,084 mm daha yüksek CIMT'ye sahiptir (80). CIMT, gelecekteki kardiyovasküler hastalığın önemli bir prognostik belirleyicisi olup, klinik uygulamada vasküler riski tahmin etmek için yararlı bir araçtır. CIMT'deki her 0,10 mm'lik artış için, miyokard enfarktüsü riskinde %10-15 ve inme riskinde %13-18'lik

bir artış görülmektedir (81). Hiperandrojenizm, artmış glikozilasyon son ürünleri ve oksidatif stres yoluyla vasküler yapılar üzerinde doğrudan etkilerle CIMT'nin gelişimine katkıda bulunabilir (78).

Koroner Arter Kalsifikasyonu: Koroner arter kalsifikasyonu skoru, gelecekteki kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk belirleyicisidir. Bir meta-analizde 2000'den fazla vaka değerlendirilmiş ve PKOS'lu bireylerin, kontrollerle karşılaştırıldığında, yüksek koroner arter kalsifikasyonu skoru olasılığının iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur (82).

Endotelyal Disfonksiyon: Endotelyal disfonksiyon, aterosklerozun patogenezinde yer alan ana süreçlerden biridir ve brakial arterin akıma bağlı genişlemesi gibi invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir (83). Karoli ve ark. (84) brakial arterin akıma bağlı genişlemesinin PKOS'lu bireyler ile kontrol grupları arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiğini, bunun da PKOS'un endotelyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. PKOS'ta endotelyal disfonksiyona neden olan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır; vasküler sodyum kanallarının düzenlenmesindeki bozulmalar, artan oksidatif stres ve nitrik oksit üretimindeki yetersizliğin bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir

B. Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyometabolik risk faktörleri ve subklinik ateroskleroz ile artan riskin gösterilmiş olmasına rağmen, PKOS'un klinik kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Bir meta-analiz, PKOS'lu bireylerde miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artış bulurken (81); diğer meta-analiz ise PKOS'lu ve sağlıklı bireyler arasında ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar açısından bir fark göstermemiştir (85). 2020 yılında yapılan 34 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde PKOS'lu bireylerin miyokard enfarktüsü ve inme geliştirme olasılığının arttığı gösterilmiştir (5). Sonuçlardaki farklılıklar, PKOS ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındaki örtüşme göz önüne alındığında, karıştırıcı faktörlerden kaynaklanabilir.

Koroner arter hastalığı insidansı, PKOS'lu bireylerde %63 daha fazladır (86). PKOS ayrıca ekokardiyografide önemli ölçüde daha uzun izovolümetrik gevşeme sürelerine bağlı olarak diyastolik disfonksiyon geliştirme riski ile ilişkilidir (87).

C. Kardiyovasküler Hastalık Mortalitesi

PKOS'taki artmış kardiyovasküler hastalık risk profilinin, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili mortaliteye ve tüm nedenlere bağlı mortaliteye nasıl yansıdığı belirsizliğini korumaktadır. Bir meta-analizde, PKOS ile kardiyovasküler hastalık ilişkili mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (6). PKOS tanımındaki farklılıklar ve mevcut çalışmalarda küçük örneklem boyutları nedeniyle çelişkili kanıtlar vardır (88). Hem kardiyovasküler hastalık ile ilişkili mortaliteyi hem de tüm nedenlere bağlı mortaliteyi belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

D. Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi

PKOS'lu kadınlar, kardiyovasküler hastalık ve potansiyel olarak kardiyovasküler ölüm açısından artmış risk altında değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, premenopozal kadınlarda genel kardiyovasküler hastalık riski düşüktür (89). PKOS'lu ergenler ve kadınlar aile öyküsünde erken yaşta kardiyovasküler hastalık, sigara içme, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi ve obezite (özellikle artmış abdominal yağlanma) açısından taranmalıdır ve kardiyovasküler hastalık risk durumu Tablo 2.5.'e göre belirlenmelidir (90).

Tablo 2.5. Polikistik over sendromu olan kadınlarda kardiyovasküler risk sınıflandırması.

<p>Aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birine sahipse “risk altında”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obezite (özellikle artmış abdominal yağlanma) - Sigara içme - Hipertansiyon - Dislipidemi (artmış LDL kolesterol ve/veya HDL dışı kolesterol) - Subklinik vasküler hastalık - Bozulmuş glukoz toleransı - Aile öyküsünde erken yaşta kardiyovasküler hastalık (erkek akrabada ≤ 55 yaş; kadın akrabada ≤ 65 yaş)
<p>Aşağıdakilere sahipse “yüksek risk altında”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metabolik sendrom - Tip 2 diyabet - Belirgin vasküler veya böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar - Obstrüktif uyku apnesi

HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Güncel kılavuzlara göre PKOS'lu ergenlerin ve kadınların bel çevresi, VKİ ve kan basıncı ölçülmelidir ve PKOS tanısı konduğunda yaş ve VKİ'den bağımsız olarak açlık lipid profili (total kolesterol, LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliseritler) testi yapılmalıdır. Takipte ölçüm sıklığı hiperlipidemi varlığı ve ek risk faktörleri veya genel kardiyovasküler risk temelinde belirlenmelidir. Bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet açısından, VKİ'den bağımsız olarak tüm ergenlerin ve kadınların tanı anında 75 g oral glukoz tolerans testi ile taranması önerilmektedir, uygulanamazsa açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c ölçümü önerilmektedir. Sonuç normale tarama sıklığı 1-3 yılda bir veya hastanın kilo durumu ve diyabet semptomları göz önüne alınarak planlanmalıdır (11, 89, 90).

2.1.9. Tedavi

Günümüzde Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından ergenlerde PKOS tedavisi için onaylanmış herhangi bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır; ancak bazı farmakolojik müdahaleler PKOS semptomlarını yönetmek için kullanılmaktadır (3).

A. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması, genellikle kilolu veya obez ergenlerde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (11). Kilolu PKOS'lu ergenlerde yapılan çalışmalar kilo kaybı ve yoğunlaştırılmış egzersiz kombinasyonunun testosteron seviyelerini ve serbest androjen indeksini (FAI) azalttığını, SHBG konsantrasyonlarını artırdığını ve yan etki olmaksızın, ilaç tedavisine benzer şekilde adet düzenini normale döndürdüğünü göstermiştir (91-93). Yaşam tarzı müdahalesi sonrasında hipertansiyon, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile CIMT gibi aterosklerozun erken belirteçleri de iyileşme göstermiştir (11). Normal kilolu kızlarda, fiziksel aktivitenin artırılması, metabolik sendromun gelişimini azaltmada etkilidir. Ancak, bu ergenlerde yalnızca kilo kaybının faydalarını destekleyen randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Aşırı obez ergenler ise, yaşam tarzı müdahalesine zayıf yanıt vermektedir (3).

B. Lokal Tedaviler/ Kozmetik

Hirsutizm için kozmetik epilasyon yöntemleri arasında ağartma, kimyasal epilasyon, cımbızla alma, ağda, tıraş, elektroliz ve lazer epilasyon bulunur. Bunlardan sadece lazer epilasyon kısmi de olsa kalıcı etkilidir. PKOS'ta lokalize hirsutizmin birinci basamak tedavisi olarak fotoepilasyon önerilmektedir, diyot ve aleksandrite lazerler tercih edilmektedir (41). Topikal eflornitin, yüzünde hirsutizm olup lazere dirençli vakalarda fotoepilasyona yardımcı olarak önerilmektedir. Mevcut verilere dayanarak topikal finasterid kullanımı önerilmemektedir (3).

C. Metformin Kullanımı

Metformin, ergenlik döneminde PKOS için çift kör, randomize kontrollü çalışmalarda tek ilaç olarak değerlendirilen tek insülin duyarlılaştırıcı ilaçtır; PKOS için lisanslı olmamasına rağmen metformin kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır (3).

PKOS'ta yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte veya değişiklik olmadan metformin kullanımına ilişkin yapılan bir meta-analiz, VKİ ve menstrual sikluslar üzerinde olumlu etkiler göstermiştir (94). Çoğunlukla fazla kilolu veya obez olan PKOS'lu ergenlerde metforminin kısa vadeli faydalı etkileri gösterilmiştir (92). Genel olarak metformin, gastrointestinal rahatsızlıkla ilişkilendirilmiştir, ancak ciddi hiçbir yan etki bildirilmemiştir.

Metformin ile oral kontraseptiflerin (OKS) karşılaştırıldığı bir meta-analizde, metformin ve OKS'nin hirsutizm, trigliserid ve HDL kolesterol üzerinde benzer faydalara sahip olduğu bildirilmiştir. Metformin, VKİ üzerinde daha etkiliyken, OKS kullanımı adet düzeni ve akne ile iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (95).

D. Anti-Androjenler

PKOS tedavisinde spironolakton, flutamid ve üçüncü nesil progestin olan siproteron asetat gibi androjen reseptör blokerleri ve testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engelleyen finasterid gibi 5-alfa redüktaz inhibitörleri kullanılmaktadır. PKOS'lu ergenlerde, çeşitli anti-androjenlerin karşılaştırıldığı çalışmalar veya randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir (3).

Spironolakton, bulunabilirliği ve güvenlik profili nedeniyle en yaygın kullanılan anti-androjenlerdir. Başlangıç dozu günde 25 mg'dır ve kademeli olarak günde 200 mg'a kadar çıkarılabilir. Başlangıçta, geçici adet düzensizliği veya lekelenme, meme hassasiyeti ve bazen yorgunluk veya ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilmektedir. Flutamid yüksek dozlarda (>250 mg/gün) potansiyel hepatotoksikite endişesi nedeniyle az kullanılır (41). Spironolaktonun etkinliğini flutamid ile karşılaştıran veriler sınırlıdır. Anti-androjenler, hirsutizmi plaseboya göre daha etkili azaltmaktadır ve menstrual siklusları ve endokrin-metabolik değişkenleri metformin monoterapisinden daha iyi düzeltmektedir. Anti-androjenlerin etkinliği; OKS, metformin veya diğer anti-androjenlerle kombine kullanıldığında artar. Cinsel aktif ergenlerde, anti-androjenler etkin doğum kontrol önlemleri alındığında kullanılmalıdır (44). Altı ay OKS tedavisine yetersiz yanıt alındığında, yan etkiler izlenerek tedaviye anti-androjen eklenmesi önerilmektedir (41).

E. Oral Kontraseptifler

Bir östrojen komponenti (sıklıkla etinil estradiol) ve bir progestin komponenti içeren kombine OKS'ler, PKOS'lu ergenlerde birden fazla soruna etki etmektedir. Östrojen bileşenine bağlı olarak SHBG'de artış ve LH salınımında azalma, FAI'de azalmaya yol açar. Progestin bileşeni, endometriyal proliferasyonun supresyonunu ve düzenli çekilme kanaması oluşmasını sağlar. Bu nedenle, OKS ile akne ve hirsutizmde iyileşme görülür ve menstrual sikluslar düzene girer.

Ergenlerde farklı OKS formüllerinin etkinliğini veya metabolik etkisini karşılaştıran çok az randomize kontrollü çalışma vardır. Etinil estradiol ile kombinasyon halinde progestin olarak desogestrel ve siproteron asetatı karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmada, hirsutizmde benzer şekilde iyileşme olurken, her iki formülasyon da total ve LDL kolesterolü artırmıştır (96). Ek olarak, her iki preparatla da İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesinin (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) kötüleştiğine ve açlık glukozunun arttığına dair kanıtlar gösterilmiştir (97). PKOS'lu ergenlerde 24 aydan uzun tedavi süreleri değerlendirilmemiştir, ancak kombine OKS'ler kontrasepsiyon için çok daha uzun sürelerde kullanılmaktadır (98).

Ergenlerde PKOS için belirli bir OKS formülü üzerine randomize kontrollü çalışma mevcut değildir ve bu nedenle ergenlerde öncelikle önerilen bir formül bulunmamaktadır (3).

F. Kombinasyon Tedavileri

Ergenlerde PKOS için geliştirilen kombinasyon tedavileri, birden fazla semptomda iyileşmeyi ve yüksek fayda ve düşük risk profili sağlayan sinerjik etkiler elde etmeyi amaçlamaktadır. Yaşam tarzı değişikliği, özellikle kilolu veya obez ise PKOS'lu ergen kızların çoğunda temel tedavi olarak uygulanır. PKOS'lu ergenlerin çoğunda, OKS eklenmesi, dolaşımdaki androjenlerin normal aralığa inmesi ve adetlerin düzene girmesi ile PKOS semptomlarının azalmasına neden olmaktadır. İnsülin duyarlılığı artırıcı ve anti-androjenik ilaçların kombinasyonlarıyla PKOS semptomlarında daha yavaş bir azalma elde edilebilir. Günümüzde en umut verici düşük doz ilaç kombinasyonu, metformin (850 mg/gün), spironolakton (50 mg/gün) ve pioglitazon (7,5 mg/gün) kombinasyonudur (99). Bu üçlü kombinasyon, yalnızca metformin ve bir anti-androjen kombinasyonuna göre kardiyovasküler riski ve vücut kompozisyonunu daha fazla normalleştiriyor gibi görünmekte ve OKS kullanımına kıyasla dolaşımdaki androjenler ve ovulasyon oranlarında daha olumlu bir etki sağlamaktadır [239].

2.2. Oksidatif Stres

İnsan yaşamı oksijen ve aerobik süreçlerle sürdürülür. Reaktif oksijen türleri de, insan metabolizmasının zararlı yan ürünleridir. Süperoksit anyon radikalleri (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($-OH$) gibi çeşitli moleküllerden oluşan reaktif oksijen türleri, protein sentezi ve mitokondriyal metabolizma gibi metabolik süreçler sırasında hücreler tarafından normalde üretilir. Reaktif oksijen türlerinin oksidatif etkileri, hücrelerin antioksidan kapasitesi tarafından nötralize edilir ve bu oksidan stresle mücadele, homeostazi sağlar (8). Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri ile antioksidan maddeler arasındaki normal homeostatik dengenin kaybıdır. Oksidatif stres, membran lipid peroksidasyonuna ve membran hasarına neden olarak hücreler için toksik etki gösterir (100).

2.2.1. Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazı

Karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril (-SH) grubunu içeren organik bileşiklere tiyol adı verilir. Tiyoller, -SH grupları nedeniyle oksidasyona karşı yüksek hassasiyete sahip önemli antioksidanlardır ve reaktif oksijen türlerinin enzimatik olmayan eliminasyonunda rol oynarlar (100). Tiyoller, oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfid bağları oluşturabilir. Disülfidler (-S-S-), iki tiyol grubu arasında oluşan en önemli dinamik, redoks duyarlı kovalent bağ sınıfıdır. Dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), proteinlerde tiyol oksidasyonunun geri dönüşümünü ifade eder ve tiyol ve disülfid seviyelerini gösterir. Oluşan disülfid bağları yine tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece dinamik TDH korunur (101). Dinamik TDH antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, bazı transkripsiyon faktörlerinin işlevi ve bazı hücrel sinyal mekanizmalarında anahtar rol oynar (100).

2.2.2. Tiyol ve Disülfid Ölçümü

Günümüze kadar tiyol, disülfid, kükürt içeren amino asitler, indirgenmiş glutatyon ve oksitlenmiş glutatyon seviyeleri çeşitli yöntemlerle analiz edilmiştir.

Ellman (102) ve Hu (103), tiyol seviyelerini ölçmek için Ellman reaktifi olarak bilinen bir kromojen kullanan bir teknik geliştirmişlerdir. Yakın zamanda, Erel ve Neselioğlu (101) Ellman'ın yöntemini modifiye etmiştir. Bu yeni yöntemde, kanda hem tiyol hem de disülfid seviyelerinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Native tiyol ve total tiyol ölçümleri yapıldıktan sonra dinamik TDH'yi değerlendirmek için disülfid seviyeleri, disülfidin native tiyole oranı, disülfidin toplam tiyole oranı ve native tiyolün toplam tiyole oranı hesaplanmaktadır. Disülfid artışı ve disülfid lehine artan oranlar oksidatif stresi göstermektedir. Tiyol artışı ve tiyol lehine artan oranlar ise TDH'nin antioksidan yöne kaydığını göstermektedir. Kolorimetrik yöntemlere ek olarak, florometrik yöntemler, biyoluminesans analiz ve kromatografik yöntemler gibi çeşitli ölçüm yöntemleri de mevcuttur (8).

2.2.3. Kronik Hastalıklarda Oksidatif Stres

Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, tip 1 ve 2 diyabet, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, şizofreni, akut pulmoner emboli, çocukluk çağı astımı, çölyak, akut pankreatit, inflamatuvar barsak hastalığı, ailevi akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, romatoid artrit ve kanser dahil olmak üzere pek çok hastalığın patogenezinde bozulmuş TDH'nin rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. PKOS başta olmak üzere obstetrik ve jinekolojik hastalıklarda da TDH'nin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle dinamik TDH durumunun belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (8, 101).

2.2.4. İskemi Modifiye Albümin

İskemi modifiye albümin (İMA), albüminin iskemiye bağlı olarak yapısal değişikliğe uğramış formudur. İskemi ve oksidatif stres albüminin N-terminal bölgesinin kobalt, bakır ve nikel için bağlanma kapasitesini azaltarak İMA'yı oluşturur. İMA'nın özellikle vasküler iskemiyle direk ilişkili hastalıklarda belirgin olarak artış gösterdiği bildirilmektedir (104). Yüksek İMA konsantrasyonları, obez çocuklarda kardiyovasküler riski tahmin etmek ve diyabetli hastalarda subklinik vasküler hastalığı değerlendirmek için kullanılmıştır (100).

2.2.5. Polikistik Over Sendromu ve Oksidatif Stres

PKOS'ta görülen anovulasyondan veya oosit değişikliklerinden, oksidatif stres ve düşük düzeyde inflamasyon da dahil olmak üzere birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Fenkci ve ark. (105) PKOS'lu kadınlarda antioksidan kapasitenin azaldığını ve oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir. Total antioksidan kapasitenin açlık insülin, HOMA-IR ve C-reaktif protein ile negatif korele olduğunu; artmış oksidatif stresin PKOS'lu kadınlarda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bir meta-analizde PKOS'ta oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu artışların çok yüksek olmadığı; PKOS için farklı tanı kriterlerinin kullanılması, farklı etnik köken ve ırktan hastaların dahil edilmesi, farklı test yöntemleri ile farklı örneklerin kullanılması gibi nedenlerle dahil edilen

çalışmaların heterojen olduğu vurgulanmıştır (106). Genç erişkinlerin (yaş ortalaması 24 yıl) dahil edildiği bir çalışmada ise CIMT ve oksidatif stres belirteçleri açısından, PKOS ve kontrol grupları arasında fark olmadığı gösterilmiş, bu sonuç hastaların genç, non-obeze ve yeni tanı almış hastalar olmasına bağlanmıştır (107). Literatürde çok sayıda, farklı sonuçları olan çalışmalar bulunmaktadır. Bu farklılık çalışmaların heterojen olmasından kaynaklanabileceği gibi, doku düzeyinde etkili olan oksidatif stresin dolaşımında iyi ifade edilmemesi veya gösterilememesi nedeniyle olabilir. Bu nedenle günümüzdeki bilgiler ışığında oksidatif stresin rutin olarak ölçülmesi ve antioksidan tedavi verilmesi önerilmemektedir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma 19.01.2021 tarihli GO 21/67 proje numarası, 2021/02-47 karar numarası ile "Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından onaylanmıştır.

Araştırmaya Eylül 2021-Mart 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'na başvuran 12-18 yaş arasındaki ergenlerden, en az 2 yıl önce menarş olan, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaları için kendilerinden ve ailelerinden onam alınan 4 grup dahil edilmiştir:

1. Grup: Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı almış olan obez/kilolu ergenler
2. Grup: PKOS tanısı almış ve normal kilolu ergenler
3. Grup: Eksojen obezitesi olan veya kilolu ergenler
4. Grup: Normal kiloda olan sağlıklı ergenler

Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama ölçütleri Tablo 3.1.'de, katılımcıların belirlenme akış şeması Şekil 3.1.'de verilmiştir.

PKOS tanısı 2015 Pediatrik Endokrin Derneği'nin kriterlerine göre konulmuştur (1). Bu kriterler;

1. Oligo/anovulasyon olması: Menarş sonrası 2 yıl veya daha uzun süre, menstrual siklusların 20 günden kısa veya 45 günden uzun sürmesi olarak tanımlanmıştır.

2. Hiperandrojenizm olması: Orta-şiddetli hirsutizm veya topikal tedaviye yanıtızsız persistan akne varlığı klinik hiperandrojenizm, total testosteronun 55 ng/dL üzerinde olması biyokimyasal hiperandrojenizm olarak tanımlanmıştır. Hafif hirsutizm varlığında, eşlik eden adet düzensizliği varsa klinik hiperandrojenizm kabul edilmiştir.

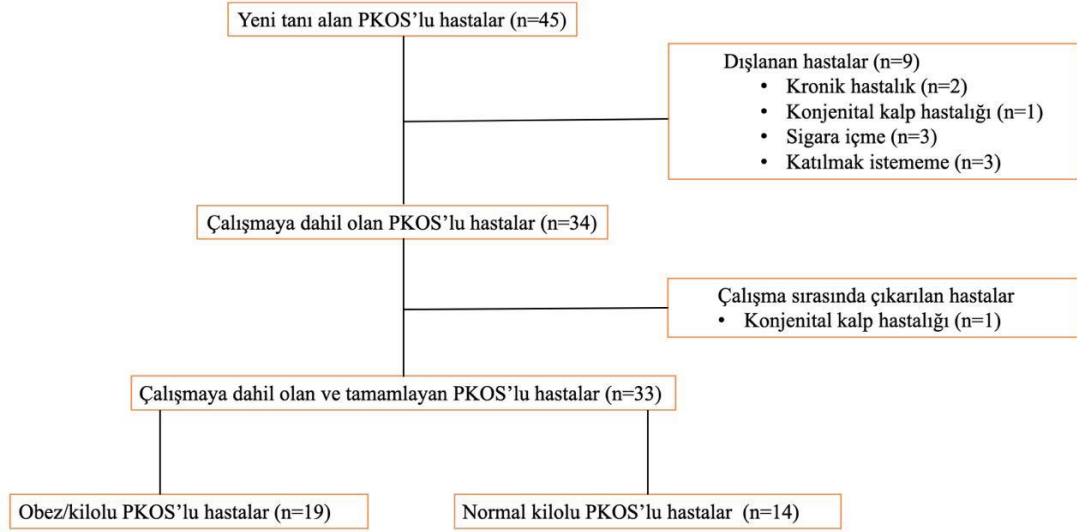
3. Oligo/anovulasyon ve hiperandrojenizme neden olabilecek diğer durumların dışlanmasıdır. Bu hastalıklar tiroid fonksiyon bozuklukları, hiperprolaktinemi, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümör gibi hiperandrojenizm ve

ovulatuvar disfonksiyon (oligo/anovulasyon) yapabilen nedenlerdir. Polikistik over morfolojisi, ergenlerde fizyolojik kabul edildiği için PKOS tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan çıkarma kriterleri.

Dahil Etme Kriterleri	
1. Grup: Obez/kilolu PKOS grubu	PKOS tanısı almış olmak
	VKİ \geq 85 persentil olması
2. Grup: Normal kilolu PKOS grubu	PKOS tanısı almış olmak
	VKİ $>$ 5 persentil, $<$ 85 persentil olması
3. Grup: Obez/kilolu kontrol grubu	VKİ \geq 85 persentil olması
	Düzenli adet görmek
	Hirsutizm olmaması
4. Grup: Normal kilolu kontrol grubu	VKİ $>$ 5 persentil, $<$ 85 persentil olması
	Düzenli adet görmek
	Hirsutizm olmaması
Dışlama Kriterleri	
4 grup için	Aile ya da ergenin çalışmaya katılmak istememesi
	Gebelik varlığı
	Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, sigara kullanımı öyküsü
	Kronik hastalık varlığı
	Tiroid fonksiyonlarında bozukluk, Cushing sendromu, androjen sekrete eden tümör, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi varlığı
	Oral kontraseptif kullanımı
	Yapısal kalp hastalığı, ritim bozukluğu olması

PKOS: Polikistik over sendromu; VKİ: Vücut kitle indeksi



PKOS: Polikistik Over Sendromu

Şekil 3.1. Hastaların çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama kriterlerine göre belirlenme akış şeması.

3.2. Yöntem

Tüm katılımcılardan, hasta mahremiyetine dikkat edilerek ayrıntılı tıbbi ve psikososyal öykü alınmış ve sistemik fizik muayeneleri yapılmıştır. Tıbbi öykü kapsamında menstrual öykü alınmış, hastaların menarş yaşı, menstrual siklus süresi ve adet kanama süresi öğrenilmiştir. Her katılımcının vücut ağırlığı ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır. Bel ve kalça çevresi ölçülmüştür. Kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Pubertal muayeneleri yapılmış, hirsutizm skorları hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan tüm ergenlerden tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, total kolesterol, açlık glukoz, hemoglobin A1c, açlık insülin, folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), estradiol (E₂), prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), 17-hidroksiprogesteron tetkikleri çalışılmak üzere kan alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm ergenlerden oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla native tiyol, total tiyol, disülfid ve iskemi modifiye albumin (İMA) ölçümü için kan alınmıştır.

Tüm katılımcıların ekokardiyografi (EKO) değerlendirmesi yapılmış, kalp hızı değişkenlikleri 24 saat ritim Holter tetkiki ile değerlendirilmiştir.

Değerlendirme sonrasında herhangi bir kardiyak problem saptanan hastalara gerekli müdahale ve tedavi Çocuk Kardiyoloji bölümü tarafından yapılmıştır. PKOS tanısı alan tüm hastalar, PKOS tedavisi ve izlemi açısından Ergen Sağlığı Bölümü tarafından takibe alınmıştır.

3.3. Ölçümler

3.3.1. Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene

Her katılımcının vücut ağırlığı elektronik tartı (Scale-Seca 220) kullanılarak, boy ölçümü ise Harpenden stadiometresi kullanılarak ölçülmüştür. VKİ (kg/m^2) vücut ağırlığı (kg), boyun karesine (m^2) bölünerek hesaplanmıştır. VKİ değerinin kaçınıcı percentilde olduğu Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) yaş ve cinsiyete göre VKİ eğrileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal vücut ağırlığı VKİ 5. ve 85. percentiller arasında, fazla kilo 85. percentil ve üzerinde ancak 95. percentil altında, obezite ise 95. percentil ve üzerinde kabul edilmiştir (108).

Bel çevresi, 10. kosta alt sınırı ile iliak kemiğin en üst kısmının ortasından, göbek deliğinden geçecek şekilde ölçülmüştür. Kalça çevresi, kalçanın en geniş yerinden ölçülmüştür. Bel/kalça oranı hesaplanmıştır.

Tüm katılımcıların kan basıncı hastanın sırtı desteklenmiş, ayakları yere basar pozisyonda otururken ölçülmüştür. Ölçümler esnasında ölçüm yapılan kol kalp hizasında sabit, diğer kol bacak üstünde serbest bir pozisyonda tutulmuştur.

Pubertal muayene yapılarak meme gelişimi ve pubik kıllanma Marshall-Tanner yöntemine göre evrelendirilmiştir. Modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlama sistemi kullanılarak, vücudun 9 bölgesindeki kıllanma miktarı 0-4 arasında skorlanmıştır. Toplam modifiye FG skoru 8 ve üzerindeyse hirsutizm olarak değerlendirilmiştir (41, 44).

3.3.2. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi

Ergenlerden gönderilecek laboratuvar tetkikleri için Ergen Sağlığı Bilim Dalı'ndaki kan alma odasında deneyimli bir hemşire tarafından kan örneği alınmıştır. Hacettepe Üniversitesi laboratuvarlarında çalışılacak örnekler en geç iki saat içerisinde çalışılacak şekilde laboratuvara ulaştırılmıştır.

Kan örnekleri foliküler fazın başında (siklusun ilk 7 günü içinde) veya 3 aydır adet görmüyorsa herhangi bir zamanda sabah saat 09.00'da 12 saat açlık sonrası alınmıştır.

Tam kan sayımı, EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örneğinden flow sitometri metodu ile çalışılmıştır. Hastalardan sarı kapaklı biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 4000 g'de 4 dakika santrifüj edilmiş ve elde edilen plazmada, spektrofotometre metodu ile BUN, kreatinin, ALT, AST, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol, açlık glukoz çalışılmıştır. Hemogloblin A1c EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örneğinden yüksek performanslı sıvı kromatografi (High performance liquid chromatography) yöntemi ile çalışılmıştır. İnsülin, FSH, LH, E₂, prolaktin, TSH ve sT4 iki basamaklı kemiluminesans mikropartikül immunoassay metodu ile; total testosteron, DHEAS kemiluminesans immunoassay metodu ile; SHBG ve 17-hidroksiprojesteron radyoimmunoassay metodu ile çalışılmıştır.

İnsülin direncini değerlendirmek için hastalarda İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesi (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) ve trigliserid-glukoz (TyG) indeksi kullanılmıştır. HOMA-IR, açlık insülin ($\mu\text{U}/\text{mL}$) ile açlık glukoz (mg/dL) değerinin çarpımı, 405'e bölünerek bulunmuştur. HOMA-IR eşik değeri Türkiye'de yapılmış çalışmaya dayanarak %77,1 sensitivite ve %71,4 spesifite ile kız ergenler için 3,82 olarak kabul edilmiştir (109). TyG indeksi şu formül ile hesaplanmıştır: $\log [\text{açlık trigliserid (mg/dL)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dL)} / 2]$ (110). TyG indeks için eşik değer 8,45 olarak kabul edilmiştir (111).

Biyokimyasal hiperandrojenizmi değerlendirmek için total testosteron düzeyi ve Serbest Androjen İndeksi (FAI) kullanılmıştır. Total testosteron 55 ng/dL üzerindeyse veya FAI 3,5 üzerindeyse hiperandrojenizm olarak kabul edilmiştir. FAI, total testosteronu (nmol/L) seks hormon bağlayıcı globuline (nmol/L) bölüp 100 ile çarparak hesaplanmıştır (51, 99).

3.3.3. Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi

Oksidatif stresi değerlendirmek için katılımcılardan 5 ml açlık kan örneği sarı kapaklı biyokimya tüplerine alınmıştır. En geç yarım saat içinde 1600 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları eppendorfa ayrılmıştır ve örnekler çalışılacağı zamana kadar derin dondurucuda -80°C 'de saklanmıştır. Tüm örneklerin alınması tamamlandığında, dondurulmuş serum örnekleri biyolojik materyal soğuk zincir transport kurallarına uyularak Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na taşınmıştır.

Tiyol-disülfid homeostazı testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından tanımlanan otomatik spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Disülfid bağları önce sodyum borohidrid ile serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgenmiştir. Kullanılmayan redüktan sodyum borohidrid, DTNB'nin (5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit)) indirgenmesini önlemek için formaldehit ile tüketilmiş ve uzaklaştırılmıştır. İndirgenmiş ve native tiyol grupları dahil olmak üzere tüm tiyol grupları DTNB ile reaksiyondan sonra belirlenmiştir. Total tiyol ve native tiyol arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid miktarını vermektedir. Total ve native tiyollerin belirlenmesinden sonra disülfid miktarı, disülfid/native tiyol yüzdesi oranları, disülfid/total tiyol yüzdesi oranları ve native tiyol/total tiyol yüzdesi oranları hesaplanmıştır (101).

İMA varlığını tespit etmek için Albümin Kobalt Bağlama Testi kullanılmıştır. Bu test, hastanın serumuna 50 ml %0,1 kobalt (II) klorür ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstrasse 2, Steinheim, Almanya) eklenerek gerçekleştirilmiştir. Karıştırdıktan sonra albümin kobalt bağlanmasına izin vermek için 10 dakika inkübasyondan sonra 50 ml 1,5 mg/mL ditiotreitol eklenmiştir. Karıştırdıktan sonra 2 dakika inkübasyondan sonra bağlanma kapasitesini azaltmak için 1 ml %0,9 sodyum klorür çözeltisi eklenmiştir. Boş çözelti de ditiotreitol yerine distile su kullanılarak benzer şekilde hazırlanmıştır. Numunelerin absorbansı spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar absorbans birimleri (ABSU) olarak ifade edilmiştir (112).

3.3.4. Kardiyak Değerlendirme

Tüm katılımcılar Çocuk Kardiyoloji bölümünde, kardiyak morbiditeler açısından değerlendirilmiştir. Katılımcılar Ergen Sağlığı polikliniğinde muayene

oldukları aynı gün içinde, Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde, Çocuk Kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. PKOS hastalarının ve kontrol grubundaki ergenlerin sol ventrikül fonksiyonları konvansiyonel EKO, doku Doppler EKO ve strain EKO yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Uygun ritim Holter cihazı varsa aynı gün, eğer uygun cihaz yoksa yakın tarihe randevu verilerek katılımcılara Çocuk Kardiyoloji poliklinik hemşiresi tarafından ritim holter cihazı takılmış, 24 saat sonra poliklinikte çıkarılmıştır. Kayıtlar daha sonra aynı Çocuk Kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

A. Ekokardiyografi

Hasta ve kontrol grubunun tümünden tek uygulayıcı tarafından Philips Epiq EKO cihazı (Philips, Andover, MA, USA) ve 5S-1 MHz prob kullanılarak elektrokardiyografik monitörizasyon eşliğinde ekokardiyografik kayıtlar alınmıştır. Yapılan ölçümler hastanın kilo, boy ve yaşına göre z skoru ile değerlendirilmiştir.

Konvansiyonel EKO analizleri için iki boyutlu, M-mode ve Doppler akım ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerileri doğrultusunda yapılmıştır (113). M-mode ölçümler parasternal uzun eksen pozisyonunda yapılmıştır. M-mode EKO ile KF (kısalma fraksiyonu) $[(\text{diyastol sonu \u00e7ap} - \text{sistol sonu \u00e7ap})/(\text{diyastol sonu \u00e7ap}) \times 100]$ ve EF (ejeksiyon fraksiyonu) $[(\text{diyastol sonu vol\u00fcm\u00fc} - \text{sistol sonu vol\u00fcm\u00fc})/(\text{diyastol sonu vol\u00fcm\u00fc}) \times 100]$ hesaplanmıştır. Sol ventrik\u00fcl duvar \u00e7apları (İVŞÇd (interventrik\u00fcler septum diyastolik \u00e7apı), İVŞÇs (interventrik\u00fcler septum sistolik \u00e7apı), LVPDÇd (sol ventrik\u00fcl diyastolik arka duvar \u00e7apı), LVPDÇs (sol ventrik\u00fcl sistolik arka duvar \u00e7apı)), sol ventrik\u00fcl boşlukları (LVDSÇ (sol ventrik\u00fcl diyastol sonu \u00e7ap), LVSSÇ (sol ventrik\u00fcl sistol sonu \u00e7ap)) ile MAPSE (mitral an\u00fcler sistolik “excursion”) ve TAPSE (trik\u00fcspit an\u00fcler sistolik “excursion”) ölç\u00fcm\u00fcleri yapılmıştır. Sol ventrik\u00fcl k\u00fctlesi hesaplanmıştır. Apikal d\u00f6rt boşluk görünt\u00fcd\u00e9 örnek vol\u00fcm mitral kapak u\u00e7larına ve akıma paralel olarak yerleştirilmiştir. Mitral akım trasesi elde edilerek pik E (erken diyastolde pik transmitral akım velositesi), pik A (ge\u00e7 diyastolde pik transmitral akım velositesi) ve E/A oranı elde edilmiştir. Uzun eksen görünt\u00fcd\u00e9 ve apikal d\u00f6rt boşluk görünt\u00fcd\u00e9den LA (sol atriyum) sistol \u00e7apı, aort k\u00f6k\u00fc ölç\u00fcm\u00fc ve LA/Ao (LA/Aort) oranı ölç\u00fclm\u00fcşt\u00fcr.

Doku Doppler EKO ile en iyi örneğin gözleendiği ve en yüksek amplitüdde sinyallerin alındığı kayıtlar değerlendirilmeye alınmıştır. Cihaz üzerinde bulunan doku Doppler görüntü özelliği aktive edilerek apikal 4 boşluk renkli doku Doppler görüntüleri alınmıştır. Apikal dört boşluk görüntüde doku Doppler kursörü mitral kapak septal anulus üzerine yerleştirilerek sistolik ve diyastolik dalgalar görüntülenmiştir (114, 115). Kardiyak siklus boyunca ventrikül sistolü sırasında oluşan pozitif S', erken diyastolik dolum sırasında oluşan negatif E' ve geç diyastolde sol atriyumun kasılması ile oluşan negatif A' dalgalarının pik velositeleri ölçülmüştür. Bu dalgalar yardımıyla İVRZ (İzovolemik relaksasyon zamanı; S' dalgasının bittiği noktadan E' dalgasının başladığı noktaya kadar geçen süre), İVKZ (İzovolemik kontraksiyon zamanı; A' dalgasının bittiği noktadan S' dalgasının başladığı noktaya kadar geçen süre) ve EZ (ejeksiyon zamanı) ölçülmüştür. Bu zaman intervalleri kullanılarak MPİ (Miyokard Performans İndeksi: İVKZ+İVRZ/EZ) hesaplanmıştır (116). Mitral akım erken diyastolik hızının (E), mitral septal anulustan doku Doppler EKO ile elde edilen erken diyastolik hıza oranı (E/E') tüm hastalarda hesaplanmıştır.

Strain EKO değerlendirmesi için hastaların apikal iki boşluk (A2), üç boşluk (A3) ve dört boşluk (A4) EKO görüntüleri daha sonra analiz edilmek üzere, ortalama 3-4 atım dijital ortamda "cine-loop" formatında kaydedilmiştir. Sonrasında sol ventrikül global peak longitudinal strain (LV GPLS) sonuçları çalışılarak kaydedilmiştir.

B. Ritim Holter

Holter ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda Spacelabs 24 saatlik EKG holter değerlendirme sistemi kullanılarak yapılmıştır. Holter kayıtları ritim bozukluğu ve kalp hızı değişkenliği açısından değerlendirilmiştir.

Kalp hızındaki siklik, atımdan atıma değişkenliğin istatistiksel bir ölçüsü olan kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sistemi aktivitesiyle korelasyon gösterir ve hem kardiyak hem de kardiyak olmayan birçok bozuklukta risk değerlendirmesinde kullanılır. Kardiyovasküler hastalık riski daha düşük değişkenlikle pozitif korelasyon gösterirken, yüksek değişkenlik iyi bir kardiyak adaptasyonun göstergesidir. Kalp hızı değişkenliği, zaman ve frekans bağımlı ölçütlerle değerlendirilebilir.

Zaman bağımlı ölçümler, ardışık kalp atışları arasındaki süre olan atımlar arası aralık ölçümlerindeki değişkenlik miktarını nicel olarak değerlendirir.

Çalışmamızda zaman bağımlı ölçümlerden SDNN (ms), SDNN indeksi, RMSSD ve Triangular indeks 24 saatlik ritim Holter kayıtları üzerinde değerlendirilmiştir. NN aralığı, Holter kaydı boyunca iki komşu R dalgası arasındaki süreyi ifade eder. SDNN, en yaygın kullanılan zaman bağımlı ölçümdür ve 24 saatlik bir kayıt boyunca tüm NN (RR) aralıklarının standart sapması olarak adlandırılır. SDNN-ms, NN aralıklarının milisaniye cinsinden standart sapmasıdır. SDNN indeksi ise 24 saatlik kaydın her 5 dakikalık segmenti için tüm NN aralıklarının standart sapmalarının ortalamasıdır. RMSSD, kalp atış hızındaki kısa vadeli ve hızlı değişiklikleri yansıtan bir ölçüttür ve ardışık NN aralıkları arasındaki farkların karekök ortalamasıdır. Triangular indeks ise, NN aralıklarının toplam sayısının NN histogramının yüksekliğine bölünmesi ile elde edilir (117).

3.4. Proje Desteği

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 13 Ağustos 2021 tarihinde kabul edilen hızlı destek projesi (Proje ID:19437) ile desteklenmiştir. Bu proje kapsamında kontrol hastalarının laboratuvar tetkikleri ve kardiyak değerlendirmeleri yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı ve % ile tanımlanırken, sürekli değişkenler (yaş vb.) aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılarak tanımlanmıştır.

Sürekli değişkenler PKOS ve Kontrol gruplarında parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Student's t testi, sağlanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler 4 grupta (obez/kilolu PKOS, normal kilolu PKOS, obez/kilolu kontrol, normal kilolu kontrol) parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Tek Yönlü Varyans Analizi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Parametrik test varsayımlarından en önemlisi normal dağılıma uygunluk olup verilerin gruplarda normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. En az bir grupta verilerin normal dağılıma

uygunluğu sağlanmıyorsa parametrik olmayan test tercih edilmiştir. VKİ ve puberte kategorilerinin PKOS ve kontrol gruplarında farklılığı Ki-Kare testi ile test edilmiştir.

Değişkenler üzerine grubun (PKOS-kontrol) ve VKİ'nin etkisini incelemek amacıyla İki Yönlü Bağımsız ANOVA testi uygulanmıştır. Grubun ana etkisi, VKİ'nin ana etkisi ve etkileşim etkisi olmak üzere 3 hipotez test edilmiştir. Bu iki faktörün (Grup, VKİ) etkisi kısmi Eta Kare (η^2) değerleri ile de verilmiştir. Eta kare değeri, 0 ile 1 arasında değişen bir sayıdır. 0'a yakın olan değerler, etki büyüklüğünün düşük olduğunu gösterirken, 1'e yakın olan değerler ise etki büyüklüğünün yüksek olduğunu gösterir. Kısmi η^2 'ler şu şekilde yorumlanabilir: $\eta^2 < 0.01$: önemsiz, $0.01 \leq \eta^2 < 0.06$: düşük, $0.06 \leq \eta^2 < 0.14$: orta, $\eta^2 \geq 0.14$: güçlü.

Verilerin analizi SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapılmış olup $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı düzey olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 76 ergen dahil edildi, bunların 33 tanesi polikistik over sendromu (PKOS) grubunda, 43 tanesi kontrol grubundaydı. PKOS grubundakilerin 19 tanesi (%57,6) kilolu/obez, 14 tanesi (%42,4) normal kilolu; kontrol grubundakilerin 20 tanesi (%46,5) kilolu/obez, 23 tanesi (%53,5) normal kilolu idi.

4.1. Antropometrik ve Menstrual Veriler

Yaş, antropometrik ölçüm, fizik muayene ve menstrual bilgilerin PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması Tablo 4.1.'de verilmiştir. PKOS grubundakilerin boylarının ortalaması (163,8±6,4 cm) kontrol grubundakilerden (160,9±5,2 cm) yaklaşık olarak 3 cm daha uzun olmasına rağmen vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksi (VKİ) ve VKİ persentil değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi (sırasıyla $p<0,05$, $p=0,112$, $p=0,297$, $p=0,504$). İki grupta bel ve kalça çevreleri farklı değildi (sırasıyla $p=0,055$, $p=0,352$), ancak bel/kalça oranı PKOS grubunda daha yüksekti ($p<0,01$).

Obez/kilolu ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları şeklinde alt grupların kıyaslaması Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Değişkenler üzerine grubun (PKOS ve kontrol) ve VKİ'nin (normal kilolu, kilolu ve obez şeklinde 3 grup) etkisini incelemek amacıyla İki Yönlü Bağımsız ANOVA testi uygulandığında; PKOS grubunda bel/kalça oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($F(1,70)=7,966$, $p<0,01$, $\eta^2=0,102$). VKİ'ye göre gruplanan obez, kilolu ve normal kilolu gruplarda da bel/kalça oranları arasında fark vardı ($F(2,70)=28,294$, $p<0,01$, $\eta^2=0,447$). VKİ'ye göre tüm gruplarda bel/kalça oranı farklıydı ve VKİ arttıkça bel/kalça oranı ortalamaları artmaktaydı (Normal kilolu-kilolu için $p<0,01$, normal kilolu-obez için $p<0,001$, kilolu-obez için $p<0,01$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin bel/kalça oranı üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,402$, $p>0,05$, $\eta^2=0,011$).

Sistolik kan basıncı ortalamalarına bakıldığında ise PKOS ve kontrol grubu arasında fark yoktu ($F(1,70)=0,368$, $p>0,05$, $\eta^2=0,005$). Obez, kilolu ve normal kilolu gruplarda sistolik kan basıncı ortalamaları arasında fark vardı ($F(2,70)=27,221$, $p<0,001$, $\eta^2=0,437$). VKİ arttıkça sistolik kan basıncı ortalamaları artmaktaydı (normal kilolu-kilolu için $p<0,01$, normal kilolu-obez için $p<0,001$, kilolu-obez için

$p < 0,01$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin sistolik kan basıncı üzerine etkisi ise benzerdi ($F(2,70)=2,050$, $p > 0,05$, $\eta^2=0,055$).

PKOS ve kontrol grubunda diyastolik kan basıncı ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=3,256$, $p > 0,05$, $\eta^2=0,044$). VKİ'ye göre oluşturulan grupların diyastolik kan basıncı ortalamaları arasında fark vardı ($F(2,70)=29,821$, $p < 0,001$, $\eta^2=0,460$). VKİ arttıkça diyastolik kan basıncı ortalamaları artmaktaydı (normal kilolu-kilolu için $p < 0,01$, normal kilolu-obez için $p < 0,001$, kilolu-obez için $p < 0,01$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin diyastolik kan basıncı üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,856$, $p > 0,05$, $\eta^2=0,024$).

Tablo 4.1. PKOS ve kontrol gruplarında yaş, antropometrik ölçüm, fizik muayene ve menstrual bilgilerin karşılaştırılması.

	PKOS (n=33)	Kontrol (n=43)	
	Ort.±S.Sapma	Ort.±S.Sapma	p
Yaş (yıl)	15,7 ± 0,8	15,4 ± 1,3	0,215
Vücut ağırlığı (kg)	69,9 ± 19,4	63,6 ± 14,8	0,112
Boy (cm)	163,8 ± 6,4	160,9 ± 5,2	<0,05
VKİ (kg/m ²)	25,9 ± 6,4	24,5 ± 5,2	0,297
VKİ persentili	74,7 ± 27,2	70,4 ± 28,0	0,504
Kilo durumu - n (%)			
Normal	14 (% 42,4)	23 (% 53,5)	0,624
Kilolu	9 (% 27,3)	10 (% 23,3)	
Obez	10 (% 30,3)	10 (% 23,3)	
Bel çevresi (cm)	81,4 ± 15,5	75,2 ± 12,3	0,055
Kalça çevresi (cm)	102,1 ± 12,4	99,7 ± 10,0	0,352
Bel/kalça oranı	0,79 ± 0,06	0,75 ± 0,06	<0,01
SKB (mmHg)	117,7 ± 9,8	116,4 ± 7,6	0,505
DKB (mmHg)	78,0 ± 7,0	75,3 ± 5,9	0,074
Telariş - n (%)			
Evre 4	8 (%24)	19 (%44)	0,072
Evre 5	25 (%76)	24 (%56)	
Pubarş - n (%)			
Evre 4	3 (%9)	19 (%44)	<0,001
Evre 5	30 (%91)	24 (%56)	
Menars yaşı (yıl)	12,2 ± 1,1	11,7 ± 1,2	0,057
Adet kanama süresi (gün)	6,1 ± 1,3	5,7 ± 1,2	0,145
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
Menstrual siklus süresi (gün)	90 (45-365)	30 (25-40)	<0,001
mFG skoru	11 (2-19)	2.0 (0-5)	<0,001

DKB: Diyastolik kan basıncı, mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey, SKB: Sistolik kan basıncı, PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo 4.2. Obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında yaş, antropometrik ölçüm, fizik muayene ve menstruasyon bilgilerinin karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol		p
	Obez/kilolu ^a (n=19) Ort±S.Sapma	Normal kilolu ^b (n=14) Ort±S.Sapma	Obez/kilolu ^c (n=20) Ort±S.Sapma	Normal kilolu ^d (n=23) Ort±S.Sapma	
Vücut ağırlığı (kg)	80,9 ± 18,5	54,9 ± 5,8	75,1 ± 13,0	53,6 ± 6,6	F(3,72)=24,770, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, c-d}
Boy (cm)	163,8 ± 7,1	163,8 ± 5,5	160,7 ± 6,3	161,1 ± 4,1	F(3,72)=1,587, p=0,200
VKI (kg/m ²)	29,9 ± 5,3	20,5 ± 2,1	29,0 ± 4,0	20,6 ± 2,0	F(3,72)= 37,872, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, c-d}
VKI persentili	93,3 ± 5,0	49,4 ± 24,3	94,2 ± 4,2	49,7 ± 22,7	F(3,72)= 45,019, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, c-d}
Bel çevresi (cm)	90,2 ± 15,0	69,4 ± 3,7	85,2 ± 10,5	66,5 ± 4,8	F(3,72)= 28,010, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, c-d}
Kalça çevresi (cm)	109,9 ± 10,5	91,6 ± 3,8	107,3 ± 8,4	93,1 ± 5,6	F(3,72)= 28,339, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, c-d}
Bel/kalça oranı	0,82 ± 0,07	0,76 ± 0,03	0,79 ± 0,05	0,71 ± 0,03	F(3,72)= 17,455, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, b-d, c-d}
SKB (mmHg)	123,4 ± 6,5	110,0 ± 8,1	120,3 ± 6,2	113,0 ± 7,2	F(3,72)= 14,141, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, c-d}
DKB (mmHg)	81,8 ± 4,8	72,9 ± 6,1	78,8 ± 4,8	72,4 ± 5,2	F(3,72)= 15,113, p<0,001 ^{a-b, a-d, b-e, c-d}
Menars yaşı (yıl)	12,3 ± 1,1	12,1 ± 1,1	11,3 ± 1,1	12,1 ± 1,2	F(3,71)= 3,151, p<0,05 ^{b-c}
Adet kanama süresi (gün)	5,9 ± 1,3	6,4 ± 1,3	5,6 ± 1,2	5,8 ± 1,2	F(3,71)=1,180, p=0,323
Menstrual siklus süresi (gün)	120 (60-365)	90 (45-180)	30 (25-40)	30 (27-40)	p<0,001 ^{a-c, a-d, b-e, b-d}
mFG skoru	11(2-19)	10(2-19)	2(0-5)	1(0-5)	p<0,001 ^{a-c, a-d, b-e, b-d}

DKB: Diyastolik kan basıncı, mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey, SKB: Sistolik kan basıncı, PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi.

4.2. Laboratuvar Verileri

Laboratuvar verilerinin PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması Tablo 4.3.'te, obez/kilolu ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları şeklinde 4 alt grubun karşılaştırması Tablo 4.4.'te verildi.

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve trigliserid değerlerinin PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$). Alt gruplara bakıldığında ALT obez/kilolu PKOS grubunda, normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarına göre daha yüksekti ($p<0,05$). AST, trigliserid ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol değerleri obez/kilolu PKOS grubunda normal kilolu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$). Açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, insülin, İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesi (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) değerleri PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklı değilken (sırasıyla $p=0,535$, $p=0,732$, $p=0,470$, $p=0,484$); alt gruplara bakıldığında insülin ve HOMA-IR değerleri obez/kilolu PKOS grubunda diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Trigliserid-glukoz (TyG) indeksi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,027$), aynı zamanda alt gruplar karşılaştırıldığında obez/kilolu PKOS grubunda normal kilolu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,016$). Obez/kilolu PKOS grubunda 5 hastada, obez/kilolu kontrol grubunda 4 hastada metabolik sendrom mevcuttu.

Folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), LH/FSH oranı PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,05$). Alt gruplara bakıldığında FSH ve LH'nin obez/kilolu ve normal kilolu PKOS gruplarında, her iki kontrol grubundan yüksek olduğu, ancak LH/FSH oranının gruplar arasında farklı olmadığı görüldü (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$, $p=0,092$). Prolaktin düzeyi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$), ancak alt gruplar arasında fark yoktu ve tüm katılımcıların prolaktin değeri normaldi. Total testosteron ve serbest androjen indeksi (FAI) PKOS grubunda daha yüksekken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0,001$).

İki Yönlü Bağımsız ANOVA testine göre; PKOS ve kontrol grubu trigliserid ortalamaları arasında fark vardı, PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($F(1,70)=6,680$, $p<0,05$, $\eta^2=0,088$). VKİ'ye göre yapılan gruplarda da trigliserid ortalamaları arasında fark vardı ($F(2,70)=3,873$, $p<0,05$, $\eta^2=0,101$). Obez grupta, normal kilolu gruba göre ortalama daha yüksekti ($p<0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında VKİ'nin trigliserid üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=1,057$, $p>0,05$, $\eta^2=0,030$).

PKOS ve kontrol gruplarının HDL kolesterol ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=0,046$, $p>0,05$, $\eta^2=0,001$). VKİ'ye göre olan gruplarda da HDL kolesterol ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=0,974$, $p>0,05$, $\eta^2=0,027$). Hasta ve kontrol gruplarında VKİ'nin HDL kolesterol üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=1,546$, $p>0,05$, $\eta^2=0,043$).

PKOS ve kontrol grubunda HOMA-IR ortalamaları arasında fark vardı, PKOS'ta kontrole göre daha yüksekti ($F(1,70)=4,121$, $p<0,05$, $\eta^2=0,058$). VKİ'ye göre oluşturulan gruplarda da HOMA-IR ortalamaları arasında fark vardı ($F(2,70)=16,580$, $p<0,001$, $\eta^2=0,331$). Obez gruptakilerin HOMA-IR ortalamaları diğer iki gruptakilerden yüksekti (normal kilolu-obez için $p<0,001$, kilolu-obez için $p<0,01$). Hasta ve kontrol gruplarında VKİ'nin HOMA-IR üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=2,263$, $p>0,05$, $\eta^2=0,063$).

PKOS ve kontrol grubunda TyG indeksi ortalamaları arasında fark vardı, PKOS grubunda daha yüksekti ($F(1,70)=5,004$, $p<0,05$, $\eta^2=0,069$). VKİ'ye göre olan gruplarda da TyG indeksi ortalamaları arasında fark vardı ($F(2,70)=4,152$, $p<0,05$, $\eta^2=0,109$). Obez grupta normal kilolu gruptan yüksekti ($p<0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında VKİ'nin TyG indeksi üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,342$, $p>0,05$, $\eta^2=0,010$).

Tablo 4.3. Laboratuvar verilerinin PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

	PKOS (n=33)	Kontrol (n=43)	
	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	p
Hb (g/dL)	14,0±0,7	13,1±1,0	<0,001
Lökosit* (x10 ³ /µL)	6400 (4100-11660)	7090(4790-13450)	0,271
Trombosit (x10 ³ /µL)	290,2±50,8	300,3±67,4	0,478
BUN* (mg/dL)	10,2(6,0-20,1)	10,1(5,4-16,7)	0,726
Kreatinin (mg/dL)	0,63±0,08	0,57±0,07	<0,01
ALT* (U/L)	16(7-56)	12(2-26)	<0,05
AST* (U/L)	17(11-35)	16(9-25)	<0,05
Trigliserid* (mg/dL)	79(40-178)	65(39-163)	<0,05
HDL* (mg/dL)	50(36-125)	53(36-69)	0,116
LDL (mg/dL)	97,5±23,5	97,9±18,4	0,935
Total Kolesterol (mg/dL)	162,4±27,2	158,0±23,6	0,462
Glukoz (mg/dL)	82,9±6,7	84,0±7,1	0,535
HbA1c (%)	5,4±0,3	5,3±0,3	0,732
İnsülin (µIU/mL)	15,1±13,5	11,1±4,8	0,470
HOMA-IR	3,1±2,7	2,3±1,1	0,484
TyG indeksi	8,17±0,41	7,97±0,37	0,027
FSH (mIU/mL)	5,0±1,7	3,5±1,7	<0,01
LH* (mIU/mL)	9,6(0,8-21,1)	3,6(1,2-11,9)	<0,001
LH/FSH oranı*	1,9(0,4-5,8)	1,1(0,2-7,4)	<0,05
E ₂ * (pg/mL)	53(32,0-333,0)	60,3(11,8-255,0)	>0,05
Prolaktin (ng/mL)	13,5±5,7	10,9±4,5	<0,05
TSH* (µIU/mL)	1,8(0,5-5,7)	2,1(0,6-6,8)	0,247
sT4* (ng/dL)	10,9(1,2-13,7)	10,9(1,3-15,5)	0,915
Total Testosteron* (ng/dL)	50,5(24,5-108,1)	24,3(7,0-41,3)	<0,001
Total Testosteron* (nmol/L)	1,8(0,9-3,7)	0,8(0,2-1,4)	<0,001
SHBG (nmol/L)	25,9±12,7	43,8±20,9	<0,001
FAI*	7,7(1,7-20,0)	2,2(0,5-12,4)	<0,001
DHEAS (µg/dL)	279,1±105,4	238,7±110,6	0,112
17-OHP (ng/dL)	104,9±48,0	91,1±45,8	0,216

*konulan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak, diğerleri ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, E₂: Estradiol, FAI: Serbest androjen indeksi, FSH: Folikül stimulan hormon, Hb: Hemoglobin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LH: Lüteinizan hormon, Maks: Maksimum, Min: Minimum, PKOS: Polikistik over sendromu, SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin, S.Sapma: Standart sapma, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid stimulan hormon, TyG: Trigliserid-glukoz, 17-OHP: 17 hidroksiprogesteron

Tablo 4.4. Laboratuvar verilerinin obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol		p
	Obez/kilolu ^a (n=19) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Normal Kilolu ^b (n=14) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Obez/kilolu ^c (n=20) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Normal Kilolu ^d (n=23) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	
Hb (g/dL)	14,3±7	13,7±6	13,1±1,1	13,0±,9	F(3,72)=8,455, p<0,001 ^{a-c, a-d}
Lökosit* (x.10 ³ /µL)	7200(4500-11660)	5650(4100-8600)	7025(4960-13450)	7090(4790-9890)	p=0,145
Trombosit (x.10 ³ /µL)	299,1±55,1	278,2±43,5	298,6±70,7	301,7±66,1	F(3,72)=0,48, p=0,692
BUN* (mg/dL)	9,8(6-20)	11,0(7,4-20,1)	11,0(5,7-16,7)	9,7(5,4-15,7)	p=0,382
Kreatinin (mg/dL)	0,64±0,09	0,61±0,06	0,57±0,07	0,58±0,07	F(3,72)=3,695, p<0,05 ^{a-c, a-d}
ALT* (U/L)	18(9-56)	12,5(7-18)	13(7-26)	12(2-20)	p<0,01 ^{a-b, a-d}
AST* (U/L)	19(14-35)	15,5(11-24)	16(9-25)	15(10-21)	p<0,05 ^{a-d}
Trigliserid* (mg/dL)	96(50-178)	73(40-136)	65,5(46-163)	63(39-122)	p<0,05 ^{a-d}
HDL* (mg/dL)	42,5(36-125)	52,5(42-88)	52,5(36-69)	53(41-69)	p<0,05 ^{a-d}
LDL (mg/dL)	97,6±23,1	97,4±24,9	99,6±18	96,5±19	F(3,71)=0,081 p=0,970
Total Kolesterol (mg/dL)	161,1±22,9	164,0±32,8	160±23,9	156,3±23,8	F(3,71)=0,290 p=0,832
Glukoz (mg/dL)	83,4±7,2	82,3±6,2	85,4±6,4	82,6±7,6	F(3,70)=0,756, p=0,522
HbA1c (%)	5,4±0,3	5,3±0,3	5,4±0,3	5,3±0,2	F(3,69)=0,929 p=0,432
İnşülin (µU/mL)	20,5±16,1	8,2±2,0	13,5±5,1	8,9±3,2	F(3,69)=7,530 p<0,001 ^{a-b, a-c, a-d}
HOMA-IR	4,2±3,2	1,7±0,4	2,9±1,3	1,8±0,7	F(3,69)=7,723 p<0,001 ^{a-b, a-c, a-d}

Tablo 4.4. (Devam) Laboratuvar verilerinin obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol		p
	Obez/kilolu ^a (n=19) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Normal Kilolu ^b (n=14) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Obez/kilolu ^c (n=20) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Normal Kilolu ^d (n=23) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	
TyG indeksi	8,29±0,42	8,02±0,35	8,04±0,40	7,90±0,33	F(3,70)=3,7020 P=0,016^{a-d}
FSH (mIU/mL)	5,0±1,9	4,9±1,5	3,6±1,6	3,4±1,8	F(3,71)=4,348 p<0,01^{a-c, a-d, b-c, b-d}
LH* (mIU/mL)	9,1(2,5-19,8)	10,7(0,8-21,1)	3,7(1,6-8,2)	3,6(1,2-11,9)	p<0,001^{a-c, a-d, b-c, b-d}
LH/FSH oranı*	1,8(0,6-5,5)	2,0(0,4-5,8)	1,0(0,4-2,9)	1,2(2-7,4)	p=0,092
E ₂ * (pg/mL)	51,3(33-194,1)	63(32-333)	65,0(11,8-212,8)	60,3(24,5-255)	p=0,779
Prolaktin (ng/mL)	14,3±7,0	12,4±3,2	10,6±4,3	11,1±4,7	F(3,71)=2,114 p=0,106
TSH* (µIU/mL)	1,8(0,5-5,7)	1,8(0,8-3,7)	2,1(1,1-6,8)	2,1(0,6-5,6)	p=0,711
sT4* (ng/dL)	11,2(1,2-13,7)	10,5(8,6-13,4)	10,9(1,3-13,1)	11,0(8,6-15,5)	p=0,619
Total Testosteron* (ng/dL)	50,9(24,5-108,1)	45,0(26,8-95,9)	23,0(12,5-41,3)	24,4(7,0-40,9)	p<0,001^{a-c, a-d, b-c, b-d}
Total Testosteron* (nmol/L)	1,8(0,9-3,7)	1,6(0,9-3,3)	0,8(0,4-1,4)	0,8(0,2-1,4)	p<0,001^{a-c, a-d, b-c, b-d}
SHBG (nmol/L)	19,4±10,5	32,4±11,8	34,1±18,5	53,2±18,9	F(3,55)=9,950 p<0,001^{a-d, b-d, c-d}
FAI*	10,0(2,7-20,0)	7,3(1,7-11,8)	2,6(0,7-12,4)	2,0(0,5-4,3)	p<0,001^{a-c, a-d, b-d}
DHEAS (µg/dL)	281,9±92,2	275,1±124,8	247,4±93,6	231,2±125,2	F(3,72)=0,928 p=0,432
17-OHP (ng/dL)	104,2±48,5	105,7±49,0	85,6±49,1	96,4±42,9	F(3,69)=0,692 p=0,560

*konulan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak, diğerleri ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, E₂: Estradiol, FAI: Serbest androjen indeksi, FSH: Folikül stimulan hormon, Hb: Hemoglobin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LH: Luteinizan hormon, Maks: Maksimum, Min: Minimum, PKOS: Polikistik over sendromu, SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin, S.Sapma: Standart sapma, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid stimulan hormon, TyG: Trigliserid-glukoz, 17-OHP: 17 hidroksiprogesteron

4.3. Oksidatif Strese İlişkin Veriler

Oksidatif stres göstergelerine bakıldığında, antioksidan etkisi olan native ve toplam tiyollerin PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,210$, $p=0,154$). Yine alt gruplara bakıldığında en düşük native ve toplam tiyol oranlarının obez/kilolu PKOS grubunda, en yüksek değerlerin ise normal kilolu kontrollerde olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,282$, $p=0,177$). PKOS ve kontrol gruplarının ve alt grupların oksidan/antioksidan kapasitelerinin karşılaştırması Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.'da verilmiştir.

İki Yönlü Bağımsız ANOVA testinde, PKOS ve kontrol grubunda native tiyol ortalamaları arasında fark olmadığı görüldü ($F(1,70)=1,174$, $p>0,05$, $\eta^2=0,017$). VKİ'ye göre yapılan gruplarda da native tiyol ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=3,048$, $p>0,05$, $\eta^2=0,080$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin native tiyol üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,027$, $p>0,05$, $\eta^2=0,001$).

PKOS ve kontrol grubunda disülfid ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=0,010$, $p>0,05$, $\eta^2=0,000$). VKİ'ye göre olan gruplarda da disülfid ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=0,097$, $p>0,05$, $\eta^2=0,003$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin disülfid üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,647$, $p>0,05$, $\eta^2=0,018$).

PKOS ve kontrol grubunda iskemi modifiye albumin (İMA) ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=0,001$, $p>0,05$, $\eta^2=0,000$). VKİ'ye göre olan gruplarda da İMA ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=1,217$, $p>0,05$, $\eta^2=0,034$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin İMA üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,205$, $p>0,05$, $\eta^2=0,006$).

Tablo 4.5. PKOS ve kontrol grubunda oksidatif stres verilerinin karşılaştırılması.

	PKOS (n=33)	Kontrol (n=43)	
	Ortalama±S.Sapma	Ortalama±S.Sapma	p
Native Tiyol	604,1±61,6	621,2±55,5	0,210
Total Tiyol	645,2±55,3	663,4±53,9	0,154
Disülfid	20,6±6,1	21,1±5,4	0,676
Disülfid/Native Tiyolx100	3,5±1,3	3,4±0,9	0,816
Disülfid/Total Tiyolx100	3,2±1,1	3,2±0,8	0,858
Native Tiyol/Total Tiyolx100	93,5±2,2	93,6±1,7	0,861
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
İMA	0,7(0,7-0,7)	0,7(0,6-0,7)	0,983

İMA: İskemi modifiye albumin, Maks: Maksimum, Min: Minimum, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma.

Tablo 4.6. Obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında oksidatif stres verilerinin karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol		p
	Obez/kilolu (n=19)	Normal Kilolu (n=14)	Obez/kilolu (n=20)	Normal Kilolu (n=23)	
	Ortalama±S.Sapma	Ortalama±S.Sapma	Ortalama±S.Sapma	Ortalama±S.Sapma	
Native Tiyol	594,1±60,8	617,8±62,2	611,9±49,5	629,2±60,2	F(3,72)=1,297 p=0,282
Total Tiyol	635,8±57,5	658,0±51,4	652,2±52,2	673,2±54,5	F(3,72)=1,688 p=0,177
Disülfid	20,9±5,1	20,1±7,4	20,1±4,2	21,9±6,3	F(3,72)=0,465 p=0,708
Disülfid/Native Tiyolx100	3,6±1,1	3,4±1,5	3,3±0,7	3,6±1,1	F(3,72)=0,312 p=0,817
Disülfid/Total Tiyolx100	3,3±1,0	3,1±1,3	3,1±0,6	3,3±1,0	F(3,72)=0,302 p=0,824
Native Tiyol/Total Tiyolx100	93,4±1,9	93,7±2,6	93,8±1,2	93,4±2,0	F(3,72)=0,298 p=0,827
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
İMA	0,67(0,65-0,69)	0,68(0,66-0,70)	0,67(0,66-0,69)	0,67(0,64-0,70)	p=0,605

İMA: İskemi modifiye albumin, Maks: Maksimum, Min: Minimum, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma.

4.4. Kardiyak Veriler

PKOS ve kontrol grupları arasındaki konvansiyonel ve M-mod ekokardiyografi (EKO) bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.7.'de verilmiştir. Sol atriyum (LA) sistolik çapının PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha geniş olduğu görüldü ($p=0,030$). Aort kökü ölçümlerinde fark saptanmamakla birlikte, LA/Ao (sol atriyum/aort) oranı PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer konvansiyonel ve M-mod EKO bulguları açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Obez/kilolu ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları şeklinde alt grupların M-mod EKO bulguları karşılaştırıldığında, interventriküler septum sistolik çapı (IVSÇs) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ) obez/kilolu PKOS ve obez/kilolu kontrol grupları arasında farklı değildi, ancak her iki grupta da diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$) (Tablo 4.8.). Sol ventrikül sistolik arka duvar çapı (LVPDÇs) obez/kilolu PKOS grubunda, normal kilolu PKOS grubuna göre ve normal kilolu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,014$). Sol ventrikül (LV) kütlesi obez/kilolu PKOS ve obez/kilolu kontrol grupları arasında farklı değildi, ancak her iki grupta da diğer iki normal kilolu gruptan anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$), LV kütlesi z skoru alt gruplar arasında farklı değildi ($p=0,784$). Konvansiyonel EKO değerlerinden LA sistolik çapı obez/kilolu PKOS grubunda normal kilolu PKOS grubundan ve normal kilolu kontrol grubundan, aynı zamanda obez/kilolu kontrol grubunda normal kilolu kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). LA/Ao oranı da obez/kilolu PKOS grubunda, normal kilolu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,038$).

PKOS ve VKİ'nin değişkenler üzerindeki etkisini değerlendirmek için iki yönlü bağımsız ANOVA testi yapıldığında, PKOS ve kontrol grubu arasında LV kütlesi ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=3,084$, $p>0,05$, $\eta^2=0,048$). VKİ'ye göre ayrılan obez, kilolu ve normal kilolu gruplarda LV kütlesi ortalamaları arasında anlamlı fark vardı ($F(2,70)=19,569$, $p<0,001$, $\eta^2=0,391$). Normal kilolu grupta LV kütlesi, kilolu ve obezlerden daha düşüktü (normal kilolu-kilolu için $p<0,01$, normal kilolu-obez için $p<0,001$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin LV kütlesi üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=1,541$, $p>0,05$, $\eta^2=0,048$).

PKOS grubunda LA sistolik çapı ortalaması kontrol grubuna göre daha büyüktü ($F(1,70)=5,166$, $p<0,05$, $\eta^2=0,078$). VKİ'ye göre gruplandırıldığında, LA sistolik çapı ortalamaları arasında fark vardı ($F(2,70)=13,874$, $p<0,001$, $\eta^2=0,313$) ve obezlerde normal kilolu gruptan daha büyüktü ($p<0,05$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin LA sistolik çapı üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=1,291$, $p>0,05$, $\eta^2=0,041$).

Tablo 4.7. PKOS ve kontrol grupları arasındaki konvansiyonel ve M-mod ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	PKOS (n=33)	Kontrol (n=43)	
	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	p
IVSÇd* (mm)	7,7(5,0-12,7)	7,7(4,2-14,2)	0,431
IVSÇs (mm)	10,12±1,85	10,59±2,43	0,399
LVDSÇ (mm)	44,81±3,14	45,16±4,02	0,699
LVSSÇ (mm)	27,48±3,56	27,18±3,13	0,716
LVPDÇd* (mm)	7,7(5,6-11,5)	7,7(4,6-10,0)	0,160
LVPDÇs* (mm)	14,2(7,7-18,8)	13,1(10,4-23,0)	0,513
EF (%)	68,76±7,87	69,97±7,14	0,508
KF (%)	38,76±6,24	39,69±5,93	0,532
LV kütlesi* (g/m ²)	103,5(66,0-200,0)	108,0(54,0-181,0)	0,567
LV kütlesi z skoru	-1,52±0,87	-1,70±0,91	0,430
MV peak E dalgası hızı (m/s)	0,93±0,15	0,94±0,19	0,729
MV peak E dalgası hızı z skoru	-0,05±0,85	0,04±1,06	0,722
MV peak A dalgası hızı (m/s)	0,57±0,11	0,61±0,11	0,180
MV peak A dalgası hızı z skoru	1,45±1,25	1,87±1,30	0,200
MV peak E/A oranı*	1,51(0,14-2,32)	1,50(1,27-2,88)	0,230
MV peak E/A oranı z skoru*	-1,07(-1,72-0,02)	-1,26(-1,64-0,92)	0,114
LA sistolik çap (mm)	31,52±3,68	29,42±3,95	0,030
Aort Kökü (mm)	24,00±2,85	23,82±2,58	0,787
Aort Kökü Z skoru	-1,15±0,99	-1,19±0,79	0,867
LA/Ao oranı	1,32±0,18	1,24±0,15	<0,05
MAPSE* (mm)	17(12-31)	17,5(12-23)	0,513
TAPSE (mm)	24,99±4,21	24,53±3,29	0,608

*konulan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak, diğerleri ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

Ao: aort, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVSÇd: İnterventriküler septum diyastolik çapı, IVSÇs: İnterventriküler septum sistolik çapı, KF: Kısılma fraksiyonu, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVPDÇd: Sol ventrikül diyastolik arka duvar çapı, LVPDÇs: Sol ventrikül sistolik arka duvar çapı, LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, Maks: Maksimum, MAPSE: Mitral anüler sistolik "excursion", Min: Minimum, MV: mitral kapak, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma, TAPSE: Triküspit anüler sistolik "excursion"

Tablo 4.8. Obez ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları arasındaki konvansiyonel ve M-mod ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol		P
	Obez/kilolu ^a (n=19) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Normal Kilolu ^b (n=14) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Obez/kilolu ^c (n=20) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Normal Kilolu ^d (n=23) Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	
IVSÇd* (mm)	8,4(5,0-12,7)	7,7(6,2-8,8)	7,7(5,0-14,2)	7,7(4,2-11,1)	p=0,126 F(3,61)=5,463 p<0,01 ^{a-b, a-d, b-c, c-d}
IVSÇs (mm)	11,19±1,76	8,99±1,17	11,49±2,12	9,78±2,46	F(3,64)=8,169 p<0,001 ^{a-b, a-d, b-c, c-d}
LVDSÇ (mm)	46,55±2,44	42,96±2,76	47,19±3,37	43,24±3,69	F(3,64)=1,262 p=0,295
LVSSÇ (mm)	28,04±3,84	26,88±3,27	28,07±2,39	26,33±3,55	p=0,060
LVPDÇd* (mm)	7,70(5,60-11,50)	7,70(6,20-10,40)	7,70(6,20-10,00)	7,65(4,60-9,20)	p=0,014 ^{a-b, a-d}
LVPDÇs* (mm)	14,6(11,1-18,8)	12,9(7,7-15,7)	13,5(11,9-23,0)	13,0(10,4-17,7)	F(3,64)=0,672 p=0,572
EF (%)	70,07±8,15	67,36±7,60	70,95±4,67	69,05±8,91	F(3,64)=0,626 p=0,601
KF (%)	39,87±6,55	37,57±5,89	40,37±3,92	39,05±7,41	F(3,63)=9,762 p<0,001 ^{a-b, a-d, b-c, c-d}
LV kütlesi* (g/m ²)	124(79-200)	99,5(66-137)	119(93-181)	95(54-134)	F(3,63)=0,357 p=0,784
LV kütlesi z skoru	-1,41±1,02	-1,63±0,72	-1,66±0,71	-1,73±1,09	F(3,64)=8,89 p=0,452
MV peak E dalgası hızı (m/s)	0,92±0,17	0,94±0,14	0,99±0,21	0,90±0,15	F(3,64)=9,13 p=0,440
MV peak E dalgası hızı z skoru	-0,09±0,96	0,00±0,76	0,29±1,20	-0,21±0,87	F(3,62)=1,752 p=0,166
MV peak A dalgası hızı (m/s)	0,58±0,11	0,56±0,11	0,64±0,12	0,58±0,10	F(3,62)=1,565 p=0,207
MV peak A dalgası hızı z skoru	1,58±1,28	1,34±1,26	2,22±1,39	1,54±1,15	p=0,652
MV peak E/A oranı*	1,51(1,35-2,19)	1,68(0,14-2,32)	1,51(1,27-1,90)	1,50(1,30-2,88)	F(3,63)=10,200 p<0,001 ^{a-b, a-d, c-d}
MV peak E/A oranı z skoru*	-1,26(-1,45--0,15)	-1,01(-1,72-0,02)	-1,25(-1,58--0,67)	-1,29(-1,64-0,92)	F(3,64)=1,821 p=0,152
LA sistolik çap (mm)	33,27±3,61	29,64±2,79	31,76±3,42	27,52±3,33	F(3,62)=0,350 p=0,790
Aort Kökü (mm)	24,47±3,23	23,50±2,41	24,78±2,53	23,00±2,39	F(3,63)=2,973 p=0,038 ^{a-d}
Aort Kökü Z skoru	-1,32±0,96	-0,99±1,02	-1,24±0,78	-1,14±0,81	p=0,262
LA/Ao oranı	1,37±0,18	1,27±0,16	1,28±0,13	1,21±0,17	F(3,66)=1,052 p=0,376
MAPSE* (mm)	17,00(16,00-31,00)	15,5(12-19)	18(12-23)	17(14-22)	
TAPSE (mm)	25,01±4,12	24,97±4,48	25,57±3,14	23,59±3,20	

*konulan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak, diğerleri ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

Ao: aort, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVSÇd: Interventriküler septum diyastolik çapı, IVSÇs: Interventriküler septum sistolik çapı, KF: K ısalma fraksiyonu, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastolik sonu çap, LVPDÇd: Sol ventrikül diyastolik arka duvar çapı, LVPDÇs: Sol ventrikül sistolik arka duvar çapı, LVSSÇ: Sol ventrikül sistolik sonu çap, Maks: Maksimum, MAPSE: Mitral anüler sistolik "excursion", Min: Minimum, MV: mitral kapak, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma, TAPSE: Triküspit anüler sistolik "excursion"

Doku Doppler EKO bulgularından ejeksiyon zamanı (EZ) normal kilolu PKOS grubunda en kısaydı ve obez /kilolu PKOS grubundan ve normal kilolu kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısaydı ($p=0,011$). En yüksek miyokard performans indeksi (MPİ) değeri ise normal kilolu PKOS grubunda görüldü, obez/kilolu PKOS grubu ve normal kilolu kontrol grupları ile arasında anlamlı fark vardı ($p=0,031$). PKOS ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı doku Doppler EKO verileri Tablo 4.9.'da, alt grupların karşılaştırması ise Tablo 4.10.'da verilmiştir.

İki Yönlü Bağımsız ANOVA testinde, PKOS ve kontrol grubunda MPİ ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=1,524$, $p>0,05$, $\eta^2=0,023$). VKİ'ye göre yapılan gruplarda da MPİ ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=2,130$, $p>0,05$, $\eta^2=0,061$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin MPİ üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=1,364$, $p>0,05$, $\eta^2=0,040$).

PKOS ve kontrol grubunda izovolemik relaksasyon zamanı (İVRZ) ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=0,060$, $p>0,05$, $\eta^2=0,001$). VKİ'ye göre olan gruplarda da İVRZ ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=0,989$, $p>0,05$, $\eta^2=0,029$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin İVRZ üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,484$, $p>0,05$, $\eta^2=0,014$).

Tablo 4.9. PKOS ve kontrol grupları arasındaki mitral kapak septal anulus doku Doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	PKOS (n=33)	Kontrol (n=43)	
	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	P
E' dalgası (m/s)	0,13±0,03	0,13±0,03	0,918
A' dalgası* (m/s)	0,06(0,01-0,14)	0,07(0,04-0,11)	0,449
S' dalgası (m/s)	12,99±2,66	13,31±2,33	0,590
İVRZ (ms)	53,48±13,21	53,20±9,50	0,914
İVKZ (ms)	53,71±9,01	52,63±8,18	0,599
EZ (ms)	331,77±81,23	350,29±74,62	0,323
MPİ	0,34±0,77	0,32±0,85	0,316
E/E' oranı*	6,40(1,02-9,60)	7,00(1,00-9,80)	0,342

*konulan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak, diğerleri ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

EZ: Ejeksiyon zamanı, İVKZ: İzovolemik kontraksiyon zamanı, İVRZ: İzovolemik relaksasyon zamanı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, MPİ: Miyokard performans indeksi, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma.

Tablo 4.10. Obez ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları arasındaki mitral kapak septal anulus doku Doppler ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol	
	Obez/kilolu ^a (n=19)	Normal Kilolu ^b (n=14)	Obez/kilolu ^c (n=20)	Normal Kilolu ^d (n=23)
	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (Min-Maks)
E' dalgası (m/s)	0,12±0,02	0,15±0,03	0,13±0,03	0,13±0,02
A' dalgası* (m/s)	0,06(0,05-0,10)	0,06(0,01-0,14)	0,07(0,04-0,11)	0,07(0,05-0,11)
S' dalgası (m/s)	12,56±2,54	13,47±2,79	13,34±2,38	13,28±2,34
İVRZ (ms)	55,06±14,86	51,57±11,11	53,65±8,65	52,76±10,44
İVKZ (ms)	52,59±9,57	55,07±8,43	53,05±9,11	52,24±7,40
EZ (ms)	367,13±91,21	291,36±42,68	330,50±72,40	369,14±73,43
MPI	0,31±0,07	0,37±0,07	0,34±0,09	0,30±0,07
E/E' oranı*	6,90(1,02-9,50)	6,15(4,10-9,60)	7,85(5,20-9,80)	6,80(1,00-9,00)

*konulan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak, diğerleri ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

EZ: Ejeksiyon zamanı, İVKZ: İzovolemik kontraksiyon zamanı, İVRZ: İzovolemik relaksasyon zamanı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, MPI: Miyokard performans indeksi, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma.

F(3,67)=2,438
p=0,072

F(3,66)=0,426
p=0,735

F(3,68)=0,267
p=0,849

F(3,68)=0,334
p=0,801

F(3,67)=4,023
p=0,011^{a-b, b-d}

F(3,67)=3,139
p=0,031^{a-b, b-d}

p=0,130

PKOS ve kontrol grupları arasındaki strain EKO bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.11.'de verilmiştir. Sol ventrikül global peak longitudinal strain (LV GPLS) A4 PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,016$). Diğer strain değerlerinin hepsi PKOS'lu hastalarda daha düşük olmasına rağmen, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Obez/kilolu ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları arasındaki strain EKO bulguları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.12.).

İki Yönlü Bağımsız ANOVA testinde, PKOS ve kontrol grubunda LV GPLS A2 ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=1,626$, $p>0,05$, $\eta^2=0,025$). VKİ'ye göre olan gruplarda da LV GPLS A2 ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=2,385$, $p>0,05$, $\eta^2=0,070$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin LV GPLS A2 üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,452$, $p>0,05$, $\eta^2=0,014$).

PKOS ve kontrol grubunda LV GPLS A3 ortalamaları arasında fark yoktu ($F(1,70)=0,702$, $p>0,05$, $\eta^2=0,012$). VKİ'ye göre olan gruplarda da LV GPLS A3 ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=0,428$, $p>0,05$, $\eta^2=0,014$). Ancak PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin LV GPLS A3 üzerine etkisi farklıydı ($F(2,70)=3,522$, $p<0,05$, $\eta^2=0,105$). Normal kilolu ve kilolularda, PKOS-kontrol grupları arasında fark yokken ($p>0,05$), obezlerde PKOS grubunda değerler kontrolden daha düşüktü ($p<0,01$).

PKOS ve kontrol grubunda LV GPLS A4 ortalamaları arasında fark vardı, değerler PKOS grubunda daha düşüktü ($F(1,70)=6,540$, $p<0,05$, $\eta^2=0,091$). VKİ'ye göre olan gruplarda LV GPLS A4 ortalamaları arasında fark yoktu ($F(2,70)=1,822$, $p>0,05$, $\eta^2=0,053$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin LV GPLS A4 üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=0,148$, $p>0,05$, $\eta^2=0,005$).

PKOS ve kontrol grubunda LV GPLS Ortalama değerleri arasında fark yoktu ($F(1,70)=3,300$, $p>0,05$, $\eta^2=0,052$). VKİ'ye göre olan gruplarda da fark yoktu ($F(2,70)=2,052$, $p>0,05$, $\eta^2=0,064$). PKOS ve kontrol gruplarında VKİ'nin LV GPLS Ortalama üzerine etkisi benzerdi ($F(2,70)=1,898$, $p>0,05$, $\eta^2=0,059$).

Tablo 4.11. PKOS ve kontrol grupları arasındaki strain ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	PKOS (n=33)	Kontrol (n=43)	
	Ortalama±S.Sapma	Ortalama±S.Sapma	p
LV GPLS A2 (%)	-18,6±3,3	-19,6±4,0	0,262
LV GPLS A3 (%)	-17,8±3,4	-18,2±3,7	0,658
LV GPLS A4 (%)	-18,1±3,3	-20,2±3,8	0,016
LV GPLS ortalama (%)	-18,3±2,5	-19,4±2,9	0,117

GPLS: Global peak longitudinal strain, LV: Sol ventrikül, Maks: Maksimum, Min: Minimum, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma,

Tablo 4.12. Obez ve normal kilolu olan PKOS ve kontrol grupları arasındaki strain ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol		p
	Obez/kilolu ^a (n=19)	Normal Kilolu ^b (n=14)	Obez/kilolu ^c (n=20)	Normal Kilolu ^d (n=23)	
	Ort.±S.Sapma	Ort.±S.Sapma	Ort.±S.Sapma	Ort.±S.Sapma	
LV GPLS A2 (%)	-17,51±3,14	-19,86±3,23	-19,29±3,49	-19,92±4,60	F(3,65)=1,480 p=0,228
LV GPLS A3 (%)	-17,18±3,52	-18,44±3,31	-18,93±3,61	-17,40±3,79	F(3,62)=0,926 p=0,433
LV GPLS A4 (%)	-17,88±3,91	-18,45±2,37	-20,36±3,96	-20,13±3,65	F(3,67)=2,079 p=0,111
LV GPLS ortalama (%)	-17,75±2,67	-18,95±2,10	-19,69±2,79	-19,09±3,14	F(3,62)=1,434 p=0,242

GPLS: Global peak longitudinal strain, LV: Sol ventrikül, Maks: Maksimum, Min: Minimum, Ort: Ortalama, PKOS: Polikistik over sendromu, S.Sapma: Standart sapma,

Hem PKOS ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, hem de alt gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında ritim holter verileri farklı değildi (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$) (Tablo 4.13. ve Tablo 4.14.).

Tablo 4.13. PKOS ve kontrol grubundaki hastalarda kalp hızı değişkenliği verilerinin karşılaştırılması.

	PKOS (n=33)	Kontrol (n=43)	
	Ortalama ± S.Sapma	Ortalama ± S.Sapma	p
SDNN (ms)	150,9±29,2	145,1±33,7	0,453
SDNN indeksi	70,5±14,3	67,7±18,2	0,488
RMSSD	45,6±12,8	43,0±16,0	0,447
Triangular indeks	42,6±10,9	42,1±11,0	0,864

Maks: Maksimum, Min: Minimum, PKOS: Polikistik over sendromu, RMSSD: Ardışık RR aralıkları arasındaki farkların karekök ortalaması, SDNN: Tüm NN (RR) aralıklarının standart sapması, S.Sapma: Standart sapma.

Tablo 4.14. Obez/kilolu ve normal kilolu PKOS ve kontrol grubundaki hastalarda kalp hızı değişkenliği verilerinin karşılaştırılması.

	PKOS		Kontrol		p
	Obez (n=19)	Normal Kilolu (n=14)	Obez (n=20)	Normal Kilolu (n=23)	
	Ort.± S.Sapma	Ort.± S.Sapma	Ort.± S.Sapma	Ort.± S.Sapma	
SDNN (ms)	151,9±33,9	149,5±23,0	143,0±32,0	147,0±35,7	F(3,69)=0,254 p=0,858
SDNN indeksi	70,4±15,6	70,6±12,9	68,9±17,6	66,7±19,0	F(3,69)=0,217 p=0,884
RMSSD	45,6±13,5	45,6±12,4	45,8±17,9	40,5±14,0	F(3,69)=0,653 p=0,584
Triangular indeks	42,4±12,0	42,8±9,7	40,9±9,7	43,2±12,2	F(3,69)=0,162 p=0,922

Maks: Maksimum, Min: Minimum, Ort: Ortalama, PKOS: Polikistik over sendromu, RMSSD: Ardışık RR aralıkları arasındaki farkların karekök ortalaması, SDNN: Tüm NN (RR) aralıklarının standart sapması, S.Sapma: Standart sapma.

4.5. Korelasyon Analizi

İstatistiksel olarak gruplar arasında farklılık gösteren verilerin korelasyon analizlerine bakıldığında, total testosteron ile bel/kalça oranı ($r=0,393$, $p<0,01$), diyastolik kan basıncı ($r=0,271$, $p<0,05$), ALT ($r=0,320$, $p<0,01$), AST ($r=0,336$, $p<0,01$), insulin ($r=0,253$, $p<0,05$), LV GPLS A4 ($r=0,239$, $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Değişkenlere ait ortalama, standart sapma ve korelasyon değerleri.

	Ort.	SS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1 Total testosteron	36,84	19,93	1																		
2 Bel/Kalça oranı	0,77	0,06	.393**	1																	
3 SKB	116,97	8,57	0,183	.622**	1																
4 DKB	76,51	6,48	.271*	.658**	.822**	1															
5 ALT	15,13	8,64	.320**	.314**	.357**	.344**	1														
6 AST	16,8	4,38	.336**	0,103	0,176	0,161	.589**	1													
7 Trigliserid	81,45	33,88	0,179	.362**	.313**	.397**	0,188	0,036	1												
8 HDL	53,23	12,73	-0,066	-0,046	-0,073	-0,1	-0,061	-0,045	-0,204	1											
9 İnsülin	12,88	9,75	.253*	.647**	.481**	.436**	0,21	0,058	.431**	-0,096	1										
10 HOMA-IR	2,67	2	0,227	.646**	.479**	.438**	0,22	0,054	.442**	-0,094	.992**	1									
11 TyG indeksi	8,05	0,4	0,151	.361**	.319**	.393**	0,154	0,032	.957**	-0,185	.400**	.432**	1								
12 LV kütlesi	112,49	29,06	0,212	.478**	.515**	.527**	0,133	0,077	0,196	0,076	.421**	.424**	0,226	1							
13 LA sistolik çap	30,33	3,95	0,148	.397**	0,232	0,199	0,078	0,119	.423**	0,15	.456**	.465**	.411**	.379**	1						
14 EZ	342,46	77,46	-0,045	0,003	0,152	0,15	0,074	-0,082	-0,003	-0,031	0,053	0,043	-0,01	0,19	0,072	1					
15 MPI	0,32	0,08	0,149	0,047	-0,087	-0,045	-0,099	0,038	-0,063	0,093	-0,13	-0,111	-0,059	-0,133	-0,063	-0,756**	1				
16 LV GPLS A2	-19,16	3,77	0,047	0,155	.247*	0,221	0,117	.246*	0,12	-0,064	0,17	0,174	0,111	0,154	0,122	-0,103	0,029	1			
17 LV GPLS A3	-17,99	3,58	0,129	0,003	0,009	-0,007	0,09	0,14	0,197	0,155	0,179	0,151	0,145	-0,01	0,076	-0,266*	0,143	0,238	1		
18 LV GPLS A4	-19,32	3,68	.239*	0,122	0,175	0,163	0,079	0,224	0,162	0,118	0,06	0,033	0,159	0,09	0,08	-0,22	0,177	.487**	.448**	1	
19 LV GPLS Ort.	-18,93	2,78	0,159	0,105	0,16	0,149	0,117	.278*	0,196	0,076	0,179	0,158	0,17	0,039	0,086	-0,227	0,138	.759**	.723**	.833**	1

** p<0,01, * p<0,05

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, DKB: Diyastolik kan basıncı, EZ: Ejeksiyon zamanı, GPLS: Global peak longitudinal strain, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesi, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, MPI: Miyokard performans indeksi, Ort.: Ortalama, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Standart sapma, TyG: Trigliserid-glukoz

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) etyopatogenezi pek çok nedenle birlikte oksidatif stres artışı ve insülin direncinin yer aldığı kompleks bir bozukluktur. Pek çok bulgusu hiperandrojenizm ile ilişkilidir. PKOS'lu hastalar sıklıkla ergenlik veya genç erişkinlik döneminde tanı aldıklarından klinik endişe hirsutizm, adet düzensizliği ve erişkinler için infertilite üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ancak diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık risk artışı gibi PKOS ilişkili ileri dönem riskler de çok önemli ve hayatidir. İleri dönem riskleri göz önünde bulundurmayan bir yaklaşım, yaşam tarzı değişikliği gibi erken müdahale fırsatlarının kaçırılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle PKOS ile ilişkili komorbiditelerin ve risk faktörlerinin tanımlanması önemlidir (82). Erişkinde daha net tanımlanan bu durumlarla ilgili ergenlerdeki veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada ergenlerde bu komorbiditeleri değerlendirmeyi, oksidatif stres durumunu göstermeyi, kardiyovasküler risklerin ergenlik döneminde saptanabilecek bulgularını araştırmayı ve benzer komorbiditelere yol açan obezitenin etkisini gözlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda PKOS olan hastaların bel/kalça oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Alt gruplara bakıldığında da obez/kilolu PKOS grubu ile obez/kilolu kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı, ancak normal kilolu PKOS grubunda, normal kilolu kontrol grubuna göre oranın daha yüksek olduğu görüldü. Bel/kalça oranı, aynı vücut kitle indeksine (VKİ) sahip kişilerde vücut yağının dağılımını kategorize etmek için kullanılır ve fazla kilolu olmayı “elma şekli” veya “armut şekli” terimleriyle tanımlamaya yardımcı olur. Santral obezitenin (elma şekli, yüksek bel/kalça oranı) metabolik sendrom ve diğer komorbiditeler açısından genel obeziteden daha yüksek bir risk taşıdığı bilinmektedir (118). Bu durumda, sonuçlarımıza göre obezitenin metabolik sendrom riskini PKOS gibi artırdığı, ancak obezite olmadığında PKOS nedeniyle yine metabolik riskin arttığı söylenebilir. Korelasyon analizinde testosteron artışıyla bel/kalça oranının artması da, bu ilişkiyi doğrulamaktadır.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları normal aralıkta olmakla birlikte, obez/kilolu PKOS ve obez/kilolu kontrol gruplarında, normal kilolu PKOS ve normal kilolu kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Epidemiyolojik çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda özellikle sistolik hipertansiyon olmak

üzere hipertansiyonun daha sık olduğunu göstermiştir (119-121). Kan basıncının 24 saatlik tansiyon holter ile ölçüldüğü başka bir çalışmada ise, PKOS ve kontrol grupları arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında fark bulunmamıştır (122). Genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada, 24 saatlik tansiyon holter ölçümü ile hastaların %51,4'ünde sistolik basınçta ve %22,9'unda diyastolik basınçta fizyolojik gece düşüşü gözlenmemiştir (123). Ancak ergenlerle ilgili veriler daha kısıtlıdır. Obez ergenlerin dahil edildiği bir çalışmada, PKOS grubunun VKİ daha yüksek olmasına rağmen, PKOS ve kontrol grupları arasında kan basıncı değerleri açısından fark saptanmamıştır (124). Çetin ve ark. (125)'nin çalışmasında ise sistolik ve diyastolik kan basıncının PKOS ve kontrol grubundaki ergenler arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Güncel retrospektif bir çalışmada PKOS'lu ergenlerde kontrol grubuna göre hipertansif kan basıncı oranının 1,25 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve obezlerde de benzer oranda risk artışı bulunmuştur (126). Bir meta-analizdeki 4 çalışma PKOS ve kontrol grupları arasında kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır ancak tüm çalışmaların meta-analizinde sistolik kan basıncının PKOS'lu ergenlerde kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Normal kilolu PKOS'lu ergenlerde kontrol grubuna göre diyastolik kan basıncının daha yüksek olduğu gösterilmiştir, ancak obez gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (127). Literatüre bakıldığında çalışmaların PKOS tanı kriterleri ve çalışmaya dahil edilen gruplar açısından heterojen olduğu görülmektedir, ayrıca genetik, fiziksel hareketsizlik, stres, tuz tüketimi gibi çok sayıda faktör kan basıncını etkiler ve bunların çoğu PKOS'lu kadın ve ergenlerde kan basıncı değerlendirmelerini içeren çalışmalarda kontrol edilmemiştir. Literatürdeki veriler ve çalışmamızın verileri obezitenin, hipertansiyon açısından PKOS ile birlikte önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir, ancak her ikisinin de etkisi yaşla artıyor gibi görünmektedir. Hangisinin daha etkili olduğu 24 saatlik ambulator ölçümlerle ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalarla ortaya konulabilir.

Menarş yaşı obez/kilolu PKOS grubunda, obez/kilolu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Ancak normal kilolu PKOS ve kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark yoktu. Fazla kilo ve obezitenin, erken menarş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (128). PKOS'ta da obezite ile bir arada olduğunda erken menarş olabilmekle birlikte (99), PKOS primer amenore şeklinde de prezente olabilmektedir.

Her iki gruptaki hastalar da obez/kilolu olmasına rağmen, PKOS grubunda menarş yaşının daha büyük olması buna bağlı olabilir.

Çalışmamızda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin ortancası normal olmakla birlikte, her ikisi de PKOS grubunda kontrol grubundan daha yüksekti. Alt gruplara bakıldığında ALT, obez/kilolu PKOS grubunda normal kilolu her iki gruptan da istatistiksel olarak daha yüksekti, obez/kilolu kontrol grubundan da yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. AST obez/kilolu PKOS grubunda, normal kilolu kontrol grubuna göre yüksekti. Hastaların çalışmamızdaki gibi 4 grupta incelendiği bir erişkin çalışmada, PKOS ve kontrol grupları arasında ALT, AST düzeyleri açısından fark olmadığı, ALT'nin obez/kilolu PKOS grubunda obez/kilolu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ancak normal kilolu gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı gösterilmiştir (129). Güncel bir çalışmada PKOS'lu ergenlerin %37,5 oranında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile komplike olduğu ve eşzamanlı obezitesi olanların daha riskli olduğu gösterilmiştir (130). Obez ve kilolu ergenlerde yapılan başka bir çalışmada, PKOS'lu ergenlerde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı prevalansı %19,1 iken, PKOS olmayan ergenlerde %16,8 bulunmuş ve aralarında anlamlı derecede fark olmadığı saptanmıştır. Ancak, PKOS ve eşzamanlı tip 2 diyabet olan hastalarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir (131). Çalışmamızın sonuçlarına göre PKOS'ta ALT ve AST seviyelerinin arttığı, ALT'nin obez/kilolu PKOS grubunda (obez/kilolu kontrol grubundan farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da), tüm gruplardan daha yüksek olduğu ve bunun da alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı risk artışı ile birlikte olduğu söylenebilir. PKOS ve obezite bir arada olduğunda risk artmaktadır.

Lipid parametrelerinden yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, obez/kilolu PKOS grubunda en düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak sadece obez/kilolu PKOS grubu ile normal kilolu kontrol grubu arasında fark vardı. Trigliserid PKOS grubunda kontrol grubundan, alt gruplara bakıldığında obez/kilolu PKOS grubunda normal kilolu kontrol grubundan daha yüksekti. Obez ergenlerin dahil edildiği bir çalışmada PKOS ve kontrol grubu arasında trigliserid ve total kolesterol düzeyleri açısından fark olmadığı, PKOS grubunda HDL kolesterolün daha düşük ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün daha yüksek olduğu saptanmıştır

(124). Başka bir meta-analizde ise PKOS ve kontrol grubundaki ergenler arasında trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinin farklı olmadığı, ancak sadece obez ergenleri içeren çalışmaların alt grup analizleri yapıldığında obez PKOS hastalarında trigliserid düzeylerinin obez kontrollere göre daha yüksek olduğu, ancak HDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (127). Dislipidemi açısından obezite ve PKOS'un risk faktörü olduğu bilinmektedir, ancak bu etki zamanla ortaya çıkmaktadır. Hastalarımız ergen yaş grubunda olmasına ve tanı anında değerlendirilmesine rağmen dislipideminin başladığı, obezite ve PKOS birlikte olduğunda ise dislipidemi riskinin arttığı görülmektedir.

Glukoz, insülin, hemoglobin A1c ve İnsülin Direnci için Homeostaz Model Değerlendirmesinin (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) PKOS ve kontrol grupları arasında farklı değilken, alt gruplara bakıldığında insülin ve HOMA-IR obez/kilolu PKOS grubunda diğer 3 gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Trigliserid-glukoz (TyG) indeksi PKOS grubunda kontrol grubundan, alt gruplara bakıldığında obez/kilolu PKOS grubunda normal kilolu kontrol grubundan daha yüksekti. Sistemik bir gözden geçirme ve meta-analizde erişkin hastalar çalışmamıza benzer şekilde obez PKOS, normal kilolu PKOS, obez kontrol ve normal kilolu kontrol şeklinde 4 gruba bölünmüş ve HOMA-IR açısından normal kilolu PKOS ve obez kontrol arası dışında tüm gruplar arasında anlamlı fark olduğu, en yüksek değer obez PKOS grubunda, en düşük değer ise normal kilolu kontrol grubunda olduğu saptanmıştır (132). Obez ve obez olmayan ergen PKOS hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, HOMA-IR obez PKOS grubunda obez olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (133). Az sayıda hasta ile yapılmış bir çalışmada ise, obez PKOS'lu ergenlerde obez PKOS olmayan ergenlere göre HOMA-IR daha yüksek bulunmuştur (134). PKOS tanısı olmaksızın adet düzensizliği olan ergenlerin metabolik durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada, oligomenore ve sekonder amenore olan hastalarda TyG indeksinin, düzenli adet gören hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (135). Verilerimize göre obezite ve PKOS bir arada olduğunda, sadece obeziteye göre insülin direncinin anlamlı şekilde arttığı görülmektedir. Obezitenin olumsuz sonuçlarından biri olan insülin direnci, PKOS patofizyolojisinde de önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızın sonuçları ve literatür

verileri ile uyumlu olarak, obezite ve PKOS bir arada olduğunda insülin direncinin artması beklenen bir durumdur.

Metabolik sendromu değerlendirmede kullanılan kriterlerden bel çevresi ve kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PKOS grubunda kontrol grubundan daha yüksekti. Alt gruplarda ise, obez/kilolu gruplarda normal kilolu gruplardan daha yüksekti. Trigliserid PKOS grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek, alt grup karşılaştırmasında en yüksek trigliserid ve en düşük HDL kolesterol değerleri obez/kilolu PKOS grubundaydı. Kan şekeri açısından istatistiksel olarak fark olmasa da, insülin direncinin obez/kilolu PKOS grubunda diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğu gösterildi. Yani hastalar PKOS tanısını ilk aldıklarında değerlendirildiğinden dolayı metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan hasta sayısı az olsa da, metabolik bozuklukların ergenlik döneminde başladığı görülmektedir. PKOS'lu ergen ve erişkinlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da sistolik ve diyastolik kan basıncı, LDL kolesterol ve total kolesterol, metabolik sendrom oranları ergenlerde erişkin kadınlara göre daha düşük; glukoz intoleransı ve insülin direnci oranları ise benzer bulunmuştur (136). PKOS ve kontrol grubundaki ergenlerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde PKOS'lu ergenlerde kontrollere göre 3 kattan fazla metabolik sendrom riski olduğu saptanmıştır, metabolik sendrom prevalansı obez PKOS'lu ergenlerde obez kontrollere göre fazla iken, normal kilolu PKOS ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır (127). Bizim çalışmamızda da özellikle obez/kilolu PKOS grubunda metabolik bozuklukların daha belirgin olduğu saptanmıştır. Obez/kilolu kontrol grubu ile çoğu bulguda istatistiksel anlamlı fark olmamasının nedeni hem hasta sayısının az olması, hem de etyopatogenezi birbirine paralel olan iki hastalığın metabolik sonuçlarının da çok benzer olması olabilir. Ayrıca obezite ve PKOS bir arada olduğunda bulguların kötüleştiği de görülmektedir.

Folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), LH/FSH oranı PKOS grubunda kontrol grubundan yüksekti. FSH ve LH obez/kilolu PKOS ve normal kilolu PKOS gruplarında, her iki kontrol grubundan yüksekti. Ergen ve erişkin PKOS özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hem ergenlerde hem erişkinlerde PKOS hastalarında LH/FSH oranının kontrollere göre arttığı gösterilmiştir (137). Obez ve normal kilolu erişkin PKOS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise FSH, LH ve LH/FSH oranları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (138). Zhao ve ark.

(139)'nın yaptığı çalışmada visseral obezitesi olan 55 yaş üstü muhtemelen postmenapozal kadınlarda LH/FSH oranının obezitesi olmayanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur ve LH/FSH oranının metabolik bozuklukların erken bir belirteci olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda, ergen ve erişkin yaş grubunu içeren literatürle uyumlu olarak artmış LH/FSH oranının belirleyicisi obezite değil, PKOS olmuştur.

Çalışmamızda oksidatif stres parametreleri açısından hem PKOS ve kontrol grubu arasında, hem de alt gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Ancak antioksidan etkisi olan native ve toplam tiyollerin PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, alt gruplara bakıldığında en düşük native ve toplam tiyol oranlarının obez/kilolu PKOS grubunda, en yüksek değerlerin ise normal kilolu kontrollerde olduğu görüldü. PKOS'ta oksidatif stresin sağlıklı kontrollere göre arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, değişmediğini veya aksine tiyol-disülfid homeostazının antioksidanlar yönüne kaydığını gösteren çalışmalar vardır. Erişkin PKOS ve kontrol gruplarını karşılaştıran bir çalışmada native ve toplam tiyol düzeylerinin PKOS grubunda daha düşük, disülfidin ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PKOS grubunda total antioksidan ve total oksidan kapasitenin kontrol grubuna göre artmış olduğu gösterilmiştir. Total antioksidan kapasitenin artışı PKOS'ta beklenen oksidatif stresi dengelemek için olduğu şeklinde yorumlanmıştır (140). Çakır ve ark. (141) 22-34 yaş arası PKOS'lu kadınlarda yaptıkları çalışmada, kardiyovasküler hastalık riskini gösteren karotis intima-media kalınlığının PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğunu, ancak iskemi modifiye albümin, total oksidan ve antioksidan kapasite açısından kontrol grubu ile anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Karotis intima-media kalınlığının iskemik durumdan önce arttığını ve vasküler yapıların preiskemik durumunu gösterdiğini, oksidatif stres belirteçlerinin ise ilerleyici vasküler hastalıkta iskemi ve reperfüzyon hasarının göstergesi olabileceğini önermişlerdir ve sonuçları hastaların genç olmasına bağlamışlardır. Fazla kilolu genç erişkin PKOS ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, gruplar arasında oksidan ve antioksidan kapasite açısından fark olmadığı gösterilmiştir (142). Hastaların çalışmamıza benzer şekilde 4 gruba ayrıldığı, genç erişkinleri kapsayan başka bir çalışmada, antioksidan kapasitenin göstergesi olan tiyollerin obez PKOS grubunda obez kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, oksidan kapasitenin

göstergesi olan disülfidin ise obez PKOS grubunda obez kontrollerden düşük olduğu gösterilmiştir. Normal kilolu PKOS ve kontrol gruplarında da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Beklenenin aksine, yüksek oksidatif stres yerine yüksek antioksidan seviyelerinin PKOS'un etyopatogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek serum tiyol seviyelerinin, özellikle obez PKOS hastalarında belirgin olduğunu ve bu durumun, anovülasyon, çoklu folikül gelişimi ve apoptoz gibi mekanizmalardan veya obeziteden kaynaklanan oksidatif yüke karşı bir kompensasyon yanıtı olabileceğini vurgulamışlardır (143). Yine katılımcıların 4 grupta incelendiği, ergenlerde yapılan bir çalışmada native ve total tiyolün fazla kilolu PKOS grubunda, normal kilolu PKOS ve kontrollere göre daha düşük olduğu ancak fazla kilolu kontrole arada anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Disülfid düzeyi, disülfid/native tiyol oranı, disülfid/total tiyol oranı ve native tiyol/total tiyol oranları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (144). Ergenlerin ve genç yetişkinlerin dahil edildiği bir başka çalışmada ise, PKOS ve kontrol grupları arasında tiyol, disülfid ve iskemi modifiye albümin düzeyleri açısından fark olmadığı gösterilmiştir (145). Literatürde farklı tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan hastalarda, farklı testlerle değerlendirilen oksidatif stres parametreleri ölçümü tutarsız sonuçlar vermektedir. Yaş, tanı ve oksidatif stres ölçüm zamanı, eşlik eden obezite veya PKOS komorbiditeleri varlığı da sonuçları değiştirmektedir. Bizim çalışmamızda da yeni tanı almış, yaş ortalaması küçük bir hasta grubu değerlendirildiğinden gruplar arasında fark saptanmamış olabilir. Oksidatif stres belirteçleri ile kardiyovasküler hastalık ve PKOS arasındaki ilişkiyi göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sol atriyum (LA) sistolik çapının normal aralıkta, ancak PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha geniş olduğu görüldü. Alt gruplara bakıldığında LA sistolik çapı obez/kilolu PKOS grubunda normal kilolu PKOS grubundan ve normal kilolu kontrol grubundan yüksekti, aynı zamanda obez/kilolu kontrol grubunda normal kilolu kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti. PKOS'un subklinik sol ventrikül (LV) diyastolik disfonksiyonundaki rolünün değerlendirildiği bir meta-analizde, LA sistolik çapının erişkin PKOS hastalarında kontrol grubuna göre daha geniş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obezlerde yapılan çalışmalar çıkarıldıktan sonra da bu farkın devam ettiği bulunmuştur (146). Çalışmamızda da en yüksek değerler obez/kilolu PKOS grubunda, sonra sırasıyla obez/kilolu kontrol, normal kilolu PKOS ve normal

kilolu kontrol gruplarındaydı. Yani obezitenin LA sistolik çap artışında etkili olduğu, ancak obezite ve PKOS birlikte olduğunda bu etkinin arttığı görülmektedir. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda, özellikle obezite eşlik ediyorsa, diyastolik fonksiyon bozukluğu açısından sol atriyum genişliğinin takibi önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda obez/kilolu hastalarda, PKOS olsun veya olmasın, interventriküler septum çapı normal kilolu gruplara göre artmıştı. Fakat hem obez/kilolu hem PKOS olan hastalarda septum çapına ilaveten LV arka duvar kalınlığı da artmıştı. PKOS'lu ergenlerin kardiyovasküler değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada interventriküler septum çapları PKOS ve kontrol grupları arasında benzer bulunmuştur. LV arka duvar kalınlığı ise PKOS grubunda daha yüksek bulunmuştur (125). Yine PKOS'lu ergenlerin değerlendirildiği başka bir çalışmada, interventriküler septum çapları ve LV arka duvar kalınlığı açısından PKOS ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (147). Ergen ve erişkin PKOS hastalarının değerlendirildiği bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde ise interventriküler septum çapları ve LV arka duvar kalınlığının PKOS grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu, bu farkın obez hastaları içeren çalışmalar çıkarıldığında da devam ettiği görülmüştür (146). Çalışmamız ve literatür verileri PKOS'lu ergen hastalarda LV hipertrofinin arka duvar ağırlıklı olduğunu, zamanla interventriküler septumun da etkilenmeye başladığını düşündürmektedir.

LV kütlesi tüm gruplarda normal aralıkta olmakla birlikte, obez/kilolu gruplarda normal kilolu gruplara göre anlamlı şekilde yüksekti. Ayrıca normal kilolu PKOS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da normal kilolu kontrol grubundan daha yüksekti. PKOS'lu ergenlerin değerlendirildiği bir çalışmada, LV kütlesi PKOS ve kontrol grupları arasında farklı bulunmamıştır (147). Patel ve ark. (124) da obez PKOS ve obez kontrol gruplarında, LV kütlesinin VKİ'ye göre düzeltilmiş hali olan LV kütle indeksini değerlendirmiş ve gruplar arasında fark bulmamışlardır. Ağırlıklı olarak erişkin çalışmalarının incelendiği bir meta-analizde ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre LV kütlesinin arttığı, obez hastaların olduğu çalışmalar çıkarıldığında da gruplar arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur (146). Çalışmamızın verileri ve literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, PKOS'un LV kütlesinde artışa neden olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızda gösterildiği gibi ergen yaş grubunda PKOS olmaksızın obezlerde bu bulgunun ortaya çıkması,

erişkinlerde ise obezitenin etkisi çıkarıldığında bile PKOS'ta sol ventrikül kütle artışının görülmesi, PKOS'a bağlı değişikliklerin zamanla ve yaş arttıkça ortaya çıktığını göstermektedir. PKOS'lu hastalar uzun vadede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu açısından risk altındadır.

Doku Doppler ekokardiyografi (EKO) bulgularından diyastolik disfonksiyonu gösteren parametrelerde patolojik değer olmamakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ejeksiyon zamanı değeri normal kilolu PKOS grubunda, obez /kilolu PKOS grubundan ve normal kilolu kontrol gruplarından daha düşüktü. Miyokard performans indeksi (MPI) değeri ise normal kilolu PKOS grubunda, obez/kilolu PKOS grubu ve normal kilolu kontrol gruplarından anlamlı şekilde daha yüksekti. Ergenlerde kardiyovasküler değerlendirme yapılan bir çalışmada, MPI ve izovolemik relaksasyon zamanı değerleri PKOS grubunda kontrollerden yüksek bulunmuştur (125). PKOS'lu hastalarda subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu değerlendiren ve ağırlıklı olarak erişkinlerin değerlendirildiği bir meta-analizde ise, doku Doppler EKO verileri açısından PKOS ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır (146). Doku Doppler EKO'nun PKOS komorbiditelerini değerlendirmedeki önemini saptamak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sol ventrikül global peak longitudinal strain A4 PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Diğer strain değerlerinin hepsi PKOS'lu hastalarda daha düşük olmasına rağmen, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alt gruplara bakıldığında tüm değerler obez PKOS'lularda en düşük olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Patel ve ark. (124)'nın çalışmasında global longitudinal strain ve global sirkumferensiyel strain değerleri obez PKOS ve obez kontrol gruplarındaki ergenler arasında karşılaştırılmış ve aralarında fark bulunmamıştır. Genç erişkin PKOS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada strain EKO ölçümleri PKOS ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemiştir (148). Yine genç erişkin PKOS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, PKOS ve kontrol grupları arasında konvansiyonel EKO bulguları açısından fark yokken, global longitudinal strain PKOS grubunda düşük bulunmuştur (149). Demirelli ve ark. (150) genç erişkin PKOS hastalarında, kontrol grubuna göre strain değerlerinde düşüklük olduğunu göstermişlerdir. PKOS hastalarında konvansiyonel EKO yöntemleri ile gösterilemeyen sol ventrikül

fonksiyonlarındaki erken değişiklikler, ileri bir EKO tekniği olan strain EKO ile gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların takibinde erken dönem fonksiyon bozukluğunun gösterilmesinde strain EKO'nun önemli olduğunu düşünüyoruz, ancak kardiyak bulguların yaş arttıkça ortaya çıkması nedeniyle, takipte kardiyovasküler riskin yüksek olduğu hastalarda öncelikli olarak yapılabilir. Ayrıca strain EKO'nun takipteki öneminin değerlendirilmesi açısından daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu kıyaslandığında ve alt gruplar kıyaslandığında kalp hızı değişkenliği ve diğer holter verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ergen ve genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada frekans bağımlı ölçümlerden olan çok düşük frekans PKOS grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur, ancak diğer kalp hızı değişkenliği verileri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (151). Özkeçeci ve ark. (152) genç erişkinlerde yaptıkları çalışmada, PKOS ve kontrol grupları arasında kalp hızı değişkenliği parametreleri açısından fark saptamamıştır. Kilit ve ark. (153) da normal kilolu erişkin PKOS ve kontrol grupları arasında kalp hızı değişkenliği parametreleri açısından fark bulmamışlar, ayrıca testosteron ve kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir. Erişkin PKOS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinin PKOS ve kontrol grupları arasında farklı olmadığı gösterilmiştir (154). Bir meta-analizde PKOS hastalarında kalp hızı değişkenliğinin kontrollere göre düşük olduğu, alt grup analizlerinde ise kalp hızı değişkenliğindeki değişikliklerin normal kilolu ve kilolu PKOS hastalarında olduğu, obez PKOS hastalarında ise anlamlı değişiklik olmadığı gözlenmiştir (155). Çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki çalışmalarda da ergen ve genç erişkin yaş gruplarında kalp hızı değişkenliğinde önemli bir değişiklik olmaması, ancak erişkin çalışmalarında farklı veriler olması bulguların yaşla ve kardiyovasküler risk artışıyla birlikte ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Obezitede abdomende biriken yoğun yağ dokunun, androjen salgısını artırarak hiperandrojenizme ve PKOS'a neden olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm, obezite ve PKOS etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Hatta ergenlerde PKOS "postpubertal santral obezite sendromu" olarak da tanımlanmaktadır. Çalışmamızda 2 yönlü varyans analizlerinde de, bakılan

parametrelerin çoğu üzerine PKOS ve obezitenin etkisi arasında etkileşim olmadığı görüldü. Yani obezite ve PKOS'un bu parametreler üzerindeki etkisi benzer olarak bulundu. Metabolik süreçler açısından ortak özelliklere sahip bu iki hastalığın komorbiditelerinin ve kardiyovasküler sonuçlarının da benzer olması doğaldır. Bu komorbiditeler sıklıkla erişkin yaşta bulgu vermektedir, ancak asıl amacımız bulgu verecek düzeye ilerlemeden metabolik ve kardiyovasküler risklerin saptanması ve ergenlik döneminde erken müdahale ile olumsuz sonuçların önlenmesidir (99, 156).

Çalışmamızda, konvansiyonel EKO, doku Doppler EKO ve strain EKO ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirildiği bazı ölçümlerde, PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler saptandı. Güncel bir meta-analizde de çalışmamıza benzer şekilde diyastolik fonksiyonların etkilendiği, sistolik fonksiyonlarda değişiklik olmadığı saptanmıştır (146). Subklinik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, kalp hastalığının önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilir ve uzun vadeli mortalite ile ilişkilidir (157). Bu nedenle kalp yetersizliği kılavuzları, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun ve bunun birincil risk faktörlerinin olabildiğince erken tespit edilmesinin önemini vurgulamaktadır (158). Bu nedenle ergenlik döneminde kardiyovasküler risk faktörlerinin ve varsa bulguların ortaya konulması ve gerekli müdahalenin yapılması önemlidir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Poliklinikte değerlendirilen hastaların kardiyak değerlendirmelerinin tamamlanabilmesi için tetkik sürecinin biraz uzaması, 24 saatlik ritim Holter cihazını takmak istememe ve cihazın çıkarılması için tekrar hastane başvurusu gerekmesi gibi nedenler katılımcı sayısının düşmesine neden olmuştur. Ayrıca genel hastaneye başvuru oranlarının COVID-19 pandemisi ve sonrasında düşmesi katılımcı sayısının istenen düzeye gelmesini olumsuz etkilemiştir. Çalışmanın örneklem büyüklüğünün sınırlı olması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu çalışma, çapraz kesitsel bir tasarıma sahip olduğundan, yalnızca belirli bir zaman diliminde ölçüm yapılmıştır. Bu nedenle, gözlemlenen değişkenler arasındaki nedensel ilişkiyi doğrulamak mümkün değildir. Prospektif ve uzunlamasına çalışmalar daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir. Literatürde, genelde obez ve normal kilolu hastalar karşılaştırılmıştır. Biz kilolu ve obez katılımcıları birlikte bir grup olarak aldık ve normal kilolu katılımcılarla karşılaştırdık. Eğer sadece obezleri ve normal kiloluları karşılaştırsaydık çıkan sonuçlardaki farklar anlamlı olabilirdi, ancak

hasta sayımız daha da azalacağı için bu şekilde gruplama yapıldı. Kan basıncı ölçümleri poliklinikte tek sefer yapılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalar bir kez tanı anında değerlendirildiğinden, metabolik bozukluk ve komorbidite gelişen hasta sayısı azdı. Bu nedenle PKOS'ta hastalık süresi ve yaş arttıkça ortaya çıkabilecek olan kardiyak bulgular gösterilememiş olabilir. Ancak hastalar tanı anında değerlendirildiğinden herhangi bir tedavi almadan, oral kontraseptif kullanmadan değerlendirilmiş oldu. Çalışmada sadece HOMA-IR kullanılarak insülin direnci değerlendirilmiştir; ancak daha kapsamlı bir değerlendirme için oral glukoz tolerans testi daha duyarlı sonuçlar elde etmemizi sağlayabilirdi. Oksidatif stres pek çok faktörden etkilenmektedir. Kronik hastalık varlığı ve sigara kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek bu etki azaltılmaya çalışılsa da, diğer değişkenler kontrol edilmemiştir.

Literatürde farklı PKOS tanı kriterlerini kullanan, erişkin tanı kriterleri ile ergenlere tanı konulan ve VKİ eşleştirmesi olmadan yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu da çelişkili sonuçlara neden olmaktadır. Bu çalışmada ergenlere özgü olarak son tanımlanan kriterlerle PKOS tanısı konulmuştur ve obezitenin etkisini azaltmak için katılımcılar sadece PKOS ve kontrol olarak değil, obez/kilolu ve normal kilolu olarak alt gruplarda da incelenmiştir. Ayrıca katılımcılar laboratuvar testleri, metabolik ve kardiyak değerlendirme gibi hastalığın hemen hemen tüm yönleriyle ele alınmıştır. Konvansiyonel EKO'nun yanı sıra strain EKO gibi ileri görüntüleme tekniklerinin kullanılması, PKOS hastalarında kardiyak fonksiyonları daha hassas bir şekilde değerlendirme imkanı sunmuştur. Bu sayede, subklinik kardiyovasküler değişiklikler tespit edilebilmiştir. Çalışmanın bu güçlü yönleri ise, PKOS'un kardiyometabolik etkilerini anlamada değerli katkılar sunduğunu ve özellikle ergen yaş grubundaki PKOS hastalarının izlenmesi ve yönetimi için yol gösterici bilgiler sağladığını göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada PKOS olan hastalarda tanı anında bile metabolik ve subklinik düzeyde kardiyak etkilenmenin bulgularının var olduğu gösterilmiştir. Ancak bu bulgular PKOS ile obezite bir arada olduğunda daha belirgindir. Çalışmada değerlendirilen metabolik ve kardiyak belirteçlerin çoğu obez/kilolu PKOS grubunda, obez/kilolu kontrol grubundan daha kötü olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Yine PKOS'lu hastalarda antioksidan

etkili tiyol düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiş, ancak oksidatif stres parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ergenlerde sadece PKOS'a bağlı metabolik ve kardiyak bulguların gösterilebilmesi için, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmaya katılan hastalardan PKOS grubunda olan 33 hastanın yaş ortalaması $15,7 \pm 0,8$ yıl, kontrol grubunda olan 43 hastanın yaş ortalaması ise $15,4 \pm 1,3$ yıl idi.
- Abdominal obeziteyi değerlendirmede önemli olan bel/kalça oranı PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti.
- PKOS ve kontrol gruplarında, obez/kilolu olanlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı normal kilolu olan gruplara göre daha yüksekti.
- ALT, AST, trigliserid, TyG indeksi PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti.
- ALT, AST, trigliserid, insülin, HOMA-IR ve TyG indeksi için en yüksek değerler obez/kilolu PKOS grubunda, HDL kolesterol için en düşük değer obez/kilolu PKOS grubundaydı.
- Hem PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hem obez ve normal kilolu olarak alt gruplara ayrılmış 4 grup karşılaştırıldığında gruplar arasında oksidatif stres verileri ve İMA açısından anlamlı fark yoktu.
- Konvansiyonel EKO ile değerlendirilen LA sistolik çapı PKOS grubunda daha genişti, en yüksek değer obez/kilolu PKOS grubundaydı. En yüksek LV kütlesi obez/kilolu PKOS grubundaydı.
- Strain EKO ile değerlendirilen LV GPLS A4, PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü.
- PKOS-kontrol grubu ve alt grup karşıştırmalarında kalp hızı değışkenliği verileri açısından fark yoktu.
- Gruplar arasında anlamlı fark çıkan verilerden, sadece insülin ve HOMA-IR obez/kilolu PKOS grubunda diğer 3 gruptan daha yüksekti. Diğer veriler için obez/kilolu PKOS grubunda değerler daha bozuk olmakla birlikte, obez/kilolu kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
- Konvansiyonel EKO ve ileri EKO yöntemleri ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirildiği bazı ölçümlerde, PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı değışiklikler saptanmıştır.

- Bu çalışmanın sonuçları PKOS olan hastalarda tanı anında bile metabolik ve subklinik düzeyde kardiyak etkilenmenin bulgularının var olduğunu göstermiştir.
- PKOS grubundaki bel/kalça oranının daha yüksek ve obez/kilolu PKOS grubunda ALT, AST, trigliserid, insülin, HOMA-IR ve TyG indeksi gibi değerlerin daha yüksek olduğu göz önünde bulundurularak, diyet ve egzersiz yoluyla kilo yönetimi ve hayat tarzı modifikasyonu önerilmelidir.
- PKOS grubunda kardiyovasküler parametrelerdeki değişiklikler göz önüne alındığında, riskli olduğu düşünülen hastaların düzenli kardiyovasküler değerlendirmelerinin yapılması çok önemlidir. Bu izlem özellikle obez veya kilolu PKOS hastalarında kardiyak riskleri tespit etmek ve yönetmek için önemlidir.
- PKOS ve obezitenin, metabolik ve kardiyak sonuçlarının ayrı olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla katılımcı ile izlem çalışmalarının faydalı olacağı görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015;83(6):376-89.
2. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2619-31.
3. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95.
4. Ates S, Aydın S, Ozcan P, Soyman Z, Gokmen Karasu AF, Sevket O. Clinical and metabolic characteristics of Turkish adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(2):236-40.
5. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, Thangaratinam S, Thomas GN, Nirantharakumar K, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *Bmj*. 2020;371:m3502.
6. Jacewicz-Święcka M, Kowalska I. Polycystic ovary syndrome and the risk of cardiometabolic complications in longitudinal studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(8):e3054.
7. Gill SK. Cardiovascular risk factors and disease in women. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):535-52.
8. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020;50(Si-2):1728-38.
9. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25.
10. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):555-8.
11. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.
12. Yildiz BO, Bozdog 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.
13. Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Carson-Chahhoud K, Sullman MJM, et al. Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990-2019. *Hum Reprod*. 2022;37(8):1919-31.

14. Naz MSG, Tehrani FR, Majd HA, Ahmadi F, Ozgoli G, Fakari FR, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(8):533-42.
15. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, editors. *Polycystic Ovary Syndrome* Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
16. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
17. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91 11:4237-45.
18. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev*. 2015;36(1):1-24.
19. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):367-78.
20. Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(12):828-37.
21. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*. 2003;362(9389):1017-21.
22. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315(4):215-9.
23. Saenger P. Metabolic consequences of growth hormone treatment in paediatric practice. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 1:60-9.
24. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care*. 1988;11(6):500-5.
25. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41(10):1257-66.
26. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3788-90.
27. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):83-9.
28. Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(7):520-32.

29. O'Connor A, Phelan N, Tun TK, Boran G, Gibney J, Roche HM. High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1378-85.
30. O'Reilly M, Gathercole L, Capper F, Arlt W, Tomlinson J. Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: in-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2015;385 Suppl 1:S16.
31. Lord J, Wilkin T. Polycystic ovary syndrome and fat distribution: the central issue? *Hum Fertil (Camb).* 2002;5(2):67-71.
32. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
33. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1235-316.
34. Navarro VM, Tena-Sempere M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(1):40-53.
35. Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology.* 2010;151(8):3479-89.
36. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun.* 2016;7:10055.
37. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):297-307.
38. Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000548.
39. Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(6):791-801.
40. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1537-43.
41. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-57.
42. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.

43. Lucky AW, Biro FM, Daniels SR, Cedars MI, Khoury PR, Morrison JA. The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: a new standard. *J Pediatr*. 2001;138(1):134-6.
44. 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.
45. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(5):392-405.
46. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):1154-65.
47. Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL, Lucky PA, Rich BH. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1983;81(1):70-4.
48. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000;21(4):363-92.
49. 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.
50. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Casson PR, Brzyski RG, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5305-13.
51. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):201.e1-5.
52. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, Repaci A, Di Dalmazi G, Zanotti L, et al. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on italian high-school students. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1641-50.
53. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(2):263-72.
54. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3572-83.
55. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril*. 2011;95(2):702-6.e1-2.
56. Kelsey TW, Dodwell SK, Wilkinson AG, Greve T, Andersen CY, Anderson RA, et al. Ovarian volume throughout life: a validated normative model. *PLoS One*. 2013;8(9):e71465.
57. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, Tinggaard J, Wohlfart-Veje C, Fallentin E, et al. Circulating AMH reflects ovarian morphology by magnetic resonance

- imaging and 3D ultrasound in 121 healthy girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):880-90.
58. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020;18(1):72.
 59. Allen LA, Shrikrishnapalaseriyar N, Rees DA. Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(2):187-98.
 60. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019;92:108-20.
 61. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep.* 2018;18(12):127.
 62. Cascella T, Palomba S, Tauchmanová L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4395-400.
 63. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-63.
 64. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;96(1):520-7.
 65. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
 66. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.* 2018;24(4):455-67.
 67. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Noroozadeh M, Farahmand M, Rostami Dovom M, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(2):169-84.
 68. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299-306.
 69. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57.
 70. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of

- Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-34.
71. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002542.
 72. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, Brown A, Johnson S, Wall PDH, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2020;24(1):339-50.
 73. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78(8):782-5.
 74. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):748-58.
 75. Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, Morrow A, Zaiem F, Murad MH, et al. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(4):338-49.
 76. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;73:196-203.
 77. Alvarez YR, Pico M, Ashokprabhu N, Abou-Amro K, Bailey S, Pung E, et al. Polycystic Ovarian Syndrome: a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(12):1003-11.
 78. Jabbour R, Ott J, Eppel W, Frigo P. Carotid intima-media thickness in polycystic ovary syndrome and its association with hormone and lipid profiles. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232299.
 79. Sun D, Wu Y, Ding M, Zhu F. Comprehensive Meta-Analysis of Functional and Structural Markers of Subclinical Atherosclerosis in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Angiology.* 2022;73(7):622-34.
 80. 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.
 81. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
 82. Osibogun O, Ogunmoroti O, Kolade OB, Hays AG, Okunrintemi V, Minhas AS, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Coronary Artery Calcification. *J Womens Health (Larchmt).* 2022;31(6):762-71.

83. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.
84. Karoli R, Fatima J, Siddiqi Z, Vatsal P, Sultania AR, Maini S. Study of early atherosclerotic markers in women with polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):1004-8.
85. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):942-60.
86. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*. 2018;9(9):8756-64.
87. Yarali H, Yildirim 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.
88. Guan C, Zahid S, Minhas AS, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, et al. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2022;117(5):924-35.
89. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43-g64.
90. 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.
91. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(3):161-5.
92. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4299-306.
93. Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3533-40.
94. 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.

95. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(5).
96. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002;77(5):919-27.
97. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;85(2):420-7.
98. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1545-73.
99. Ibáñez L, de Zegher F. Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome. *Trends Mol Med*. 2023;29(5):354-63.
100. Mengen E, Uçaktürk SA, Kocaay P, Kaymaz Ö, Neşelioğlu S, Erel Ö. The Significance of Thiol/Disulfide Homeostasis and Ischemia-modified Albumin Levels in Assessing Oxidative Stress in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):45-54.
101. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
102. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 1959;82(1):70-7.
103. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol*. 1994;233:380-5.
104. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(4):333-41.
105. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2003;80(1):123-7.
106. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):268-88.
107. Karadeniz M, Erdoğan M, Tamsel S, Zengi A, Alper GE, Çağlayan O, et al. Oxidative stress markers in young patients with polycystic ovary syndrome, the relationship between insulin resistances. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(4):231-5.
108. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2).
109. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in

- the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-6.
110. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med.* 2016;86:99-105.
 111. Moon S, Park JS, Ahn Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):427-33.
 112. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4):311-5.
 113. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
 114. Ayabakan C, Ozkutlu S. Left ventricular myocardial velocities in healthy children: quantitative assessment by tissue Doppler echocardiography and relation to the characteristics of filling of the left ventricle. *Cardiol Young.* 2004;14(2):156-63.
 115. Hiarada K, Orino T, Yasuoka K, Tamura M, Takada G. Tissue doppler imaging of left and right ventricles in normal children. *Tohoku J Exp Med.* 2000;191(1):21-9.
 116. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol.* 2002;90(5):566-9.
 117. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258.
 118. Fu J, Hofker M, Wijmenga C. Apple or pear: size and shape matter. *Cell Metab.* 2015;21(4):507-8.
 119. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* 2001;16(3):556-60.
 120. Vrbíková J, Cífková R, Jirkovská A, Lánská V, Platilová H, Zamrazil V, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003;18(5):980-4.
 121. Shi Y, Cui Y, Sun X, Ma G, Ma Z, Gao Q, et al. Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:66-70.

122. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):508-13.
123. Orbetzova MM, Shigarminova RG, Genchev GG, Milcheva BA, Lozanov LB, Genov NS, et al. Role of 24-hour monitoring in assessing blood pressure changes in polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv).* 2003;45(3):21-5.
124. Patel SS, Truong U, King M, Ferland A, Moreau KL, Dorosz J, et al. Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers. *Vasc Med.* 2017;22(2):85-95.
125. Çetin M, Tunçdemir P, Karaman K, Yel S, Karaman E, Özgökçe M, et al. Cardiovascular evaluation and serum paraoxonase-1 levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(1):90-5.
126. Zhang S, Darbinian JA, Greenspan LC, Naderi S, Ramalingam ND, Lo JC. Hypertensive Blood Pressure in Adolescent Females with Polycystic Ovary Syndrome: Adolescent PCOS and hypertensive blood pressure. *Am J Prev Med.* 2024.
127. Fu L, Xie N, Qu F, Zhou J, Wang F. The Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome in Adolescents: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* 2023;30(1):28-40.
128. Bralić I, Tahirović H, Matanić D, Vrdoljak O, Stojanović-Spehar S, Kovacić V, et al. Association of early menarche age and overweight/obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(1-2):57-62.
129. Economou F, Xyrafis X, Livadas S, Androulakis, II, Argyrakopoulou G, Christakou CD, et al. In overweight/obese but not in normal-weight women, polycystic ovary syndrome is associated with elevated liver enzymes compared to controls. *Hormones (Athens).* 2009;8(3):199-206.
130. Urbano F, Chiarito M, Lattanzio C, Messa A, Ferrante M, Francavilla M, et al. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Reduction: The Alarm Bell for the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Children (Basel).* 2022;9(11):1748.
131. Patel-Sanchez N, Perito E, Tsai P, Raymond-Flesch M, Lodish M, Sarkar M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease increased with type 2 diabetes mellitus in overweight/obese youth with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;36(5):441-6.
132. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Farahmand M, Bahri Khomami M, Noroozadeh M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(5):343-53.
133. Gupta J, Antal Z, Mauer E, Gerber LM, An A, Censani M. Dysglycemia screening with oral glucose tolerance test in adolescents with polycystic ovary syndrome and relationship with obesity. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):180.
134. Sawathiparnich P, Weerakulwattana L, Santiprabhob J, Likitmaskul S. Obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS) have more severe

- insulin resistance measured by HOMA-IR score than obese girls without PCOS. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 8:S33-7.
135. Foryś E, Baran A, Dziurdzia A, Jarosz-Wójcik E, Matusik P, Gawlik A, et al. Are menstrual disorders in adolescent girls related to metabolic disorders? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;29(2):75-82.
 136. de Medeiros SF, de Medeiros MAS, Barbosa BB, Yamamoto MMW, Maciel GAR. Comparison of metabolic and obesity biomarkers between adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(3):739-49.
 137. Jain S, Jain M, Shukla RC. Correlation of Clinical, Hormonal, Biochemical and Ultrasound Parameters Between Adult and Adolescent Polycystic Ovarian Syndrome: Adult and Adolescent PCOS. *J Obstet Gynaecol India.* 2022;72(Suppl 1):274-80.
 138. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Med Arch.* 2020;74(4):289-93.
 139. Zhao L, Zhu C, Chen Y, Chen C, Cheng J, Xia F, et al. LH/FSH Ratio Is Associated With Visceral Adipose Dysfunction in Chinese Women Older Than 55. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:419.
 140. Sen B, Gonultas S, Albayrak C, Temur S, Acar I, Ozkan BN, et al. Evaluation of oxidative stress and inflammation in patients with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2024;67(4):414-20.
 141. Cakir E, Ozbek M, Ozkaya E, Colak N, Cakal E, Sayki M, et al. Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(7):e178-82.
 142. Aydın GA, Turan Özsoy HG, Ankaralı H, Özgen G, Neşelioğlu S. The association of dynamic thiol-disulfide homeostasis and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):79-84.
 143. Yildirim M, Turkyilmaz E, Neselioglu S, Alisik M, Avsar AF. Dynamic Thiol-Disulphide Status in Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with the Pathogenesis of the Disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):54-9.
 144. Ozler S, Oztas E, Tokmak A, Ergin M, Isci E, Eren F, et al. The association of thiol/disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(4):516-23.
 145. Laleli B, Timur B. Examination of Oxidative Stress Level in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome by Biochemical Parameters. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2021;10:935-42.
 146. Mirzohreh ST, Panahi P, Zafardoust H, Zavvar M, Fathi N, Dehghan M, et al. The role of polycystic ovary syndrome in preclinical left ventricular diastolic dysfunction: an echocardiographic approach: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2023;12(4):e0294.

147. Zachurzok-Buczynska A, Szydowski L, Gawlik A, Wilk K, Malecka-Tendera E. Blood pressure regulation and resting heart rate abnormalities in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1519-25.
148. Aslan G, Aslan RC, Sade LE, Bal U, Onalan G, Zeyneloglu HB, et al. Evaluation of polycystic ovary syndrome patients with strain echocardiography. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2015;3:25-30.
149. Erdoğan E, Akkaya M, Bacaksız A, Tasal A, Turfan M, Kul S, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(8):784-90.
150. Demirelli S, Degirmenci H, Ermis E, Inci S, Nar G, Ayhan ME, et al. The importance of speckle tracking echocardiography in the early detection of left ventricular dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015;15(4):44-9.
151. Geronikolou S, Bacopoulou F, Chryssanthopoulos S, Cokkinos DV, Chrousos GP. Hypertension Predisposition and Thermoregulation Delays in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. *Children (Basel)*. 2022;9(3).
152. Özkeçeci G, Ünlü BS, Dursun H, Akçi Ö, Köken G, Onrat E, et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with polycystic ovary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(5):323-7.
153. Kilit C, Paşalı Kilit T. Heart rate variability in normal-weight patients with polycystic ovary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(5):404-9.
154. Ji HR, Woo HL, Park YJ, Hwang DS, Lee JM, Lee CH, et al. Characteristics of heart rate variability in women with polycystic ovary syndrome: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12510.
155. Mirzohreh ST, Panahi P, Heidari F. Exploring heart rate variability in polycystic ovary syndrome: implications for cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):194.
156. Aggarwal M, Chakole S. Prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome and Its Link to Obesity in Adolescent Girls. *Cureus*. 2023;15(9):e45405.
157. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation*. 2009;119(20):2679-85.
158. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.

8. EKLER

EK-1. Olgu Veri Giriş Formu

Tarih:

Hasta grubu: Çalışma/Kontrol

Hasta no:

Yaş:

Vücut ağırlığı:.....kg Boy:.....m

BMI:.....kg/m²

Bel çevresi:.....cm Kalça çevresi:.....cm

Puberte evresi: T P

Modifiye Ferriman-Gallwey skoru:

Menarş yaşı:

Adet sıklığı/süresi:

Laboratuvar sonuçları:

Hemogram:

Hb : g/dL Lökosit : x10³/μL Plt: x10³/μL

BUN : mg/dL Kreatinin: mg/dL

ALT : U/L AST : U/L

Açlık Plazma Glukoz Değeri : mg/dL

Açlık HbA1c Değeri : %.....

Açlık İnsülin Değeri : μIU/mL

Açlık Total Kolesterol Değeri: mg/dL

Açlık LDL Değeri : mg/dL

Açlık HDL Değeri : mg/dL

Açlık Trigliserid Değeri : mg/dL

FSH : mIU/mL LH: mIU/mL E2: pg/mL

Total testosteron : ng/dL

SHBG : nmol/L

Prolaktin : ng/mL

17 hidroksiprogesteron : ng/dL

Dehidroepiandrosteron sülfat : μg/dL

TSH : μIU/mL Serbest T4: ng/dL

Native tiyol :

Toplam tiyol :

Disülfid :

İskemi modifiye albumin :

EK-2. Kardiyak Veri Giriş Formu

Tarih:

Hasta grubu: Çalışma/Kontrol

Hasta no:

Konvansiyonel EKO Verileri:

IVSÇd* (mm)	
IVSÇs (mm)	
LVDSÇ (mm)	
LVSSÇ (mm)	
LVPDÇd* (mm)	
LVPDÇs* (mm)	
EF (%)	
KF (%)	
LV kütlesi* (g/m ²)	
LV kütlesi z skoru	
MV peak E dalgası hızı (m/s)	
MV peak E dalgası hızı z skoru	
MV peak A dalgası hızı (m/s)	
MV peak A dalgası hızı z skoru	
MV peak E/A oranı*	
MV peak E/A oranı z skoru*	
LA sistolik çap (mm)	
Aort Kökü (mm)	
Aort Kökü Z skoru	
LA/Ao oranı	
MAPSE* (mm)	
TAPSE (mm)	

Mitral Kapak Septal Anulus Doku Doppler EKO Verileri:

E' dalgası (m/s)	
A' dalgası* (m/s)	
S' dalgası (m/s)	
İVRZ (ms)	
İVKZ (ms)	
EZ (ms)	
MPI	
E/E' oranı*	

Strain EKO Verileri:

LV GPLS A2 (%)	
LV GPLS A3 (%)	
LV GPLS A4 (%)	
LV GPLS ortalama (%)	

24 Saatlik Ritim Holter Verileri:

SDNN (ms)	
SDNN indeksi	
RMSSD	
Triangular indeks	

EK-3. Dijital Turnitin Makbuzu



Digital Receipt

This receipt acknowledges that **Turnitin** received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: **Demet Aygün Arı**
 Assignment title: **Demet Ödev_Final**
 Submission title: **Turnitin.docx**
 File name: **Turnitin.docx**
 File size: **685.2K**
 Page count: **80**
 Word count: **18,560**
 Character count: **132,825**
 Submission date: **17-Dec-2024 10:17PM (UTC+0300)**
 Submission ID: **2554799106**



EK-4. Tez Turnitin Raporu

Demet Aygün Arı

Turnitin.docx

- Demet Ödev_Final
- Ergen Sağlığı doktora
- Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn:oid::1:3117919050

Gönderi Tarihi
17 Ara 2024 22:16 GMT+3

İndirme Tarihi
18 Ara 2024 10:45 GMT+3

Dosya Adı
Turnitin.docx

Dosya Boyutu
685.2 KB

80 Sayfa

18.560 Sözcük

132.825 Karakter



Sayfa 1 of 90 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3117919050



Sayfa 2 of 90 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3117919050

15% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 13% İnternet kaynakları
- 9% Yayınlar
- 4% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatnizi vermenizi öneririz.

EK-5 Etik Kurul

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 – 361

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 19 OCAK 2021 SALI
Toplantı No : 2021/02
Proje No : GO 21/67 (Değerlendirme Tarihi: 19.01.2021)
Karar No : 2021/02-47

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Sinem AKGÜL'ün sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Dr. Ayşe Gül GÜVEN, Dr. Öğr. Üyesi Melis Pehlivan Türk KIZILKAN, Prof. Dr. Nuray KANBUR, Prof. Dr. Orhan DERMAN, Doç. Dr. İlker ERTUĞRUL, Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ, Prof. Dr. Özcan EREL ile birlikte çalışacakları ve Dr. Demet Aygün ARI'nın doktora tezi olan, GO 21/67 kayıt numaralı, **"Polikistik Over Sendromu Olan Ergenlerde Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri İlişkisi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 20 Ocak 2021–20 Haziran 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	Başkan)	7. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)
2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Üye)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)	11. Av. Serap MORALIOĞLU	(Üye)
6. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)		

9. ÖZGEÇMİŞ