



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA YAŞLANMA
SÜRECİNDEKİ METABOLİK VE KARDİOVASKÜLER
DEĞİŞİMLERİN SAĞLIKLI KADINLARLA KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Melek Seren AKSUN ŞAHİN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA YAŞLANMA
SÜRECİNDEKİ METABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER
DEĞİŞİMLERİN SAĞLIKLI KADINLARLA KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Melek Seren AKSUN ŞAHİN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık öğrenimim ve tez çalışmamın her aşamasında destek olan, ilgisini ve engin bilgisini esirgemeyen, yaşadığım tüm zorlukları değerli katkıları ile aşmamı sağlayan, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum, akademik yaklaşımı ve kişiliğini her zaman örnek aldığım tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenimim sürecinde engin bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarıma minnet ve saygılarımı sunarım.

Bu zorlu süreçte bana her zaman destek olan, hayatıma renk ve anlam katan sevgili eşim Taha Koray Şahin'e ve hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışması sırasında emeği geçen İç Hastalıkları poliklinik binası kan alma ünitesinin değerli hemşirelerine, Endokrinoloji Bölümü çalışanlarına ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bir Türk hekimi olarak, eğitim-öğretim alabilme hakkını Türk kadınlarına tanıyan ve çağdaş bir Türk hekimi olabilmemi mümkün kılan Cumhuriyet'imizin kurucusu büyük önder Mustafa Kemal Atatürk'e minnet ve saygılarımı sunarım.

Dr. Melek Seren AKSUN ŞAHİN

ANKARA, 2023

ÖZET

Aksun Şahin MS, Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Yaşlanma Sürecindeki Metabolik ve Kardiyovasküler Değişimlerin Sağlıklı Kadınlarla Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023. Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluk olup, androjen fazlalığı, over disfonksiyonu ve polikistik over morfolojisi birlikteliği ile seyredir. Kardiyometabolik risk faktörleri, özellikle oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizmle seyreden klasik fenotiplere sahip PKOS'lu kadınlarda daha sıktır. Ancak PKOS'un klinik ve biyokimyasal özellikleri yaşlanma ile değişir. Bu çalışma ile seçilmemiş bir popülasyonda geçmişte PKOS tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontrol grubu yeniden değerlendirilerek yaşlanma ile geçirdikleri değişimin kardiyometabolik risk üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya 2009 yılında tanı alarak uygun fenotiplendirmesi yapılmış halen 35 yaş ve üzerinde olan 41 PKOS'lu kadın ve benzer yaş aralığında sağlıklı kontrol grubundan 43 kadın dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar yapılandırılmış görüşme, fizik muayene, antropometrik, hormonal ve biyokimyasal ölçümler ile değerlendirilmiştir. Ayrıca PKOS tanılı 30 kadın ve yaş ile uyumlu sağlıklı 30 kadının ekokardiyografi ölçümü ve vücut kompozisyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, PKOS tanılı hasta ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, kan basıncı açısından fark bulunmamıştır. Her iki grupta da 2022 yılında ölçülen testosteron, serbest androjen indeksi (FAİ) ve dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) değerlerinde 2009 yılına kıyasla anlamlı düzeyde düşme olduğu görülmüş olup, PKOS tanılı hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla total testosteron, FAİ, DHEAS düzeyleri istatistiksel olarak hala anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom açısından bakıldığında, her iki grupta da yaşlanma ile metabolik sendrom gelişiminin oransal olarak yaklaşık 2 katına çıktığı görülmüştür ancak gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı benzer bulunmuştur. PKOS alt fenotipleri arasında da metabolik sendrom gelişimi açısından 2022 yılında farklılık mevcut değildir. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik değerlendirmesinde sistolik fonksiyonları, strain ölçümleri ve epikardiyal yağ ölçümü benzer bulunmuştur. Epikardiyal yağ kalınlığı ile VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, yıllar içerisindeki bel çevresindeki artış ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca epikardiyal yağ kalınlığı ile hem tüm vücut yağ yüzdesi ve kütlesi, hem de gövdesel yağ yüzdesi ve kütlesi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür[sırasıyla ($r= 0.285$, $p= 0.03$), ($r=0.312$, $p=0.02$), ($r=0.262$, $p=0.04$), ($r=0.32$, $p=0.01$)]. Epikardiyal yağ ölçümlerinin sonucunda üç alt fenotip arasında anlamlı farklılık görülmüş olup C fenotipi en yüksek değerlere sahip bulunmuştur ($p=0.04$). Tüm çalışma grubu FAİ median değerlerine bölündüğünde, daha yüksek FAİ'ye sahip olanlarda daha yüksek epikardiyal yağ kalınlığı olduğu görülmüştür ($p = 0.02$). Daha yüksek FAİ'li PKOS hastalarında da daha yüksek epikardiyal yağ kalınlığı eğilimi olduğu görülmüştür ($p = 0.09$).

Sonuç olarak, hastaneye başvurmamış seçilmemiş popülasyonda PKOS'lu kadınlar perimenopozal dönemde yaş eşleştirilmiş kadınlara göre daha yüksek androjen düzeylerine sahip olmalarına karşın benzer kardiyometabolik riske sahiptirler.

Bununla birlikte, daha ileri yaş grubundaki hastaların uzun süre takip edildiği geniş toplum temelli populasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, insülin direnci, metabolik risk, kardiyovasküler hastalık, visseral yağlanma, menopoz



ABSTRACT

Aksun Şahin MS, A Comparative Study of The Metabolic and Cardiovascular Changes Associated With Aging in Women With Polycystic Ovary Syndrome. Hacettepe University, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2023. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine and metabolic disorder in reproductive aged women, characterized by androgen excess, ovulatory dysfunction and polycystic ovaries. Cardiometabolic risk factors are more common in women with PCOS who have classical phenotypes with oligo-anovulation and hyperandrogenism. However, the clinical and biochemical characteristics of PCOS change with aging. In this study, we aimed to re-evaluate the women in an unselected population who had previously been diagnosed with PCOS or found to be healthy in order to determine the effects of aging on cardiometabolic risk. Forty-one women who were diagnosed with PCOS and phenotyped properly according to the Rotterdam criteria and 43 women of similar age who were found to be healthy in 2009 were included in this study. All participants were evaluated by structured interview, physical examination, anthropometric, hormonal and biochemical measurements. In addition, echocardiographic measurement and body composition analysis of 30 women with PCOS and 30 age-matched healthy women were conducted. According to results of the current study, there was no difference between the patient and the control groups in terms of BMI, waist circumference, hip circumference, waist/hip ratio and blood pressure in 2022. In both groups, testosterone, free androgen index (FAI) and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) values measured in 2022 were significantly lower compared to those values 2009, and in PCOS patients, total testosterone, FAI, DHEAS levels were still higher than controls. Prevalence of metabolic syndrome appeared to be increased by approximately 2-fold in both groups without a significant difference between patients and controls in 2022. Echocardiographic assesment showed similar systolic functions, strain measurements and epicardial fat measurement between patient and control groups. There were also positive correlations between epicardial fat thickness and BMI, waist circumference, waist/hip ratio, increase in waist circumference over the years and HOMA-IR levels. There were positive correlations between epicardial fat thickness and whole body fat percentage and mass, as well truncal fat percentage and mass ($r = 0.285$, $p = 0.03$), ($r = 0.312$, $p = 0.02$), ($r = 0.262$, $p = 0.04$), ($r = 0.320$, $p = 0.01$) respectively. Epicardial fat thickness (EFT) measurements showed significant difference among 3 subphenotypes where phenotype C has the highest values ($p=0.04$). When the whole study group was divided by FAI median values, those with higher FAI showed higher EFT values ($p=0.02$): There was also a trend for higher EFT in PCOS patients with higher FAI ($p=0.09$).

Our results suggest higher androgen levels and similar cardiometabolic risk in unselected women with PCOS compared to healthy controls during perimenopausal years. Further research is needed on larger community-based cohorts where older patients are assessed with a longer follow-up.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, metabolic risk, cardiovascular disease, visceral fat, menopause.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLO DİZİNİ	xi
ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.2. Patogenez	8
2.2.1. Gonadotropin Üretimindeki Değişiklikler	8
2.2.2. Folliküler Değişiklikler	9
2.2.3. Genetik Değişiklikler	11
2.2.4. İnsülin Direnci	12
2.3. PKOS'ta Klinik Bulgular	13
2.3.1. Temel Özellikler	13
2.3.1.1. Klinik ve/veya Biyokimyasal Hiperandrojenizm	13
2.3.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon	14
2.3.1.3. Polikistik Over Morfolojisi	15
2.3.2. İlişkili Özellikler ve Morbiditeler	15
2.3.2.1. Dermatolojik Bulgular	15
2.3.2.2. Metabolik Bulgular	15
2.3.2.3. Reprodüktif Bulgular	18
2.3.2.4. Davranışsal Bulgular	18
2.4. PKOS Tedavisi.....	19
2.5. Yaşlanma ile PKOS'ta Görülen Değişimler	21
2.5.1. Obezite	21
2.5.2. Glukoz İntoleransı / Tip 2 Diabetes Mellitus.....	22

2.5.3. Hipertansiyon.....	22
2.5.4. Dislipidemi.....	23
2.5.5. Kardiyovasküler Hastalık.....	23
2.5.6. Obstruktif Uyku Apnesi.....	24
2.5.7. Kanser	25
2.5.8. Duygudurum Bozuklukları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. Araştırmanın Yeri, Evreni, Tarihi	27
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	27
3.3. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	27
3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	27
3.4.1. Hormonal ve Biyokimyasal Değerlendirme	29
3.4.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	30
3.5. Verilerin Analizi ve İstatistik	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri	33
4.2. Çalışma Gruplarının Antropometrik Ölçümleri	34
4.2.1. PKOS Grubunda 2009 Yılına Kıyasla Antropometrik Ölçümler	35
4.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda 2009 yılına Kıyasla Antropometrik Ölçümler	36
4.3. Çalışma Gruplarının Metabolik ve Hormonal Değerlendirmesi.....	37
4.3.1. PKOS Grubunda 2009 Yılına Kıyasla Metabolik ve Hormonal Değerlendirme.....	39
4.3.2. Kontrol Grubunda 2009 Yılına Kıyasla Metabolik ve Hormonal Değerlendirme.....	40
4.4. Çalışma Grubunda Yıllar içerisindeki Değişimin Karşılaştırılması.....	41
4.5. Çalışma Grubunun VKİ' ye göre Alt Grup Analizi	42
4.6. PKOS Grubundaki Alt Fenotiplerin Değişimi	43
4.7. Çalışma Grubunda Metabolik Sendrom Gelişimi	47
4.8. Çalışma Grubunda Ekokardiyografik Değerlendirme	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63

7. KAYNAKLAR	65
--------------------	----



KISALTMALAR

A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
AE-PCOS	: Androgen Excess and PCOS Society
AMH	: Anti-müllerian hormon
ASRM	: American Society of Reproductive Medicine
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
bT	: Biyolojik olarak kullanılabilir (bioavailable) testosteron
CO	: Kardiyak output
CRP	: C reaktif protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ELİSA	: Enzim bağlı immunsorbent deney (Enzyme-linked immunosorbent assay)
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FAİ	: Serbest androjen indeksi
FSH	: Follikül uyarıcı hormon
GAS	: Global Area Strain
GCS	: Global Circumferential Strain
GLS	: Global Longitudinal Strain
GRS	: Global Radial Strain
GLUT4	: Glukoz transporter tip 4
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA	: Homeostasis model assessment index
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IRS	: İnsülin reseptörü substratı
IVF	: İn vitro fertilizasyon
JCN 7	: Yüksek Kan Basıncını Önleme Komisyonu 7. raporu
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LCMS	: Sıvı kromatografi kütle spektrometri (Liquid chromatography-mass spectrometry)
LH	: Luteinize edici hormon
LV	: Sol ventrikül

LVMİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
MetS	: Metabolik sendrom
MI	: Miyokardiyal infarkt
mFG	: Modifiye Ferriman Gallwey
NIH	: National Institutes of Health
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OKS	: Oral kontraseptif
PKOM	: Polikistik over morfolojisi
PKOS	: Polikistik over sendromu
SHBG	: Sex hormon bağlayıcı globulin
SI	: Sferisite indeksi
SV	: Stroke volüm
TG	: Trigliserid
TGF-B	: Transforming growth faktör -B
Tip 2 DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kütle indeksi
17 OH -P	: 17 hidroksi-progesteron

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Metabolik sendrom kriterleri.....	18
Tablo 4.1. Otuz beş yaş ve üzeri PKOS tanılı hastaların 2009 ve 2022 yıllarındaki fenotipik dağılımı.....	33
Tablo 4.2. Çalışma grubunun demografik özellikleri.....	34
Tablo 4.3. Çalışma grubunun 2009 ve 2022 yılında klinik ve antropometrik ölçümleri.....	35
Tablo 4.4. PKOS tanılı hastaların 2009 ve 2022 yılındaki klinik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.5. Kontrol grubunun 2009 ve 2022 yılındaki klinik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.6. Çalışma grubunun 2009 ve 2022 yıllarındaki metabolik ve hormonal değerlendirmesi.....	38
Tablo 4.7. PKOS tanılı hastaların 2009 ve 2022 yılındaki metabolik ve hormonal ölçümlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.8. Sağlıklı kontrol grubu hastaların 2009 ve 2022 yılındaki metabolik ve hormonal ölçümlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.9. Çalışma grubunun yıllar içindeki değişiminin (delta) karşılaştırılması	41
Tablo 4.10. Çalışma grubunun 2022 değerlendirmesinin VKİ'ye göre alt grup analizi	42
Tablo 4.11. PKOS fenotiplerinin 2022 yılındaki demografik özellikleri	44
Tablo 4.12. PKOS fenotiplerinin 2022 yılındaki antropometrik, metabolik ve hormonal ölçümleri	45
Tablo 4.13. PKOS Fenotiplerinin Yıllar İçindeki değişiminin (delta) karşılaştırılması	46
Tablo 4.14. Çalışma grubunda yıllar içerisinde metabolik sendrom gelişimi	47
Tablo 4.15. PKOS fenotiplerinde 2009 ve 2022 yıllarında metabolik sendrom gelişimi	48

Tablo 4.16. TTE yapılan çalışma grubunun antropometrik ve metabolik/hormonal değerlendirmesi.....	49
Tablo 4.17. TTE yapılan çalışma grubunun sistolik fonksiyonları, strain ve epikardiyal yağ ölçümü değerlendirmesi ve vücut kompozisyon analizi	50
Tablo 4.18. TTE yapılan tüm grupta epikardiyal yağ kalınlığı verileri korelasyon analizi.....	51
Tablo 4.19. TTE yapılan PKOS tanılı hasta grubunda fenotiplere göre antropometrik, hormonal ve metabolik açıdan kıyaslanması.....	53
Tablo 4.20. TTE yapılan tüm grupta ve PKOS tanılı hasta grubunda median FAİ değerlerine göre epikardiyal yağ kalınlığı ölçümü.....	55

ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Uluslararası konsensuslara göre tanı kriterleri.....	6
Şekil 2.2.	PKOS fenotipleri.....	7
Şekil 2.3.	Hipotalamus-hipofiz-over aksı ve etkileyen faktörler.....	10
Şekil 4.1.	TTE grubu epikardiyal yağ kalınlığı ve visseral yağ yüzdesi korelasyon analizi grafikleri.....	52
Resim 2.1.	Modifiye edilmiş Ferriman-Gallwey (m FG) skoru ölçeği	14

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda premenopozal dönemde en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluklardan biridir (1, 2). PKOS kliniği oldukça heterojen olup başka bir spesifik tanıyla açıklanmayan androjen fazlalığı ve over disfonksiyonu bulgu ve belirtilerinin birlikteliği ile karakterizedir. Bu hastalığın patofizyolojisi hala büyük ölçüde bilinmemekle birlikte giderek artan kanıtlar, PKOS'un kompleks bir hastalık olduğunu, diyet ve yaşam tarzı gibi çevresel ve epigenetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (3). Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı, hiperandrojenizm, over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon) ve polikistik over morfolojisi bulgularından en az ikisinin birlikteliği ile konulmaktadır (4).

Postmenopozal dönemde PKOS tanısı koymak zordur. Avrupa Endokrinoloji Derneği tarafından perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda PKOS tanısının üreme yıllarında iyi belgelenmiş uzun süreli oligomenore ve hiperandrojenizm geçmişine dayandırılabilceği öne sürülmüştür (5). Polikistik over morfolojisinin (PKOM) ultrasonografik değerlendirmede varlığı destekleyici bir işaret olarak kabul edilse de, menopozdaki bir kadında bulunma olasılığı daha düşüktür (6). Hem sağlıklı kadınlarda hem de PKOS'lu kadınlarda yumurtalık hacmi ve folikül sayısı yaşla birlikte azalmaktadır (7). PKOS'lu kadınlarda yaşlanma ile androjen düzeylerinin düştüğü görülmüştür (8). Buna rağmen, PKOS tanısı olmayan postmenopozal kadınlara göre PKOS olan hastalarda androjen seviyesi daha yüksek kalma eğilimindedir (9).

PKOS'lu kadınlarda vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak insülin direnci görülür. İnsülin direnci ve yağ doku artışı bu kadınlarda diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Ayrıca insülin direnci androjen seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Obezite, dislipidemi ve glukoz intoleransı sıklığının normal popülasyona göre arttığı PKOS'ta metabolik sendrom prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda, yaş aralıkları değişmekle beraber kliniğe başvuran hastalarda %50'ye varan oranlar rapor edilmiştir (10, 11). PKOS'lu hastalar benzer yaş grubundaki diğer kadınlara göre 4 kat daha fazla metabolik sendrom geliştirme eğilimindedirler (12). PKOS ve metabolik sendromu olanlarda,

olmayanlara göre serbest testosteron düzeylerinin yüksek, seks hormon binding globulin düzeylerinin (SHBG) ise düşük olduğu raporlanmıştır (13).

PKOS tanılı ve benzer yaştaki sağlıklı kontrol grubu kadınların erken üreme çağından başlayarak postmenopozal döneme kadar takip edildiği yaşa bağlı olarak kardiyometabolik risk faktörlerinin incelendiği çok az sayıda çalışma mevcuttur (14-20). Kliniğe başvuran hastaların dahil edildiği bu çalışmalar tamamı birbiriyle benzer sonuçlar göstermemekle birlikte genel olarak erken doğurganlık çağında prediyabet, diyabet, obezite, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyon açısından PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre artmış bir risk olduğu rapor edilmiştir. Özellikle 40 yaşından sonra ve menopoza sonrasında bu klinik popülasyonlarda kardiyometabolik riskin PKOS'lu kadınlarla sağlıklı kadınlar arasında benzer düzeye geldiği gözlemlenmektedir. Yakın zamanda yayınlanan postmenopozal kadınların değerlendirildiği Rotterdam çalışmasında, androjen düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki bulunmamış, buna karşılık PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre diyabetin daha sık olduğu gösterilmiştir (21).

Rotterdam kriterlerine göre, PKOS'un temel özelliklerinin olup olmamasına göre dört fenotip mevcuttur. Yapılan çalışmalar kardiyometabolik risk faktörlerinin, özellikle hem adet düzensizliği hem de hiperandrojenizmi olan klasik fenotiplere sahip PKOS'lu kadınlarda daha sık olduğunu göstermektedir. Ancak PKOS'un klinik ve biyokimyasal özellikleri yaşlanmayla birlikte değişir ve PKOS hastaları ile genel popülasyon arasındaki kardiyometabolik risk profili farklılığının perimenopozal dönemde ve postmenopozal dönemde önemini yitirdiği düşünülmektedir. Kardiyometabolik profil üzerinde androjen fazlalığının olumsuz etkisi iyi tanımlanmış görünse de, PKOS tanısı olan kadınların daha sonraki yaşamlarında gerçek kardiyovasküler sonlanım noktalarında androjenlerin olası rolü henüz bilinmemektedir.

Bugüne dek yapılan çalışmalarda fenotipi uygun tanımlanmış PKOS'lu kadınlarda geç menopozal döneme kadar uzun süreli takip ile yaşlanmaya bağlı değişimin kardiyometabolik olaylara etkisinin incelendiği büyük prospektif temelli kohort çalışmaları henüz mevcut değildir. Daha önemlisi literatürde hastaneye başvurmamış, seçilmemiş bir popülasyonda uluslararası tanı kılavuzlarına uygun

şekilde PKOS tanısı konulmuş ve detaylı fenotiplendirilmiş hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak ileri yaşlara kadar kardiyometabolik risk açısından takip edildiği bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışma ile 2009 yılında hastaneye başvurmayan seçilmemiş populasyonda yapılan bir PKOS prevalans ve fenotiplendirme çalışmasında PKOS tanısı konulan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun yeniden değerlendirilerek yaşlanma ile geçirdikleri değişimin kardiyometabolik risk üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

PKOS, hiperandrojenizm (erkek tipi hormonların biyokimyasal olarak fazlalığı veya hirsutizm gibi bulgusu), yumurtlama disfonksiyonu (oligo-anovulasyon) ve overlerde polikistik morfoloji (PKOM; yumurtalıklarda fazla sayıda preantral folikül) ile karakterize kadınlarda yaygın bir hastalıktır (3). Üreme çağındaki 7 kadından 1'i dünya çapında bu hastalıktan etkilenmektedir. PKOS prevalansı dünya çapında oldukça benzerdir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa, Asya ve Avustralya'dan üreme çağındaki kadınlarda PKOS prevalansı, 1990 ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tanı kriterlerine dayanarak % 5 ile % 10 arasında değişmektedir (22). Günümüzde uluslararası alanda kabul edilen daha geniş 2003 Rotterdam kriterleri kullanıldığında, PKOS prevalansı %6 ile %20 arasında değişmektedir (22, 23). PKOS tanısı, kronik anovulasyon ve androjen fazlalığı olan kadınlarda diğer hiperandrojenik bozuklukların (örneğin, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi, hipotiroidi gibi) dışlanmasıyla konur (24).

Literatüre bakıldığında, İtalyan tıp bilimcisi Vallisneri 1721'de infertil bir kadının overlerini beyaz yüzeyli, parlak ve büyüklüğünü güvercin yumurtasına benzer olarak tanımlamıştır (25). 1844'te, Chereau ve Rokitansky overlerde hidrops follikülünü fibröz ve sklerotik lezyon olarak tanımlamıştır (26). 1879'da Lawson Tait, yumurtalıkların semptomatik kistik dejenerasyonunun tedavisi için bilateral ooferektomi gerekliliğini ortaya koymuştur (27).

Stein ve Leventhal, öncü çalışmalarında, bilateral polikistik overlerin varlığı ile amenore, oligomenore, hirsutizm ve obezite belirtileri arasında bir ilişki olduğunu tanımlamışlardır (28). Bu belirtiler daha sonra Stein-Leventhal sendromunun bileşenleri olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu araştırmacılar PKOS tedavisi olarak her bir overin en az yarısının çıkarıldığı bilateral over wedge rezeksiyonunun sonuçlarını da literatüre kazandırmışlardır. Hastalarının çoğu wedge rezeksiyonu sonrasında adet görmeye devam etmiş ve gebelik elde edilmiştir. Stein, bu sendromda hipofizer aşırı hormon salgılanmasının temel etken olabileceğini öne sürmüştür (28).

1958 yılında incelenen 4 olgudan Stein Leventhal Sendromuna sahip 2 olguda üriner lüteinize edici hormon (LH) düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (29). 1970 yılında başka bir çalışmada polikistik over sendromu hastalarında serum LH düzeyinin ve LH'nin follikül uyarıcı hormona (FSH) oranının tipik olarak yüksek olduğunun belgelenmesi, gonadotropin sekresyonundaki değişimlerin değerlendirilmesine ve sendromun varsayılan nöroendokrin oluşumu üzerine düşünmeye yol açmıştır (30).

Üreme sisteminin ultrasonografi (USG) ile muayenesi klinik uygulamada büyük ilerlemeye sebep olmuştur. Bu yöntemin non-invaziv olması, tekrarlanabilirliği, kullandığı basitliği ve overyan stroma ve foliküllerinin değerlendirilmesindeki hassasiyeti de dahil olmak üzere faydaları ile USG sık kullanıma girmiştir. Swanson, ultrasonografi kullanarak PKOS'lu kadınlarda overlerin yapısını tanımlayan ilk kişidir (31).

1990'ların başına kadar, PKOS üzerine Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) sponsorluğundaki bir konferansta, resmi tanı kriterlerinin önerildiği ve daha sonra büyük ölçüde kullanıldığı görülmemiştir. "NIH kriterleri" olarak bilinen bu kriterler, konferans bildirileri olarak yayınlanarak klinik topluluklarda büyük ölçüde kabul görmüştür. Bu kriterlere göre PKOS; açıklanamayan hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmaktadır. Androjen fazlalığı belirtileri (klinik veya biyokimyasal), kısıtlı ovulasyon sayısı ve benzer klinik semptomlara sahip diğer hastalıkların dışlanması ile PKOS tanısı konulması önerilmiştir.

Daha sonraki birçok araştırmanın ışığında, tanımın değiştirilmesi gerekli görülmüştür. 2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam kentinde düzenlenen bir konferans sırasında bir grup uzman tarafından belirlenen (Rotterdam ESHRE / ASRM-Sponsorlu PKOS Konsensus Çalıştay Grubu) "Rotterdam kriterleri", yumurtalığın ultrasonla belirlenen boyutunu ve morfolojisini tanı kriterine dahil etmiştir (23, 32).

Buna göre, PKOS tanısı koymak için aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin varlığı gereklidir:

1. Kısıtlı sayıda yumurtlama veya yumurtlamadan yoksunluk,
2. Klinik veya laboratuvar ile doğrulanan androjen hormonların aşırı aktivitesi,
3. Ultrasondaki polikistik over morfolojisinin görülmesidir.

2006 yılında Androgen Excess and PCOS (AE- PCOS) Society bir bildiri yayınlamıştır. Bu bildiride hiperandrojenizmin sendromun diğer belirtileriyle kombinasyon halinde olmazsa olmaz bir tanısal durum olduğunu belirtmişlerdir (33). (Şekil 2.1) Bununla birlikte araştırma çalışmalarında ve hastaların tedavisinde uygun ilerleme için PKOS'un tanımlanması konusunda daha fazla çalışmanın gerekli olduğu vurgulanmıştır. Çünkü PKOS'un sadece adet düzensizliğine, infertiliteye, obstetrik komplikasyonlara ve hiperandrojenizme neden olmakla kalmayıp, PKOS tanılı hastalarda aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların ve üreme sistemi kanserlerinin de sık görülme riskinin arttığı vurgulanmıştır.



Şekil 2.1. Uluslararası konsensüslara göre tanı kriterleri

Daha sonraki klinik, morfolojik, hormonal ve metabolik çalışmalarda altta yatan birçok patoloji ortaya çıkarılmış ve bu bozukluğun heterojenliğini yansıtmak için polikistik over sendromu terimi literatüre kazandırılmıştır. PKOS'un patofizyolojisi ile ilgili en anlamlı keşiflerden biri, insülin direnci ve hiperinsülinemisinin gösterilmesi olmuştur (34).

2012 yılında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından düzenlenen Polikistik Over Sendromu konsensus konferansında tanı koyarken daha kapsayıcı Rotterdam kriterlerinin kullanılması tavsiye edilerek her hastanın fenotipinin tanımlanması gerektiği vurgulanmıştır (35). Rotterdam kriterlerine göre, PKOS'un temel özelliklerinin olup olmasına göre dört fenotip mevcuttur. PKOS' un fenotipi hastalarda kardiyometabolik riskin belirlenmesinde önemli rol oynar. Hiperandrojenizme ek olarak oligoanovulasyon ve ultrasonda polikistik over morfolojisinin varlığı Fenotip A olarak adlandırılırken hiperandrojenizm ve

oligoanovulasyon birlikteliği fenotip B olarak adlandırılmaktadır. Hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik over morfolojisi fenotip C iken hiperandrojenizm olmadan oligoanovulasyon ve polikistik over morfolojisi fenotip D olarak adlandırılmaktadır. Fenotip A genellikle "tam" PKOS fenotipi olarak adlandırılmakta olup hem A hem de B fenotipleri genellikle "klasik" PKOS olarak adlandırılır (Şekil2.2).

A ve B fenotipleri, klinik ortamda tanımlanan PKOS hastalarının yaklaşık üçte ikisinde görülen en yaygın fenotiplerdir. Yapılan çalışmalarda, bu fenotiplerin hiperandrojenik olmayan fenotip ve sağlıklı kadınlara kıyasla metabolik disfonksiyon için yüksek riskle ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna karşılık ovulatuvar PKOS hastalarının metabolik disfonksiyon derecesi daha düşüktür ancak yine de sağlıklı kontrollere göre daha fazladır (22, 36). PKOS hastalarının fenotiplere ayrılması ve tanımlamasının hastalığın etkilerini anlamadaki rolü büyüktür. Ancak bu konuda daha önceden yapılan çalışmalardaki grupların çoğu hastaneye başvuran hastalardan oluşmaktadır. Oysaki hastaneye başvurmayan, seçilmemiş popülasyondaki tanı alan PKOS hastalarının daha düşük androjen seviyesi ve daha az obez olmaları gibi klinik yansımalarının daha hafif olduğu görülmüştür (37). PKOS hastalarında ilerleyen yaşla birlikte perimenopozal ve postmenopozal dönemde alt fenotiplerde ne tip değişimler olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda hem hastane popülasyonunu hem de seçilmemiş popülasyonu değerlendiren ve karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

	A	B	C	D
Hiperandrojenizm	+	+	+	-
Oligoanovulasyon	+	+	-	+
PKOM	+	-	+	+

Şekil 2.2. Pkos fenotipleri

PKOS' un klinik ve biyokimyasal tanısal özellikleri yaşlanma ile birlikte düzelir (38). Adet döngüleri, menopoza yaklaştıkça PKOS öyküsü olan kadınlarda daha düzenli hale gelme eğilimindedir (39). Ayrıca, hem sağlıklı kontrollerde hem de

PKOS'lu kadınlarda yumurtalık hacmi ve folikül sayısı yaşla birlikte azalmaktadır (6). Yaşlanma ayrıca sendromlu kadınlarda androjen seviyelerinin ilerleyici bir şekilde azalmasıyla da ilişkilidir (7). Buna rağmen, androjen seviyeleri, PKOS'lu hastalarda menopoza sonra, PKOS tanısı olmayan yaş uyumlu sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek kalma eğilimindedir (8). Bununla birlikte, popülasyona özgü yaşa bağlı androjen kestirim değerleri PKOS tanısı için henüz mevcut değildir. Sonuçta perimenopozal ve postmenopozal dönemde PKOS'lu bir kadını teşhis etmek zor olmaya devam etmektedir. 2013 yılında, Endokrin Derneği tarafından, perimenopozal ve menopozal kadınlarda, PKOS' un varsayımsal tanısının, üreme yıllarında iyi belgelenmiş uzun vadeli bir oligomenore ve hiperandrojenizm öyküsüne dayanabileceği öne sürülmüştür. Ultrasonda PKOM varlığı destekleyici bir işaret olarak kabul edilse de menopozdaki bir kadında bulunma olasılığı daha düşük bulunmuştur (9).

2.2. Patogenezi

2.2.1. Gonadotropin Üretimindeki Değişiklikler

PKOS'lu kadınlarda anovulasyon, gonadotropinlerin ve over steroidlerinin kararlı durum seviyeleri ile ilişkilidir. PKOS'lu kadınlar, erken folliküler fazda normal kadınlarda bulunan seviyelere kıyasla daha yüksek ortalama LH konsantrasyonlarına ancak düşük veya FSH seviyelerine sahiptir (40). PKOS'taki yüksek LH seviyelerinin öncelikle hızlandırılmış gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) pulsatil aktivitesinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (3, 41, 42). Normalde overlerden salgılanan progesteron hormonunun; GnRH üzerine negatif geri besleyici etkisi vardır. Ancak PKOS hastalarında hipotalamus-hipofiz aksının; progesteronun gonadotropin salgılayan hormon üzerindeki baskılayıcı etkilerine karşı dirençli oldukları düşünülmektedir (3) (şekil 2.3). İnsülin, PKOS'ta LH sekresyonunun potansiyel bir düzenleyicisi olarak rol oynar. Yapılan çalışmalarda insülinin, LHβ geninin (LH-B) transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (43, 44).

Artmış LH seviyeleri, overyan teka hücreleri tarafından androjen sekresyonunu uyarır. Kalıcı anovulasyonu olan hastalarda, LH stimülasyonuna bağlı olarak östrojen ve androjenlerin ortalama günlük üretimi artar (45). Sonuçta dolaşımdaki testosteron, androstenedion, dehidroepiandrostenedion (DHEA), dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), 17-hidroksi-progesteron (17 OH-P) ve östron seviyelerinin yükselmesine neden olur (46). Testosteron, androstenedion ve DHEA doğrudan overler tarafından salgılanırken, PKOS'lu anovulatuvar kadınların yaklaşık % 50'sinde yükselen DHEAS, adrenal kaynaklı bir hormondur (47). Polikistik overler tarafından salgılanan androstenedion'un seviyeleri de yüksektir.

2.2.2. Folliküler Değişiklikler

PKOS'lu hastalarda düşük-normal FSH seviyelerinin etkisiyle, foliküler büyüme, tam olgunlaşma ve yumurtlama noktasına kadar olmasa da, sürekli olarak uyarılır. Tam büyüme potansiyeli gerçekleşmemesine rağmen, foliküler yaşam, çoklu foliküler kistler şeklinde birkaç ay kalabilir (48). Polikistik overlerdeki bu foliküllerin çoğu 2 ile 10 mm çapındadır ve bazıları 20 mm kadar büyük olabilir. Bu foliküller atreziye maruz kalır ve benzer sınırlı büyüme potansiyeline sahip yeni foliküllerle değiştirilir.

PKOS hastalarının overlerinde ayrıca teka hücre hiperplazisi ve hipertrofisi, stromal hiperplazi ve hipertrofi ile kortikal kalınlaşma görülür (49). Stromal hücrelerin kararlı durum döngüsü, overlerin stromal bölmesine katkıda bulunur ve foliküler atreziden türetilen doku tarafından sürdürülür. Bu işleyen stromal doku, artmış LH'nin etkisi altında önemli miktarda androstenedion salgılar. Androstenedion, serbest testosteron ve serbest östradiol seviyelerinde artışa ve SHBG konsantrasyonlarında azalmaya yol açar.

Dolaşımdaki yüksek insülin seviyeleri ve foliküler büyümeyi modifiye eden transforming growth faktör -B (TGF-B) ailesinin üyeleri (örneğin, AMH, inhibitörler, aktivinler, kemik morfojenik proteinleri ve büyüme farklılaşma faktörleri) gibi diğer büyüme faktörleri ve sitokinler PKOS'un anormal foliküler gelişimine katkıda bulunabilir (3).

Steroidogenez ve steroid etki açısından bakıldığında, PKOS, bir dizi pozitif ve negatif geri besleme mekanizmasını içeren karmaşık bir kısır döngünün sonucudur.

2.2.3. Genetik Değişiklikler

PKOS fenotipinin oluşmasında genlerin ve çevrenin ortak etkileşimi söz konusudur. Örneğin, sağlıklı yaşam tarzı seçimleriyle ilişkili obezite, genetik olarak duyarlı kadınlarda PKOS fenotipini ağırlaştırır. CYP11A, insülin geni, follistatin geni ve insülin reseptörünün yakınındaki bir bölge dahil olmak üzere PKOS genleri olarak birkaç lokus önerilmiş olsa da, bu konuda araştırmalar halen devam etmektedir (52).

Han-Çin popülasyonunda PKOS'lu kadınlarda genotip-fenotip korelasyon çalışmaları, THADA ve DENND1A genlerinin lokuslarının endokrin ve metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (53). Avrupa kökenli popülasyonlarda, DENND1A'nın androjen fazlalığı ve anovulasyon için bir risk aleli olduğu gözlenmiştir (54). FSH reseptör yakınındaki bir varyant daha düşük FSH seviyeleri ile ilişkili bulunmuş ve RAB5B yakınındaki bir varyant glukoz metabolizması disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (55).

Maternal PKOS, genç kızlarda PKOS gelişimi için bir risk faktörüdür. Orta dönem çocukluk çağından itibaren, PKOS'lu Şili'li kadınların kızları, PKOS'suz kadınların kızlarından daha büyük overlere ve oral glukoz tolerans testinde (OGTT) daha yüksek insülin yanıtlarına sahip bulunmuştur (56). Postmenarş dönemde olan PKOS'lu kadınların kızlarının yarısı, herhangi bir kontrol grubunun kızından daha yüksek testosteron seviyelerine sahip bulunmuştur, bu da Legro ve arkadaşları tarafından bulunan hiperandrojeneminin ailesel dağılımı ile tutarlıdır (57).

2.2.4. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, ekzojen veya endojen insülinin, etkilenen bir bireyde glukoz alımını ve kullanımını normal bir insanda olduğu kadar artıramaması olarak tanımlanır. İnsülin direnci PKOS'lu hem zayıf hem obez kadınlarda sıklıkla görülür. PKOS'lu obez kadınlarda şiddetli insülin direnci veya bozulmuş glukoz toleransı daha yaygındır (34).

İnsülin, ligandla aktive edilmiş bir protein tirozin kinaz olan hücre yüzey reseptörü aracılığıyla etki eder (34, 58, 59). Tirozin otofosforilasyonundan sonra, aktive reseptör fosforilasyonu, insülin reseptörü substratı-1 ve -2 (IRS-1 ve IRS-2) gibi endojen substratları fosforile eder (58, 59). Bu substratlar üzerindeki fosforile tirozin kalıntıları daha sonra karbonhidrat metabolizmasına, lipogeneze, protein sentezine, gen transkripsiyonuna ve hücre büyümesi / farklılaşmasına aracılık gibi sinyal yollarını aktive etmek için çeşitli moleküllere bağlanır (58, 59).

Hiperinsülinemi ve androjen fazlalığının nedenleri incelendiğinde, insülin direncinin çeşitli mekanizmaları aydınlatılmıştır. İnsülin reseptörlerine otoantikorlarla ilişkili bağlanmada azalma, postreseptör defektleri ve hedef dokulardaki insülin reseptör bölgelerinde azalma gibi faktörlerin hepsi insülin direncinde rol oynar (60). PKOS'ta insülin direncinin altında yatan moleküler defekti anlamak için, Dunaif ve arkadaşları, insüline bağımlı sinyal iletimi ile ilgili olarak PKOS'lu ve PKOS'suz kadınlardan deri fibroblastları arasındaki farkları incelemişlerdir. Bu çalışmada PKOS'lu kadınların fibroblastları, insülin bağlanmasında veya reseptör afinitesinde bir değişiklik göstermemiş ancak bu hastaların yarısında bir postreseptör defekti gözlenmiştir. Bu defekt, bazal insülin reseptöründe artmış serin otofosforilasyonu ile karakterizedir ve insülin reseptörünün insüline bağımlı tirozin fosforilasyonunda azalma ile karakterizedir (34).

Glukoz Transporter Tip 4 (GLUT-4), adipositlere insülin aracılı glukoz translokasyonundan sorumlu ana proteindir ve glukoz homeostazında önemli bir rol oynar (61). PKOS'lu hastaların adipositlerinde GLUT4 protein ekspresyonu azalır (62). Bu nedenle, adipositlerde GLUT-4 kaybı, PKOS hastalarında insülin direncine önemli bir katkıda bulunabilir.

İnsülin direnci, over folikülünün FSH'a anormal cevabı ile ilişkilidir. Bu durum anovulasyon ve androjen sekresyonuna yol açar. Ayrıca, LH ile sinerjik olarak etki eden insülin, overyan teka hücreleri tarafından androjen üretimini uyarır (63) ve androjen fazlalığıyla birlikte, SHBG'nin hepatik üretimini baskılar (64). Bu faktörlerin her ikisi de hiperandrojenizmin gelişimini destekler.

2.3. PKOS'ta Klinik Bulgular

2.3.1. Temel Özellikler

2.3.1.1. Klinik ve/veya Biyokimyasal Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, dolaşımdaki aşırı androjen konsantrasyonlarının varlığı ve / veya bunun kliniğe yansımaları ile karakterizedir.

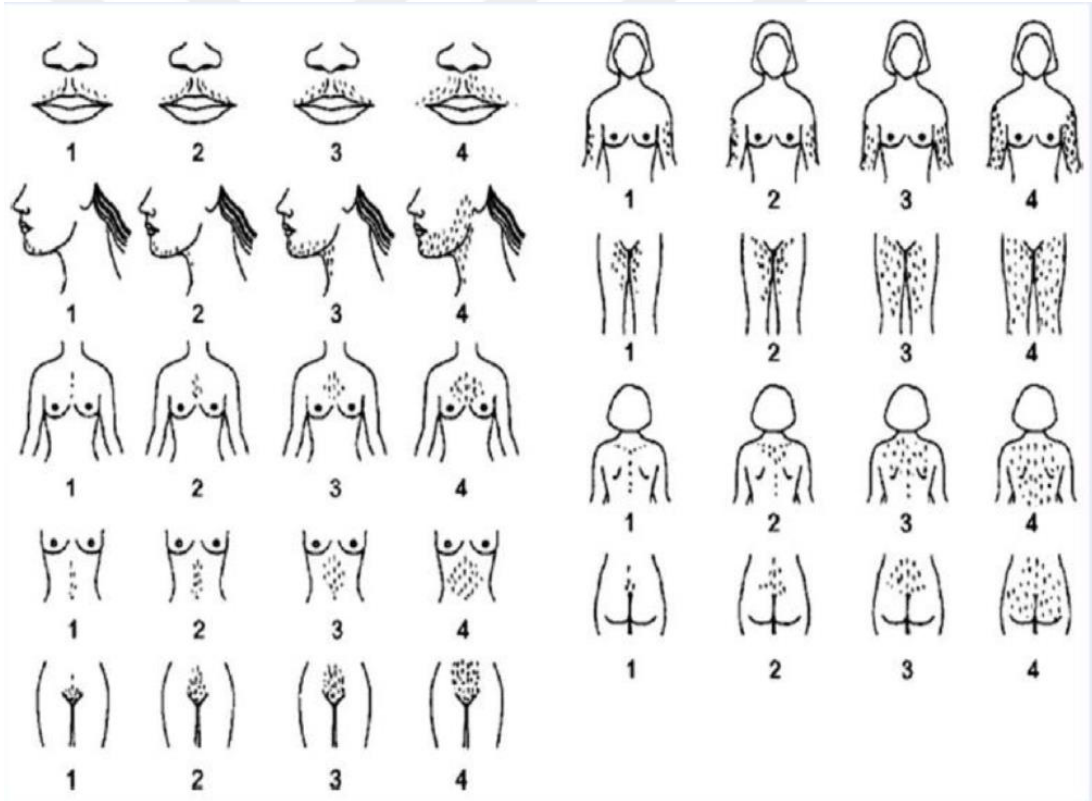
Hiperandrojenizmin en sık görülen klinik belirtisi hirsutizm; erkek tipi aşırı terminal kılların varlığı ile karakterizedir. Terminal kıllar, uzunluğu 5 mm'den fazla büyüyen ve genellikle hem şekle hem de pigmentle sahip olan tüyleri ifade eder. Erkek benzeri patern, erkeklerin genellikle terminal saç büyümesi geliştirdiği bölgelerdeki saç büyümesini ifade eder. Klinik olarak, erkek benzeri bölgelerde terminal kıl büyümesinin derecesi, görsel bir ölçek olan modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skoru kullanılarak değerlendirilir (65). mFG skoru, dokuz vücut bölgesi (üst dudak, çene ve boyun) için 0 (görünür terminal kıl yok) ile 4 (normal bir erkeğinkiyle tutarlı terminal kıl büyümesi) arası skorlama yapılarak değerlendirilir (Resim-1). mFG skorunun güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olmak için bir renk atlası yayınlanmıştır (65). Bu skorun 6 veya daha yüksek olması, önemli hirsutizmi tanımlamak için kullanılabilir de, 3 veya daha fazla skor, değerlendirilmesi gereken anormal terminal vücut kılı büyümesini tanımlamaktadır (Resim 2.1).

Hiperandrojeneminin biyokimyasal olarak değerlendirilmesinde öncelikle ekstraksiyon ve likid kromatografiden sonra kütle spektrometresi olmak üzere mümkün olan en hassas ve doğru tahlilleri kullanmak önemlidir.

2.3.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

Oligoovulasyon genellikle adet döngüsünün uzunluğu ile tespit edilir. Daha eski epidemiyolojik verilere dayanarak, oligo-anovulasyon, 35 günden daha uzun adet döngüleri olarak tanımlanabilir ve bu da yılda 10 veya daha az döngüye karşılık gelir. Bazı araştırmacılar oligo-anovulasyonun bir tanımı olarak yılda sekiz döngü veya daha azını kullanmayı tercih ederler, bu da 45 günden daha uzun süren döngülerin eşdeğeridir (66).

Bazı kadınlarda, yumurtlama disfonksiyonu sık adet kanaması (polimenore) olarak ortaya çıkarken, etkilenen diğer hastalarda belirgin "düzenli" aylık sikluslar ile ortaya çıkabilir (67).



Resim 2.1. Modifiye edilmiş Ferriman-Gallwey (m FG) skoru ölçeği

2.3.1.3. Polikistik Over Morfolojisi

PKOM histopatolojik olarak saptanabilse de, klinik olarak transvajinal/abdominal ultrasonografi ile saptanır. Polikistik over morfolojisi, over hacmi 10 cm³'ten (veya 10 mL) fazla olması veya artan sayıda antral foliküle (over korteksinde 2-9 mm çapında kistler) sahip en az bir over varlığı olarak tanımlanır. Modern yüksek frekanslı transvajinal USG problemleri kullanılarak PKOM tanısını koymak için antral foliküllerin tam sayısı, yani antral folikül sayısı, en az 12 olarak önerilmiştir (68).

2.3.2. İlişkili Özellikler ve Morbiditeler

2.3.2.1. Dermatolojik Bulgular

PKOS, hirsutizm, akne, seboreik dermatit ve androgenetik alopesi gibi yaygın dermatolojik bulguların geniş bir spektrumu ile kendini gösterir. Bunlar tek başına veya virilizasyonun diğer özellikleriyle birlikte ortaya çıkabilir. Yukarıda bahsedilen dört durum sebore, akne, hirsutizm ve alopesi, SAHA sendromu tetradının bileşenleridir (91).

Akne, pilosebace bezlerin iltihaplanmasıdır. PKOS'ta, bol miktarda dehidrotestosteron seviyesinin yanı sıra insülin benzeri bir büyüme faktörünün (IGF-1) fazlalığından etkilenebilir (69). Gowri ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS hastalarında yüksek olduğu gözlenen hormonal seviyeleriyle ilişkili altı dermatolojik durum incelenmiştir. Çalışmada hirsutizm, akne, seboreik dermatit, akantozis nigrikans gibi bulgular açlık insülin düzeylerinin artmasıyla ilişkiliyken, androjenik alopesi yüksek serum testosteron seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (70).

2.3.2.2. Metabolik Bulgular

PKOS' un, genç yaştan itibaren metabolik komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu komorbiditeler obezite, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom (MetS) gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini içerir. PKOS ile ilişkili kardiyometabolik riskin değerlendirilmesi, bu faktörlerin yanı sıra ailede

kardiyovasküler hastalık öyküsü, sigara, sedanter yaşam tarzı gibi olumsuz yaşam tarzı faktörlerinin değerlendirilmesiyle başlamalıdır (71).

Metabolik sendrom; diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu metabolik bir bozukluktur. Metabolik sendrom ile ilgili farklı tanımlar mevcuttur. En sık kullanılan; A.B.D. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III kriterleri olup, bu tanıma göre beş klinik ölçütten üçünün varlığında metabolik sendrom tanısı konulur. Bu ölçütler: etnik spesifik kriterlere dayanarak tanımlanan bel çevresinin artması, trigliserit seviyelerinin yükselmesi, düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyeleri, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozudur (72) (Tablo 2.1). Metabolik sendromu oluşturan parametrelerin PKOS hastalarında ayrı ayrı değerlendirilmesi gereklidir.

Obezite, PKOS'lu hastaların en yaygın komorbiditelerden biridir (73). Öncelikle hiperandrojenik fenotipte görülen abdominal yağ birikiminin artması, bu popülasyonu diğer kardiyometabolik komplikasyonlara daha yatkın hale getirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre obezite, insan sağlığını bozabilecek şekilde vücutta anormal ve aşırı yağ birikimi ile gelişir ve vücut kitle indeksine göre tanımlanır. VKİ; kg cinsinden ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile (kg/m^2) hesaplanır (74). VKİ sınıflamasına göre düşük kilolu ($\text{VKİ} < 18.5 \text{ kg/m}^2$), normal kilolu ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$), obez ($30.0\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$) ve morbid obez ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) olarak ayırım yapılır (75). Bel çevresi, obezitenin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olup abdominal yağ kütlesi ile ilişkilidir ve visseral obeziteyi tahmin etmede önemli bir belirteçtir (76). Bel çevresi ölçümü için anterior superior iliak omurga düzeyinde ölçüm önerilir (71). Bel çevresi ≥ 88 cm olması çok yüksek metabolik riski gösterir (72).

Diyabet ve prediyabet taraması açısından ilk aşamada açlık plazma glukozu bakılması önerilir. Değerlendirmede diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi) olan hastada rastgele bakılan plazma glukozu $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ya da tekrarlayan iki ölçümde en az 8 saat açlığı takiben bakılan açlık plazma glukozu $\geq 126 \text{ mg/dL}$ ise tip 2 diabetes mellitus tanısı konulur. Tanıda sık kullanılan bir başka parametre hemoglobin A1c (HbA1c)'nin 6,5 ve üzeri olması durumudur. Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşikar diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma

bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda OGTT yapılır. OGTT’de 2. saat ölçülen plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL ise tip 2 diyabet tanısı konulur. Obezitesi olan olgularda diyabetin önlenmesi için en önemli yaklaşım yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybının sağlanmasıdır. Nitekim prediyabeti olan (açlık kan şekeri 100-125 mg/dL, HbA1c %5,7-6,4) olgularda yaşam tarzı değişikliği ile diyabet riskinin belirgin olarak azaltılabildiği bildirilmiştir (77). İzole BAG (Bozulmuş Açlık Glukozu) için açlık kan şekeri 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu <140 mg/ dl, buna karşılık ‘‘İzole BGT’’ için 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl ve açlık kan şekeri <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. BGT riski, VKİ’den bağımsız olarak PKOS hastalarında 3 kat daha yüksek bulunmuştur (78). Avrupa Endokrin Derneği kılavuzları ayrıca insülin direncinin kutanöz belirtileri (akantozis nigrikans vb.) için inceleme önermektedir (36).

Kan basıncının azaltılması çalışmalarda en büyük kardiyovasküler risk azalmasını sağladığı için, hipertansiyon varlığı metabolik sürveyansta kilit bir konumdadır. AE-PKOS ve Avrupa Endokrin Derneği kılavuzları her vizitte mutlaka kan basıncı ölçümünü önermektedir (36, 71). AE-PKOS Derneği, kan basıncı hedefinin 120/80 mmHg ve altı hedefini içermesi gerektiğini, VKİ ile eş zamanlı bel çevresi ölçümünün de her vizitte tekrarlanması gerektiğini vurgulamaktadır (36, 71).

Yüksek trigliserit düzeyi ve düşük HDL kolesterol düzeyi ile presente olan dislipidemi, PKOS'ta saptanan en yaygın metabolik anormalliktir (79). Bazı çalışmalar lipid fenotipleme yapılmış ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksek kolesterol düzeyleri ve aterojenik lipoproteinlerde artışın kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermiştir (80). Yapılan çalışmalara göre PKOS tanılı kadınlarda bazal olarak mutlaka açlık lipid profili değerlendirilmeli, daha sonra ek komorbiditesi yok ise iki yılda bir bu ölçümler tekrarlanmalıdır. Dislipidemi ve/veya aşırı kilolu kadınlarda lipid değerlendirmesinin sıklığı yıllık olarak arttırılmalıdır ve yanıt için tedaviye başladıktan altı hafta sonra değerlendirme yapılması önerilmektedir (36).

Tablo 2.1. Metabolik sendrom kriterleri

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dL ya da Trigliserid yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olmak
HDL Kolesterol düzeyi	Kadında < 50 mg/dL, erkekte < 40 mg/dL ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olmak
Kan basıncı	$\geq 130 / 85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olmak
Açlık plazma glukoza	≥ 100 mg/dL ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olmak

*Tanı için bu kriterlerden en az 3 tanesi gereklidir (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III).

2.3.2.3. Reprodüktif Bulgular

PKOS'lu kadınlar endometrial hiperplazi ve anovulasyona bağlı infertilite riski altındadır. PKOS'lu premenopozal kadınlarda endometriyal kanser riski 4 kat artabilir (81). Gebe kaldıktan sonra, PKOS'lu kadınlar düşük yapma, gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsi riski altındadır. Bu komplikasyonların hiperandrojenik fenotiplerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (82).

Yapılan çalışmalarda prekonsepsiyonel dönemde, yaşam tarzı değişikliğinin metabolik ve üreme fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (83).

2.3.2.4. Davranışsal Bulgular

PKOS, psikiyatrik bozuklukların daha yüksek prevalansı ile ilişkilidir. Hem orta-şiddetli depresyon hem de anksiyete bulguları kesitsel çalışmalarda artmıştır (84, 85). Ek olarak, PKOS'lu kadınlar düzensiz yeme (86) ve vücut imajı algı bozukluğu (87) prevalansına sahiptir. Bir çalışmada beden imajı algı bozukluğu, anksiyete ve depresif duygulanımı öngörmüştür. Bu da vücut imajındaki iyileşmenin anksiyete ve depresif semptomları potansiyel olarak azaltabileceğini göstermektedir (87). Hem yeme bozuklukları hem de vücut imajı algı bozukluğu, kilo vermede zorluğa neden

olmasıyla da, bu bozukluklar için rutin taramanın ve bilişsel davranışçı terapi gibi müdahalelerin kullanılmasının önemini vurgulamaktadır (84, 88).

2.4. PKOS Tedavisi

PKOS'un uzun vadeli sonuçları arasında düzensiz uterus kanaması, anovulatuvar infertilite, androjen fazlalığı, endometriyal kanser riskinin artmasıyla ilişkili kronik olarak yükselmiş serbest östrojen seviyeleri ve artmış metabolik ve kardiyovasküler hastalık riski sayılabilir. Tedavi, sağlıklı bir yaşam tarzı ile normal vücut ağırlığına ulaşmaya yardımcı olmalı, endometriyumu karşı konulmamış östrojenin etkilerinden korumalı ve testosteron seviyelerini azaltmalıdır.

PKOS'lu herhangi bir kadına sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmesi için danışmanlık yapılmalıdır. Obez PKOS'lu kadınlarda, temel yaklaşım kalıcı yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda anormal lipid profiline ve artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu için, kilo kaybı aşırı kilolu hastalar için önemli bir önceliktir (89). İnsülin direnci ve androjen fazlalığı, en azından %5 kilo azaltımı ile azaltılabilir (90, 91). Önemli kilo kaybı, PKOS'lu bazı hastalarda yumurtlamada düzelme ve gebelikle sonuçlanmıştır (92). Günlük gıda alımını 500 kcal azaltmak ve 6 ay boyunca günde 30 dakika boyunca herhangi bir ılımlı egzersiz yapmak gibi basit önlemler hiperandrojenemi ve diyastolik kan basıncını azaltabilir (93).

Medroksi progesteron asetat ile progesteron tedavisi endometriumun östrojenin karşı konulmamış etkilerine kronik maruziyetinin kesilmesine yöneliktir. Adet kanamasını sağlamak ve endometrial hiperplaziyi önlemek için aralıklı olarak (örneğin, her ayın ilk 10 günü boyunca günde 5 mg) uygulanabilir. Bu tedavi androjen fazlalığını azaltmaz ve kontrasepsiyon sağlamaz. Hirsutizmden şikayetçi olmayan ancak anovulatuvar olan ve düzensiz kanaması olan hastada oral kontraseptif kullanımına alternatif olarak tek başına progesteron ile tedavi denenebilir.

Uzun vadede progesteron uygulamanın en basit ve en etkili yollarından birisi oral kontraseptif (OKS) kullanmaktır. 30 µg veya daha az etinil östradiol içeriğine sahip bir OKS, over kökenli androjen fazlalığını baskılayabildiğinden, kontrasepsiyon sağlayabildiğinden, endometriyumu koruduğundan ve insülin direncini arttırmadığından, düşük doz OKS, PKOS'lu sigara içmeyen kadınlar için tercih edilen

tedavidir (94). Oral kontraseptif tedavinin, kardiyovasküler riski arttırmadığı gösterilmiştir (95).

Antiandrojen spironolakton (100 mg / gün) ile birlikte OKS, PKOS'a sahip hirsutizmi olan kadınlar için önerilebilir. Spironolakton dozu, kıllanma fazlalığını baskılamak için kademeli arttırılabilir.

Açlık sonrası ve 75 gram OGTT yükleme sonrası glukoz ve insülin seviyelerinin periyodik ölçümleri ile insülin direncini izlemek önemlidir. Metforminin PKOS'un uzun süreli tedavisinde yeri belirlenmeye devam edilmektedir (96, 97).

İzotretinoin, sentetik bir retinoid türevidir. Sebum sekresyonunu azaltır, bakteriyel proliferasyonu inhibe eder, hücre proliferasyonunu inhibe eder, farklı hücre tiplerinde farklılaşma ve apoptozu indükler, mikrokomedonların oluşumunu kontrol eder. Böylece akneiform lezyonların ve mevcut komedonların oluşumunu azaltır. Ek olarak anti-inflamatuvar özellikler de gösterebilir (98-100).

PKOS'u olan kadınlarda ovulasyonu indüklemek için çeşitli tedaviler mevcuttur. Kломifen sitrat, nonsteroid yapıda, ovulasyonu indükleyen miks (agonist, antagonist) etkili bir östrojen reseptör ligandıdır (101). Bir anti-östrojen görevi gören kломifen sitratın, endojen östrojeni hipotalamik reseptörlerden uzaklaştırdığı ve böylece endojen östrojenler tarafından uygulanan olumsuz geri besleme etkisini ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Pulsatil GnRH salınımında oluşturduğu değişikliğin hipofiz FSH ve LH salınımını normalleştirdiği düşünülmektedir (101)

Aromataz inhibitörleri letrozol ve anastrozol, PKOS gibi yumurtlama disfonksiyonu olan hastaların tedavisinde ve zaten başarılı yumurtlaması olan kadınlarda foliküllerinin sayısını arttırmak için kullanılmıştır (102). Ovulasyon indüksiyonunda kломifen sitrat veya letrozole yanıt alınamayan kadınlar için, FSH enjeksiyonları spontan veya progesteron kaynaklı uterus kanamasının 3. Gününde başlatılır. Rekombinant FSH, gerekirse 10 güne kadar günlük 75 IU'luk bir dozla başlayarak deri altından uygulanır ve bundan sonra serum östradiol konsantrasyonları artmaya başlayana kadar 3 ile 7 gün aralıklarla küçük doz artışları (12.5-25 IU) ile kullanılır.

Metabolik sendromun tipik özellikleri olan insülin direnci, obezite ve dislipideminin, embriyo gelişiminin bozulması, endometriyal yerleşmenin bozulması

ve kötü reproduktif sonuçlarla doğurganlık ve gebelik üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (103). Çalışmalar PKOS ve metabolik sendromun, doğurganlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, metabolik sendroma sahip PKOS tanılı kadınlarda infertilite prevalansı yaşları benzer kadınlardan daha yüksek olabilir ve bu durum yardımcı üreme tedavisinden önce metabolik profil taramasının önemini vurgulamaktadır. IVF (in vitro fertilizasyon) tedavisinden önce tıbbi ve davranışsal müdahalelerin etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışma gereklidir (104).

2.5. Yaşlanma ile PKOS'ta Görülen Değişimler

PKOS yaşam boyu süren bir durumdur ve obezite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, MetS, obstrüktif uyku apnesi, endometrium kanseri, depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere üreme çağının çok ötesine geçebilecek bir dizi metabolik ve metabolik olmayan uzun vadeli riskler ile ilişkilidir (105). Bununla birlikte, menopoz sonrası PKOS'un uzun vadeli etkileri ile ilgili çok az veri mevcuttur. PKOS fenotipinin yaşlanma ile değiştiği gösterilmiştir. Bu değişimin düzenli adet sikluslarındaki artış, yumurtalık hacminde ve folikül sayısında azalma ve serum androjen düzeylerinde azalma ile karakterize olduğu çalışmalar mevcuttur (6, 38).

2.5.1. Obezite

Özellikle visseral kökenli obezite, PKOS'un yaygın bir özelliğidir ve obezite varlığı hastalarda hem üreme sağlığını hem de kardiyometabolik riskin artmasını önemli ölçüde etkiler. Menopoz sonrası kadınlarda VKİ'nin artması önemli bir bulgudur. Mevcut kanıtlar, orta yaştaki kilo alımının öncelikle yaşlanmadan etkilendiğini, ancak menopozal geçiş sırasında hormonal ortamdaki değişikliklerin, abdominal obezite lehine vücut kompozisyonundaki değişikliğe neden olduğunu göstermektedir (106). Meun ve arkadaşları, reproduktif endokrinoloji kliniğine başvuran 45 yaş üstü PKOS tanılı 200 kadını (ortalama yaş 50.5 yıl) ve yaşları uyumlu kontrolleri içeren bir kesitsel çalışmada, PKOS'lu kadınlarda daha yüksek bir VKİ ve artmış bel çevresi olduğunu gözlemlemişlerdir (107). PKOS'lu 319 kadın ve 1060 yaş uyumlu kontrollerin (katılımcıların ortalama yaşı 56.7 yıl; PKOS'lu kadınların

yaklaşık% 80'i menopoz sonrası) 31 yıllık bir başka takip çalışmasında, Wild ve arkadaşları, VKİ ve katılımcıların kendi bildirdikleri bel/kalça çevresi oranının PKOS grubunda anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (20). Genel olarak, kanıtlar PKOS'lu kadınların menopozdan sonra obez kaldığını göstermektedir.

2.5.2. Glukoz İntoleransı / Tip 2 Diabetes Mellitus

Glisemik bozukluklar PKOS'lu kadınlarda sık görülür. Çoğunda ortalama yaş 30 yıl olan 40 çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta-analizde, PKOS'lu kadınların kontrollere kıyasla BGT ve T2DM için yaklaşık üç kat daha yüksek risk taşıdığı görülmüştür (108). Bununla birlikte, yaşlı kadınlarda PKOS ve BGT / T2DM ilişkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır ve sonuçlar çelişkilidir. Meun ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada, daha yüksek bir VKİ ve artmış bel çevresine rağmen, 50 yaş civarında PKOS'lu kadınlar ve yaşa uygun kontroller arasında T2DM prevalansında bir fark gözlenmemiştir (107).

Schmidt ve arkadaşları tarafından yapılan 21 yıllık takip çalışmasında, Rotterdam tanı kriterleri belirlenmeden önce 1987 yılında PKOS tanısı almış kadınlarda ilk değerlendirmede T2DM prevalansında kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı fazlalık varken, geç menopozal dönemde bu farklılık kaybolmuştur (19). Benzer şekilde, Merz ve arkadaşları, PKOS'lu 25 postmenopozal kadını (ortalama yaş 62.6 yıl) ve 270 yaş ve VKİ ile eşleşen kontrolleri içeren uzun süreli bir takip çalışmasında, gruplar arasında T2DM prevalansında anlamlı bir farklılık bulamamıştır (109). Bu nedenle, mevcut verilerin çoğu, sınırlı olmasına rağmen, PKOS'lu postmenopozal kadınlarda T2DM riskinde önemli bir artış olduğunu göstermemektedir.

2.5.3. Hipertansiyon

PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon prevalansını değerlendiren çalışmalar arasında tutarsız bulgular mevcuttur. Bu konuda 30 çalışmayı içeren bir meta-analiz, hipertansiyon prevalansının PKOS'lu hastalarda kontrol popülasyonuna kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir (110). Yaş gruplarına dayalı alt grup analizine bakıldığında, üreme çağındaki PKOS'ta hipertansiyonun göreceli riskinin daha yüksek

olduğunu, menopo / yaşlanma grubu için anlamlı bir fark gözlenmediğini ortaya koymuştur. Aynı sonuçlar, meta-analize sadece popülasyon bazlı çalışmalar dahil edildiğinde de elde edilmiştir (110). Sonuçta, mevcut kanıtlar, üreme çağlarında PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon riskinin artmasının yaşlanma ile iyileştiğini ve menopozdan sonra sağlıklı kadınlarla benzer hale geldiğini göstermektedir.

2.5.4. Dislipidemi

HDL düzeyinin düşük olması, trigliserit (TG) düzeyinin yüksek olması ve LDL partikül boyutunun küçük olması olarak tanımlanan aterosklerotik dislipidemi, üreme çağındaki PKOS tanılı kadınlarda %70'e varan oranlarda görülmekte olup oldukça yaygındır (111). Ancak PKOS'lu perimenopozal kadınlarda serum lipid düzeylerinde, Echiburu ve arkadaşları (112) ile Meun ve arkadaşları (107) tarafından yapılan çalışmalarda serum lipid düzeyleri kontrollerle benzer düzeyde bulunmuştur.

Rotterdam çalışmasında, PKOS'lu postmenopozal kadınlarda daha düşük HDL ve daha yüksek trigliserit seviyeleri gözlenmiştir (21). Benzer şekilde, Schmidt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PKOS'lu postmenopozal kadınlarda kontrollere kıyasla tek kalıcı lipid anormallliği olarak daha yüksek TG düzeyleri gösterilmiştir (19).

Özetle, menopo / boyunda ve ötesinde PKOS'lu kadınlarda dislipidemi riskini belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

2.5.5. Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu kadınlarda kardiyometabolik risk faktörlerinin yüksek prevalansı bu popülasyonda kardiyovasküler hastalık gelişiminin sağlıklı kadınlara göre daha erken ya da daha fazla olabileceğini düşündürülebilir. Yaşa ek olarak sigara kullanımı, abdominal obezite ve fiziksel inaktivite kardiyovasküler hastalık için önemli değiştirilebilir risk faktörleridir (113). Yakın tarihli bir meta-analiz, 12 popülasyon tabanlı çalışmanın alt grup analizinde, PKOS'lu üreme çağındaki hastalarda kardiyovasküler olayların riskinin arttığını, oysa menopo / sonrası PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir (114).

Önceki çalışmaların çoğunda, kardiyovasküler hastalığın yaygın hale geldiği yaşlara ulaşamayan kadınların dahil edildiği görülmüştür. Bununla birlikte, takipte PKOS'lu ileri yaşlı postmenopozal kadınlar hakkında rapor veren mevcut prospektif kohort çalışmaları da kardiyovasküler olaylar için artmış risk göstermemiştir.

Rotterdam çalışmasında, koroner arter hastalığı, inme veya kompozit kardiyovasküler hastalık sonucu için olaysız sağkalımda, ortalama yaşı 69.6 yıl (n = 106) olan PKOS'lu kadınların bir alt kümesi ile kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltildikten sonra yaş uyumlu kontroller (n = 171) arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (135). Benzer şekilde, Schmidt ve arkadaşları, yaklaşık 70 yıllık ortalama bir yaşa kadar takip edildiğinde, PKOS'lu postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hasarın neden olduğu miyokard infarktüsü, inme veya ölüm riskinin artmadığını bildirmiştir (19). Ayrıca, Merz ve arkadaşları, anjiyografi ile değerlendirmelerinde ortalama yaşı 62.6 yıl olan PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler mortalite oranlarının veya ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların artmadığını göstermiştir (109).

2.5.6. Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu tıkanıklıkları ile karakterize, aralıklı hipoksi, kortikal mikrouyarılmalar, uyku bölünmesi ve artmış sempatik nöral aktiviteye yol açan kronik bir uyku bozukluğudur. Çok sayıda çalışma, PKOS'lu üreme çağındaki kadınlarda obstrüktif uyku apnesi riskinin arttığını ileri sürmüştür. Bu konudaki ilk meta-analizde, erişkin PKOS hastalarında obstrüktif uyku apnesi prevalansı %32 olarak bildirilmiştir (115).

PKOS'ta obstrüktif uyku apnesi riskinde artışa yol açan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Çalışmalardan elde edilen bulgular, ileri yaş ve obezitenin PKOS'lu kadınlarda obstrüktif uyku apnesi riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (116, 117). Genel popülasyonda menopozal geçişe karşılık gelen yaş döneminde kadınlarda obstrüktif uyku apnesi prevalansında belirgin bir artış vardır (118). Bununla birlikte, PKOS'lu kadınlar arasında, şu anda peri/postmenopozal dönemde obstrüktif uyku apnesi prevalansını

değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu nedenle, bu popülasyonda menopozdan sonra obstrüktif uyku apnesi riskinin değişip değişmediği açık değildir.

2.5.7. Kanser

Karşılanmamış östrojene uzun süre maruz kalmaya neden olan kronik oligo veya anovulasyon, PKOS'lu kadınları endometriyum, over ve meme kanserleri de dahil olmak üzere östrojene bağımlı tümörler için artmış risk altına sokabilir. Bu kanserler için obezite, T2DM, nulliparite, ileri yaşta ilk doğum gibi diğer iyi bilinen risk faktörleri de PKOS tanısına sahip kadınlar arasında daha yaygındır (119). Bu kanserler yaşa bağlıdır ve çoğu vaka menopoz sonrası dönemde ortaya çıkar; bu nedenle menopoza geçiş yapan PKOS'lu kadınların jinekolojik değerlendirmesinde dikkatli olunması gerekir (120).

PKOS ve kanser arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut veriler içinde endometrium kanseri ön plana çıkmaktadır. PKOS'lu oniki binden fazla kadını içeren yakın tarihli kayıt tabanlı bir Danimarka kohort çalışmasında, endometrium kanseri için genel olarak 4 kat artmış risk bulunmuştur (121). Ortalama 31 yıl boyunca takip edilen PKOS'lu 319 kadını (ortalama yaş 56.7 yıl) ve 1060 yaş uyumlu kontrolü içeren uzun süreli retrospektif bir kohort çalışması, PKOS tanılı kadınlarda endometriyal kanser olasılığının 5.3 kat arttığını bildirmiştir (122).

2.5.8. Duygudurum Bozuklukları

PKOS tanılı kadınların duygudurum bozukluklarının sık olma ihtimalinin daha yüksek olduğuna dair artan veriler vardır. Cooney ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analiz, kontrollere kıyasla iyi tanımlanmış PKOS tanılı kadınlarda depresyon ve anksiyete semptomlarının anlamlı derecede arttığını bildirmiştir (84). PKOS, depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkinin altında yatan nedenler açık değildir. Obezite, infertilite, hiperandrojenizm, insülin direncinin hepsinin potansiyel bir rolü olduğu öne sürülmektedir (123).

Menopozal geçiş, genel popülasyondaki duygudurum bozuklukları için kritik bir dönem oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, perimenopozal yıllarda depresyon ve anksiyete belirtileri için artmış bir

risk olduğunu göstermektedir (124, 125). Bu dönemde depresyon ve anksiyeteye karşı artan savunmasızlık, hormonal değişim, menopozal geçişin somatik semptomları (vazomotor semptomlar, uyku problemleri), artmış VKİ, psikososyal stres faktörleri ve önceden geçirilmiş anksiyete veya depresyon atağı ile ilişkilendirilmiştir (124, 125).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Yeri, Evreni, Tarihi

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kadın Doğum Hastalıkları Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 15 Mart 2022 ve 1 Mart 2023 dönemi içerisinde yürütülmüştür.

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmanın çalışma grubu olarak; 2009 yılında hastaneye başvurmamış (seçilmemiş) popülasyonda polikistik over sendromunun sıklığını araştırmak amacıyla Maden Tetkik Arama Enstitüsü'nde çalışan kadınlara yönelik yapılan prevalans çalışmasının araştırma grubu belirlenmiştir. 2009 yılındaki çalışmanın dizaynı ve araştırma grubundaki PKOS tanılı hastaların ve yaş uyumlu kontrol grubunun bazal özellikleri daha önceki yayında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (2). Çalışmamızda yaşlanmanın PKOS tanısı olan ve olmayan kadınlardaki etkisi araştırılmak istendiği için hasta ve kontrol grubunun yaş uyumlu olmasına dikkat edilmiştir. Gebe olmak, araştırmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermemek, 35 yaşından küçük olmak dışlama kriterleridir.

3.3. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay Tarihi: 15.02.2022, Karar No: 2022/03-06, Proje Numarası: GO-21/1201). Proje Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje ID: THD-2022-20214).

3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Bu çalışma için 35 yaş ve üzeri, hastaneye başvurmamış-seçilmemiş popülasyonda Rotterdam kriterlerine göre 2009 yılında tanı alan ve uygun fenotiplendirmesi yapılan PKOS tanılı 68 kadından 41 (%60) ve benzer yaş aralığında

43 sağlıklı kontrol kadın katılmayı kabul etmiştir. Seksen dört kişinin tamamı yapılandırılmış görüşme, fizik muayene ve kan örnekleme değerlendirilmelerine katılmıştır. PKOS tanılı 30 kadın ve yaş ile uyumlu sağlıklı 30 kadının ekokardiyografik ölçümü tamamlanmıştır. Tüm katılımcıların değerlendirme öncesinde ayrıntılı bilgilendirmeleri yapılarak aydınlatılmış onamları alınmıştır.

İlk çalışmada Rotterdam kriterlerine göre, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm ile oligo-anovulasyon ve ultrasonografide PKOM görünümü olan kadınlar PKOS olarak kabul edilmiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm, total testosteron düzeyinde yükseklik (≥ 60 ng/dl) ve/veya serbest androjen indeksi (FAİ) değerinin yüksek olması (≥ 4.5) olarak belirtilmiştir. Klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak hirsutizm değerlendirilmiş ve mFG skorunun ≥ 6 olması halinde hastada klinik hiperandrojenizm var olarak kabul edilmiştir (126). Oligo-anovulasyon, menstrüel siklusun 35 günden uzun ya da 23 günden kısa olması olarak tanımlanmıştır. Transabdominal ultrasonografi ile incelemede PKOM, bir overde artmış over hacmi saptanması (≥ 10 cm³) ve/veya her biri 2-9 mm çapında olan ≥ 12 follikül varlığı olarak tanımlanmıştır (127). Sağlıklı kontrol grubu ise bu üç kritere de sahip olmayan gönüllü kadınlardan oluşmuştur. Çalışma alt grup analizleri için VKİ değerleri 25 kg/m² ve üzerinde olan bireyler fazla kilolu-obez grup ve VKİ değerleri 18-24.9 kg/m² aralığında olan bireyler normal kilolu grup olarak tanımlanmıştır.

Araştırmaya katılan PKOS'u olan bireylerin ve sağlıklı kontrollerin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı vizitinde demografik verileri, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü (miyokard infarktüsü, hipertansiyon ve/veya inme tanısı alan anne, baba, kardeş öyküsü), sosyoekonomik faktörler, yaşam tarzı, üreme öyküsü dahil olmak üzere tıbbi öykü hakkında bilgiler; muayene öncesinde alınan öykü ile elde edilmiştir. Daha sonra boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi gibi antropometrik ölçümleri, kan basıncı ölçümleri kaydedilmiştir. VKİ (vücut ağırlığı [kg])/boy [metre]²) şeklinde belirtildiği gibi ve bel-kalça oranı ise (bel [cm]/kalça [cm]) şeklinde hesaplanmıştır. Toplam yağ kütlesi, yüzdesi, abdominal yağ kütlesi ve yüzdesi Biyoelektrik Empedans Segmental Vücut Analizi Monitörü (TANITA, BC-418 MA tipi, Tokyo, Japonya) kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler kilogram ve yüzde olarak kaydedilmiştir. Detaylı fizik muayene yapılarak

hiperandrojenizm ve insülin direnci bulguları, mFG skoru ile hirsutizm değerlendirmeleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan PKOS'u olan kadınların rutin klinik değerlendirmesi kapsamında hormonal ölçümler ve metabolik durumun değerlendirilmesi amacıyla biyokimyasal ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümler aynı şekilde araştırmaya katılmaya onam veren sağlıklı kontrol grubuna da yapılmıştır.

3.4.1. Hormonal ve Biyokimyasal Değerlendirme

PKOS ve sağlıklı kadınların hormonal ve metabolik değerlendirmeleri için kan örnekleri, henüz menopoza girmemiş hastalarda erken folliküler fazda (adetin 3.-5.günleri arasında) en az 8 saat açlık sonrasında, sabah 8.00 ile 10.00 arasında alınmıştır. Menopoza giren katılımcılardan ise herhangi bir günde yine 8 saat açlık sonrasında sabah ölçüm yapılmıştır. Onam veren tüm katılımcılara 75 gram OGTT uygulanmıştır. Hormonal durumun değerlendirilmesi amacıyla bazal serumda; total testosteron, androstenedion, DHEAS ve SHBG düzeyleri tayin edilmiştir. Metabolik durumun değerlendirilmesi amacıyla HbA1c düzeyleri, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri; 75 gr OGTT esnasındaki 0. ve 120. dakika plazma glukoz ve insülin düzeyleri tayin edilmiştir.

FSH, LH, total testosteron, DHEAS düzeylerinin ölçümü kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle (Siemens Healthineers, Advia Centaur CP Immunoassay System, Almanya), SHBG ve insülin kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle (Beckman Coulter, UniCel DxI 800 Access Immunosassay System, USA) ölçülmüştür. Plazma glukozu hekzokinaz metodu ile AU 5600'de (Beckman Coulter, Inc, USA) ölçülmüştür.

HbA1c yüksek basınçlı sıvı kromatografik yöntemle (Tosoh Bioscience, G8 HPLC Analyzer, Japonya), Lipid profili enzimatik yöntemle (Beckman Coulter, AU 5800 Clinical Chemistry Analyzers, USA), ve CRP nefelometrik yöntemle (Beckman Coulter, Image 800 Protein Chemistry Analyzers, USA) ölçülmüştür.

Serbest androjen indeksi (FAI) ve homeostaz modeli değerlendirme indeksi-insülin direnci (HOMA-IR) ölçümleri standart kabul görmüş denklemlerine göre hesaplanmıştır. (FAI = [Toplam testosteron (mmol / l) / SHBG (nmol / l) * 100]), HOMA-IR = [açlık insülini ((U / ml) * açlık plazma glukoza (FPG) (mg / dl) / 405]).

3.4.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların ve kontrol grubunun aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda General Electric E9 Cardiac Ultrasound Ekokardiyografi cihazı ile 2 boyutlu standart ve 4 boyutlu strain görüntüleme tetkiki yapılmıştır. 2 boyutlu standart transtorasik ekokardiyografide (TTE) sol ve sağ ventriküler sistolik çap ve işlevler, sol ve sağ atriyal ölçümler, doku doppler ile sol ventrikül (LV) sistolik işlevleri ve olası kapak hastalıkları değerlendirilmiştir. Aynı cihaz ancak farklı probe ile EKG-gated 4 boyutlu ekokardiyografik görüntüler kaydedilmiştir. Kaydedilen görüntüler üzerinden Echopac Software üzerinden “post-processing” işlemi ile sol ventrikül (LV) global longitudinal, sirkumferansiyel ve radial strain değerleri, areal strain ve sol ventrikül volüm ölçümleri hesaplanmıştır. Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu (EF), LV kitle indeksi, sferisite indeksi (SI), kardiyak output (CO), stoke volüme (SV) hesaplanmıştır.

LV hacimleri, ejeksiyon fraksiyonu ve küresel şekil, hem klinik hem de popülasyon çalışmalarında morbidite ve mortalitenin güçlü öncüleridir. Sferisite indeksi, sol ventrikül kısa aksının uzun aksına oranıdır. Sol ventrikül geometrisini değerlendirmek için kullanılır. Yüksek değerler daha küresel şekli gösterir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (128). Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) artışı sol ventrikül hipertrofisi anlamına gelir. Hipertansiyon, kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati gibi etyolojilerde görülebilir. LV kitle ise şu formülle hesaplanır (*). Daha sonra vücut yüzey alanına indekslenir (129)

$$* \text{ LV kitle} = 0.8(1.04[(\text{IVST} + \text{LVEDD} + \text{PWT})^3 - \text{LVEDD}]^3) + 0.6$$

IVST: diyastol sonu interventriküler septal kalınlık

LVEDD: LV diyastol sonu çapı

PWT: diyastol sonu arka duvar kalınlığı

Strain, iki zaman noktası arasındaki segment uzunluğundaki değişimin bir indeksidir ve şu formülle hesaplanır: $\text{strain} = (\text{uzunluk } t1 - \text{uzunluk } t0) / \text{uzunluk } t0 (\%)$. Başlangıçta, bu teknik sol ventrikül sistolik performansını değerlendirmek için uygulanmıştır (130, 131). Global sol ventrikül sistolik fonksiyonu kompleks miyokardiyal lif kasılması sonucu oluşur. Kasılma esnasında longitudinal kasılma, sirkumferansiyel rotasyon, radyal kalınlaşma meydana gelir ve bunlar sol ventrikül şekil ve boyut değişikliklerini belirler. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ventrikül global fonksiyonunu değerlendirme için tek başına kullanıldığında, henüz ejeksiyon fraksiyonu (EF) etkilenmeden miyokardın farklı bölgelerinde meydana gelen etkilenmeler gözden kaçabilir. Strain sol ventrikülün bölgesel ve global sistolik fonksiyonunu belirlemek için bu açıdan yararlı bir indekstir (132). Sistol sırasında oluşan miyokardın longitudinal, radyal ve sirkumferensiyel hareketleri ayrı biçimde incelenir. Strain ile geometrik ve uzamsal sorunlar aşılmaya çalışılmıştır.

Ek olarak görüntü alanına giren ve vücut yağının bir belirteci kabul edilen epikardiyal yağ ölçümü yapılmıştır. Epikardiyal yağ ölçümünde sağ ventrikül temel alınarak parasternal uzun ve kısa eksenli görüntüleri, sol lateral dekübit pozisyonunda elde edilmiştir. Epikardiyal yağ kalınlığı, miyokardın dış duvarı ile visseral perikard tabakası arasındaki eksoz boşluk olarak tanımlanmıştır. Kalınlığı; kardiyak siklusta sistol sonunda sağ ventrikülün serbest duvarında dik olarak hesaplanıp cm cinsinden ölçülmüştür.

Epikardiyal yağ kalınlığı klinik olarak abdominal visseral adipozite, koroner arter hastalığı, subklinik ateroskleroz, kardiyak morfoloji ve kilo kaybı sırasında visseral yağ değişiklikleri ile ilişkili bulunmuştur (133, 134). İnvaziv girişim gerektirmemesi, ucuz olması ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle koroner arter hastalığı riskini değerlendirmek amacıyla ölçülmüştür.

3.5. Verilerin Analizi ve İstatistik

Elde edilen verilerde kategorik değişkenler yüzdeler ile; sayısal değişkenler normal dağılıp dağılmaması belirlendikten sonra ortanca ve oran ile tanımlanmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler ile sayısal değişkenlerin ilişkisinin incelenmesinde öncelikle bağımsız

gruplar için normal dağılıma göre Student's t test veya Mann whitney U testi; bağımlı gruplar için paired t test veya Wilcoxon testi kullanılmıştır. Çoklu araştırmalar için bağımsız gruplarda normallik varsayımına göre ANOVA testi, normal dağılmayan grupta Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri ki-kare testi yardımıyla yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin aralarındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlı düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için, Statistical Packages for the Social Sciences v23.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri

Araştırmaya; hastaneye başvurmamış popülasyonda 2009 yılında tanısı koyulmuş 41 PKOS'lu hasta ile aynı popülasyondan VKİ ve yaş olarak eşleşen 43 sağlıklı kontrol grubu kadın dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan PKOS tanılı 41 kadından 11 kişi klasik fenotip olarak adlandırılan A ve B fenotipine sahip iken, 19 kişi C fenotipi ve 11 kişi de D fenotipine sahip idi. Halen 35 yaş ve üstünde olan katılımcıların 2009 yılındaki ve 2022 yılındaki dağılımı tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Hasta grubunun sahip olduğu bu fenotipik değerlendirme 2009 yılında oligoamenore, hirsutizm/hiperandrojenizm değerlendirmesi ve ultrasonografide PKOM varlığına göre yapılmış olup, bu fenotiplerin yaşlanma ile kardiyometabolik değişiminin mevcut çalışmada araştırılması planlanmıştır. PKOS tanılı ve sağlıklı kadınların günümüzdeki demografik özellikleri Tablo 4.2'de sunulmuştur. PKOS tanılı kadınların sağlıklı kontrollere göre geçmişte OKS kullanma öyküsünün anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p= 0.002$).

Tablo 4.1. Otuz beş yaş ve üzeri PKOS tanılı hastaların 2009 ve 2022 yıllarındaki Fenotipik Dağılımı

PKOS Grubu	2009 Yılında	2022 Yılında	(%)
	Katılımcı Sayısı (n)	Katılımcı Sayısı (n)	
A Fenotipi	15	8	53.3
B Fenotipi	4	3	75
C Fenotipi	30	19	63.3
D Fenotipi	18	11	55.5
Toplam Katılımcı (n)	68	41	60

Tablo 4.2. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Klinik Bulgular	PKOS N =41 Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol N =43 Mean (SD)/ Median (IQR)	P Değeri
Yaş	44.1 (± 6.5)	46.4 (± 4.2)	0.06
VKI (kg/m ²)	24.7 (21.9-27.8)	25.2 (23.2-28.9)	0.16
T2DM/Prediabet	17 (%41.5)	23 (%53.5)	0.27
Hipertansiyon	6 (%14.6)	7 (%16.3)	0.63
İnme	0 (%0)	0 (%0)	NS
Koroner Arter Hastalığı	1 (%2.4)	0 (%0)	0.49
Hipotiroidi	4 (%9.8)	4 (%9.3)	1.0
Menopoz			0.24
Perimenopoz	31 (%75.6)	27 (%62.8)	
Postmenopoz	10 (%24.4)	15 (%34.8)	
Sigara Öyküsü	16 (%39)	15 (%34.9)	0.69
Medeni Hal			1.0
Evli	31 (%75.6)	32 (%74.4)	
Bekar	10 (%24.4)	11 (%25.6)	
Çocuk Sayısı			0.58
0	10 (%24.4)	7 (%16.3)	
1	14 (%34.1)	11 (%25.6)	
2	14 (%34.1)	19 (%44.2)	
3	2 (%4.9)	5 (%11.6)	
4	0 (%0)	0 (%0)	
5	1 (%2.4)	1 (%2.3)	
OKS kullanımı	22 (%53.7)	9 (%20.9)	0.002**

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.2. Çalışma Gruplarının Antropometrik Ölçümleri

PKOS ve sağlıklı kadınların antropometrik incelemesi kapsamında boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve mFG skoru ölçümleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Sağlıklı kontroller ve PKOS grubu arasında yaş ve VKİ açısından fark yoktu. 2022 değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. PKOS

grubunda ortalanca mFG skoru sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Hipertansiyon evrelemesinde JNC 7 (Yüksek Kan Basıncını Önleme Komisyonu 7. raporu) sınıflaması kullanılmıştır. Buna göre sırasıyla sistolik kan basıncı 120 mmHg ve diyastolik kan basıncı 80 mmHg altında kalanlar normal, 140 mmHg ve 90 mmHg değerine eşit ve üzerinde kalanlar hipertansif, aradaki değerler ise prehipertansiyon evresi olarak sınıflandırılmıştır. Her iki grubun 2009 ve 2022 değerlendirmesinde sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.3. Çalışma grubunun 2009 ve 2022 yılında klinik ve antropometrik ölçümleri

	2009		P Değeri	2022		P Değeri
	PKOS (n=41) Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol (n= 43) Mean (SD)/ Median (IQR)		PKOS (n=41) Mean (SD) /Median (IQR)	Kontrol (n= 43) Mean (SD)/ Median (IQR)	
VKİ (kg/m ²)	23 (20.8-26.3)	23.4 (22.5-27.1)	0.12	24.7 (21.9-27.8)	25.2 (23.2-28.9)	0.16
Bel çevresi (cm)	75.7 (± 9.6)	78.4 (± 8.6)	0.16	83.1 (± 4.2)	85.6 (± 9.9)	0.26
Kalça çevresi (cm)	98.7 (± 8.1)	100.8 (± 6.9)	0.20	104 (95.5-107.5)	103 (99-110)	0.42
Bel/Kalça oranı	0.77 (± 0.07)	0.78 (± 0.07)	0.48	0.81 (± 0.06)	0.83 (± 0.06)	0.19
HT sınıflaması			0.28			0.63
Normal	36 (%87.8)	34 (%83.3)		26 (%63.4)	23 (%53.5)	
Prehipertansiyon	5 (%12.2)	9 (%10.7)		9 (%22)	13 (%30.2)	
Hipertansiyon	0(%)	0(%)		6 (%14.6)	7 (%16.3)	
mFG	3 (2-7)	1 (0-3)	<0.001**	4 (2-5)	2 (1-3)	<0.001**

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.2.1. PKOS Grubunda 2009 Yılına Kıyasla Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya katılan 41 PKOS tanılı kadın hastanın 2009 yılına kıyasla 2022 yılındaki antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; 2022 yılında ölçülen VKİ değerinde 2009 yılına kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür ($p=0.004$) (Tablo 4.4).

Bu hasta grubunda 2022 yılında ölçülen bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça çevresi oranında 2009 yılına göre istatistiksel anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$). Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerine bakıldığında 2009'a göre 2022 yılında her iki kan basıncı değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$, $p<0.001$).

mFG skoruna bakıldığında ise 2022 yılındaki skor ile 2009 yılındaki arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildir ($p=0.37$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. PKOS tanılı hastaların 2009 ve 2022 yılındaki klinik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	2009	2022	P Değeri
	PKOS (n=41) Mean (SD)/ Median (IQR)	PKOS (n=41) Mean (SD)/ Median (IQR)	
VKİ (kg/m ²)	23 (20.8-26.3)	24.7 (21.9-27.8)	0.004**
Bel çevresi (cm)	75.7 (± 9.6)	83.1 (± 4.2)	<0.001**
Kalça çevresi (cm)	98 (94-104.5)	104 (95.5-107.5)	<0.001**
Bel/Kalça oranı	0.77 (± 0.07)	0.81 (± 0.06)	0.001**
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	98.5 (± 12.9)	115.8 (± 12.4)	<0.001**
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	61.7 (± 10.3)	73.3 (± 9.7)	<0.001**
mFG	3 (2-7)	4 (2-5)	0.37

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda 2009 yılına Kıyasla Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya katılan 43 sağlıklı kontrol grubu kadının 2009 yılına kıyasla 2022 yılındaki antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; 2022 yılında ölçülen vücut VKİ değerinde 2009 yılına kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür ($p=0.001$) (Tablo 4.5).

Bu hasta grubunda 2022 yılında ölçülen bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça çevresi oranında 2009 yılına göre istatistiksel anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür ($p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$). Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerine bakıldığında 2009 yılına göre 2022 yılında her iki kan basıncı değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$, $p<0.001$).

mFG skoruna bakıldığında ise 2022 yılındaki skor ile 2009 yılındaki arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildir ($p=0.21$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kontrol grubunun 2009 ve 2022 yılındaki klinik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	2009	2022	
	Kontrol (n=43) Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol (n=43) Mean (SD)/ Median (IQR)	P Değeri
VKİ (kg/m^2)	23.4 (22.5-27.1)	25.2 (23.2-28.9)	0.001**
Bel çevresi (cm)	78.4 ($\pm$ 8.6)	85.6 ($\pm$ 9.9)	<0.001**
Kalça çevresi (cm)	100.8 ($\pm$ 6.9)	103.6 ($\pm$ 7.5)	0.003**
Bel/Kalça oranı	0.78 ($\pm$ 0.07)	0.83 ($\pm$ 0.06)	<0.001**
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	105.7 ($\pm$ 10.7)	117.6 ($\pm$ 12.8)	<0.001**
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	65.9 ($\pm$ 7.7)	72.9 ($\pm$ 9.7)	<0.001**
mFG	1 (0-3)	2 (1-3)	0.21

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.3. Çalışma Gruplarının Metabolik ve Hormonal Değerlendirmesi

2022 yılı değerlendirmesinde PKOS tanılı hasta grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total testosteron ($p<0.001$), FAI ($p<0.001$), DHEAS ($p<0.001$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken FSH düzeyi ($p=0.02$) anlamlı düşük bulunmuştur. Her iki grupta Estradiol ve LH düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.6).

PKOS hasta ve kontrol grubunda yapılan 75 gram OGTT ve HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde PKOS grubunda 5 kişiye (%12.2) ve kontrol grubunda 2 kişiye

(%4.2) T2DM tanısı konulmuştur. Ayrıca PKOS grubunda 12 hastaya (%29.3) prediyabet tanısı konulurken kontrol grubunda 21 kişiye (%48.8) prediyabet tanısı konulmuştur. T2DM/prediyabet sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.27$) (Tablo 4.2).

PKOS tanılı hasta grubu ve kontrol grubunda açlık kan glukozu, açlık insülin, HOMA-IR ve HbA1c değerleri benzer bulunmuştur. İki grup arasında total kolesterol, LDL, HDL, TG ve CRP değerleri yönünden de anlamlı fark saptanamamıştır. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma grubunun 2009 ve 2022 yıllarındaki metabolik ve hormonal değerlendirmesi

	2009		P Değeri	2022		P Değeri
	PKOS (n=41) Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol (n=43) Mean (SD)/ Median (IQR)		PKOS (n=41) Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol (n= 43) Mean (SD)/ Median (IQR)	
Total Testosteron (ng/dL)	36.5 (31.7-46.4)	22.6 (16.8-31.7)	<0.001**	28.5 (19.8-35)	17.5 (13.1-21.9)	<0.001**
SHBG (nmol/L)	47.7 (29.3-66.8)	57.8 (43.7-75.1)	0.06	52.8 (34.5-75.9)	68.3 (43.9-80.9)	0.15
FAİ	2.8 (1.8-4.1)	1.4 (0.9-2.1)	<0.001**	1.5 (1.2-2.5)	0.9 (0.7-1.3)	<0.001**
DHEAS (mcg/dL)	240.2 (± 82.2)	162.7 (± 56.9)	<0.001**	183.2 (± 96.8)	113.9 (± 51.6)	<0.001**
Glukoz 0. dakika (mg/dL)	84.1 (± 6.9)	85.1 (± 6)	0.38	92 (84-96)	90 (84-94)	0.52
İnsülin 0. dakika (µIU/mL)	5.6 (3.6-7.7)	5.7 (4.3-7.3)	0.96	5.7 (4.1-8.7)	5.6 (4.1-7.6)	0.75
HOMA-IR	1.2 (0.8-1.6)	1.2 (0.9-1.5)	0.80	1.4 (0.8-2.1)	1.3 (0.9-1.7)	0.68
Total Kolesterol (mg/dL)	180.7 (± 31.4)	181.2 (± 28)	0.87	209.1 (±33.4)	215.4 (±33.7)	0.39
LDL (mg/dL)	107.3 (± 29.4)	106.9 (± 25.5)	0.64	130.5 (± 24.4)	135.7 (± 28.1)	0.36
HDL (mg/dL)	55.4 (± 14.8)	55.9 (± 13.9)	0.89	57.8 (± 12.3)	59.8 (± 12.4)	0.48
TG (mg/dL)	76 (57-106.5)	75 (54-98)	0.75	86 (68-125.5)	85 (65-145)	0.62
HbA1c (%)				5.5 (± 0.4)	5.7 (± 0.4)	0.07
CRP (mg/dL)				0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.5)	0.22
FSH (mIU/mL)				6.4 (4.1-16.7)	10 (6.2-43.2)	0.02**
LH (mIU/mL)				6.4 (3.9-23.4)	8.6 (5.1-33.8)	0.07
LH/FSH				0.9 (0.6-1.8)	0.7 (0.6-1.3)	0.25
E2 (pg/mL)				88.2 (58.1-171.2)	62.9 (25-123.6)	0.054

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.3.1. PKOS Grubunda 2009 Yılına Kıyasla Metabolik ve Hormonal Değerlendirme

Araştırmaya katılan 41 PKOS tanılı kadın hastanın 2009 ve 2022 yılındaki hormonal ölçümleri değerlendirildiğinde; 2022 yılında ölçülen testosteron, FAİ ve DHEAS değerlerinde 2009 yılına kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde düşüklük olduğu görülmüştür ($p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.7).

Bu hasta grubunda 2022 yılında ölçülen açlık glukozunda 2009'a göre istatistiksel anlamlı düzeyde yükseklik olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 4.7).

Total kolesterol düzeyi ve LDL düzeyinde anlamlı bir artış ($p<0.001$, $p<0.001$) mevcut iken açlık insülini, HOMA-IR, HDL ve trigliserit ölçümlerine bakıldığında 2009'a göre 2022 yılında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. PKOS tanılı hastaların 2009 ve 2022 yılındaki Metabolik ve Hormonal ölçümlerinin karşılaştırılması

	2009	2022	
	PKOS (n=41) Mean (SD)/ Median (IQR)	PKOS (n= 41) Mean (SD)/ Median (IQR)	P Değeri
Total Testosteron(ng/dL)	36.5 (31.7-46.4)	28.5 (19.8-35)	<0.001**
SHBG (nmol/L)	47.7 (29.3-66.8)	52.8 (34.5-75.9)	0.09
FAİ	2.8 (1.8-4.1)	1.5 (1.2-2.5)	0.001**
DHEAS (mcg/dL)	240.2 ($\pm$ 82.2)	183.2 ($\pm$ 96.8)	<0.001**
Glukoz 0. dakika (mg/dL)	84.1 ($\pm$ 6.9)	90.6 ($\pm$ 10.4)	<0.001**
İnsülin 0. dakika (μ IU/mL)	5.6 (3.6-7.7)	5.7 (4.1-8.7)	0.43
HOMA-IR	1.2 (0.8-1.6)	1.4 (0.8-2.1)	0.1
Total Kolesterol (mg/dL)	180.7 ($\pm$ 31.4)	209.1 ($\pm$ 33.4)	<0.001**
LDL (mg/dL)	107.3 ($\pm$ 29.4)	130.5 ($\pm$ 24.4)	<0.001**
HDL (mg/dL)	55.4 ($\pm$ 14.8)	57.8 ($\pm$ 12.3)	0.25
TG (mg/dL)	76 (57-106.5)	86 (68-125.5)	0.15

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.3.2. Kontrol Grubunda 2009 Yılına Kıyasla Metabolik ve Hormonal Değerlendirmesi

Araştırmaya onam veren 43 sağlıklı kontrol grubu kadın hastanın 2009 yılına kıyasla 2022 yılındaki hormonal ölçümleri değerlendirildiğinde; 2022 yılında ölçülen testosteron, FAİ, DHEAS düzeylerinde 2009 yılına kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde düşüklük olduğu görülmüştür ($p=0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$) (Tablo 4.8).

Bu sağlıklı kontrol grubunda 2022 yılında ölçülen açlık glukozunda 2009'a göre istatistiksel anlamlı düzeyde yükseklik olduğu görülmüştür ($p=0.002$) (Tablo 4.8).

Total kolesterol düzeyi, LDL, HDL ve trigliserit ölçümlerine bakıldığında 2009'a göre 2022 yılında anlamlı bir artış ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.03$, $p=0.005$) mevcut iken açlık insülini ve HOMA-IR düzeyinde farklılık görülmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sağlıklı kontrol grubu hastaların 2009 ve 2022 yılındaki Metabolik ve Hormonal ölçümlerinin karşılaştırılması

	2009	2022	
	Kontrol (n=43) Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol (n= 43) Mean (SD)/ Median (IQR)	P Değeri
Total Testosteron(ng/dL)	22.6 (16.8-31.7)	17.5 (13.1-21.9)	0.001**
SHBG (nmol/L)	57.8 (43.7-75.1)	68.3 (43.9-80.9)	0.21
FAİ	1.4 (0.9-2.1)	0.9 (0.7-1.3)	0.004**
DHEAS (mcg/dL)	162.7 ($\pm$ 56.9)	113.9 ($\pm$ 51.6)	<0.001**
Glukoz 0. dakika (mg/dL)	85.1 ($\pm$ 6)	90 (84-94)	0.002**
İnsülin 0. dakika (μ IU/mL)	5.7 (4.3-7.3)	5.6 (4.1-7.6)	0.98
HOMA-IR	1.2 (0.9-1.5)	1.3 (0.9-1.7)	0.47
Total Kolesterol (mg/dL)	181.2 ($\pm$ 28)	215.4 ($\pm$ 33.7)	<0.001**
LDL (mg/dL)	106.9 ($\pm$ 25.5)	135.7 ($\pm$ 28.1)	<0.001**
HDL (mg/dL)	55.9 ($\pm$ 13.9)	59.8 ($\pm$ 12.4)	0.03**
TG (mg/dL)	75 (54-98)	85 (65-145)	0.005**

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.4. Çalışma Grubunda Yıllar içerisindeki Değişimin Karşılaştırılması

Bu çalışmaya katılan hem PKOS hem de sağlıklı kontrol grubu kadınların 2009 yılından 2022 yılına kadar geçen 13 yıllık süre içerisinde geçirilen değişim delta (2022'deki değer – 2009'daki değer) olarak hesaplandığında; sadece PKOS grubundaki testosteron düzeyindeki düşüşün sağlıklı kontrollerdeki düşüşe göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.01$) (Tablo 4.9).

VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık glukozu, açlık insülini, HOMA-IR ve lipid profilinin yıllar içindeki değişimleri değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma grubunun yıllar içindeki değişiminin (delta) karşılaştırılması

Klinik Özellikleri	2009 to 2022 (Δp)	2009 to 2022 (Δp)	P Değeri
	PKOS (n=41) Değişim Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol (n=43) Değişim Mean (SD)/ Median (IQR)	
VKİ (kg/m ²)	1.2 ($\pm$ 2.5)	1.0 ($\pm$ 2.1)	0.85
Bel çevresi (cm)	8 (2.5-11.8)	7 (1-12)	0.63
Kalça çevresi (cm)	4.0 ($\pm$ 6.1)	2.8 ($\pm$ 5.9)	0.37
Bel/Kalça oranı	0.04 ($\pm$ 0.07)	0.05 ($\pm$ 0.07)	0.7
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	17.2 ($\pm$ 12.2)	11.9 ($\pm$ 12.9)	0.05
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	10 (0-20)	10 (0-10)	0.06
Total Testosteron (ng/dL)	-11.5 ($\pm$ 12.8)	-5.2 ($\pm$ 9)	0.01**
SHBG (nmol/l)	6.01 (-7.8-23.8)	4.8 (-14.1-21.5)	0.75
FAİ	-0.95 (-1.7-0.2)	-0.4 (-1-0.3)	0.08
DHEAS (mcg/dL)	-56.9 ($\pm$ 81.2)	-48.7 ($\pm$ 41.8)	0.56
Glukoz 0. dakika (mg/dL)	4 (0.5-14)	3 (-2-11)	0.36
İnsülin 0. dakika (μ IU/mL)	1 (-1.9-2.7)	-0.12 (-1.9-2)	0.78
HOMA-IR	0.22 (-0.3-0.8)	0.04 (-0.4-0.4)	0.63
Total Kolesterol (mg/dL)	22.2 (7.7-53)	32 (20.4-56.8)	0.22
LDL (mg/dL)	22.8 (8.8-41.4)	28.8 (20.2-39.6)	0.21
HDL (mg/dL)	2.5 ($\pm$ 13.5)	3.6 ($\pm$ 11.3)	0.68
TG (mg/dL)	11 (-20-31)	15 (-9-51)	0.27

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.5. Çalışma Grubunun VKİ'ye göre Alt Grup Analizi

Çalışma grubunda VKİ 18-24.9 kg/m² olanları normal kilolu, VKİ $\geq$ 25 kg/m² olan kişileri fazla kilolu-obez olarak ayırarak PKOS tanılı ve sağlıklı kadınların antropometrik, hormonal ve metabolik parametre analizleri yapılmıştır.

Testosteron, FAİ, mFG skoru ölçümlerinin hem normal kilolu hem de fazla kilolu-obez grupta sağlıklı kontrollere göre, PKOS hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Normal kilolu grupta PKOS'lu hastalarda DHEAS düzeyi anlamlı yüksek iken, fazla kilolu-obez grupta LDL düzeyi kontrol grubunda PKOS'lara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 4.10). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışma Grubunun 2022 Değerlendirmesinin VKİ'ye göre alt grup analizi

Klinik	Normal Kilolu			Fazla Kilolu/Obez		
	PKOS N=21	Kontrol N=21	P Değeri	PKOS N=20	Kontrol N=22	P Değeri
	Mean (SD)/ Median (IQR)	Mean (SD)/ Median (IQR)		Mean (SD)/ Median (IQR)	Mean (SD)/ Median (IQR)	
VKİ (kg/m ²)	22 (± 1.9)	22.9 (± 1.3)	0.06	28.1 (± 3.5)	29.1 (± 2.7)	0.31
Bel çevresi (cm)	75.4 (± 5.9)	78.8 (± 5.6)	0.07	90 (85.8-94)	91.5 (84.8-99.3)	0.6
Kalça çevresi (cm)	96.5 (± 6.1)	98.1 (± 4.9)	0.36	107 (105-110.5)	109.5 (104.8-112.5)	0.4
Bel/Kalça Oranı	0.8 (± 0.06)	0.8 (± 0.05)	0.25	0.8 (± 0.04)	0.8 (± 0.06)	0.48
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110 (100-120)	110 (110-115)	0.7	121.6 (± 12.6)	122.5 (± 13.3)	0.82
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	68.6 (± 8.5)	71 (± 9.4)	0.4	78.3 (± 8.5)	74.8 (± 9.8)	0.23
mFG	4 (2-5)	2 (1-3)	0.009**	4 (2-4)	2 (1-3)	0.001**
Total Testosteron (ng/dL)	27.4 (20.4-34.7)	15.0 (13.1-21.5)	<0.001**	29.7 (17.9-36.9)	18 (12.4-22.2)	0.006**
SHBG (nmol/L)	70.8 (± 20.3)	72.1 (± 18.5)	0.82	38 (27.4-49.6)	54.2 (38.3-74.8)	0.026**
FAİ	1.3 (0.9-1.9)	0.7 (0.6-1.1)	0.002**	2.2 (1.3-4.1)	1.1 (0.7-1.7)	<0.001**
DHEAS (mcg/dL)	207.6 (± 100.9)	106.5 (± 45.2)	<0.001**	157.7 (± 87.5)	121.1 (± 57.3)	0.11
Glukoz açlık (mg/dL)	86.7 (± 8.6)	86.5 (± 7.5)	0.94	93.5 (76-118)	91 (86.8-96.5)	0.41
İnsülin açlık(μIU/mL)	4.8 (3.5-7)	4.6 (3.3-5.7)	0.49	7.1 (5-10.9)	7.2 (5.5-8.9)	0.86
HOMA-IR	1 (0.8-1.5)	1 (0.6-1.3)	0.55	1.7 (1.2-2.8)	1.6 (1.2-2.1)	0.61
HbA1c (%)	5.4 (± 0.2)	5.6 (± 0.4)	0.06	5.6 (5.4-5.9)	5.7 (5.4-5.8)	0.58
HDL (mg/dL)	59 (51.5-64)	63 (54.5-70.5)	0.22	51 (46-65)	54 (46.8-60.5)	0.72
LDL (mg/dL)	129.4 (± 28.9)	123.3 (± 24.2)	0.47	131.7 (± 19.4)	147.6 (± 26.8)	0.03**
TG (mg/dL)	80 (55.5-107.5)	81 (60-93)	0.97	89.5 (74-139.8)	133.5 (75-183.8)	0.44
Total Kolesterol (mg/dL)	206.7 (± 34.6)	201.8 (± 28.2)	0.61	209.1 (185.9-233.7)	235.7 (200.6-254.8)	0.06
CRP (mg/dL)	0.2 (0.2-0.3)	0.2 (0.2-0.3)	0.7	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.3-0.7)	0.14

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.6. PKOS Grubundaki Alt Fenotiplerin Değişimi

PKOS tanılı kadınların fenotiplerinin ayrıldığı günümüzdeki demografik özellikleri Tablo 4.11’de, antropometrik, metabolik ve hormonal değerlendirme sonuçları Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Her 3 fenotipe ait kadınlarda T2DM, HT, prediyabet, inme, koroner arter hastalığı gelişme sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasında bir farklılık bulunamamıştır.

Bu 3 fenotipin 2022 yılındaki antropometrik özellikleri, metabolik ve hormonal açıdan son durumları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. PKOS fenotiplerinin 2022 yılındaki demografik özellikleri

FENOTİP				
KLİNİK	2022	2022	2022	P
	A +B (n=11) Mean(SD)/ Median (IQR)	C (n=19) Mean(SD) Median (IQR)	D (n=11) Mean(SD)/ Median (IQR)	Değeri
Yaş	44.1 (± 6.5)	44.3 (± 6.7)	43.7 (± 6.8)	0.97
VKI (kg/m ²)	26.5 (± 5)	24.4 (± 3)	24.4 (± 4.9)	0.39
T2DM	2 (%18.2)	2 (%10.5)	1 (%9.1)	0.77
Prediyabet	4 (%36.4)	5 (%26.3)	3 (%27.3)	0.83
Hipertansiyon	4 (%36.4)	4 (%21.1)	2 (%18.2)	0.55
İnme	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NS
Koroner Arter Hastalığı	0 (%0)	1 (%5.3)	0 (%0)	0.55
Hipotiroidi	3 (%27.3)	0 (%0)	1 (%9.1)	0.053
Menopoz				0.37
Perimenopoz	8 (%72.7)	13 (%68.4)	10 (%90.9)	
Postmenopoz	3 (%27.3)	6 (%31.6)	1 (%9.1)	
Sigara Öyküsü	1 (%9.1)	9 (%47.4)	6 (%54.5)	0.06
Medeni Hal				0.32
Evli	10 (%90.9)	14 (%73.4)	7 (%63.6)	
Bekar	1 (%9.1)	5 (%26.3)	4 (%36.4)	
Çocuk Sayısı				0.09
0	1 (%9.1)	6 (%31.6)	3 (%27.3)	
1	1 (%9.1)	8 (%42.1)	5 (%45.5)	
2	8 (%72.7)	4 (%21.1)	2 (%18.2)	
3	1 (%9.1)	0 (%0)	1 (%9.1)	
4	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
5	0 (%0)	1 (%5.3)	0 (%0)	
OKS kullanımı	8 (%72.7)	8 (%42.1)	6 (%54.5)	0.27

NS: İstatistiksel Anlamlı Farklılık Yok

Tablo 4.12. PKOS fenotiplerinin 2022 yılındaki antropometrik, metabolik ve hormonal ölçümleri

KLİNİK	A +B (n=11)	C (n=19)	D (n=11)	P değeri
	2022 Mean (SD)/ Median (IQR)	2022 Mean (SD)/ Median (IQR)	2022 Mean (SD)/ Median (IQR)	
Yaş	44.1 (± 6.5)	44.3 (± 6.7)	43.7 (± 6.8)	0.97
VKİ (kg/m ²)	26.5 (± 5)	24.4 (± 3)	24.2 (± 4.7)	0.39
Bel çevresi (cm)	84 (± 11.4)	82.6 (± 9.3)	78.3 (± 11.7)	0.95
Kalça çevresi (cm)	108 (99-109)	102 (94-106)	101 (96-111)	0.09
Bel/Kalça oranı	0.8 (± 0.06)	0.8 (± 0.05)	0.8 (± 0.07)	0.1
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	119.6 (± 15.6)	115.1 (± 8.8)	96.8 (± 15.2)	0.61
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (70-90)	70 (70-80)	70 (60-80)	0.75
mFG	4 (3-5)	4 (2-5)	2 (1-4)	0.10
Total Testosteron (ng/dL)	29.4 (± 11.6)	29.6 (± 10.4)	22.9 (± 8.3)	0.19
SHBG (nmol/L)	50.5 (± 26.5)	59.6 (± 24.9)	57.1 (± 26.3)	0.64
FAİ	1.9 (1.2-5.6)	1.9 (1.3-2.4)	1.3 (0.8-3.1)	0.45
DHEAS (mcg/dL)	129.7 (104.8-287.2)	191.1 (150-247.1)	131.8 (51.7-183.8)	0.15
FSH (mIU/mL)	5.3 (3.7-16.7)	6.31 (4-20.5)	7.2 (5.5-16.6)	0.74
LH (mIU/mL)	5.5 (3.8-7.8)	7.9 (4.7-30.3)	5.4 (2.6-22)	0.29
E2 (pg/mL)	82.3 (45.8-118)	134.6 (68-216.6)	74 (47-139.7)	0.25
Glukoz 0. dakika (mg/dL)	90.1 (± 13.8)	91.4 (± 9.6)	89.8 (± 8.5)	0.91
İnsülin 0. dakika (µIU/mL)	6.9 (4.1-11.2)	5.7 (4.8-7.2)	3.6 (3.3-8.2)	0.38
HOMA-IR	1.5 (0.8-2.9)	1.3 (1-2.1)	0.9 (0.6-1.8)	0.41
Total Kolesterol (mg/dL)	208 (193.8-243.6)	199.4 (179.8-220)	212.2 (192.4-241)	0.16
LDL (mg/dL)	132.1 (± 20.3)	121.8 (± 26.6)	143.8 (± 19)	0.054
HDL (mg/dL)	54.5 (± 12.4)	59.5 (± 13.8)	58.6 (± 9.6)	0.56
TG (mg/dL)	94 (58-220)	86 (73-113)	78 (57-127)	0.44
HbA1c (%)	5.6 (5.4-5.8)	5.5 (5.2-5.8)	5.3 (5.2-5.6)	0.43
CRP	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.2-0.4)	0.2 (0.1-0.3)	0.15

Bu fenotiplere ait hastaların antropometrik özellikleri, hormonal ve metabolik değerlerinin 13 yıllık süre içerisindeki değişimine (delta=2022'deki değer - 2009'daki

değer) bakıldığında sadece kalça çevresinde anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. Kalça çevresi için posthoc analizleri yapıldığında bu farklılığın diğer gruplara göre D grubundaki minimal farklılıktan kaynaklandığı görülmüştür ($p=0.04$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. PKOS Fenotiplerinin Yıllar İçindeki Değişiminin (Delta) Karşılaştırılması

KLİNİK	A +B (n=11)	C (n=19)	D (n=11)	P Değeri
	2009 to 2022 (Δp) Mean (SD)/ Median (IQR)	2009 to 2022 (Δp) Mean (SD)/ Median (IQR)	2009 to 2022 (Δp) Mean (SD)/ Median (IQR)	
VKİ (kg/m ²)	2.1 ($\pm$ 2.7)	1.3 ($\pm$ 2.7)	0.2 ($\pm$ 1.5)	0.19
Bel çevresi (cm)	6.7 ($\pm$ 7.8)	9.4 ($\pm$ 6.6)	4.8 ($\pm$ 4.8)	0.18
Kalça çevresi (cm)	6.9 ($\pm$ 6.5)	4.4 ($\pm$ 5.3)	0.5 ($\pm$ 5.6)	0.04**
Bel/Kalça oranı	0.007 ($\pm$ 0.05)	0.06 ($\pm$ 0.08)	0.05 ($\pm$ 0.07)	0.16
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	20 ($\pm$ 14.3)	16.2 ($\pm$ 12.6)	16.4 ($\pm$ 9.8)	0.69
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	11.8 ($\pm$ 14.7)	10.5 ($\pm$ 10.8)	13.2 ($\pm$ 9.0)	0.83
Total Testosteron (ng/dL)	-14 ($\pm$ 16.7)	-12.1 ($\pm$ 11.7)	-7.9 ($\pm$ 10.3)	0.52
SHBG (nmol/L)	6.1 (-22.4-22.9)	3.6 (-7.1-23.7)	7.7 (1.6-30.2)	0.64
FAİ	-0.7 ($\pm$ 3.3)	-1 ($\pm$ 1.1)	-0.8 ($\pm$ 0.8)	0.83
DHEAS (mcg/dL)	-46.2 ($\pm$ 82.4)	-57.2 ($\pm$ 85.3)	-67.4 ($\pm$ 78.9)	0.84
Glukoz 0. dakika (mg/dL)	6.5 ($\pm$ 13.4)	8.6 ($\pm$ 7.8)	2.9 ($\pm$ 3.5)	0.38
İnsülin 0. dakika (μ IU/mL)	2.1 ($\pm$ 5.5)	1.3 ($\pm$ 3.1)	-1.8 ($\pm$ 3.5)	0.054
HOMA-IR	0.6 ($\pm$ 1.3)	0.4 ($\pm$ 0.6)	-0.3 ($\pm$ 0.9)	0.07
Total Kolesterol (mg/dL)	18.8 (-11.4-47.6)	22.2 (11.6-55)	36.8 (8.6-53.2)	0.81
LDL (mg/dL)	24.3 ($\pm$ 31.7)	22.9 ($\pm$ 25.9)	22.6 ($\pm$ 24.9)	0.99
HDL (mg/dL)	-1.5 ($\pm$ 18.8)	2 ($\pm$ 11.4)	7.4 ($\pm$ 9.9)	0.30
TG (mg/dL)	-14 (-48-45)	19 (8-31)	-6 (-23-24)	0.19

** : İstatistiksel olarak anlamlı

4.7. Çalışma Grubunda Metabolik Sendrom Gelişimi

Çalışma grubunun 2009 yılındaki verilerine göre o dönemde PKOS tanılı 3 kişide (%7.3) metabolik sendrom mevcut iken kontrol grubunda 4 kişide (%9.3) metabolik sendrom mevcuttur. 2022 yılındaki değerlendirmesinde ise PKOS grubunda 6 kişide (%14.6) metabolik sendrom gelişmiş olup kontrol grubunda 9 kişide (%20.9) geliştiği görülmüştür. Başlangıçta ve son durumda iki grup arasında anlamlı farklılık mevcut değildir. Her iki grupta da yaşlanma ile metabolik sendrom gelişimi oransal olarak yaklaşık 2 katına çıktığı görülmüştür (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Çalışma Grubunda yıllar içerisinde metabolik sendrom gelişimi

Metabolik Sendrom Bileşenleri	PKOS-2009 N=41	Kontrol-2009 N=43	P Değeri	PKOS-2022 N=41	Kontrol-2022 N=43	P Değeri
Abdominal Obezite	6 (%14.6)	7 (%16.3)	0.84	16 (%39)	17 (%39.5)	0.96
Hipertansiyon	0 (%0)	1 (%2.3)	1.0	10 (%24.4)	10 (%23.3)	0.90
Yüksek TG	4 (%9.8)	7 (%16.3)	0.38	4 (%9.8)	10 (%23.3)	0.1
Düşük HDL	11 (%26.8)	13 (%30.2)	0.73	10 (%24.4)	9 (%20.9)	0.71
Açlık kan şekeri Yüksekliği	1 (%2.4)	0 (%0)	0.49	9 (%22)	6 (%14)	0.34
MetS			0.92			0.6
0	27 (%65.9)	26 (%60.5)		18 (%43.9)	20 (%46.5)	
1	10 (%24.4)	11 (%25.6)		8 (%19.5)	9 (%20.9)	
2	1 (%2.4)	2 (%4.7)		9 (%22)	5 (%11.6)	
3 ve üzeri	3 (%7.3)	4 (%9.3)		6 (%14.6)	9 (%20.9)	

MetS: Metabolik Sendrom

PKOS hastalarında metabolik sendrom gelişimini fenotiplere göre ayırarak incelediğimizde, 2009 yılında klasik fenotipe (A+B) sahip 2 hastada (%18.2) metabolik sendrom gelişmiş iken 2022 yılında 4 hastada (%36.4) geliştiği görülmektedir. C fenotipine sahip başlangıçta hiçbir hastada metabolik sendrom yok iken 2022 de 1 hastada (%5.3) gelişmiştir. D fenotipine sahip başlangıçta 1 hastada (%9.1) metabolik sendrom var iken 2022 de yine 1 kişide bu tanının korunduğu görülmektedir. 2022 yılında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut

değildir. Ancak yıllar içinde klasik fenotipe (A+B) sahip hastalarda sendrom gelişme riski 2 katına çıkmış iken D grubunda anlamlı bir artış olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. PKOS fenotiplerinde 2009 ve 2022 yıllarında metabolik sendrom gelişimi

Metabolik Sendrom Bileşenleri	A +B (n=11)	C (n=19)	D (n=11)		A +B (n=11)	C (n=19)	D (n=11)	
	2009	2009	2009	P Değeri	2022	2022	2022	P Değeri
Abdominal Obezite	2 (%18.2)	1 (%5.3)	3 (%27.3)	0.24	5 (%45.5)	7 (%36.8)	4 (%36.4)	0.88
HT	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NS	4 (%36.4)	4 (%21.2)	2 (%18.2)	0.55
Yüksek TG	3 (%27.3)	0 (%0)	1 (%9.1)	0.053	3 (%27.3)	1 (%5.3)	0 (%0)	0.07
Düşük HDL	4 (%36.4)	3 (%15.8)	4 (%36.4)	0.33	4 (%36.4)	3 (%15.8)	3 (%27.3)	0.44
Açlık kan şekeri Yüksekliği	0 (%0)	0 (%0)	1 (%9.1)	0.25	4 (%36.4)	2 (%10.5)	3 (%27.3)	0.23
Metabolik Sendrom				0.18				0.3
0	6 (%54.5)	15 (%78.9)	6 (%54.5)		5 (%45.5)	9 (%47.4)	4 (%36.4)	
1	3 (%27.3)	4 (%21.2)	3 (%27.3)		1 (%9.1)	4 (%21.2)	3 (%27.3)	
2	0 (%0)	0 (%0)	1 (%9.1)		1 (%9.1)	5 (%26.3)	3 (%27.3)	
3 ve üzeri	2 (%18.2)	0 (%0)	1 (%9.1)		4 (%36.4)	1 (%5.3)	1 (%9.1)	

NS: İstatistiksel Anlamlı Farklılık Yok

4.8. Çalışma Grubunda Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılan PKOS tanılı hasta ve kontrol grubundan onam veren 30'ar kişiye Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda transtorasik ekokardiyografi (TTE) tetkiki yapılmıştır. Bu iki grubun yaş ve VKİ özellikleri birbirine benzer bulunmuştur. Grupların antropometrik, metabolik ve hormonal ölçümleri tablo 4.16'da belirtilmiştir. PKOS grubunda mFG (p=0.001), Testosteron (p<0.001), FAI (p<0.001), DHEAS (p=0.003) düzeyleri anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek iken diğer ölçümleri iki grubun benzer bulunmuştur.

Tablo 4.16. TTE yapılan çalışma grubunun antropometrik ve metabolik/hormonal değerlendirmesi

KLİNİK	PKOS N= 30 Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol N=30 Mean (SD)/ Median (IQR)	P değeri
Yaş (yıl)	45.2 (± 6.4)	47.5 (± 6.3)	0.17
VKİ (kg/m²)	25.3 (± 4.5)	25.1 (± 3.0)	0.82
Bel çevresi (cm)	84.2 (± 11.0)	85.3 (± 9.7)	0.7
Kalça çevresi (cm)	104.5 (97-108)	101.5 (99.7-108.3)	0.94
Bel/Kalça oranı	0.8 (± 0.06)	0.8 (± 0.07)	0.28
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	116.6 (± 13.8)	118.3 (± 12.0)	0.59
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74.2 (± 10.5)	74.3 (± 9.0)	0.89
mFG	4 (2-4)	2 (1-3)	0.001**
Testosteron (ng/dL)	28.7 (17.3-38.9)	15.8 (13.2-21.1)	<0.001**
SHBG (nmol/L)	56 (± 26.3)	65.8 (± 23.4)	0.13
FAİ	1.4 (1.2-2.6)	0.8 (0.7-1.3)	<0.001**
DHEAS (mcg/dL)	168.4 (106.5-220.7)	103.7 (68.1-150)	0.003**
Glukoz 0. dakika (mg/dL)	92.5 (± 9.9)	89.7 (± 8.3)	0.24
İnsülin 0. dakika (µIU/mL)	6.6 (3.9-9.6)	4.9 (4.3-6.9)	0.17
HOMA-IR	1.5 (0.8-2.3)	1.1 (0.9-1.4)	0.1
Total Kolesterol (mg/dL)	209 (186.3-241.7)	222.7 (189.5-251.7)	0.4
LDL (mg/dL)	134.3 (± 23.3)	140.7 (± 35.4)	0.41
HDL (mg/dL)	57.4 (± 11.6)	61.8 (± 11.7)	0.15
TG (mg/dL)	88.5 (77-127.5)	93 (68-139.8)	0.95
HbA1c (%)	5.5 (± 0.4)	5.7 (± 0.4)	0.11
CRP (mg/dL)	0.2 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.4)	0.58

** : İstatistiksel olarak anlamlı

Hasta ve kontrol grubun sistolik fonksiyonları kapsamında ejeksiyon fraksiyonu (EF), stroke volüm (SV), kardiyak output (CO), sferisite indeksi (SI) ve sol ventrikül (LV) kütle indeks ölçümleri ile strain ölçümleri kapsamında Global Longitudinal Strain (GLS), Global Circumferential Strain (GCS), Global Area Strain (GA), Global Radial Strain (GRS) ölçümleri yapılmıştır. Tüm bu ölçümler için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.17).

Strain ölçümleri ve LV kütle indeksi ölçümleri normal kilolu ve fazla kilolu/obez olarak ayrılan alt grupta tekrar değerlendirildiğinde de PKOS tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. TTE yapılan çalışma grubunun sistolik fonksiyonları, strain ve epikardiyal yağ ölçümü değerlendirmesi ve vücut kompozisyon analizi

KLİNİK	PKOS N= 30 Mean (SD)/ Median (IQR)	Kontrol N=30 Mean (SD)/ Median (IQR)	P Değeri
ESV (mL)	34.5 (28-38.3)	31.5 (26-39)	0.47
EF %	57.5 (55-61.3)	60 (55-64)	0.21
SV (Stroke Volume)	42.5 (36.8-49.3)	43 (34.5-53.5)	0.72
CO (L/dk)	3.2 (2.8-3.5)	3.4 (2.6-3.8)	0.42
SI	0.4 (0.3-0.4)	0.4 (0.3-0.4)	0.84
LV Mass (g)	112.5 (± 14.4)	113.0 (± 12.6)	0.88
LV Kitle İndeks (g/m ²)	68 (60.1-72.2)	65.7 (60.3-70.8)	0.79
GLS %	-13.9 (± 3.6)	-13.3 (± 3.1)	0.52
GCS %	-10.6 (± 2.5)	-11.2 (± 2.6)	0.37
GA %	-21.4 (± 5.4)	-21.1 (± 4.1)	0.85
GRS %	29.5 (± 8.7)	29.2 (± 6.9)	0.88
Epikardiyal yağ kalınlığı (mm)	40.5 (± 7.4)	37.7 (± 5.8)	0.11
Total vücut yağ (kg)	21.3 (16.5-24.4)	18.5 (17.2-26.2)	0.87
Total vücut yağ (%)	31.9 (± 6.3)	32.3 (± 5.7)	0.77
Gövdesel yağ (kg)	10.4 (7.4-11.9)	9.2 (7.9-12.5)	0.82
Gövdesel yağ (%)	28.7 (23.9-33.2)	26.9 (24.1-32.5)	0.93

CO: Kardiyak Output, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, GAS: Global Area Strain, GCS: Global Circumferential Strain, GLS: Global Longitudinal Strain, GRS: Global Radial Strain, LV Mass Index: Sol ventrikül kütle indeksi, SI: Sferisiti İndeksi, SV: Stroke Volüm

Epikardiyal yağ ölçümüne bakıldığında, PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo-4.8.2). Ancak epikardiyal yağ kalınlığı ile VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, yıllar içerisindeki bel çevresindeki artış ve HOMA-IR ile arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür [sırasıyla ($r= 0.274$, $p= 0.03$), ($r=0.289$, $p=0.03$), ($r=0.269$, $p=0.04$), ($r=0.317$, $p=0.04$), ($r=0.356$, $p=0.005$)].

Ayrıca epikardiyal yağ kalınlığı ile hem tüm vücut yağ yüzdesi ve kütlesi, hem de gövdesel yağ yüzdesi ve kütlesi ile arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür

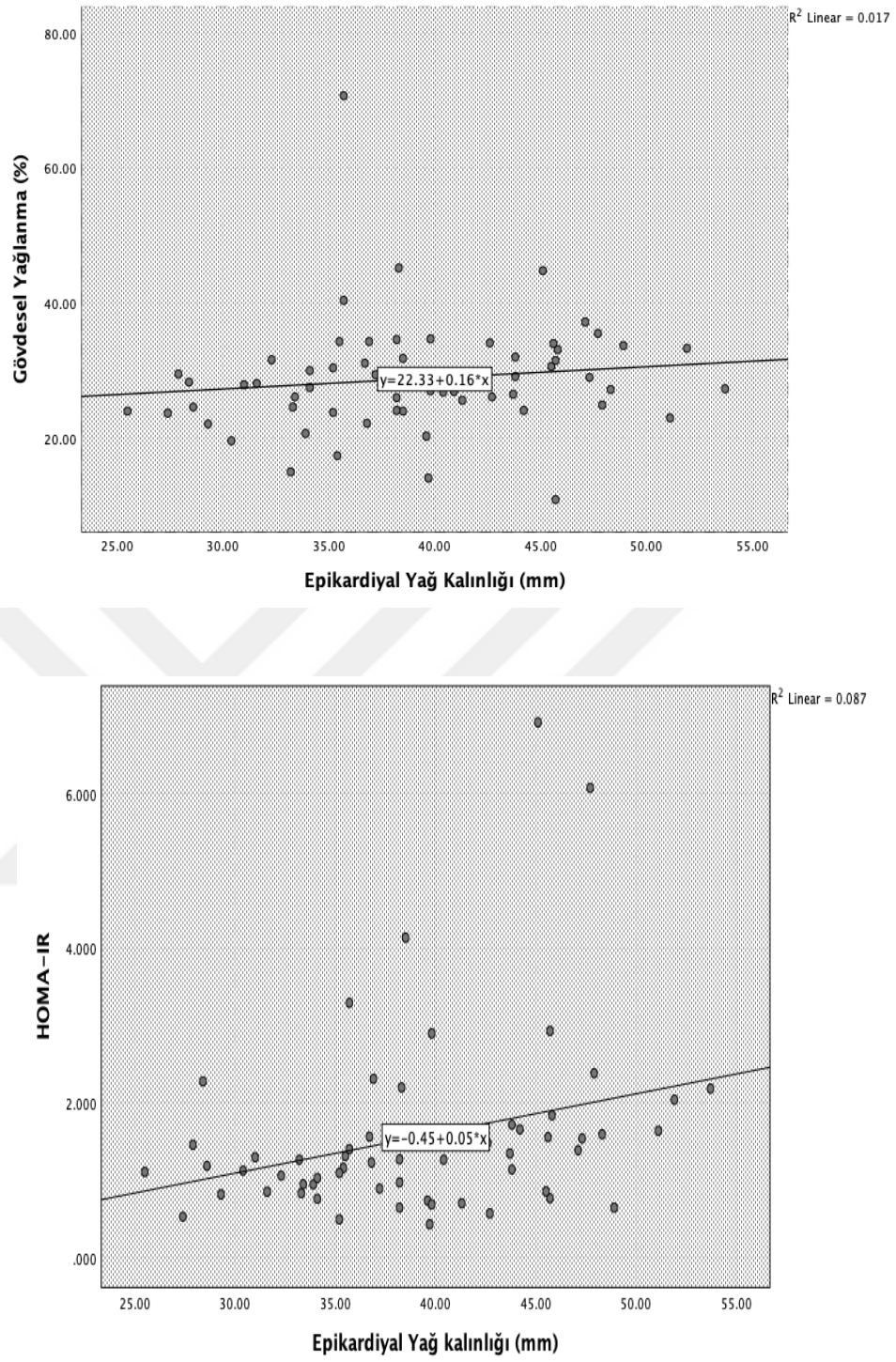
[sırasıyla ($r=0.285$, $p=0.03$), ($r=0.312$, $p=0.02$), ($r=0.262$, $p=0.04$), ($r=0.320$, $p=0.01$)]
(Tablo 4.18 ve şekil 4.1).

Tablo 4.18. TTE yapılan tüm grupta epikardiyal yağ kalınlığı verileri korelasyon analizi

ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ		Pearson/Spearman R	Pearson/Spearman p
Epikardiyal yağ kalınlığı	Bel Kalınlığı	0.289	0.03
Epikardiyal yağ kalınlığı	Bel/kalça oranı	0.269	0.04
Epikardiyal yağ kalınlığı	Bel Kalınlığındaki Değişim	0.317	0.01
Epikardiyal yağ kalınlığı	Bel/kalça oranındaki Değişim	0.266	0.04
Epikardiyal yağ kalınlığı	VKI	0.274	0.03
Epikardiyal yağ kalınlığı	HOMA-IR	0.356	0.005
Epikardiyal yağ kalınlığı	Total vücut yağ (kg)	0.312	0.02
Epikardiyal yağ kalınlığı	Total vücut yağ (%)	0.285	0.03
Epikardiyal yağ kalınlığı	Gövdesel yağ (kg)	0.320	0.01
Epikardiyal yağ kalınlığı	Gövdesel yağ (%)	0.262	0.04

r= Korelasyon katsayısı

Tüm grupta, epikardiyal yağ kalınlığı ile total vücut yağı (%) ve visseral yağlanmanın belirteci sayılan gövdesel yağlanma (%) arasındaki korelasyonlar şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. TTE grubu epikardiyal yağ kalınlığı ve visseral yağ yüzdesi korelasyon analizi grafikleri

Ekokardiyografi yapılan PKOS hastalarının 2009 yılında tanımlanan fenotiplerine göre klasik fenotip (A+B) fenotipine sahip 11 hasta, C fenotipine sahip 11 hasta ve D fenotipine sahip 8 hasta mevcut idi. Epikardiyal yağ ölçümlerinin sonucunda üç alt fenotip arasında anlamlı farklılık görülmüş olup C fenotipi en yüksek değerlere sahip bulunmuştur ($p=0.04$). Diğer parametrelerin ise üç grup arasında benzer olduğu görülmüştür (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. TTE yapılan PKOS tanılı hasta grubunda fenotiplere göre epikardiyal yağ kalınlığı ve vücut kompozisyon analizi

KLİNİK	FENOTİP			P değeri
	2022	2022	2022	
	A +B	C	D	
	(n= 11)	(n=11)	(n=8)	
	Mean (SD)/ Median (IQR)	Mean (SD)/ Median (IQR)	Mean (SD)/ Median (IQR)	
Epikardiyal Yağ K.	36.2 ($\pm$ 7.5)	43.7 ($\pm$ 7.4)	41.8 ($\pm$ 4.6)	0.04**
LV Kitle İndeksi (g/m ²)	64 (60.2-70.9)	68.9 (61.1-73)	66.4 (55.7-70.6)	0.52
Total vücut yağ (kg)	20 (17.1-26)	23 (16.4-23.6)	21.1 (11.7-25.2)	0.71
Total vücut yağ (%)	33.0 ($\pm$ 5.6)	31.7 ($\pm$ 4.8)	30.5 ($\pm$ 9.1)	0.69
Gövdesel yağ (kg)	9.9 (8.2-9.9)	10.3 (7.2-11.6)	11.6 (4.6-13.1)	0.96
Gövdesel yağ (%)	28.3 (24.6-31.5)	27.3 (23-33.1)	32.2 (15.7-32.2)	0.83
OKS kullanımı (N/%)	7 (%63.6)	5 (%45.5)	3 (%37.5)	0.49

**; İstatistiksel olarak anlamlı

Tüm çalışma grubu FAİ median değerlerine bölündüğünde, daha yüksek FAİ'ye sahip olanlarda daha yüksek epikardiyal yağ kalınlığı olduğu görülmüştür ($p = 0.02$) (Tablo 4.20). Daha yüksek FAİ'li PKOS hastalarında da daha yüksek epikardiyal yağ kalınlığı eğilimi olduğu görülmüştür ($p = 0.09$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. TTE yapılan tüm grupta ve PKOS tanılı hasta grubunda median FAİ değerlerine göre epikardiyal yağ kalınlığı ölçümü

TÜM GRUP	FAİ <1.2	FAİ ≥ 1.2	P Değeri
	(N=27)	(N=33)	
	Mean (SD)/ Median (IQR)	Mean (SD)/ Median (IQR)	
Epikardiyal yağ Kalınlığı (mm)	36.9 (±4.9)	40.8 (±7.5)	0.02**

PKOS GRUBU	FAİ <1.4	FAİ ≥ 1.4	P Değeri
	(N=15)	(N=15)	
	Mean (SD)/ Median (IQR)	Mean (SD)/ Median (IQR)	
Epikardiyal yağ Kalınlığı (mm)	38.1 (±6.6)	42.8 (±7.6)	0.09

** : İstatistiksel olarak anlamlı

Epikardiyal yağ kalınlığında fenotipe göre görülen değişimler incelenirken, OKS kullanımı ve FAİ etkisi için iki yönlü ANOVA ve ANCOVA testleri ile düzeltme uygulanmıştır. Fenotipin etkisi kontrol edildikten sonra kovaryans olarak FAİ düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur [F (1, 26) = 9.82, p =0.004)].

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaneye başvurmayan-seçilmemiş popülasyonda PKOS tanısına sahip bireyler ile sağlıklı kontrol grubunun 2009 yılında ilk tanı aldıkları döneme kıyasla yaşlanma ile geçirdikleri hormonal ve metabolik değişim incelenmiştir. PKOS tanısına sahip bireylerin 2009 yılında ayrı ayrı fenotiplendirme ve metabolik değerlendirmeleri yapılmıştır. Güncel çalışmamızda aynı parametrelere ek olarak onam veren katılımcılara ekokardiyografik inceleme ve vücut kompozisyon analizi yapılmıştır. Çalışmamızın sonucunda perimenopozal ve postmenopozal döneme gelindiğinde PKOS fenotiplerinin silikleştiği ve kardiyometabolik son durumun iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür.

PKOS fenotiplerinin dağılımı klinik ve toplum temelli kohortlar arasında farklılık gösterir. Toplam 13.796 PKOS'lu hasta ile birlikte 9 seçilmemiş ve 34 tane hastane popülasyonunun dahil edildiği bir meta-analizde Fenotip A + B (klasik PKOS) prevalansının hastaneye başvuran PKOS'lu hastalarda seçilmemiş popülasyonlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (%66'ya karşı %46; $p = 0.001$). Buna karşılık, Fenotip C + D (klasik olmayan PKOS) prevalansı, hastaneye başvurmayan, seçilmemiş popülasyonlarda saptanan PKOS'lu kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. (% 54'e karşı % 34; $p = 0.001$) (135). Bu nedenle, PKOS'ta önemli bir seçilmemiş popülasyon/hastane başvurusu farklılığı olduğu açıktır. Yapılan çalışmalarda hastaneye başvuran hastalar, seçilmemiş popülasyonlara kıyasla daha obez olma eğilimindedir ve yüksek androjen seviyesi, hirsutizm skoru gibi hastalığın daha şiddetli bir klinik yansımasına sahiptirler (37, 136). PKOS çalışmalarının çoğunda çalışma grubu hastaneye başvuran hastalara dayanmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmaların uzun vadeli sonlanıma ilişkin sonuçları genel PKOS popülasyonunu temsil etmeyebilir. Literatüre bakıldığında, yaşlanmanın etkilerinin PKOS ve sağlıklı kadınlar arasındaki farkını inceleyen tüm çalışmaların hastaneye başvuran grupta olduğu görülmekte olup, seçilmemiş popülasyonu değerlendiren bir çalışma henüz mevcut değildir. Çalışmamızın seçilmemiş popülasyonda PKOS tanısı olan ve olmayan kadınlarda 13 yıllık takip verisi üretmiş olması genel popülasyonu yansıtmayı açısından değerli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca literatürdeki takip çalışmalarının çoğunda, tanının Rotterdam kriterleri öncesinde olması ya da alt fenotiplerin

belirlenmemiş olması takip sonunda fenotipler arasındaki olası farklılıkların değerlendirilememesine neden olmaktadır. Çalışmamızda ilk tanıda PKOS alt fenotiplerine ait değerlendirmelerin yapılmış olması 13 yıllık takipte günümüzde bu fenotiplerin ekspresyonunda ve taşıdıkları kardiyometabolik riskte yaşlanmanın getirdiği değişimi anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Çalışma grubumuzdaki hasta ve sağlıklı kontrol grubunun çoğunluğunun henüz premenopozal dönemde olduğu görülmüştür. Her iki grupta da yaşlanma ile VKİ, bel/kalça çevresi oranı, sistolik ve diastolik kan basıncında 2009 yılındakine kıyasla anlamlı bir artış görülmüştür. Onüç yıllık takipte her iki gruptaki değişimler benzerdir ve 2022 yılındaki değerlendirmede hasta ve kontrol grubunun VKİ, bel/kalça çevresi oranı kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Her ne kadar menopoz kendi başına kilo alımı ile ilişkili olmasa da, menopozal geçiş sırasındaki hormonal değişim, vücut yağının abdominal obezite lehine yeniden dağılımı ile ilişkili bulunmuştur (106). Abdominal obezitenin ortaya çıkmasından; over kaynaklı östrojen üretiminde azalma olması, artmış insülin direnci, bozulmuş lipid profili, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (137). PKOS'lu yaşlı kadınlarda obezite prevalansı ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır. PKOS'lu 178 kadın ve 1524 sağlıklı kontrolün 12.9 yıllık bir median takip süresi boyunca gözlemlendiği popülasyon tabanlı bir kohort çalışmasında, ≤ 40 yaş altı PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olan obezite riskinin, 40 yaşından sonra iki çalışma grubu arasında benzer hale geldiği bildirilmiştir (14). Rotterdam çalışmasında, median takip süresi 11.4 yıl olup PKOS'lu kadınlar ($n = 106$; ortalama yaş: 69.6 yıl), yaşla eşleşen kontrollere kıyasla daha yüksek bir VKİ ve daha büyük bir bel/kalça çevresi oranına sahip bulunmuştur (21). Buna karşılık, Göteborg PKOS kohortundaki 25 kadının (61-79 yaş arası) ve yaş uyumlu 68 kontrolün (başlangıçta PKOS tanılı hastalarına benzer VKİ) 21 yıllık bir takip çalışmasında, Schmidt ve arkadaşları, takip ziyaretinde hastalar ve kontroller arasında VKİ ve daha büyük bir bel/kalça çevresi açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (18). Aynı kohortun 32 yıllık takip çalışmasında, VKİ ve bel/kalça oranının her iki grupta da ortalama 81 yaşında hala benzer olduğu görülmüştür (138). Literatürde bu konuda henüz farklı sonuçlar olsa da başlangıçta grupların VKİ ve yaş eşleştiği çalışmalarda

bizim sonuçlarımıza benzer şekilde yaşlanma ile iki grup arasında VKİ, bel/kalça çevresi oranı açısından farkın ortadan kalktığı görülmektedir.

PKOS ve hipertansiyon arasındaki ilişkiye dair mevcut veriler arasında çelişkili sonuçlar vardır. PKOS'lu 512 normal kilolu kadının ($VKİ < 25 \text{ kg / m}^2$) ve 281 yaş ve VKİ ile eşleşen kontrollerin bir alt kohortunu içeren çalışmada, PKOS'lu kadınlarda hipertansiyonun daha yaygın olduğunu ancak 35 yaş sonrasında kontroller ile benzer olduğunu bildirilmiştir (139). Bizim sonuçlarımızda da buna benzer şekilde iki grup arasında fark olmadığı, VKİ'ye göre bakılan alt grup analizlerinde de yine kan basıncının benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda metabolik değerlendirmeye bakıldığında, hem PKOS grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda 2009 yılına kıyasla, açlık glukozu değerinde anlamlı bir artış mevcut iken açlık insülini ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. PKOS grubunda LDL ve total kolesterol düzeyinde 2009'dakine göre anlamlı bir artış mevcut iken, HDL ve trigliserit düzeyindeki artış anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubunda da benzer şekilde LDL ve total kolesterole ek olarak trigliserit düzeyindeki artış anlamlı iken HDL düzeyi 2009'a göre benzer bulunmuştur. Hem PKOS hem sağlıklı kontrol grubundaki bu metabolik parametrelerin yıllar içindeki değişimi benzer olup, 2022 yılında bu iki grubun ölçümlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Kazemi ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlar ve 40 yaşından sonra sağlıklı kontroller arasında prediyabet ve T2DM insidans oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (16). Bu çalışmada ortalama VKİ değerlerinin gruplar arasında farklılık göstermediği unutulmamalıdır. Bunu doğrulayacak şekilde Göteborg PKOS kohortunun 21 yıllık takip çalışmasında, Schmidt ve arkadaşları, PKOS'lu postmenopozal döneme ulaşmış kadınların, benzer VKİ ve yaşla eşleşen kontrollere kıyasla benzer bir T2DM prevalansına sahip olduğunu gözlemlemiştir (19). Wild ve arkadaşları PKOS tanılı kadınlar ve yaş uyumlu kontrollerin 31 yıllık takip çalışmasında, T2DM'nin VKİ'ye göre ayarlanmış prevalansı oranının iki kohort arasında anlamlı olarak farklı olmadığını bildirmiştir (20). Bizim çalışmamızda da açlık glukozu, açlık insülini ile HbA1c tüm grup ya da VKİ'ye göre alt grup analizlerinde PKOS ve sağlıklı kadınlar arasında benzer bulunmuştur. Çalışma grubumuzda onam veren, PKOS tanılı 28

hastaya ve sağlıklı kontrol grubundan 23 kişiye 75 gram OGTT yapılabilmiş olması tüm grupta BGT değerlendirmesi açısından bir kısıtlılık olarak kalmıştır.

PKOS'lu yaşlı kadınlarda dislipidemi prevalansını bildiren sadece birkaç çalışma vardır. Behboudi-Gandevani ve ekibi tarafından yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada, dislipidemi gelişme riskine bakıldığında PKOS'lu kadınlar ile 40 yaşından sonra kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (14). Benzer şekilde, Iftikhar ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında, serum lipid düzeylerinin 45-50 yaşlarındaki PKOS tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında benzer olduğunu bildirilmiştir. (ortalama yaş: 46.7 yıl) (15). Postmenopozal kadınlarla ilgili olarak, Merz ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlar ve VKİ ile eşleşen kontroller arasında dislipidemi prevalansında anlamlı bir fark bulamamışlardır (109). Bizim sonuçlarımız da literatürdeki klinik popülasyon verilerine benzer şekilde seçilmemiş PKOS popülasyonunda da ileri yaş grubuna gelindiğinde dislipidemi gelişiminin sağlıklı kadınlarla benzer olduğuna işaret etmektedir.

PKOS'lu yaşlanan kadınlarda metabolik sendrom (MetS) prevalansına ilişkin veriler çok sınırlıdır. Meun ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel çalışmada 50 yaş civarındaki PKOS'lu kadınlar ve kontroller arasında MetS prevalansı benzer bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda da 13 yıllık takipte hem PKOS'lu kadınlarda hem de yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kadınlarda MetS prevalansı yaklaşık iki kat artış göstermekte ve hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir farklılık oluşturmamaktadır.

Hormonal değerlendirmeye bakıldığında, PKOS grubunda 10 hasta (%24.4) postmenopozal dönemde iken, kontrol grubunda 15 kişide (%34.8) doğal menopoza geliştiği görülmüştür. PKOS grubunda FSH düzeyi kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük ($p=0.02$) iken LH düzeyi kontroller ile benzer bulunmuştur. İki grubun LH/FSH oranı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Testosteron ve FAİ düzeylerinin PKOS grubunda kontrollere göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre, erken ergenlik döneminde PKOS grubunda mevcut olan LH ve LH/FSH oranı yüksekliğinin menopoza yaklaştıkça

ortadan kalktığı, FSH düşüklüğü ve testosteron yüksekliğinin devam ettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Literatüre bakıldığında, iyi tanımlanmış PKOS ve sağlıklı kadınların menopoz sonrası hormonal profilinin ACTH stimülasyon testi ile değerlendirildiği bir çalışmada postmenopozal dönemde PKOS tanılı kadınların, PKOS olmayan kadınlara göre daha yüksek adrenal ve overyan androjen seviyelerine maruz kaldığı gösterilmiştir (8). PKOS tanılı kadınların ortalama 81 yaşına kadar takip edildiği bir başka çalışmada ise postmenopozal dönemdeki PKOS tanılı kadınların kontrollere göre hirsutizmlemlerinin daha belirgin olduğu ve FSH düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Yaşlanma ile postmenopozal döneme doğru, PKOS'lu kadınlarda testosteron ve FAI değerlerindeki düşüşe dikkat çekilmiştir (138).

PKOS'lu kadınlarda sendromun komponentlerinde değişme olduğu bilinmektedir. Adet döngüsü aralıkları genellikle zamanla kısalır; yapılan bir çalışmada 51-55 yaşlarında düzenli bir döngüye sahip olan kadınların 30-35 yaşları ile karşılaştırıldığında, o yaşlarda ancak % 40.6 'sının düzenli bir döngüye sahip oldukları kaydedilmiştir (39). Over yaşlanmasının androjen seviyelerinde eşzamanlı bir düşüşle çakışması nedeniyle, hiperandrojenizmin artan yaşla birlikte daha az yaygın olduğu görülmüştür (38). Polikistik over morfolojisi de zamanla değişebilir, PKOS öyküsü olmayan kadınlarda, artan yaşla birlikte yumurtalık hacminde ve folikül sayısında azalma bildirilmiştir (6). Ancak bu konudaki literatürde yeterli çalışma mevcut değildir. Yaşlanma ile PKOS hastalarında fenotipik değişimlerin olduğu da bilinmekte ve bu değişimlerin kardiyovasküler risk ile ilişkisi merak konusu olmaktadır. Yapılan prospektif bir çalışmada, toplamda 596 PKOS tanılı ve 4149 PKOS tanısı olmayan kadında over disfonksiyonu ve hiperandrojenizm genç grupta yaşlı gruba göre daha yaygın bulunmuştur. Zamanla fenotipin değişimine bakıldığında, Fenotip A'nın prevalansında 20 yılda %61.4'ten %2.9'a ($p<0.001$) büyük bir düşüş ve nonklasik PKOS tanısına sahip kadınların prevalansında %3.2'den %75.5'e ($p<0.001$) büyük bir artış olduğu görülmüştür (140). Ancak bu konuda da ne yazık ki fenotipin iyi tanımlandığı ve prospektif yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur.

Epikardiyal yağ dokusu, koroner arterleri çevreleyen metabolik olarak aktif bir visseral yağ deposudur ve subkütan yağ veya visseral abdominal yağ dokusundan daha

fazla inflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (141). Multidetektör bilgisayarlı tomografi ile ölçülen artmış epikardiyal yağ dokusu hacmi, kardiyovasküler risk faktörleri (142), koroner arter plağı (143), koroner kalsifikasyon ve ateromun ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur (144). Benzer şekilde perikardiyal yağ, vasküler kalsifikasyon ile ilişkilidir, bu da perikardiyal yağın lokal vasküler etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (142). Önceki çalışmalar, obeziteden bağımsız olarak epikardiyal yağ doku kalınlığı ile visseral abdominal yağ dokusu kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (145-147). Şahin ve arkadaşları epikardiyal yağ dokusu kalınlığının yaş, VKİ, bel çevresi, açlık glukozu, HOMA-IR indeksi ve trigliserid seviyesi ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir (148). Benzer şekilde, başka bir çalışmada epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile VKİ, bel çevresi ve visseral abdominal yağ dokusu kalınlığı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Diğer parametrelerle ilişki bulunamaması, çalışma grubunun daha zayıf hastalardan oluşması ile ilişkilendirilmiştir (149). Ekokardiyografik epikardiyal yağ dokusu ölçümleri, kardiyometabolik riski değerlendirmek için kullanıldığında, yağ dokusunun objektif, nicel, invaziv olmayan ölçümü ve manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi gibi diğer tekniklerden daha ucuz bir test olması nedeniyle bazı avantajlar sağlamaktadır (146). Victor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, insülin direnci ile bozulmuş endotel disfonksiyonu ve mitokondriyal oksidatif metabolizma arasında bir ilişki bulunmuştur. Araştırmacılar PKOS hastalarında inflamatuvar durumun insülin direnci ile ilişkili olduğu ve bu durumun endotel fonksiyonunu etkilediği sonucuna varmışlardır (150). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, hsCRP düzeyleri ve insülin direnci bu hipotezle tutarlı olarak epikardiyal yağ kalınlığı ile pozitif korelasyon göstermiştir (151). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde epikardiyal yağ kalınlığı ile VKİ, bel çevresi, abdominal yağlanma ve HOMA-IR düzeyleri arasında korelasyon mevcuttur. PKOS tanılı ve sağlıklı kadınlar arasında epikardiyal yağ kalınlığı benzer bulunmuş olup, bu durum iki grubun yaşlanma ile kardiyometabolik olarak benzer düzeyde risk taşıdığı tezine katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda FAİ yüksekliğinin epikardiyal yağ kalınlığını etkileyen bir faktör olduğu görülmüştür. FAİ yüksekliğinin tek bir kardiyometabolik risk parametresi epikardiyal yağ kalınlığı üzerinden kardiyometabolik riske sınırlı bir katkı sağladığı söylenebilir. Ancak bu konuda daha büyük toplum temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında, PKOS'lu kadınlarda artmış karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu gibi kardiyovasküler hastalık ilişkili erken subklinik arteriyel hastalığın belirteçlerinin PKOS hastalarında daha yaygın olduğunu bildiren önemli veriler vardır (152). Bununla birlikte, şimdiye kadar yayınlanan çalışmalar, PKOS ve kardiyovasküler hastalık sonuçları arasındaki ilişki konusunda tartışmalı sonuçlara sahiptir. Bu konudaki çalışmaların çoğu, retrospektif veya kesitsel tasarım, farklı çalışma popülasyonları (toplum veya hastane bazlı), küçük örneklem boyutları, eksik tanı kriterleri, sınırlı takip, kardiyovasküler olaylarının yetersiz ölçümü gibi kısıtlılıklara sahiptir (153). Bu konuda yapılan çalışmalardan bir tanesi sadece menopoza sonrası kadınları içerirken (19), diğer ikisi hem menopoza öncesi hem de menopoza sonrası kadınları içermektedir (20, 154). Sonuçlar, PKOS ve PKOS olmayan gruplar arasında miyokard enfarktüsü, inme, koroner kalp hastalığı veya kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm açısından istatistiksel bir fark olmadığını göstermiştir (155). Bizim sonuçlarımız da son iki çalışmaya benzerlik göstermektedir.

Sol ventrikül yapı ve fonksiyonundaki olumsuz değişikliklerin akut miyokard enfarktüsü (MI), konjestif kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler olaylar gibi kardiyovasküler morbidite riskini altı-sekiz kat arttırdığı bilinmektedir (156, 157). Buna göre, sol ventrikül hipertrofisinin gelişimini ve patofizyolojisini anlamak, önleme açısından bir fırsat sağlayabilir. Bazı çalışmalar plazma insülin düzeyleri ile LV kitlesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiş, diğerleri ise PKOS tanısı almayan normotansif, obez katılımcılarda inflamasyonun sol ventrikül hipertrofisi patofizyolojisindeki rolünü vurgulamıştır (158, 159). Daha önce PKOS hastalarında yapılmış çalışmalarda PKOS hastalarında LV kitle indeksinin sağlıklı kontrollerden ve izole hirsutizm/oligoanovulasyona sahip hastalardan fazla olduğu ve bunun de diastolik disfonksiyonun erken belirteci olduğu üzerinde durulmuştur (160, 161). Bizim çalışmamızda LV kitle indeksi hasta ve kontroller arasında benzer bulunmuştur. Literatürdeki genç PKOS hastalarındaki verilerden farklı olan bu sonuç, çalışma grubumuzun ileri yaşta olması ve (eğer varsa) başlangıçtaki farkın yaşlanma ile azalmış olabileceği ile ilişkilendirilmiştir.

Strain değerlendirmesi yaşlanmayla birlikte kardiyak performanstaki değişikliklerin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. Birçok alışma yaş ve kardiyak strain arasındaki ilişkiyi araştırmış olsa da, çoğu nispeten genç katılımcıları kapsamakta ve yaşlılarda mevcut veriler sınırlıdır. Bu kısmen, yaşlı deneklerin sıklıkla komorbiditeleri olmaları ve daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski altında olmalarına rağmen çalışmalardan dışlanması ile açıklanabilir. nceki çalışmalarda yaşlanma ve sağ ventrikül straini ile ilgili çelişkili sonuçlar verirken, yaşlanma ve sol ventrikül GLS'deki azalma arasında nispeten tutarlı bir eğilim gözlenmiştir (162). Çalışmamızda strain değerlendirmelerine bakıldığında iki grup arasında benzerdir. Ayrıca literatürde başka bir çalışmadaki strain değerlendirmede, GLS ile HOMA-IR pozitif ilişkili bulunmuştur (163). Çalışmamızın sonucunda tüm grupta GLS ile HOMA-IR arasında böyle bir korelasyon mevcut değildir. Bu durum katılımcı yaş grubunun daha önceki çalışmalardan daha yüksek ve VKİ değerlerinin görece daha düşük olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, toplumu temsil eden seçilmemiş bir popülasyonun dahil edilmesi ve alt fenotip verilerinin 13 yıl prospektif takiple karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş olması yer almaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise 2009 yılındaki örneklemin tamamına ulaşılamamış olması, katılımcıların çoğunun henüz menopoza girmemiş olması ve tüm katılımcılara OGTT yapılamamış olması sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PKOS, dünya genelinde birçok kadını yaşam boyu endokrin, metabolik ve üreme yönlerinden etkileyen bir sendromdur. Mevcut kanıtlar, PKOS'lu üreme çağındaki kadınların kardiyometabolik risk faktörlerini arttırdığını ve T2DM, MetS, OSA, endometriyal kanser ve duygudurum bozuklukları geliştirme riskinin arttığını göstermektedir. Daha kötü bir kardiyometabolik profile ve subklinik arteriyel hastalığın belirteçlerinin daha genç yaşta artmış prevalansına rağmen, bizim sonuçlarımız PKOS'lu kadınlarda artmış veya erken bir kardiyovasküler morbidite ve mortalite geliştiğini yansıtmamaktadır.

PKOS'un fenotipik özelliklerindeki iyileşme ile tutarlı olarak, PKOS'lu kadınlarda kardiyometabolik sağlığın menopoza sonra kötüleştiği görülmektedir. Ayrıca, PKOS hastaları ile genel popülasyon arasındaki bazı kardiyometabolik risk faktörlerindeki farklılıklar peri- ve postmenopozal dönemde önemini yitirmiş gibi görünmektedir.

Bu çalışmanın verilerine göre seçilmemiş popülasyonda PKOS tanılı kadınlarda geç reproduktif dönemde androjen düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seyretmekle birlikte antropometrik, metabolik, kardiyak risk parametreleri PKOS'lu kadınlarla sağlıklı kadınlar arasında benzer bulunmuştur. PKOS hastalarında 13 yıllık takipte geçmişte klasik hiperandrojenik fenotipe sahip A ve B fenotiplerinin silikleşerek, hormonal, antropometrik ve metabolik açıdan D fenotipi ile benzer riske sahip olduğu görülmüştür. Bir risk faktörü olarak epikardiyal yağ kalınlığının perimenopozal dönemdeki PKOS tanılı ve sağlıklı kadınlarda benzer iken, PKOS 'un fenotipleri arasında farklı olduğu bulunmuştur. FAİ yüksekliğinin kardiyometabolik risk parametresi olan epikardiyal yağ kalınlığını etkileyen bir faktör olduğu görülmüştür.

Bununla birlikte, daha ileri yaş grubundaki hastaların invaziv yöntemlerle değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca PKOS'ta alt fenotiplerin, ırk ve etnik kökeninin uzun vadeli sağlık üzerindeki etkileri ile ilgili veriler eksiktir. Araştırmamızda belirtilen konularla ilgili soruları cevaplamak için, hem sağlıklı

kontrollerin hem de fenotipleri iyi saptanmış PKOS hastalarının erken üreme çağından geç menopoza kadar takip edildiği, klinik yanlılıktan arındırılmış büyük toplum temelli kohortlar üzerinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekteki bu çalışmaların bulguları, PKOS'ta optimal tarama, danışmanlık ve yönetim stratejilerinin belirlenmesini kolaylaştırabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424-33.
2. 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.
3. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
4. Yildiz BO, Azziz R, Androgen E, Society P. Ovarian and adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome: report of the 4th special scientific meeting of the Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril*. 2010;94(2):690-3.
5. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29.
6. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4961-70.
7. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(4):724-9.
8. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, Deligeoroglou E, Grigoriou O, Chrousos GP, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):623-31.
9. 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.
10. Bhattacharya SM. Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(1):62-6.
11. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):48-53.
12. Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecologica*. 2006;58:109-14.
13. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1929-35.
14. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Hosseiniapanah F, Khalili D, Cheraghi L, Kazemijaliseh H, et al. Cardiometabolic risks in polycystic ovary syndrome: long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1377-86.

15. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD, Jr., Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med*. 2012;70(2):74-80.
16. Kazemi Jaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Hosseinpanah F, Khalili D, Cheraghi L, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-aged but not elderly women: a long-term population-based follow-up study. *Fertil Steril*. 2017;108(6):1078-84.
17. Polotsky AJ, Allshouse AA, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, Kazlauskaitė R, et al. Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2120-7.
18. Schmidt J, Brannstrom M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2178-85.
19. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brannstrom M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3794-803.
20. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clinical Endocrinology*. 2000;52:595-600.
21. Meun C, Franco OH, Dhana K, Jaspers L, Muka T, Louwers Y, et al. High Androgens in Postmenopausal Women and the Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1622-30.
22. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15.
23. Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
24. McCartney Ch R, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1398-9.
25. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol*. 1990;4(1):51-70.
26. C R. *A Manual of Pathological Anatomy – Vol II*. Philadelphia: Blanchard & Lea;. 1855:246.
27. L T. Removal of normal ovaries. *Br Med J*. 1879;813:284.
28. Stein I LM. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
29. Mc AJ, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958;18(11):1202-15.
30. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;30(4):435-42.
31. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981;9(5):219-22.

32. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):786-9.
33. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
34. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
35. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). NIH EbMW Report Bethesda, National Institutes of Health. 2012;1:1-14.
36. 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.
37. Ezech U, Yildiz BO, Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1088-96.
38. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, de Jong FH, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1259-65.
39. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 2000;15(1):24-8.
40. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28(1):93-107.
41. Imse V, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1053-61.
42. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2343-9.
43. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology.* 1981;108(4):1441-9.
44. Dorn C, Mouillet JF, Yan X, Ou Q, Sadovsky Y. Insulin enhances the transcription of luteinizing hormone-beta gene. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):132-7.
45. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(5):897-903.

46. Wajchenberg BL, Achando SS, Mathor MM, Czeresnia CE, Giannella Neto D, Kirschner MA. The source(s) of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. *Fertil Steril*. 1988;49(1):56-61.
47. Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril*. 1984;42(1):76-81.
48. Fauser BC. Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1994;8(2):75-82.
49. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(2):59-77.
50. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85.
51. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):107-17.
52. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine*. 2006;30(1):19-26.
53. Cui L, Zhao H, Zhang B, Qu Z, Liu J, Liang X, et al. Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women. *Hum Reprod*. 2013;28(2):538-44.
54. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, Thorleifsson G, Arason G, Gudmundsson JA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1342-7.
55. Saxena R, Georgopoulos NA, Braaten TJ, Bjornes AC, Koika V, Panidis D, et al. Han Chinese polycystic ovary syndrome risk variants in women of European ancestry: relationship to FSH levels and glucose tolerance. *Hum Reprod*. 2015;30(6):1454-9.
56. Kent SC, Gnatuk CL, Kunselman AR, Demers LM, Lee PA, Legro RS. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1662-9.
57. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14956-60.
58. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1999;103(7):931-43.
59. White MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:119-38.
60. Reddy SS, Kahn CR. Epidermal growth factor receptor defects in leprechaunism. A multiple growth factor-resistant syndrome. *J Clin Invest*. 1989;84(5):1569-76.
61. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(4):248-57.

62. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol.* 1993;264(2 Pt 1):E197-202.
63. 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.
64. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2001-5.
65. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):51-64.
66. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil.* 1967;12(1 Pt 2):77-126.
67. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E1967-71.
68. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334-52.
69. Dalamaga M, Papadavid E, Basios G, Vaggopoulos V, Rigopoulos D, Kassanos D, et al. Ovarian SAHA syndrome is associated with a more insulin-resistant profile and represents an independent risk factor for glucose abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):922-30.
70. Gowri BV, Chandravathi PL, Sindhu PS, Naidu KS. Correlation of Skin Changes with Hormonal Changes in Polycystic Ovarian Syndrome: A Cross-sectional Study Clinical Study. *Indian J Dermatol.* 2015;60(4):419.
71. 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.
72. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
73. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):604-12.
74. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
75. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.
76. Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5

years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985;34(10):1055-8.

77. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.

78. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eijkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014;102(5):1444-51.e3.

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

80. Roe A, Hillman J, Butts S, Smith M, Rader D, Playford M, et al. Decreased cholesterol efflux capacity and atherogenic lipid profile in young women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):E841-7.

81. 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.

82. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(5):659-74.

83. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4048-58.

84. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075-91.

85. Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Huang MW, Chen PM, et al. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(5):e97041.

86. Lee I, Cooney LG, Saini S, Sammel MD, Allison KC, Dokras A. Increased odds of disordered eating in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2019;24(5):787-97.

87. Alur-Gupta S, Chemerinski A, Liu C, Lipson J, Allison K, Sammel MD, et al. Body-image distress is increased in women with polycystic ovary syndrome and mediates depression and anxiety. *Fertil Steril*. 2019;112(5):930-8.e1.

88. Cooney LG, Milman LW, Hantsoo L, Kornfield S, Sammel MD, Allison KC, et al. Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018;110(1):161-71 e1.

89. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(4):1191-6; discussion 6-7.

90. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril*. 1994;61(4):598-604.

91. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1):105-11.
92. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2705-12.
93. 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.
94. Xiao E, Luckhaus J, Niemann W, Ferin M. Acute inhibition of gonadotropin secretion by corticotropin-releasing hormone in the primate: are the adrenal glands involved? *Endocrinology*. 1989;124(4):1632-7.
95. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1998;280(6):533-8.
96. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(26):1876-80.
97. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009;30(1):1-50.
98. Melnik BC. The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145(5):559-71.
99. Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):173-81.
100. Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):526-33.
101. EYA A. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol*. 1986;4:225-76.
102. Badawy A, Mosbah A, Shady M. RETRACTED: Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1209-12.
103. Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(3):103-9.
104. He Y, Lu Y, Zhu Q, Wang Y, Lindheim SR, Qi J, et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):138 e1- e12.
105. Helvaci N, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and aging: Health implications after menopause. *Maturitas*. 2020;139:12-9.
106. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-29.
107. Meun C, Gunning MN, Louwers YV, Peters H, Roos-Hesselink J, Roeters van Lennep J, et al. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(2):150-8.

108. 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.
109. Merz CN, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(9):875-81.
110. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):23.
111. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607-13.
112. Echiburu B, Crisosto N, Maliqueo M, Perez-Bravo F, de Guevara AL, Hernandez P, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. *Metabolism.* 2016;65(5):776-82.
113. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
114. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):12-23.
115. Helvacı N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect.* 2017;6(7):437-45.
116. Kumarendran B, Sumilo D, O'Reilly MW, Toulis KA, Gokhale KM, Wijeyaratne CN, et al. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):265-72.
117. T.Y. Lin PYL, T.P. Su, C.T. Li, W.C.Lin, W.H. Chang, T.J. Chen, Y.M.Bai, M.H. Chen. Risk of developing obstructive sleep apnea among women with polycystic ovarian syndrome: a nationwide longitudinal follow-up study. *Sleep Med.* 2017;165-9.
118. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1181-5.
119. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78(8):782-5.
120. Cancer Research UK. 2020.
121. M. Gottschau SKK, A. Jensen, C. Munk, L. Mellemkjaer. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015(136):99-103.
122. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb).* 2000;3(2):101-5.

123. Cinar N, Kizilarlanoglu MC, Harmanci A, Aksoy DY, Bozdog G, Demir B, et al. Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3339-45.
124. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):609-25.
125. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause.* 2014;21(2):198-206.
126. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815-30.
127. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
128. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
129. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613-8.
130. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80-4.
131. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, et al. Serum uric acid level and subclinical left ventricular dysfunction: a community-based cohort study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1031-8.
132. Chen R, Zhu M, Sahn DJ, Ashraf M. Non-Invasive Evaluation of Heart Function with Four-Dimensional Echocardiography. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154996.
133. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304-10.
134. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007;71(4):536-9.
135. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1510-20 e2.
136. Luque-Ramírez M, Alpañés M, Sanchón R, Fernández-Durán E, Ortiz-Flores AE, Escobar-Morreale HF. Referral bias in female functional hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):603-10.
137. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15004.
138. Forslund M, Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive Hormones and Anthropometry: A Follow-Up of PCOS and Controls

From Perimenopause to Older Than 80 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):421-30.

139. Mellembakken JR, Mahmoudan A, Mørkrid L, Sundström-Poromaa I, Morin-Papunen L, Tapanainen JS, et al. Higher blood pressure in normal weight women with PCOS compared to controls. *Endocr Connect.* 2021;10(2):154-63.

140. van Keizerswaard J, Dietz de Loos ALP, Louwers YV, Laven JSE. Changes in individual polycystic ovary syndrome phenotypical characteristics over time: a long-term follow-up study. *Fertil Steril.* 2022;117(5):1059-66.

141. Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, Skubisz-Głuchowska J, Kochman J, Filipiak K, et al. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1505-8.

142. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(5):605-13.

143. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis.* 2010;210(1):150-4.

144. Psaltis PJ, Talman AH, Munnur K, Cameron JD, Ko BSH, Meredith IT, et al. Relationship between epicardial fat and quantitative coronary artery plaque progression: insights from computer tomography coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(2):317-28.

145. Iacobellis G, Leonetti F, Di Mario U. Images in cardiology: Massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity. *Clin Cardiol.* 2003;26(5):237.

146. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-8.

147. Singh N, Singh H, Khanijoun HK, Iacobellis G. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue--a marker of visceral adiposity. *Mcgill J Med.* 2007;10(1):26-30.

148. Sahin SB, Cure MC, Ugurlu Y, Ergul E, Gur EU, Alyildiz N, et al. Epicardial adipose tissue thickness and NGAL levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2014;7:24.

149. Arpaci D, Gurkan Tocoglu A, Yilmaz S, Ergenc H, Tamer A, Keser N, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and visceral adipose tissue in lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2015;8:71.

150. Victor VM, Rocha M, Bañuls C, Alvarez A, de Pablo C, Sanchez-Serrano M, et al. Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3115-22.

151. Cakir E, Doğan M, Topaloglu O, Ozbek M, Cakal E, Vural MG, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis.* 2013;226(1):291-5.

152. Kakoly NS, Moran LJ, Teede HJ, Joham AE. Cardiometabolic risks in PCOS: a review of the current state of knowledge. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(1):23-33.
153. Helvacı N, Yildiz BO. Cardiovascular health and menopause in aging women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15(1):29-39.
154. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15(4):785-9.
155. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
156. Messerli FH, Soria F. Ventricular dysrhythmias, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994;8 Suppl 3:557-63.
157. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1399-404.
158. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly I. Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1431-6.
159. Xia Y, Lee K, Li N, Corbett D, Mendoza L, Frangogiannis NG. Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload. *Histochem Cell Biol.* 2009;131(4):471-81.
160. Rashid A, Masood A, Wani IA, Hafeez I, Parvez T, Zagar MA, et al. Left ventricular myocardial mass index and its correlates as an early marker of cardiovascular risk among nonobese normotensive Indian women with polycystic ovary syndrome: lessons from a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1299-307.e2.
161. Wang ET, Ku IA, Shah SJ, Daviglius ML, Schreiner PJ, Konety SH, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with higher left ventricular mass index: the CARDIA women's study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4656-62.
162. Nakanishi K, Daimon M. Aging and myocardial strain. *J Med Ultrason (2001).* 2022;49(1):53-60.
163. Hirose K, Nakanishi K, Daimon M, Sawada N, Yoshida Y, Iwama K, et al. Impact of insulin resistance on subclinical left ventricular dysfunction in normal weight and overweight/obese Japanese subjects in a general community. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):22.