

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

**PKOS TANISI OLAN OBEZ VE OBEZ OLMAYAN HASTALARIN
KLİNİK YA DA BİYOKİMYASAL HİPERANDROJENİZM
TABLOSUNA BAĞLI OLARAK KAS KUVVETİ, KAS KALİTESİ
VE TOPLAM VÜCUT YAĞ DAĞILIMINDAKİ DEĞİŞİMLERİN
OBEZ VE OBEZ OLMAYAN KONTROL GRUPLARIYLA
KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ**

Dr. Ezgi Çalışkan Güzelce

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

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

**PKOS TANISI OLAN OBEZ VE OBEZ OLMAYAN HASTALARIN
KLİNİK YA DA BİYOKİMYASAL HİPERANDROJENİZM
TABLOSUNA BAĞLI OLARAK KAS KUVVETİ, KAS KALİTESİ
VE TOPLAM VÜCUT YAĞ DAĞILIMINDAKİ DEĞİŞİMLERİN
OBEZ VE OBEZ OLMAYAN KONTROL GRUPLARIYLA
KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Ezgi Çalışkan Güzelce
İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

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

PROJE NUMARASI: GO 18/98

ANKARA

2018

ONAY SAYFASI

“Polikistik over sendromu tanısı olan obez ve obez olmayan hastaların klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm tablosuna bağlı olarak kas kuvveti, kas kalitesi ve toplam vücut yağ dağılımındaki değişimlerin obez ve obez olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak incelenmesi” başlıklı proje önerisi T.C. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 20 Şubat 2018 tarih ve GO 18/98 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık öğrenimim ve tez çalışmam süresince ilgisini ve bilgisini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, 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.

Çalışmama verdikleri katkı ve destek için Spor Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Haydar Demirel'e ve araştırma görevlisi Dr. Şeyma Torgutalp'e içtenlikle teşekkür ederim.

Tüm vücut DEXA ölçümü ve verilerin elde edilmesinde emeği geçen radyoloji teknisyeni Simay Güçlü'ye teşekkür ederim.

Tez çalışması sırasında emeği geçen iç hastalıkları poliklinik binası kan alma ünitesinin değerli hemşirelerine, radyoloji ünitesi başteknisyen ve teknisyenlerine, Endokrinoloji Bölümü çalışanlarına ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman ilgi ve sevgileriyle yanımda olan, emekleri asla ödenemeyecek olan aileme ve desteğini bir an olsun esirgemeyen çok sevgili eşim Aydinç Güzelce'ye teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

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

Dr. Ezgi Çalışkan Güzelce

ÖZET

GUZELCE CALISKAN E., PKOS TANISI OLAN OBEZ VE OBEZ OLMAYAN HASTALARIN KLİNİK YA DA BİYOKİMYASAL HİPERANDROJENİZM TABLOSUNA BAĞLI OLARAK KAS KUVVETİ, KAS KALİTESİ VE TOPLAM VÜCUT YAĞ DAĞILIMINDAKİ DEĞİŞİMLERİN OBEZ VE OBEZ OLMAYAN KONTROL GRUPLARIYLA KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tezi, 2018.

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen; androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisiyle (PKOM) ile karakterize endokrin bozukluktur. Polikistik over sendromunun kas iskelet sistemi ve kas kuvveti ile ilişkisini inceleyen çelişkili ve sınırlı veri mevcuttur. Bu çalışmada, PKOS'da mekanik kas fonksiyonunu kas kuvveti ve kas gücü analiziyle değerlendirmek, mekanik kas fonksiyonunun hormonal ve metabolik özelliklerle ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Çalışmaya, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve kronik oligo-anovülasyonu olan PKOM'un eşlik ettiği 44 PKOS tanılı hasta ile yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 32 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar antropometrik, hormonal ve biyokimyasal ölçümler ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların mekanik kas fonksiyonu, alt ekstremitte patlayıcı kas kuvveti ve ortalama güç ölçümü için geçerli ve güvenilir bir cihaz olan izokinetik dinamometre kullanılarak değerlendirilmiştir. PKOS tanılı hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama yaş sırasıyla 21.8 ± 3.2 yıl ve $22.8 + 3$ yıl, VKİ değerleri ise sırasıyla $26.1 + 5.4 \text{ kg / m}^2$ ve $25.5 + 5.7 \text{ kg / m}^2$ 'dir. (Her iki karşılaştırma için $p > 0.05$). PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek biyolojik olarak kullanılabilir (bioavailable) testosteron düzeyleri (bT) ve daha yüksek modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorları saptanmıştır. Açlık glukoz ve açlık insülin düzeyleri için gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Kuadriseps ve hamstring kuvvetinin izokinetik ölçümü, Biodex 3 dinamometre ile $60^\circ/\text{sn}$ açılarda yapılmıştır. Değerlendirme sırasındaki tepe kas kuvveti, tepe torku (PTQ) olarak tanımlanmış ve vücut ağırlığı ile normalleştirilmiş değeri (Nm/kg) PTQ olarak rapor edilmiştir. Ortalama güç (AvP), $60^\circ/\text{sn}$ açılarda yapılan hareket sırasında elde edilen eğri

altında kalan zaman ortalaması ile entegre alan tarafından belirlenmiştir. Diz ekstansör ve fleksör kaslarının $60^{\circ}/\text{sn}$ açısal hızdaki normalize PTQ değerleri, hastalar ve kontroller arasında benzer, ancak normal kilolu bireylerde fazla kilolu-obeze bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. (Her iki karşılaştırma için $p < 0.05$). Diz ekstansiyon ve fleksiyonunda $60^{\circ}/\text{sn}$ açısal hızda ölçülen AvP, PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 50.3 ± 21.2 'ye karşılık 42.1 ± 11.6 ve 35.3 ± 27 'ye karşılık 22.2 ± 11.1 ; her iki karşılaştırma için $p < 0.05$). Bu ölçümler bT ile korelasyon göstermiştir (Sırasıyla $r = 0.29$, $p = 0.012$, ve $r = 0.36$, $p = 0.001$). Alt grup analizi yapıldığında, 19 hastadan oluşan normal kilolu PKOS grubu ile 16 sağlıklı bireyden oluşan normal kilolu kontrol grubu ve 25 hastadan oluşan fazla kilolu-obeze PKOS grubu ile 16 sağlıklı bireyden oluşan fazla kilolu-obeze kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda $60^{\circ}/\text{sn}$ fleksiyon AvP ölçümleri, fazla kilolu-obeze PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ($p = 0.006$) ve bT seviyesi ile korelasyon göstermiştir ($r = 0.4$, $p = 0.007$). Çalışma bulgularımız PKOS'da kas mekanik fonksiyonunun değiştiğine, PKOS'lu kadınlarda, hiperandrojenizm ile ilişkili ortalama alt ekstremite gücünün artmış olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, testosteron, kas kuvveti, kas gücü, izokinetik dinamometre

ABSTRACT

GUZELCE CALISKAN E., COMPARISON OF MUSCLE STRENGTH UNDER THE DIAGNOSIS OF CLINICAL OR BIOCHEMICAL HYPERANDROGENISM IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME, Hacettepe University School of Medicine, Internal Medicine Thesis, Ankara, 2018.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder of women of reproductive age, characterized by androgen excess, ovulatory dysfunction and polycystic ovarian morphology (PCOM). Limited and conflicting data are available regarding musculoskeletal system and muscle strength in PCOS. The aim of the current study was to assess muscle mechanical function in PCOS and its relation with hormonal and metabolic features of the syndrome. The study included 44 women with PCOS, all having clinical or biochemical hyperandrogenism, chronic oligo-anovulation and PCOM, and 32 age-and BMI-matched healthy women. Anthropometric, hormonal and biochemical measurements were performed in all participants. Muscle mechanical function including lower limb explosive strength and average power was measured by using isokinetic dynamometry, a valid and reliable instrument for measuring muscle strength. The mean age and BMI of the women with PCOS and healthy controls were 21.8 ± 3.2 versus 22.8 ± 3 years and 26.1 ± 5.4 versus 25.5 ± 5.7 kg/m² respectively ($p = \text{NS}$ for both). PCOS patients had higher modified Ferriman-Gallwey (mFG) scores and higher levels of bioavailable testosterone (bT) than controls ($p < 0.05$ for both), whereas fasting glucose and fasting insulin levels were similar between the groups. Isokinetic measurement of quadriceps and hamstring strength were performed by Biodex 3 dynamometer at an angular velocity of 60°/s. The peak muscle force output during the assessment was defined as the peak torque (PTQ) and was reported as body weight-normalized (Nm/kg) PTQ. Average power (AvP) was determined by the time-averaged integrated area under the curve at 60°/s angular velocity. The normalized values of knee extensor and flexor PTQ at 60°/s were similar between patients and controls whereas these values were higher in normal weight individuals compared to overweight-obese individuals ($p < 0.05$ for both). The AvP at 60°/s with extension and flexion was

significantly higher in PCOS group (50.3 ± 21.2 vs 42.1 ± 11.6 and 35.3 ± 27 vs 22.2 ± 11.1 respectively, $p < 0.05$ for both). These measurements were correlated with bT ($r=0.29$, $p=0.012$, $r=0.36$, $p=0.001$ respectively). When sub-group analysis was performed, lean PCOS group composed of 19 patients were compared with lean control group composed of 16 healthy individuals and PCOS group consisting of 25 overweight-obese patients were compared with overweight-obese control group consisting of 16 healthy individuals. The AvP at $60^\circ/s$ flexion was statistically higher in overweight-obese PCOS group compared to control group ($p = 0.006$) which has been correlated with the bT level as well ($r=0.4$, $p=0.007$). Our results suggest that muscle mechanical function is altered in PCOS and women with PCOS have increased average lower limb power that is associated with hyperandrogenism.

Key words: Polycystic ovarian syndrome, hyperandrogenism, testosterone, muscle strength, muscle power, isokinetic dynamometer

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER	XII
TABLolar	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tanım ve Tarihçe	4
2.2 Patogenez	9
2.3 Genetik faktörler	14
2.4 PKOS’da Klinik Bulgular	14
2.5 PKOS’da Ayırıcı Tanı	16
2.6 PKOS Tedavisi	16
2.7 PKOS ve İskelet Kası	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1 Hasta Seçimi	25
3.2 Çalışma Grupları	26
3.3 Çalışma Protokolü	28
3.4 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

AE-PCOS	Androgen Excess and PCOS Society
ALT	Alanin transaminaz
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
bT	Biyolojik olarak kullanılabilir (Bioavailable) Testosteron
AvP	Ortalama güç (Average Power)
BMC	Kemik mineral içeriği (Bone mineral content)
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DHEAS	Dehidroepiandrostenedion sülfat
ELİSA	Enzim bağımlı immunsorbent deney (Enzyme-linked immunosorbent assay)
(ERK) 1/2	Extracellular signal-regulated kinase/Hücre dışı sinyal ile regüle olan kinaz
EPT	Ekstensör Tepe Tork
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embriology
FAİ	Serbest androjen indeksi
FPT	Fleksör Tepe Tork
FSH	Folikül uyarıcı hormone
GLUT4	Glukoz Transporter Tip 4
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA	Homeostasis Model Assessment Index

IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IVF	İn vitro fertilizasyon
J	Joule
KMD	Kemik mineral dansitesi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LCMS	Sıvı kromatografi kütle spektrometri (Liquid chromatography-mass spectrometry)
LH	Luteinize edici hormon
LOD	Laparoskopik ovaryan drilling
MEK	Mitogen-activated protein kinase
mFG	Modifiye Ferriman Gallwey
NIH	National Institutes of Health
Nm	Newton / metre
OKS	Oral kontraseptif
PCOM	Polikistik over morfolojisi
PKOS	Polikistik over sendromu
PKOM	Polikistik over morfolojisi
PTQ	Tepe Tork
PTQ/ VA	Tepe Tork/ Vücut Ağırlığı
SHBG	Seks-hormon bağlayıcı globulin
SS	Standart sapma
TG	Trigliserid

Tip 2 DM	Tip 2 diabetes mellitus
TSH	Tiroid stimulan hormon
Toplam iş	T.İş
VKİ	Vücut kütle indeksi
VO _{2max}	Maksimal aerobik kapasite
W	Watt
°/sn	Derece/saniye

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Konsensusların PKOS tanı kriterleri ve PKOS fenotipleri	8
2.1. PKOS'da follikül maturasyon duraklaması	10
2.2. İnsülin direncinin PKOS'da kas dokudaki moleküler mekanizması	11
2.3. PCOS'da yağ doku insülin direnci moleküler mekanizması	13
3.1. İzokinetik dinamometre kurulumu ve uygulama anı	25
3.2. Hirsütizm değerlendirmesi için modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama	27
4.1. PKOS hasta grubu ve kontrol grubu, sırasıyla 60°/sn ekstansiyon ve fleksiyon AvP ölçümleri korelasyon grafikleri	45

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Çalışma grubu antropometrik ölçümleri	33
4.2. Çalışma grubu metabolik özellikleri	34
4.3. Çalışma grubu DEXA ile vücut bileşimi ölçümü	35
4.4. Çalışma grubu kemik mineral dansitometri	35
4.5. Çalışma grubu antropometrik ölçümleri/alt grup analizi	38
4.6. Çalışma grubu metabolik özellikleri/alt grup analizi	39
4.7. Çalışma grubu DEXA ile vücut bileşimi ölçümü/alt grup analizi	40
4.8. Tüm grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları-1	42
4.9. Tüm grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları-2	43
4.10 Tüm grup izokinetik dinamometre verileri korelasyon analizi	44
4.11. Normal kilolu grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları	46
4.12. Fazla kilolu-obez grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen, androjen fazlalığı, kronik oligo-anovulasyonla seyreden ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisiyle (PKOM) ile karakterize endokrin bozukluktur.

PKOS, tüm dünyada benzer prevalans oranıyla doğurganlık çağındaki kadınların % 5-20 sini etkilemektedir (1).

Bugünkü literatür ışığında PKOS'u tanımlamak için kullanılan temel özellikler olan androjen fazlalığı, kronik oligo-anovulasyon ve PKOM, over disfonksiyonunu işaret etmektedir. PKOS'daki over disfonksiyonu patofizyolojisi hem teka ve granüloza hücre fonksiyonu hem de follikülogenezdeki değişiklikleri içermektedir. PKOS'lu kadınların overleri normalden daha fazla antral follikül içerir böylelikle bu sayıca fazla antral folliküller polikistik morfolojiyi meydana getirir. Bu overler aynı zamanda fazla sayıda teka hücresine sahiptir. Teka hücrelerinde artmış 17 a-hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzim aktivitesi androjen sekresyon disregülasyonu meydana getirmekte ve bu durum PKOS olan kadınların çoğunda androjen fazlalığına neden olmaktadır (2).

PKOS patofizyolojisi günümüzde tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, patofizyolojideki en temel noktalar; hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın bozulması, insülin direnci ve hiperinsülinemi, ovaryen steroidogenezin bozulması, adrenal steroidogenez anormallikleri ve genetik faktörler olarak sayılabilir. Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı genellikle PKOS'da bozulmakta, hipofiz bezi tarafından luteinize edici hormon (LH) hipersekresyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu durum ovulatuvar disfonksiyonu ve over teka hücrelerinden androjen sekresyonunu uyararak hiperandrojenizmi indüklemektedir. Bozulmuş LH sekresyonu erken ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, progesteronun hipotalamik-hipofizer aksta gonadotropin salgılatıcı hormon pulsasyon frekansı üzerindeki inhibe edici etkilerine direnç görülmektedir (3). Ailesel ve genetik faktörlerin yatkınlık oluşturduğunu gösteren kanıtlar olmakla birlikte, ek olarak puberte ya da obezitenin eklenmesi ile birlikte sendrom tam olarak oluşmaktadır.

PKOS'lu kadınlarda vücut kütle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak insülin direnci görülür (4). İnsülin direncinin varlığı ve yağ doku artışı, bu hastalarda diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. İnsülin direncinin, obezite ve hipotalamik-pituiter-gonadal aks disregülasyonunun ana nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, insülin direnci androjen seviyelerindeki artışa neden olarak ovulatuvar disfonksiyonun yanında hirsutizm, akne ve alopesiyi beraberinde getirebilir. Tüm bunlar daha sonra kişinin beden görünümü, benlik saygısı ile ilgili sorunlar yaratarak kaygı bozukluğu ve depresyona neden olabilir. PKOS'ta karşılaştığımız insülin direncinin etyolojisi komplekstir, genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Alta yatan bu nedenlerin tanımlanması insülin direncinin ve artmış risk faktörlerinin azalmasını sağlayabilir. Abdominal obezitenin, insülin direncine muhtemelen inflamasyon aracılığıyla katkıda bulunduğu düşünülmektedir. PKOS'ta subklinik inflamasyon rapor edilmiştir (5), ancak günümüzde hala tartışmalıdır (6). PKOS tanısı olan hastalarda insülin direnci ve visseral yağ doku arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yayımlanmış ve visseral yağ doku artışı ile insülin direnci arasındaki sıkı korelasyon defalarca gösterilmiştir. Ayrıca uyluk subkutan yağ dokunun insülin duyarlılığını arttırdığı ve metabolik hastalıklara karşı koruyucu olduğu da günümüzde bilinmektedir. Bu koruyucu etkinin sağlıklı subkutan yağ doku tarafından salgılanan insülin duyarlaştırıcı bir hormon olan adiponektin aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir (7, 8). PKOS'ta insülin duyarlılığı ve insülin direncinin belirleyici faktörleriyle ilgili yayınlanan bir çalışma PKOS'da perimüsküler yağ dokusunun insülin direncinin en güçlü değişkenlerinden biri olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca uyluk subkutan yağ dokunun insülin direncine ve metabolik hastalıklara karşı koruyucu etkisinin PKOS grubuna kıyasla kontrol grubunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (8).

PKOS etiolojisinde genetik faktörler kadar çevresel etkenlerinde rolü olduğu düşünülmektedir. Sedanter yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları ve obezite PKOS'un olumsuz etkilerini kötüleştirebilir (9). PKOS tedavisinde günümüzde en çok oral kontraseptif ajanlar tercih edilmekle birlikte medikal tedavinin yanı sıra kalori

alımının düzenlenmesi ve egzersiz desteğinin hem ilaç etkisini arttırıcı hem de uzun dönem vücut kompozisyonu değişimi, kardiyorespiratuar riskin azalması, insülin direncinin azalması, ovülasyonun iyileşmesi ve kilo kaybı gibi olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir (10-16). Ancak PKOS yönetiminde yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin ve direnç egzersizlerinin potansiyel rollerini açıklığa kavuşturmak ve bu egzersizler eşliğinde önerilmesi gereken hangi makro-besleyici içerikli dengeli diyetin (örneğin yüksek proteinli, yüksek yağlı veya yüksek karbonhidratlı diyetler) belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (10, 12).

PKOS'da insülin direnci ve hiperandrojenizm birbirini etkileyen önemli iki parametredir. Her ikisinin birbirini etkilemesinin yanı sıra ortak etki alanlarından biri de kas iskelet sistemidir. PKOS'un kas iskelet sistemi ve kas kuvveti ile ilişkisini inceleyen çelişkili ve sınırlı veri mevcuttur.

Hiperandrojenizmin en sık klinik bulgusu hirsütizm olmakla birlikte akne ve alopesi de diğer klinik bulguları oluşturur. Androjen fazlalığı artmış kas gücü ile ilişkili olabilir (17). Bu konuda PKOS örnekleminde gerçekleşmiş ve yayınlanmış çalışmalar incelendiğinde karşımıza sadece dört adet çalışma çıkmaktadır (18-21). Belirtilen çalışmalardan iki tanesinde PKOS hasta grubu ve kontrol grubu arasında kas kuvveti açısından anlamlı fark bulunmamıştır (20, 21), ancak diğer iki çalışmada PKOS grubunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kas kuvvetinde artış saptandığı belirtilmiştir (18, 19). Bu dört çalışmada uygulanan kas kuvveti ölçüm yöntemleri birbirinden farklıdır ve sadece bir çalışmada kas kuvveti ölçümünde geçerli ve güvenilir yöntem olan izokinetik dinamometre ölçümü kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı, Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran PKOS tanılı kadınların, hiperandrojenizm tablosuna bağlı kas kuvveti, kas kalitesindeki (kas mekanik fonksiyonu ve performansı) olası değişimlerin PKOS tanısı olmayan sağlıklı kadınlarla karşılaştırılarak incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış; kompleks, metabolik, genetik bir bozukluk olan PKOS'un klinik yansıması sıklıkla; menstrüel düzensizlikler, ovalatuvar disfonksiyon ve infertilite şeklinde olmakla birlikte hirsütizm, akne, androjenik alopesi gibi kozmetik problemlerin de görülmesi PKOS'un klinik heterojenitesine işaret etmektedir. PKOS görülme sıklığı ve uzun dönemde morbiditelere sebep olması ile önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (3). PKOS tanısı olan bireylerin ailelerinde hem kadın hem de erkek akrabalarında metabolik anormallikler de dahil sendroun özellikleri görülebilir (22, 23). Genom ilişkilendirme çalışmaları (GWA: Genome-wide association), PCOS'a katkıda bulunma rollerinin büyük ölçüde bilinmemesine rağmen bir takım aday bölgeleri tanımlamıştır (24, 25).

PKOS, dünya çapında benzer yaygınlığa sahip sık görülen bir hormonal bozukluktur. Etnik gruplar arasında benzer genetik varyantlarla kalıtımsaldır ve tıp literatüründe ilk defa 1000 yıl kadar önce tarif edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, İspanya, Yunanistan, Avustralya, Meksika ve Türkiye'den rapor edilen çalışmalar 1990 NIH kriterleri ile tanımlanan PKOS prevalansını % 6-9 (5-10) arasında değişen benzer prevalans oranları göstermektedir. Pek çok nüfus üzerinde çalışılmaya devam edilmekle birlikte bu raporların çoğunda Avrupa kökenli beyaz ırktan bahsedilmektedir ancak Zenci ve Güney Amerikalı kadınların çoğunluğu oluşturduğu toplumlarda da benzer prevalans görülmektedir. Sonuç olarak, insanların Afrika'dan 50.000 yıl önce göç ettikleri düşünülürse, PKOS genotipleri ırk çeşitliliğinin başlangıcından daha erken ortaya çıkmış gibi görünmektedir (26).

Tıp literatürüne bakacak olursak, 1844 yılında Chereau A., insan overi üzerinde sklerokistik değişiklikler tanımlamıştır (27). İlk kez 1921 yılında Achard ve Thiers isimli araştırmacılar hiperandrojenizm ile insülin ilişkisinden bahsetmişlerdir (28). Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite, hirsütizm

ve polikistik overleri olan yedi vaka incelenmiş, bu hastalara ovarian wedge rezeksiyonu yapılmış ve ovarian wedge rezeksiyonu sonrası menstrüel düzenin normale döndüğünü raporlamışlardır. Ovarian wedge rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesinde, over korteksinin kalınlaşmış ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyük olduğu gözlenmiştir (29). 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester tarafından ilk defa PKOS’lu kadınlarda idrar lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (30). 1981 yılında Swanson ve arkadaşları tarafından polikistik overlerin ultrasonografi bulgusu gösterilmiştir(31) ve 1985 yılında ise Adams ve arkadaşları tarafından polikistik overler ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlanmışlardır (32).

PKOS için tanımlanmış; NIH, Rotterdam ve AE-PCOS tanı kriterleri olmak üzere 3 alternatif tanı kriteri sistemi mevcuttur (Şekil 1). 1990 yılında oluşturulan NIH tanı kriterlerinde klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve kronik anovulasyon yer almaktadır. 2003 yılında ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology) ve ASRM (American Society of Reproductive Medicine) tarafından Rotterdam’da düzenlenen bir toplantıda belirlenen Rotterdam kriterlerine göre anovulasyon ya da oligoovulasyona bağlı menstrüel düzensizlik, diğer nedenleri ekarte edilmiş hiperandrojenizmin klinik ya da biyokimyasal bulguları ve ultrasonografi ile gösterilen polikistik over bulgularından en az ikisinin saptanması ile PKOS tanısı konulabilmektedir (33). 2006 yılında belirlenen AE-PCOS kriterlerine göre ise PKOS, oligo-anovulasyon ya da polikistik overler formundaki ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkili klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm olarak tanımlanır (34). Her üç tanımlamada da PKOS tanısı konulmadan önce diğer ilişkili bozuklukların dışlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Klinik özelliklerin heterojen olduğu PKOS, Rotterdam kriterlerine göre 4 fenotip olarak tanımlanmıştır. Fenotip A kategorisindeki hastalar; hiperandrojenizm, oligo-anovülasyon, polikistik overler olmak üzere 3 tanı kriterini de taşımaktadırlar. Fenotip B kategorisindeki hastalar hiperandrojenizm, oligo-anovülasyon olmak üzere 2 tanı kriterini taşıırken, PKOM bu gruptaki hastalarda görülmemektedir. Fenotip A genellikle “tam” PKOS fenotipi olarak adlandırılırken, fenotip A ve B genellikle “klasik” PKOS olarak adlandırılır. 2003 Rotterdam kriterleri ve 2006 AE-

PCOS tanı kriterleri ek bir fenotip olan hiperandrojenizm ve PKOM ile karakterize fenotip C “ovulatuvar” fenotip olarak fenotip sınıflandırmasına dahil etmişlerdir. Son olarak, 2003 Rotterdam kriterleri, dördüncü bir PKOS fenotipi olan oligo-anovülasyon ve PKOM ile karakterize olan fenotip D ‘yi sınıflama kriterlerine dahil etmiştir. Fenotip D sıklıkla hiperandrojenik olmayan PKOS fenotipi olarak adlandırılmıştır. 2012 yılında, NIH tarafından düzenlenen “PKOS’da Kanıta Dayalı Metodoloji Konferansı” konsensus raporu, belirlenen spesifik PKOS fenotiplerinin belirtilmesi koşuluyla PKOS tanısında 2003 Rotterdam kriterlerinin kullanılması gerektiği tavsiye etmiştir (35).

Fenotip ırk ve etnik kökene göre değişebilir, perimenarş ve perimenopozal dönemde tanımlanması zordur ve fenotip özellikleri obezite ile şiddetlenir. Hiperandrojenizm varlığını gösteren kriterleri karşılayan hastalar, daha ciddi bir üreme ve metabolik bozukluk gösteren fenotip tanımlama eğilimindedir. Farklı fenotipler, metabolik ve diğer morbiditeler için farklı risk taşırlar. Bu yüzden PKOS tanısı alan hastanın fenotipi belirlenmelidir, takibi ve tedavisi yapılırken fenotip göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut yayınlar, klinikte tanı alan PKOS hastalarının yarısından fazlasının fenotip A olduğu, diğer üç fenotipin (yani, B, C ve D) ise hemen hemen eşit prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Bu veriler ışığında, klinik ortamda belirlenen PKOS hastalarının yaklaşık üçte ikisini PKOS klasik formu (fenotip A ve B) oluşturmaktadır (36).

Tüm tanı kriteri sistemlerinde PKOS kliniği ile benzer tabloya neden olabilecek non-klasik konjenital adrenal hiperplazi gibi nedenlerin dışlanması gerekliliği vurgulanmaktadır (33, 37).

PKOS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı tanımlama kriterleri kullanıldığında farklı prevalans oranları elde edilmiştir. NIH kriterleri kullanıldığında PKOS prevalansı %6 (%5-8) arasında iken, Rotterdam kriterleri ve AE-PCOS Society kriterleri kullanıldığında sırasıyla % 10(%5-13), %10(%7-13) daha yüksek prevalans oranları görülmüştür (1). Aynı tanısal kriterlerin kullanılmasına rağmen değişik çalışmalarda ortaya çıkan farklı prevalans oranları; çalışma gruplarında oligo-anovülasyon ve klinik / biyokimyasal hiperandrojenizm gibi sendrom bileşenlerinin

sıklıklarındaki coğrafi farklılıklardan, fenotipik tanımlamada zorluklardan ve örneklem kısıtlılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Türkiye’de PKOS prevalansının mevcut üç tanı kriter sistemine göre nasıl değiştiğinin araştırıldığı bir çalışmada, NIH kriterlerine göre prevalans %6.1, Rotterdam kriterlerine göre %19.9 ve AE-PCOS kriterlerine göre, %15.3 olarak bulunmuştur (38).

PKOS'lu kadınlar bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diabetes mellitus, hepatik steatoz ve metabolik sendrom; hipertansiyon, dislipidemi, vasküler tromboz, serebrovasküler olaylar, kardiyovasküler olaylar; subfertilite ve obstetrik komplikasyonlar; endometrial atipi veya karsinom, over malignitesi ve psikoseksüel bozukluklar gibi geniş yelpazadaki hastalıklar açısından normal popülasyona göre yüksek risk taşırlar. PKOS’da görülen hiperinsülinemik, hiperöstrojenik anovulasyon endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri için yüksek risklidir (39).

PKOS’da insülin direnci, hem normal kilolu hem de obez hastalarda görülmektedir. İnsülin direncinin en önemli nedenlerinden biri hiperandrojenizmdir. Androjenler, insülin direncini artırıcı etkilerini adipositlerden serbest yağ asitlerinin salgılanmasını artırarak, kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek göstermektedirler (40).

PKOS’un obezite ile de yakın ilişkisi bulunmaktadır. PKOS tanılı kadınlar sıklıkla obez olmakla birlikte, her PKOS tanılı bireyde obezite görülmemektedir. Vücut yağ oranı ve dağılımı PKOS kliniğinin oluşmasında ve sendromun şiddetinde önemli rol oynamaktadır. Bu konuda yapılan bir meta-analiz PKOS’lu kadınlarda obezite için 2.8, santral obezite için ise 1.7 kat artmış risk olduğu göstermiştir (41). PKOS’un temel bileşenleri olan hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyonun özellikle abdominal obezite ile belirgin ilişkisi bulunmaktadır (42).

Obezite ve vücut yağ dağılımı, PKOS'da hiperandrojenizmin gelişmesinde bağımsız rollere sahiptir. Obezite hiperinsülinemiye yol açar. İnsülin overden androjen

sekresyonunu uyarır, androjen metabolizmasını kontrol eder ve periferel dokulara taşınmasını sağlar. Bu durum obezitenin PKOS patogenezindeki etkisini açıklar. Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardır. PKOS'lu obez kadınlarda vücut yağ dağılımı, hiperandrojenizm ve ilgili klinik semptom ve belirtilerin derecesini artırır. Bu nedenle vücut yağ dağılımındaki değişiklikler ve/veya vücut kütle indeksi artışı; daha ciddi klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlik, infertilite, insülin direnci, glukoz intoleransı ve lipid profili bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur (43).

	1990 US NIH Kriterleri			
	2006 AE-PCOS Kriterleri			
	2003 Rotterdam Kriterleri			
	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm ve hirsutizm	Var	Var	Var	Yok
Ovulatuvar disfonksiyon	Var	Var	Yok	Var
Polikistik over morfolojisi	Var	Yok	Var	Var

NIH: National Institutes of Health, AE-PCOS: Androgen Excess and PCOS Society

Şekil 1. Konsensusların PKOS tanı kriterleri ve PKOS fenotipleri

2.2 Patogenez

2.2.1. Gonadotropik Düzensizlikler

Normal bir ovulasyonda olgunlaşmamış oositler özellikle follikül uyarıcı hormon (FSH) etkisi altında olgun oositlere dönüşür, ovulasyonun yanı sıra nihai matürasyon ise LH etkisi ile olur.

PKOS'ta görülen nöroendokrin anormallik, artan gonadotropin salgılatıcı hormonunun (GnRH) LH salınım frekans ve amplitüdünü FSH'dan daha fazla arttırmasına bağlı dolaşımdaki LH /FSH oranının artmasıdır. Artmış LH /FSH oranı normal kilolu PKOS hastalarında daha çok görülmektedir (44, 45).

Artan LH / FSH oranı ve overlerde FSH'ye karşı direnç, follikül gelişimini bozar ve progesteron tarafından GnRH pulsasyon frekansının inhibisyonunu azaltır, ovaryen folliküllerdeki teka hücrelerinde androjen üretimi artışıyla meydana gelen hiperandrojenizm PKOS fenotipinin oluşmasına neden olur (46).

2.2.2. Over Follikül Gelişimi Duraklaması

Normal ovulasyon, hipotalamus-hipofiz aksından salınan gonadotropinler ile gelişmekte olan follikülde üretilen faktörler arasındaki koordine iletişimin sonucu meydana gelir. PKOS, erken antral dönemde follikül gelişimin duraklamasına bağlı oligo-anovulasyonla karakterizedir (47).

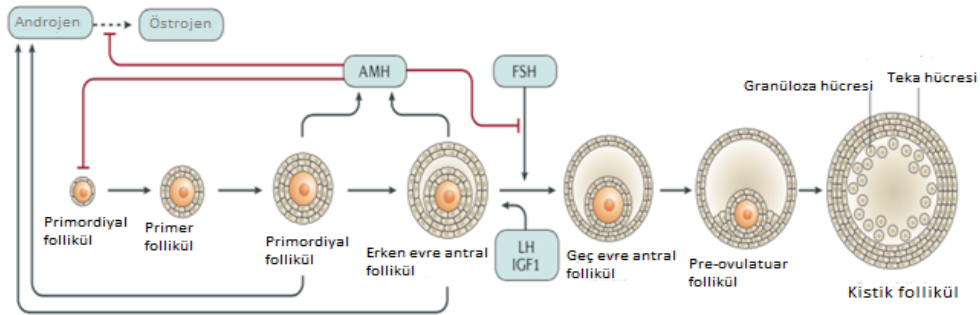
LH ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) hipersekresyonu, folliküler gelişimin duraklamasıyla sonuçlanan hiperandrojenizme yol açar. PKOS'da görülen yüksek anti müllerien hormon (AMH) düzeyleri, artan sayıda küçük antral follikülün granüloza hücrelerinden follikül başına düşen AMH üretiminin artmasıyla ortaya çıkar. Artan AMH, folliküllerde FSH duyarlılığını azaltarak folliküllerde FSH direncine neden olan önemli bir faktördür, primordial folliküllerin gelişmesini engeller. AMH, aromataz

enzim inhibisyonu yaparak androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek hiperandrojenizme de katkıda bulunur (3).

LH sekresyonunun aşırı uyarılması, teka hücrelerinden androjen hormon sekresyonu artışına neden olur. Artan androjen hormonlar, primordial follikül büyümesinin başlatılmasını teşvik ederek ve büyüyen küçük antral folliküllerin sayısını arttırarak folliküler olgunlaşmayı daha da bozar (3) (Şekil 2.1).

Teka hücrelerinin LH tarafından aşırı uyarılması, insülinin teka hücreleri üzerindeki gonadotropik etkisi ile daha da şiddetlenir. İnsülin bu etkisini hem insülin reseptörü üzerinden direkt etkiyle hem de IGF-1 reseptörü üzerinden indirekt etkiyle gerçekleştirir (48).

Follikül gelişimini düzenleyen transforming growth factor β ailesinin (örneğin AMH, inhibin, aktivin, kemik morfogenetik proteinler ve büyüme farklılaşma faktörleri) üyeleri, diğer büyüme faktörleri ve sitokinler gibi intraovarian faktörler, PKOS'da görülen anormal follikül gelişimi ve fonksiyonuna katkı sağlar (3) (Şekil 2.1).



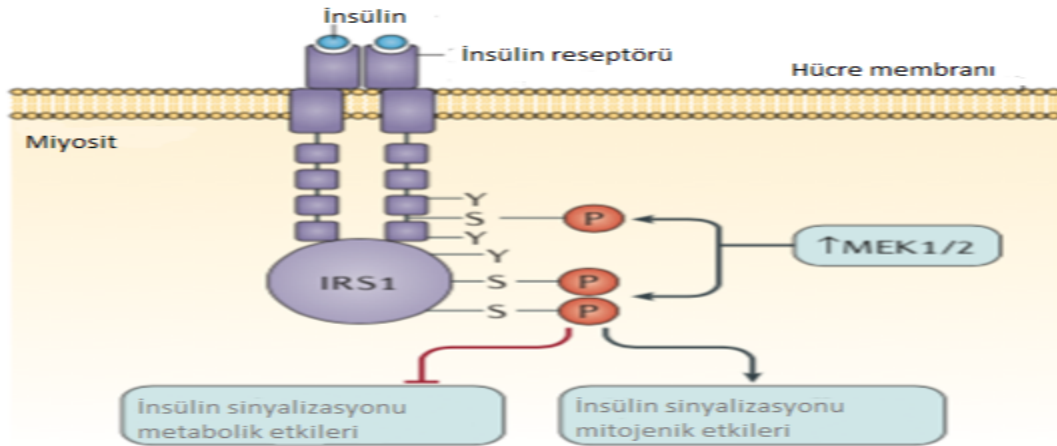
AMH: Anti Müllerien Hormon, FSH: Follikül Uyracı Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

Şekil 2.1. PKOS'da follikül maturasyon duraklaması (3)

2.2.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

PKOS'da insülin direncine neden olan moleküler mekanizmalar, obezite ve Tip 2 DM gibi diğer insüline direncine neden olan durumların insülin direnci mekanizmalarından farklıdır. PKOS ile ilişkili insülin direnci; metabolik, fakat mitojenik olmayan sinyal yollarını etkileyen seçici bir direnç mekanizmasına sahiptir (49). PKOS'daki insülin direnci, insülinin reseptöre bağlanması sonrası metabolik yolakta meydana gelen defekt nedeniyle oluşur. İnsülin reseptörü ve insülin reseptör substratının (IRS1) tanımlanmamış kinazlar tarafından serin hiperfosforilasyonu bu defekte katkıda bulunur (Şekil 3).

PKOS'lu kadınlarda, iskelet kas dokusunda ve in vitro miyotüplerde hücre dışı sinyal ile regüle olan kinaz (ERK) 1/2 aktivasyonu bazal değerleri ve insüline yanıt değerleri kontrol grubundaki kadınlara göre artmıştır. PKOS'da artmış olan (ERK) 1/2 aktivasyonu insülin reseptör substratının serin fosforilasyonu inhibe etmektedir. Bu durum, (ERK) 1/2 aktivasyonunun insülin sinyalizasyonunda normal geri besleme mekanizmasında rolü olabileceğini ve PKOS'da insülin direncine katkısı olabileceğini düşündürmektedir (50).



IRS1: İnsülin Reseptör Substrat 1, MEK: Mitogen-activated protein kinase, P: Fosfor.

Şekil 2.2. İnsülin direncinin PKOS'da kas dokudaki moleküler mekanizması (3)

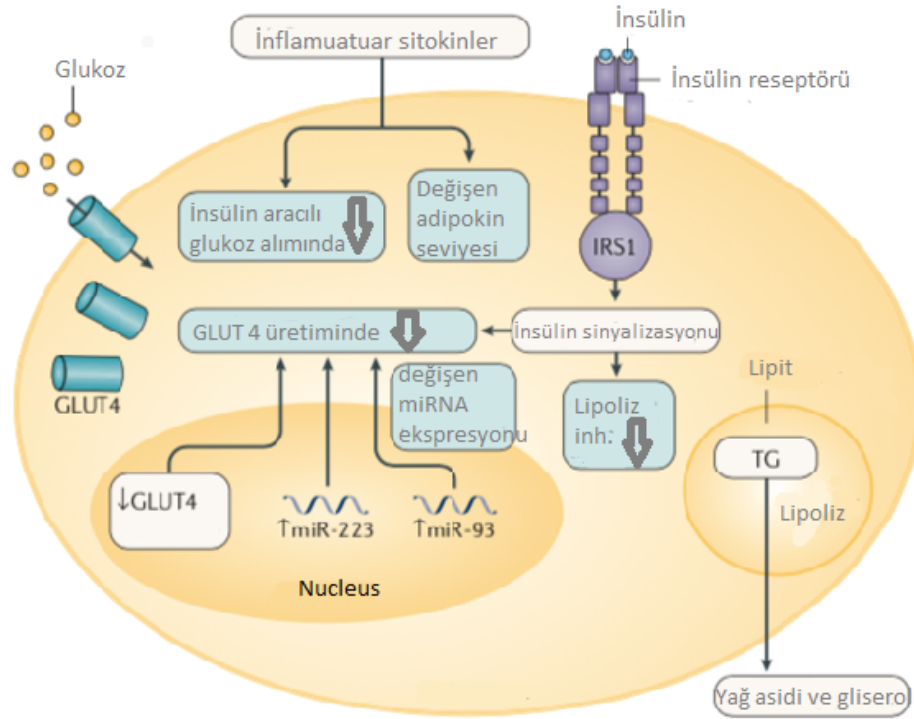
PKOS'da iskelet kasında, insülin reseptörünün ve insülin reseptör substrat1'in (IRS1) serin fosforilasyonu artmıştır. Bozulmuş insülin sinyalinizasyonu, *Mitogen-activated protein kinase* (MEK1 / 2)'nin yapısal aktivasyonuna, bu yapısal aktivasyon da insülin reseptörünün ve IRS1'in serin hiperfosforilasyonuna neden olur, insülin sinyalinizasyonunun metabolik etkilerini bozar (51).

2.2.4. Adipöz Doku Disfonksiyonu

PKOS'lu kadınların yaklaşık % 70'inde vücut kütlesi ile ilişkili beklenen insülin direncinin ötesinde, adipöz dokuda glukoz metabolizma disfonksiyonu da kapsayacak şekilde intrinsik insülin direnci vardır. PKOS'da adiposit fonksiyon bozukluğu insülin direnci ve subklinik inflamasyonla birlikte görülür. Periferik insülin direnci, adiposit disfonksiyonunun bir sonucu olabilir.

PKOS'da adiposit disfonksiyonu, insülin ile uyarılmış glukoz transportunda, glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) üretiminde, lipoliz inhibisyonunda azalma ve değiştirilmiş mikroRNA (miRNA) ekspresyonu ile sonuçlanır (Şekil 4). Adipöz dokuda, insülin ile uyarılmış glukoz alımını miRNA-93 ile düzenlendiğini gösteren yeni bir mekanizma, PKOS'lu kadınlarda ve PKOS tanısı olmayan insülin direnci olan kadınlarda artmış miRNA-93 ekspresyonunu ortaya koymuştur (Şekil 4). PKOS'lu kadınların ve PKOS tanısı olmayan insülin direnci olan kadınların adipöz dokusunda artmış ekspresyonu görülen miRNA-93'ün GLUT4'ü inhibe ettiği gösterilmiştir (52).

İskelet kası hücrelerinin aksine, insülin-insülin reseptör bağlanması ve insülin reseptör ekspresyonu dahil olmak üzere PKOS'da adipositler incelendiğinde klasik insülin sinyalizasyonunda herhangi bir defekt bulunmamıştır.



GLUT4: Glukoz Transporter Tip 4, TG: Trigliserid

Şekil 2.3. PKOS'da yağ doku insülin direnci moleküler mekanizması (3)

2.2.5. Hiperandrojenizm

Diğer nedenlerle açıklanamayan hiperandrojenizm, PKOS'un önemli bir özelliğidir ve tüm tanı konsensuslarında yer alır. PKOS'da görülen artmış ovaryen androjen üretimi, esas olarak steroidojenik enzimleri kodlayan birkaç genin artmış ekspresyonunu gösteren folliküler teka hücrelerinden artmış androjen sentezine bağlıdır. PKOS'lu kadınlardan izole edilen teka hücreleri, sağlıklı kontrollerden izole edilen teka hücrelerine göre insülin ve LH uyarısına androjen sekresyonuyla yanıt vermekte daha duyarlıdır (3).

PKOS'da hiperandrojenizmin primer olarak ovaryan teka hücresi kökenli olduğu düşünülür ancak adrenal bez zona retikularis androjen hormon sentezine özellikle DHEA üretimiyle % 25 vakada katkıda bulunur (48).

Hiperinsülinizm, ovaryan androjen sekresyonunu direkt uyarmanın yanı sıra karaciğerden seks-hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini azaltarak serbest testosteron düzeyini arttırarak da hiperandrojenizme katkıda bulunur (53).

Hiperandrojenizmin klinik sonuçları hirsütizm, akne ve alopesidir. Androjen hormonlar, özellikle testosteron androjen reseptörü üzerinden saç follikülünde bulunan ornitin dekarboksilaz sentezini uyarır, bu da poliamin üretimiyle sonuçlanır. Poliaminler, saç follikülünde saç büyümesi dahil olmak üzere, hücresel proliferasyon için vazgeçilmez olan çok fonksiyonlu katyonik aminlerdir, erkek tipi kıllanma artışıyla hirsütizm meydana gelir (3).

2.3. Genetik Faktörler

Ailesel kümeleme ve ikiz çalışmalarının sonuçları, PKOS için altta yatan genetik temeli güçlü bir şekilde desteklemektedir. Örneğin, bireyin PKOS tanısı olan anne veya kızkardeşinin olması halinde PKOS gelişme riski %30-50'dir (54, 55).

Genom ilişki çalışmaları (GWAS); DENND1A, LHCGR, FSHR, ZNF217, YAP1, INSR, RAB5B ve C9orf3 dahil olmak üzere birçok PKOS aday lokusunu tanımlamıştır (56). Bugüne kadar, çok sayıda genetik çalışma, PKOS ile ilgili neredeyse 100 duyarlı gen bölgesi tanımlamıştır. Ancak bu aday genleri tanımlamak ve saptamak, PKOS'un genetik temelini araştırmak için makul olsa da, böyle bir kompleks poligenetik hastalığın tanı ve tedavisi için etkili ve tutarlı bir yöntem değildir (57).

2.4. PKOS'da Klinik Bulgular

2.4.1. Dermatolojik Bulgular

Hirsütizm, akne ve androjenik alopesi hiperandrojenizm klinik pratikte kullanılan semptom ve bulgularıdır. Hirsütizm, görsel skorlama sistemi olan modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skoruyla değerlendirilir (58, 59) ve (mFG) ≥ 6 olması halinde hirsütizm

varlığı tanımlanır. Ancak klinik hirsütizm olmaması, biyokimyasal androjen fazlalığını dışlamaz. Örneğin, 228 hastanın dahil edildiği bir çalışmada mFG skoru ≤ 5 olan bireylerin % 50'den fazlasında androjen fazlalığı saptanmıştır (60).

2.4.2. Metabolik Disfonksiyon

PKOS tanılı birçok kadında VKİ'den bağımsız bazal ve glukoz ile uyarılmış hiperinsülinemi vardır. Güncel literatür verisi, PKOS tanılı premenopozal kadınlarda; metabolik sendrom, gestasyonel diabetes mellitus, IGT ve Tip 2 DM insidansının, yaş ve VKİ eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında artmış olduğunu göstermektedir. (61)

PKOS'lu kadınların tanı anındaki glisemik durumları takipte değişiklik gösterebilir. PKOS tanısı alındığında veya hastalık seyrinde normoglisemik olan hastalarda IGT sonrasında Tip 2 DM veya direkt Tip 2 DM gelişebilir. Her yıl, normoglisemik PKOS'lu kadınların % 16'sının IGT 'na ve %2'sinin IGT'dan Tip 2 DM'a ilerlediği bildirilmiştir. Bu nedenle PKOS 'u olan özellikle yüksek VKİ'ye sahip olan kadınların belirli aralıklarla glisemik durumlarının değerlendirilmesi önerilir. (62, 63).

2.4.3. Duygudurum Bozuklukları ve Psikoseksüel Disfonksiyon

PKOS'lu kadınlarda depresif belirtiler ve anksiyete belirtileri artmıştır. Obezite, insülin direnci ve artmış androjenlere bağlı klinik bulgular depresif duygudurumuna kısmen katkıda bulunabilir. Kompleks ve kronik bir hastalık olan PKOS'a geç tanı konulması, kötü bir tanı süreci deneyimi de bireyin ruh halini etkilemektedir. Ancak, PKOS'da görülen duygudurum bozuklukları ve psikoseksüel disfonksiyon etiyolojisi hala belirsizdir.

Tanı anında PKOS'lu kadınlarda anksiyete ve depresyon taraması yapılması önerilmektedir. Ancak anksiyete ve depresyon saptanması halinde uygulanması gereken en etkili davranışsal, farmakolojik veya fizyolojik tedavi seçenekleri hakkında yeterli veri yoktur (3, 64).

2.5. PKOS'ta Ayırıcı Tanı

Mevcut tüm tanı kriterleri, ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile ilgili, taklit edici hastalık ve durumların dışlanmasını önermektedir.

Hiperprolaktinemi ve tiroid disfonksiyonu ovulatuvar disfonksiyona neden olabilir, her iki durumun da dışlanması gerekir. Non-klasik adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, lipodistrofinin eşlik ettiği veya etmediği nadir insülin direnci sendromları, anabolik veya androjenik ilaç kullanımı ve idiopatik hirsütizm gibi androjen fazlalığı semptom ve bulguları görülen tüm durumlar dışlanmalıdır.

2.6. PKOS Tedavisi

PKOS, anovulasyon ve infertiliteinin sık nedenlerinden biridir ve metabolik sendrom ile endometrial kanser için bir risk faktörüdür. Günümüzde PKOS için önerilen tedavi hastanın fenotipine, şikayetlerine ve hastaya özgü hedeflere göre planlanmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların başvuru şikayetleri genellikle hirsütizm, oligo-amenore ve infertilite problemleri olmaktadır. Kullanılan tedavi protokolleri hirsütizm başta olmak üzere hiperandrojenizmin klinik bulgularını azaltmaya, adetleri düzenlemeye ve gebelik isteyen kadınlarda gebe kalmayı sağlamaya yöneliktir (39).

2.6.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı

PKOS tedavisi her bireye özgü planlamalı ve yönetilmelidir, genellikle multidisipliner yaklaşım gerektirir. Küçük yaşam tarzı değişiklikleri bile metabolik disfonksiyon, ovulasyon, doğurganlık ve depresif ruh halini iyileştirebileceği için yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin ilk basamağını oluşturmalıdır (39).

2.6.2 Medikal Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri ile metabolik ve reproduktif disfonksiyonu iyileşmeyen PKOS'lu bireylerde farmakolojik tedavi yöntemleri tedaviye eklenir.

Metformin, Tip 2 DM tedavisinde kullanılan hepatik glukoneogenezi baskılayan ve periferik insülin direncini azaltan biguanid türevidir. PKOS'da yaşam tarzı değişiklikleriyle düzelmeyen IGT ve Tip 2 DM önlenmesinde kullanılabilir. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analiz, yaşam tarzı değişiklikleri ile metformin tedavisi birlikteliğinin sadece yaşam tarzı değişikliğine göre VKİ'de daha fazla azalma, ovulatuvar disfonksiyonda belirgin iyileşmeyle sonuçlandığını göstermiştir (65).

Kombine oral kontraseptifler (OKS), gonadotropin sekresyonu baskılayarak ovaryan androjen sekresyonu inhibe ederler. Gebelik planlamayan ve hormonal kontrasepsiyonun kontraendike olmadığı oligo-anovulasyon, hirsütizm ve akne şikayeti olan hastalarda tedaviye kombine OKS ajanlarla başlanır. Kombine OKS ajanlar içerdikleri östrojen ve progestin sayesinde gonadotropin sekresyonunu, ovaryan androjen üretimini baskılar; menstürel siklusu düzenler ve endometriumu korur (66). Ayrıca kombine OKS'lerin içerdiği östrojen, karaciğerde SHBG üretimini artırır, bu durumda dolaşımdaki androjen ve östrojenlerin serbest fraksiyonları azalır. Kombine OKS'lerdeki progestinler, androjen biyosentezini doğrudan inhibe edebilir ve androjenin reseptörüne bağlanmasını engelleyebilir (67).

Kombine OKS kullanımı endometriyal hiperplazi ve endometrial kanser riskini önemli ölçüde azaltırken, aynı zamanda antiandrojen tedavinin kullanıldığı durumlarda etkili kontrasepsiyon sağlar (3, 66).

Oral kontraseptifleri tolere edemeyen hastalarda, transdermal kombine kontraseptifler veya sadece progestin içeren kontraseptif ajanlar kullanılabilir.

En yaygın olarak kullanılan kombine OKS ajanlar, etinil estradiol ve progestin içerirler. Ancak, PKOS tedavisinde kullanılan kombine OKS içeriklerinin herhangi birinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir (67).

Kombine OKS'lerden daha az sıklıkla tercih edilen, ovaryan steroidogenezi baskılayan diğer medikal tedavi seçenekleri progestin ile sürekli tedavi veya uzun etkili bir GnRH

analogudur. İnsülin duyarlılaştırıcı ajanlar olan metformin ve tiazolidinedionların klinik hiperandrojenizm üzerinde anlamlı bir etkileri bulunmamaktadır (39, 65).

Bazı hastalarda endometriumu koruyacak ve endometriyal hiperplazi riskini en aza indirecek ancak androjen üretimini baskılayan siklik progestojen verilmesi tercih edilebilir.

PKOS'da, inositol izomerleri ile tedavinin menstural siklus düzenini, ovülasyonu ve metabolik disfonksiyonu önemli derecede iyileştirdiği 2018 yılında yayınlanan bir meta-analizde gösterilmiştir (68).

Belirgin hirsütizm tablosuyla başvuran hastalarda tedaviye spirinolakton, flutamid, siproteron asetat gibi androjen reseptör blokörleri veya 5alfa-redüktaz inhibitörü finasterid gibi antiandrojen ajanların eklenmesi önerilir (69). Antiandrojenlerin teratojenik potansiyelleri nedeniyle güvenli kontrasepsiyon ile birlikte reçete edilmesi gerekir. OKS ile antiandrojenlerin kombinasyon tedavisi tek başına OKS ile istenen sonucu elde edilemediğinde veya daha ciddi hirsütizm vakalarında başlangıç tedavisi olarak düşünülmelidir. Hirsütizmde iyileşme genellikle 6 aydan sonra görülür (39, 70).

Anti-androjen ilaçlar ile eflornitin hidroklorür topikal çözeltisi (follikül ornitin dekarboksilaz inhibitörü) kombinasyonu ise istenmeyen yüz kıllarının tedavisinde kullanılabilir (39).

Androjen salgılasının baskılanması ve periferik androjen reseptör inhibisyonun sağlanması, hirsütizm, akne ve androjenik alopesi de dahil olmak üzere hiperandrojenizmin dermatolojik semptomlarının ilerlemesini durduracaktır. Ancak, hiperandrojenizm bulguları kliniğe bir kere yansıdıktan sonra semptom ve bulguların iyileşmesinde hormonal tedavinin başarı şansı azalacaktır (3). Bu yüzden, hirsütizm için hormonal tedavi, kozmetik tedavilerin (traş, epilasyon, lazer epilasyon ve elektroloji) kullanımı ile birleştirilmelidir (39).

Medikal tedaviye ek olarak, over cerrahisi de over steroidogenezi azaltabilir. Örneğin ovaryen wedge rezeksiyon (overin bir kısmının cerrahi olarak çıkarılması), antral folliküllerin sayısını azaltır, androjen sekresyonunu baskılar ve PKOS'lu birçok hastada düzenli ovulasyon döngüsünün oluşmasını sağlar. Yakın zamanda uygulanmaya başlanan laparoskopik ovaryan drilling (LOD) adı verilen, PKOS'lu hastalarda laparoskopik olarak over yüzeyinde 10-15 küçük deliğin yakıldığı bir operasyon uygulanmaktadır. Bu operasyon, wedge rezeksiyona göre pelvik yapışıklıklar ve erken ovaryen yetmezlik gibi komplikasyonlar için düşük risklidir ancak androjen üretimini belirgin azaltmaz (3).

PKOS'lu kadınlarda fertilité tedavisinin amacı, PKOS'lu kadınların gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus gibi komorbiditelere ve pre-eklampsi, preterm eylem gibi komplikasyonlara yatkınlığı göz önüne alındığında, monofoliküler ovulasyonu düzeltmek ve tek gebelik sağlamaktır (3).

İnfertilite tedavisine, tedavi seçeneklerinin başarısı anlatılarak, sigara alkol gibi zararlı alışkanlıkların bırakılması önerilerek, hasta komorbiditeler açısından tarandıktan sonra fazla kilolu-obezi hastaların kilo vermesi sağlanarak başlanmalıdır (3).

PKOS birinci basamak infertilite tedavisi, bozulmuş östrojen geri bildirim mekanizmalarını engelleyen östrojen reseptör modülatörü grubunda yer alan klomifen sitrat ile adipoz dokuda östrojen üretimine etkili aromataz inhibitörü grubundan letrozolün kullanımıyla ovülasyonun düzeltilmesine yöneliktir (3).

İkinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılan gonadotropin tedavisi, LH ve FSH kombinasyonu veya sadece FSH'dan oluşan ajanların kullanımıyla uygulanır. Gonadotropinler ile hamilelik oranları, birinci basamak oral tedaviden daha yüksektir, ancak daha yüksek potansiyel riskler ve daha fazla maliyet nedeniyle birinci seçenek olarak tercih edilmez (3).

PKOS'da infertilite tedavisinde over cerrahisi ovulasyonu indüksiyonunda kullanılabilir. Bilateral ovaryan wedge rezeksiyonu, klomifen sitrata dirençli hastalarda ovulasyonu indüklemek için görece etkili olduğundan uygulanabilir, ancak LOD, özellikle postoperatif komplikasyonların daha düşük olmasından dolayı tercih edilen cerrahi yöntem olmuştur. LOD genellikle yüksek LH seyiveleri olan, klomifen sitrat direnci görülen, gonadotropin ovulasyon indüksiyonuna devam edemeyen veya diğer endikasyonlar için laparoskopi ihtiyacı olan hastalarda önerilmektedir (3).

PKOS'lu kadınlar için üçüncü basamak infertilite tedavi seçeneği in vitro fertilizasyondur (IVF). PKOS'lu kadınlarda IVF, diğer endikasyonlarla IVF yapılan kadınlarla benzer veya daha iyi gebelik oranına sahiptir. Ancak, çoğul gebelik riski multipl folliküler gelişim nedeniyle PKOS'da yüksektir. Bu nedenle infertilite tedavisinde gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu ve IVF-embriyo transferi yapılan PKOS'lu kadınlarda çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu riski daha fazladır (39).

2.7. PKOS ve İskelet Kası

Glukoz metabolizmasındaki bozukluklardan major etkilenen doku iskelet kasıdır ve iskelet kasında insülinin metabolik sinyalizasyonundaki bozukluk sistemik insülin direncine katkı sağlar. Androjenlerin iskelet kas kütlelerini ve kuvvetini arttırdığı bilinmektedir (17). PKOS, hiperandrojenizm ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla seyreden iskelet kasının metabolik ve mekanik özelliklerini etkileyen kompleks bir sendromdur.

Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin etkisi altında olan PKOS'lu kadınlarda, sendromun iskelet kası üzerindeki kompleks etkileri göz önüne alındığında, iskelet kas kuvvetinin güvenilir bir yöntemle doğru şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

PKOS tanılı kadınların, hiperandrojenizm tablosuna bağlı kas kuvveti, kas kalitesindeki (kas mekanik fonksiyonu ve performansı) olası değişimlerin kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak incelendiği literatürdeki 4 çalışmanın çelişkili bulguları mevcuttur.

2008 yılında Soyupek ve ark. (20), PKOS'lu 37 kadın ve yaş-VKİ ile eşleştirilmiş 35 sağlıklı kontrolün dahil edildiği, dominant el sıkma ve ince kavrama kuvvetinin el dinamometresi ve ince kavrama metresi ile karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlamıştır. Çalışmanın sonuçlarında; PKOS grubunda, total testosteron düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur, ancak kuvvet parametreleri her iki grupta benzer bulunmuştur. Kuvvet parametreleri ve hormon düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

2009 yılında Thomson ve ark. (21) tarafından; PKOS tanılı 10 kadın ile yaş, VKİ ve günlük aktivite alışkanlıklarına göre eşleştirilmiş 16 sağlıklı kontrolün dahil edildiği, tüm katılımcıların fazla kilolu-obez (VKİ: 27-45 kg/m²) olduğu maksimal aerobik kapasite, izometrik ve izokinetik kas kuvvetinin karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlamıştır. Maksimal aerobik kapasite (VO_{2max}) koşu bandı testi sırasında maksimal oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi ile ölçülmüştür. İzometrik kas kuvveti, diz 90° fleksiyonda iken 3 maksimal tekrar sırasında ulaşılan PTQ değeri ile ölçülmüştür. İzokinetik diz ekstansör kuvveti ise 120°/ sn açılma hızında 5 maksimal tekrar sırasında elde edilen PTQ ile ölçülmüştür. PKOS grubundaki bireylerin total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ancak FAİ her iki grupta benzer bulunmuştur. Kardiyovasküler risk faktörleri olarak belirtilen bel çevresi, insülin, glukoz, HOMA-IR, lipid ve CRP düzeyleri her iki grupta benzer bulunmuştur. PKOS grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; VO_{2max}, izometrik ve izokinetik PTQ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kuvvet parametreleri ve hormonal değişkenler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, PKOS'lu kadınların, benzer insülin direnci ve kardiyovasküler risk profillerine sahip yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında, benzer aerobik kapasite ve kas kuvvetine sahip oldukları belirtilmiştir.

2012 yılında Kogure ve ark. (18); 18-27 yaş aralığında, VKİ 18-39.9 kg/m² arasında olan PKOS tanılı 27 hasta ile 28 bireyden oluşan kontrol grubunun kas kuvvetini karşılaştırmıştır. Çalışmada, maksimum dinamik kas kuvveti maksimum tek tekrar (1-RM) testi ile ölçülmüş, ek olarak el sıkma testi ile izometrik kas kuvveti ölçülmüştür. PKOS grubunda total testosteron, FAİ ve insülin düzeyleri yüksek bulunmuş. Vücut kompozisyonu DEXA ile değerlendirildiğinde fark bulunmamıştır. PKOS grubunda, 1-RM testi ile ölçülen gövde kas kuvveti ve izometrik el sıkma kuvveti kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İnsülin direnci ile kuvvet arasında ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak, PKOS'lu kadınların vücut kompozisyonlarından bağımsız daha kuvvetli olduğu ve bu durumun yüksek androjen düzeyleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

2015 yılında Kogure ve ark. (19) yayınladığı çalışmada, Rotterdam tanı kriterlerine göre fenotip A veya C olan 40 PKOS'lu kadın ile yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 40 bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu bireylerinin %32'sinde biyokimyasal hiperandrojenizm saptanmış ancak bu sonucun kas kuvvetine anlamlı etki etmeyeceği düşünülerek bireylerin verileri çalışmada kullanılmıştır (Testosteron (87.0 (30.0-172.0) vs 76.0 (25.0-145.0) ng/dL), androstenedion (101.0 (44.0-212.0) vs 80.0 (36.0-134.0) ng/dL), FAİ (7.8 (1.2-28.3) vs 3.8 (0.8-10.4)), (tüm sonuçlar için p< 0.01). PKOS ve kontrol grubunun metabolik parametreleri karşılaştırıldığında, açlık glukoz değerleri benzer bulunmuş; ancak açlık insülin seviyeleri, HOMA, testosteron, androstenedion ve FAİ sonuçları PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PKOS ve kontrol grubu vücut kompozisyonu, yağ ve yağsız vücut kütlesi bileşenleri açısından benzer bulunmuştur.

Maksimum dinamik kas kuvveti, 1-RM testi ile ölçülmüştür; dominant bacak ekstansiyonu ile alt ekstremite kuvveti; yatar pozisyonda halter kaldırma ile gövde kas kuvveti; biceps kasma kuvveti ile üst ekstremite kas kuvveti ölçülmüştür. Ayrıca dominant elin izometrik el sıkma kuvveti manuel Sammons Preston bulb dinamometresi ile ölçülmüştür.

PKOS grubunda 1-RM testi ile yalnızca gövde kas kuvveti ve dominant el sıkma kuvveti anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 1-RM testi ile ölçülen kuvvet parametreleri vücut ağırlığına normalize edildiğinde her iki grup arasında fark saptanmamış; bölgesel kas kütesine normalize edildiğinde, PKOS grubunda artmış alt ekstremite kas kuvveti olduğu; VKİ ve androstenedion ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, VKİ'nin yapılan tüm dinamik kas kuvveti testlerinde de kas kuvvetiyle ilişkili tek parametre olduğu belirtilmiştir.

2.7.1. Kas Kuvvet Ölçümü -İzokinetik Dinamometre

Yeterli kuadriceps ve hamstring kas kuvveti; gün içinden ayakta durma eyleminden yürüyüş, koşma, zıplama ve atletik performansa kadar fiziksel performansın her halinde gerekli ve etkilidir. Bu iki kas grubu antagonisttir, kuadriceps kontraksiyonu diz ekstansiyonuyla sonuçlanırken, hamstring kontraksiyonu diz fleksiyonunu sağlar. Hem ağırlık taşıyan (yürüme, koşma) hem de ağırlık destekli aktivitelerde (bisiklet) ve bu nedenle genel fonksiyonel kapasitede rollerini düşünürsek diz fleksiyonunun ve ekstansiyonun kuvvet ve gücünün değerlendirilmesi önemlidir.

İzokinetik dinamometre, kuadriceps ve hamstring kas kuvveti değerlendirilmesinde yıllardır geçerli ve güvenli yöntem olmuştur (71-73). Bu nedenle güncel metanalizlerde önerilen kas kuvvet analiz yöntemi olmaktadır (74, 75).

İzokinetik egzersiz ve testin arkasındaki temel prensip kişinin uyguladığı çabaya karşı direnci sağlamak için önceden ayarlanmış sabit bir hızla hareket etmesidir. Bu, öznenin karşılaştığı direncin, öznenin çabasına eşit olduğunu gösterir ki sabit hızda hareket bu koşulda yapılabilir. Ayarlanan kaldıraç kolu hızı, hastanın hareket açıklığında, ortaya koyduğu tork'un dinamometre tarafından ölçülmesini sağlar (Şekil 2.7).

İzokinetik dinamometre, belirli açısal hızlarda eksantrik ve konsantrik kas kuvvetini ölçmek için kullanılır. Fizibilite ve güvenlik nedeniyle konsantrik eforlar eksantrik eforlara tercih edilir. İzokinetik dinamometreden elde edilen kuvvetin en yaygın kullanılan ölçümü, test sırasında birey tarafından uygulanan patlayıcı kas kuvvetinin en

tepe noktasını gösteren tepe tork (PTQ)'tur. Vücut ağırlığı ve kas kuvveti arasındaki anlamlı ilişki göz önüne alındığında PTQ genellikle vücut ağırlığına normalize edilir.

İzokinetik PTQ, sıklıkla konsantrik kasılmalar kullanılarak değerlendirilir. Kuadriceps ve hamstring kasları birbiriyle antagonist çalışan kas grupları olduğu için, her iki kasın eşzamanlı konsantrik kasılması meydana gelmez. Bu nedenle belirlene açısal hızda diz ekstansiyon ve fleksiyon konsenterik kuvveti izokinetik dinamometre ile ölçülür.

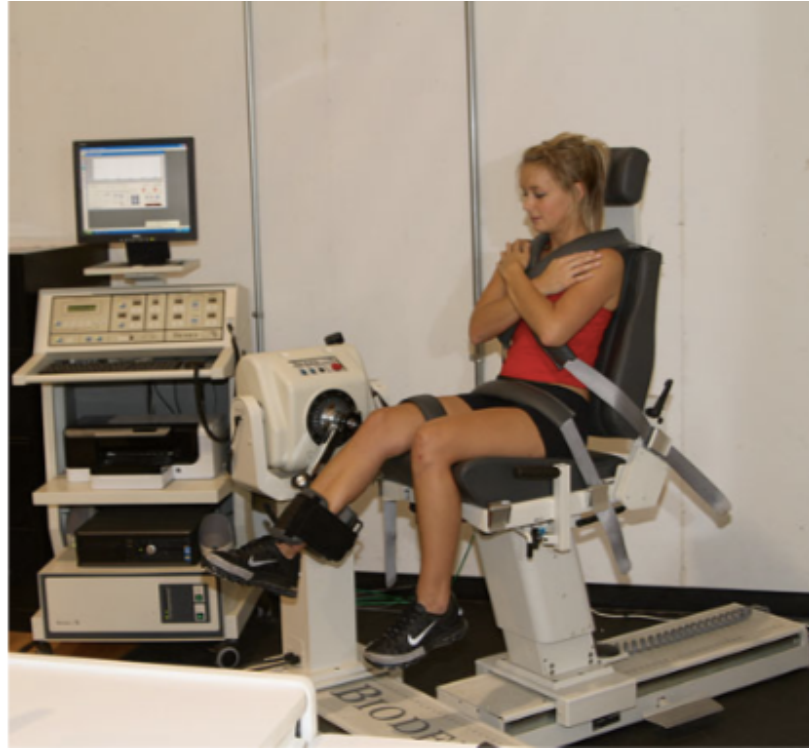
İzokinetik dinamometreden elde edilen kuvvetin bir sonraki yaygın kullanılan ölçümü ise ortalama güçtür. Kas kuvveti ve kas gücü birbiriyle ilişkilidir, ancak tüm dinamik kas kasılmalarında bağımsız olarak ölçülen ayrı fiziksel büyüklüklerdir. Gücün fiziksel tanımını yapacak olursak; birim zamandaki üretilen enerjiye veya iş yapma hızına eşdeğerdir. Ortalama güç, belirlenen açısal hızda yapılan hareket sırasında elde edilen eğri altında kalan zaman ortalaması ile entegre alan tarafından belirlenir. Güç üretildiği hıza bakılmaksızın uygulanan kuvvetle ilişkili herhangi bir dinamik harekette ölçülebilir.

Maksimum kas gücü çıkışına spesifik hız, kişinin performansının ölçüldüğü hem antrenman hem de test uygulamalarında değerli bir parametredir. Fizyolojik veya fonksiyonel nedenlerden ötürü, kuvvet ve güç çıkışı farklı kasılma hızlarında test etmek istenebilir, ancak kas performans ölçümleri, hareket hızı temelinde "kuvvet" değerlerine ve "güç" değerlerine ayrılamaz (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran PKOS tanısı almış kadınlar ile yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kadınlar çalışma örneklemini teşkil etmektedir. Çalışmaya 18 yaşından büyük, premenopozal dönemde olan, araştırmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermiş bireyler dahil edilmiştir. Haftada en az 1 gün olmak üzere düzenli aktif egzersiz yapan, son 6 ay içinde hormonal içerikli kontraseptif yöntemler kullanan, aktif sigara içen, herhangi bir sebeple son 6 ayda vücut ağırlığında % 10'dan fazla değişim meydana gelmiş, IGT ve/veya Tip 2 DM tanısı olan veya araştırmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermeyen bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.



Şekil 3.1. İzometrik dinamometre kurulumu ve uygulama anı(77)

3.2. Çalışma Grupları

Toplam 44 PKOS tanılı hasta ile yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş 32 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edilmiş ve dört grupta analiz edilmişlerdir.

PKOS tanısı ESHRE /ASRM 2003 Rotterdam kriterleri ile belirlenmiştir. Bu kriterlere göre, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm ile oligo-anovulasyon ve ultrasonografide PKOM olan kadınlar PKOS olarak kabul edilmiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm, total testosteron düzeyinde yükseklik (testosteron ≥ 60 ng/dl) ve/veya FAİ değerinin yüksek olması (FAİ ≥ 4.5) olarak belirtilmiştir. Klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak hirsütizm değerlendirilmiş ve (mFG) skorunun ≥ 6 olması halinde hastada klinik hiperandrojenizm var olarak kabul edilmiştir (59) (Şekil 3.2). Oligo-anovulasyon, menstrüel siklusun 35 günden uzun ya da 23 günden kısa olması olarak tanımlanmıştır. Transabdominal ultrasonografi ile incelemede PKOM, en azından bir overde artmış over hacmi saptanması (≥ 10 cm³) ve/veya her biri 2-9 mm çapında olan ≥ 12 follikül varlığı olarak tanımlanmıştır (33, 39).

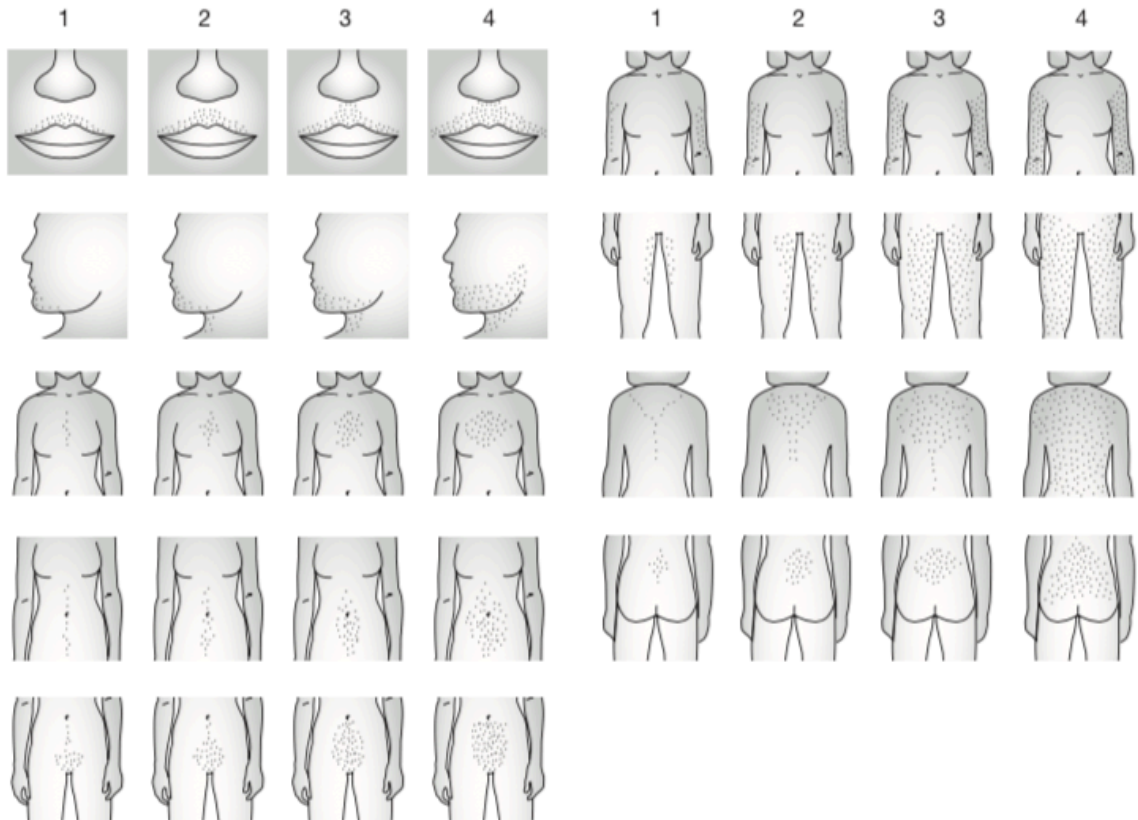
Sağlıklı kontrol grubu menstrüel siklusları düzenli, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgusu ya da USG'de PKOM olmayan kadınlardan oluşmuştur.

Çalışmaya katılan tüm bireyler, IGT, Tip 2 DM, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon testi bozukluğu, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümör açısından değerlendirilmiş; hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon testi bozukluğu, IGT ve Tip 2 DM olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Çalışma kapsamında non-klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı konulan bir hasta dışlanmıştır. Ayrıca, psikiyatrik hastalığı olan, sigara kullanım öyküsü olan, düzenli spor yapan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

PKOS tanılı çalışmaya dahil olan hastalar, 1990 yılında yayımlanan NIH PKOS kriterlerinden itibaren belirtilen ve günümüzde mevcut olan her üç kriter sisteminde de ortak olarak belirtilen ve 'tam fenotip' olarak da adlandırılan PKOS fenotip A (hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve PKOM) kategorisindeki hastalardır (78).

Çalışma alt grup analizleri için VKİ değerleri 25 kg/m²-35 kg/m² aralığında olan bireyler fazla kilolu-obez grup ve VKİ değerleri 18-24.9 kg/m² aralığında olan bireyler normal kilolu grup olarak tanımlanmıştır.

Tüm katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve katılmayı kabul eden katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.



Şekil 3.2. Hirsütizm değerlendirme için modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama

Sistemi. Dokuz vücut bölgesi değerlendirilir, her bir bölge (0-4) aralığında puanlanır ve toplam skora eklenir. Toplam skor ≥ 6 olması hirsütizmi tanımlar (59).

3.3. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, aydınlatılmış onam alınmış sağlıklı kontrollerin ve PKOS tanısı alan hastaların klinik ve biyokimyasal değerlendirilmesi, bu değerlendirmeyi takiben DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) ile tüm vücut yağ analizi ve izokinetik dinamometre ile kas kuvveti ölçümü, katılımcıların çalışmaya dahil edilmelerine karar verildikten sonra menstrüel siklusun folliküler evresinde (3.-5. günler arası) Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılmıştır. Anovulatuvar bireylerde, medroksiprogesteron asetat ile çekilme kanaması indüksiyonu ardından çalışma testleri gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların klinik değerlendirmesi kapsamında boy, ağırlık, bel ve kalça çevresi ölçümleri, fizik muayene ve mFG skorlama yöntemiyle hirsütizm değerlendirilmesi yapılmıştır. Bel çevresi, ayakta durur pozisyonda umblikus çevresi ölçümü olarak ve kalça çevresi ise spina iliaca anterior superior seviyesinden geçmek üzere ölçülerek belirlenmiştir. VKİ (vücut ağırlığı [kg])/boy [metre]²) şeklinde belirtildiği gibi ve bel-kalça oranı ise (bel [cm]/kalça [cm]) şeklinde hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların biyokimyasal olarak değerlendirilmesi, menstrüel siklusun folliküler evresinde (3.-5.günler arası) belirlenen günde 8 saat açlık sonrası sabah saat 8.00'da açlık plazma glukozu, açlık insülin, tiroidstimulan hormon (TSH) tam kan sayımı, albumin, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), kreatinin, total testosteron, SHBG, estradiol, FSH, LH, dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), androstenedion, 17-hidroksi progesteron, prolaktin, total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) çalışılması için serum örnekleri alınması ile başlamıştır. Standart 75-gram oral glukoz tolerans testi bu serum örnekleri alındıktan sonra yapılmıştır.

Serbest androjen indeksi (FAİ= [Testosteron (mmol/L)/ SHBG (nmol/L)] x 100),
bT(Vermulen=[Testosteron-N-SHBG+√((N+SHBG-Testosteron)²+)

$4N \times \text{Testosteron}) / 2N]$, $N=0.5127 \times \text{albumin} + 1$), Homeostasis Model Assessment Index-Insulin Resistance (HOMA-IR = [açlık insülini (uU/mL) x açlık plazma glukozu (mg/dL)] / 405) ve total kolesterol değeri total kolesterol = [LDL + HDL + (TG/5)] formülü ile hesaplanmıştır.

Klinik ve biyokimyasal değerlendirmeyi takiben DEXA ile tüm vücut yağ analizi ve izokinetik dinamometre ile kas kuvveti ölçümü yapılmıştır. Toplam vücut kütlesi, toplam yağ yüzdesi, toplam yağ kütlesi, gövde kütlesi, gövde yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, bacak kütlesi, bacak yağ yüzdesi, bacak yağ kütlesi ve kemik mineral dansitesi ölçümleri tüm vücut DEXA ile yapılmıştır. Ölçüm sonuçları, kilogram ve yüzde şeklinde verilmiştir. Yağsız vücut kütlesi, toplam vücut kütesinden toplam yağ kütlesi çıkarılarak hesaplanmıştır.

3.3.1. Biyokimyasal Tetkikler

Serum total testosteron, DHEAS ve prolaktin düzeyleri kemiluminesant mikropartikül immunoanaliz (CMIA) metodu ile (Abbott Diagnostics, GmbH, Co, KG, Germany) ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total varyasyon katsayıları (CV) değerleri sırasıyla %3.7 ve %4.73; %1.3 ve %2.6; %2.9 ve %4.1 olarak bildirilmiştir. Serum SHBG ve TSH iki adımlı immunoenzimatik sandwich yöntemi ile ölçülmüştür (Beckman Coulter, Inc, USA). TSH için ölçüm içi ve total varyasyon katsayıları %3,1 ve %4,9 iken SHBG için ölçüm içi ve total varyasyon katsayıları sırasıyla %4.03 ve 6.31'dir. Plazma insülin düzeyi, tek basamaklı immunoenzimatik yöntemle (Beckman Coulter, Inc, USA) ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total varyasyon katsayıları %4.52 ve %5.6'dır. Plazma glukozu heksokinaz metodu ile AU 5600'de (Beckman Coulter, Inc, USA) ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total varyasyon katsayıları %1.97 ve %2.24'tür. Serum TG düzeyleri bileşik enzimatik reaksiyon ile ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total varyasyon katsayıları değerleri %1.06 ve %1,76'dır. Serum HDL ve LDL kolesterol düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodla ölçülmüştür, ölçüm içi ve total varyasyon katsayıları sırasıyla %0,6 ve %1,7 ve %1.3ve %2,3'tür.

3.3.2. Dinamik Kas Kuvvetinin İzokinetik Dinamometre İle Değerlendirilmesi

Katılımcıların izokinetik dinamometre ile kas kuvvet ölçümü Hacettepe Üniversitesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı'nda her katılımcıya aynı spor hekimi tarafından, kalibre edilmiş ve tek izokinetik dinamometre cihazı olan Biodex® System 3 (Biodex Corp, Shirley, NY, USA) kullanılarak yapılmıştır.

Katılımcıların bu ölçüme spor kıyafet ve spor ayakkabı ile katılmaları sağlanmıştır. Katılımcılara izokinetik dinamometre ile kas kuvvet analizi öncesi koşu bandında (G-THORC TX4000. SAS SPOR, TR) 10 dakika süre ile 6 km/h hızında ısınma egzersizi yaptırılmıştır.

Dominant bacak, hastanın topa vurmak için tercih ettiği bacak olarak belirlendikten sonra izokinetik dinamometrenin ölçüm yapılacak dominant bacağa göre ayarlanması planlanmıştır. Dinamometrenin oryantasyonu 0°'de ve 0° eğiklikte tutulmuştur. Koltuk oryantasyonu da 0°'de yapılmıştır. Katılımcılar dinamometre koltuğuna oturtulduktan sonra gövde, pelvis ve uyluk üzerine yerleştirilmiş kısıtlama kayışları ile sabitlenmiş ve dinamometrenin giriş eksenini dominant dizin dönüş eksenine hizalanmıştır. Dinamometrenin ekleri ve hareket kolunun hareket merkezi, diz ekleminin hafifçe değişen bükülme uzatma eksenine mümkün olduğunca aynı şekilde hizalanacak şekilde ayarlanmıştır. Hareket aralığı diz eklemi için 0°-90° aralığında tutulmuştur. Non-dominant bacak ise destekleyici cihaz üzerinde dinlendirilmiştir.

Cihaza ait yerçekimi düzeltme prosedürünü takiben, izokinetik dinamometre ekipmanı ve çalışma prosedürüyle tanışma için diz ekstansiyonu ve diz fleksiyonundan oluşan katılımcının her bir hızdaki algılanan çabasında üç kere submaksimal tekrar yaptırılmıştır. Isınma egzersizlerinden hemen sonra her katılımcıdan 60°/sn açısal hızda mümkün olduğunca hızlı ve patlayıcı olarak üç maksimum tekrar yapmaları istenmiştir. Dominant bacağa istemli maksimal konsantrik izokinetik diz ekstansiyonu ve diz fleksiyonunu içeren kas hareketleri, 60°/sn açısal hızda yaptırılmıştır. Katılımcılar

harekete diz eklemi 90° fleksiyonda iken başlamıştır. Ardından 90°-180° eklem hareket açıklığında ekstansiyonun fleksiyonu takip ettiği şekilde dominant bacağın hareketi sağlanmıştır. 60 °/sn açısal hızda ekstansiyondan fleksiyona geçişler arasında veya üç başarılı tekrar arasındaki geçişlerde hiç duraksama olmamıştır. Tekrarlar sırasında katılımcılar, durmadan devam etmeleri ve maksimum güç uygulamaları konusunda sözel olarak teşvik edilmişlerdir.

Dominant bacakta 60 °/sn açısal hızda yaptırılan üç tekrar ile kuadriseps ve hamstring kaslarının izokinetik (konsanterik/ konsanterik) diz ekstansiyon ve diz fleksiyon ölçümleri yapılmıştır.

Dominant (D) bacaklarda ekstansör tepe tork (EPT) ve fleksör tepe torkunun (FPT) sonuçları uluslararası birimler sistemine göre Newton / metre (Nm) cinsinden, toplam iş (T. İş) joule (J) cinsinden, ortalama güç (AvP) ise watt (W) cinsinden ifade edilen analiz sonuçları olarak elde edilmiştir.

EPT, FPT ve T. iş değerleri vücut ağırlığı ve yağsız vücut ağırlığına göre normalize edilmiş ve persentil olarak ifade edilmiştir (79, 80).

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Mac Version 24 (Statistical Package for Social Sciences for Mac) programı ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Çalışma örneklemindeki grupların ikili olarak karşılaştırılmasında, birbirinden bağımsız iki örneklemin belirli bir değişken bakımından ortalamalarının birbirinden farklı olup olmadığını karşılaştırmak için kullanılan bağımsız örneklem t-testi (Independent two samples t-test) kullanılmıştır. Ek olarak, hormon değerleri ve kas kuvvet analizi sonuçları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grupları Ve Özellikleri

Çalışmada; klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, kronik oligo-anovulasyon ve PKOM kriterlerini taşıyan PKOS tanısı olan 44 hasta ile yaş ve VKİ ile eşleşmiş 32 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 76 katılımcıya ait veriler analiz edilmiştir. Çalışma kapsamında yapılan alt grup analizinde, normal kilolu PKOS tanılı 19 hasta ile normal kilolu 16 kontrol ve fazla kilolu-obez PKOS tanılı 25 hasta ile fazla kilolu-obez 16 kontrolün verileri karşılaştırılmıştır.

4.1.1 PKOS Grubu İle Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

PKOS ve hasta grupları arasında yaş ve VKİ açısından farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.1)

Hasta ve kontrol grubu arasında boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ölçümleri ortamlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.1).

PKOS grubunda mFG skoru belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 4.1).

PKOS tanılı hasta grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total testosteron, FAİ, bT, androstenedion, LH, LH/ FSH oranı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Her iki grupta SHBG, FSH, estradiol, DHEAS düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.2).

PKOS hasta ve kontrol grubunda yapılan 75-gram OGTT sonucunda IGT veya Tip 2 DM saptanmamıştır. PKOS hasta grubu ve kontrol grubunda açlık kan glukozu, açlık insülin, HOMA-IR değerleri benzer bulunmuştur. Ancak PKOS hasta grubunda total kolesterol, LDL, HDL, TG değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.2).

DEXA ile vücut bileşimi ölçümleri ve kemik mineral dansitometri ölçümleri değerlendirildiğinde, her iki grubun benzer özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 4.3 / 4.4).

Tablo 4.1. Çalışma grubu antropometrik ölçümleri

	Çalışma Örneklemi		
	PKOS (n=44) Ortalama	Kontrol (n=32) Ortalama	p değeri
Yaş (yıl)	21.8 SD: 3.2	22.8 SD:3	0.17
Boy (m)	161.3 SD:5.8	162.5 SD:5	0.36
Ağırlık (kg)	67.8 SD:16	66.3 SD:14.8	0.68
VKİ (kg/ m ²)	26.1 SD:5.4	25.5 SD:5.7	0.63
Bel çevresi (cm)	81.8 SD:15	80.5 SD:12	0.67
Kalça çevresi (cm)	102.7 SD:13.5	103 SD:11.7	0.91
Bel/kalça oranı	0.8 SD:0.06	0.78 SD:0.06	0.26
mFG skoru	Ortanca:10 (7-12)	Ortanca:1 (0-2)	<0.01

PKOS: Polikistik Over Sendromu, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, mFG: modifiye Ferriman Gallwey.

Tablo 4.2. Çalışma grubu metabolik özellikleri

	Çalışma Örneklemi		
	PKOS (n=44) Ortalama	Kontrol (n=32) Ortalama	p değeri
Total Testosteron(ng/dl)	61.6 SD:18.6	31.7 SD: 7	<0.01
SHBG(nmol/l)	36.6 SD:24	39.1 SD:16.4	0.59
FAİ	9.1 SD:7	3.3 SD:1.7	<0.01
bT(nmol/l)	0.3 SD:0.2	0.1 SD:0.05	<0.01
DHEAS	385 SD:182	319 SD:92.8	0.06
Androstenedion	210 SD:85	137.9 SD:45.7	<0.01
FSH	4.98 SD:1.2	4.93 SD:1.4	0.88
LH	8 SD:5.8	3.6 SD:1.97	<0.01
LH/FSH	1.6 SD:1.1	0.77 SD:0.34	<0.01
Estradiol	59.6 SD:53.4	40 SD:19.7	0.05
Homa-IR	2 SD:1.53	1.6 SD:1.2	0.18
Glukoz 0.dakika (mg/dl)	84,3 SD:6	85.2 SD:7.4	0.55
İnsülin 0. dakika (µIU/ml)	9,9 SD:7.2	7.9 SD:5.8	0.22
Total Kolesterol	186,7 SD:29.3	171.2 SD:17.5	0.021
LDL	119 SD:21.8	103 SD:30.4	0.018
HDL	57.1 SD:12.6	47.9 SD:7.2	0.006
TG	103.7 SD:48	75.2 SD:24.2	0.002

SHBG: Sex-hormon binding globulin, FAİ: Serbest androjen indeksi, bT: biyolojik kullanılabilir Testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat FSH : Follikül Uyarıcı Hormon, LH : Luteinize Edici Hormon, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: homeostasis model assesment-insulin resistance, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, TG: trigliserid, PKOS: polikistik over sendromu.

Tablo 4.3. Çalışma Grubu DEXA ile vücut bileşimi

	Çalışma Örneklemi		
	PKOS (n=44) Ortalama	Kontrol (n=25) Ortalama	p değeri
Toplam vücut ağırlığı (kg)	67.82 SD:16	66.34 SD: 14,8	0.68
Toplam yağ (kg)	28.6 SD:11.7	28.7 SD: 12	0.97
Toplam yağ yüzdesi (%)	43.28 SD: 8.6	43.24 SD:9.45	0.98
Yağsız vücut ağırlığı(kg)	39.6 SD: 5.85	37.66 SD:5.37	0.14
Toplam yumuşak doku (kg)	37.14 SD: 5.57	35.24 SD:5.11	0.14
Toplam KMİ (kg)	2.50 SD:0.41	2.44 SD: 0.35	0.51

PKOS: Polikistik Over Sendromu, KMİ: Kemik Mineral İçeriği.

Tablo 4.4. Çalışma grubu kemik mineral dansitesi

	Çalışma Örneklemi		
	PKOS (n=44) Ortalama	Kontrol (n=25) Ortalama	p değeri
KMD kafa	2.09 SD:0.25	2.09 SD:0.23	0.98
KMD kol	0.81 SD:0.08	0.82 SD:0.06	0.57
KMD bacak	1.19 SD:0.09	1.22 SD:0.11	0.31
KMD kosta	0.67 SD:0.06	0.65 SD:0.05	0.28
KMD pelvis	1.12 SD:0.09	1.13 SD:0.09	0.66
KMD omurga	1.05 SD:0.10	1.05 SD:0.11	0.98
KMD total	1.11 SD:0.08	1.13 SD:0.08	0.29
KMD T skoru	0.24 SD:0.95	0.07 SD:0.98	0.52

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

4.1.2. Normal Kilolu PKOS Grubu ile Normal Kilolu Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Normal kilolu PKOS tanılı hasta grubunda ortalama yaş 21.7 ve normal kilolu kontrol grubunda ortalama yaş 23.6 'dır, bu sonuçlarla gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.023$).

Boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ölçümleri değerlendirildiğinde her iki grubun ölçümleri Tablo 4.5'de gösterildiği gibi benzer bulunmuştur.

Normal kilolu PKOS tanılı hasta grubunda mFG skoru belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 4.5).

Normal kilolu PKOS tanılı hasta grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında. testosteron, FAİ, bT, androstenedion, LH, LH/ FSH oranı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Her iki grupta SHBG, FSH, estradiol, DHEAS düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Normal kilolu PKOS tanılı hasta grubu ve kontrol grubunda açlık kan glukozu, açlık insülin, HOMA-IR ve TG değerleri benzer bulunmuştur. Ancak normal kilolu PKOS tanılı hasta grubunda total kolesterol, LDL, HDL değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.6).

DEXA ile vücut bileşimi ölçümleri ve kemik mineral dansitometri ölçümleri değerlendirildiğinde, her iki grubun benzer özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7).

4.1.3. Obez Kontrol Grubu ile Obez PKOS Grubunun Karşılaştırılması

Fazla kilolu-obez PKOS tanılı hasta grubunda ortalama yaş 21.9 ve fazla kilolu-obez kontrol grubunda ise ortalama yaş 22.1'dir, grupların yaş ortalamaları arasında fark saptanmamıştır ($p=0.9$).

Boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ölçümleri değerlendirildiğinde her iki grubun ölçümleri Tablo 4.5'de gösterildiği gibi benzer bulunmuştur.

Fazla kilolu-obez PKOS tanılı hasta grubunda mFG skoru belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Fazla kilolu-obez PKOS tanılı hasta grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total testosteron, FAİ, bT, androstenedion, LH, LH/ FSH oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. SHBG düzeyleri PKOS grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.04$). Her iki grupta FSH, estradiol, DHEAS düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Fazla kilolu-obez PKOS tanılı hasta grubu ve kontrol grubunda açlık kan glukozu açlık insülin ve HOMA-IR değerleri benzer bulunmuştur (Tablo 4.4). Ancak Fazla kilolu-obez PKOS tanılı hasta grubunda TG değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.014$).

DEXA ile vücut bileşimi ölçümleri ve kemik mineral dansitometri ölçümleri değerlendirildiğinde, her iki grubun benzer özelliklere sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.5 Çalışma grubu antropometrik ölçümleri/alt grup analizi

	Normal Kilolu Katılımcılar			Fazla Kilolu-Obez Katılımcılar		
	PKOS (n=19) Ortalama	Kontrol (n=16) Ortalama	p değeri	PKOS (n=25) Ortalama	Kontrol (n=16) Ortalama	p değeri
Yaş	21.68 SD: 2.73	23.63 SD:1.92	0.023	21.9 SD: 3.7	22.06 SD: 3.8	0.9
Boy(m)	159.32 SD:5.50	162.88 SD:4.77	0.051	162.8 SD:5.78	162.13 SD:5.45	0.69
Ağırlık(kg)	52.64 SD:6.29	54.45 SD:6.28	0.40	79.35 SD:10.42	78.23 SD:10.78	0.74
VKİ (kg/ m ²)	20.81 SD:1.99	20.75 SD:1.96	0.93	30.25 SD:3.15	30.35 SD: 3.78	0.92
Bel çevresi(cm)	67.7 SD:6.6	71.2 SD:6.8	0.13	92.6 SD: 9.2	89.8 SD: 8.32	0.32
Kalça çevresi(cm)	89.6 SD:7.6	93.6 SD:5	0.071	112.6 SD: 6.9	112.3 SD:8.5	0.90
Bel/ kalça oranı	0.75 SD:0.061	0.76 SD:0.059	0.89	0.82 SD:0.052	0.80 SD:0.058	0.14
mFG skoru	Ortanca:8 (6-13)	Ortanca:0 (0-2)	<0.01	Ortanca:10 (10-14)	Ortanca:2 (0-2)	<0.01

PKOS: Polikistik Over Sendromu, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, mFG : modifiye Ferriman Gallwey.

Tablo 4.6 Çalışma grubu metabolik özellikleri/alt grup analizi

	Normal Kilolu Katılımcılar			Fazla Kilolu-Obez Katılımcılar		
	PKOS (n=19) Ortalama	Kontrol (n=16) Ortalama	p değeri	PKOS (n=25) Ortalama	Kontrol (n=16) Ortalama	p değeri
Total Testosteron(ng/dl)	60.58 SD:18.25	31.55 SD: 6.82	<0.01	62.4 SD:19.26	31.93 SD:7.43	<0.01
SHBG (nmol/l)	57.3 SD:21.4	45.83 SD:15,9	0.086	20.9 SD:9.7	32.4 SD:14.5	0.04
FAİ	4.05 SD:1.59	2.76 SD:1.41	0.017	12.9 SD:7.5	4 SD:1.8	<0.01
bT(nmol/l)	0.15 SD:0.07	0.9 SD:0.04	<0.01	0.41 SD:0.02	0.12 SD:0.05	<0.01
DHEAS	355 SD:206.7	319.4 SD:81.9	0.54	407.4 SD:162	318 SD:107	0.092
Androstenedion	191 SD:62.6	137.18 SD:45.9	0.015	220.3 SD:94.5	139 SD: 47.8	0.015
FSH	4.97 SD:1.29	5.29 SD:1.27	0.46	4.98 SD:1.2	4.57 SD:1.53	0.35
LH	9.1 SD:8.1	4.37 SD:2.5	0.025	7.31 SD: 3.34	3.01 SD: 0.8	<0.01
LH/FSH	1.9 SD:1.6	0.81 SD:0.39	0.011	1.5 SD:0.6	0.72 SD: 0.3	<0.01
Estradiol	78.3 SD:76.3	41.7 SD:15	0.055	45.5 SD:16.2	38,47 SD:24.3	0.28
Homa-IR	1.28 SD:0.67	1.27 SD:0.87	0.96	2.69 SD:1.71	2.01 SD:1.45	0.19
Glukoz 0.dakika(mg/dl)	82.84 SD:7.45	85.8 SD:8.5	0.27	85.4 SD:4.43	84.6 SD: 6.39	0.64
İnsülin 0. Dakika(µIU/ml)	6.1 SD:2.9	5.8 SD:3.6	0.73	12.72 SD:8.25	10.31 SD:7	0.35
Total Kolesterol	190.5 SD:29.7	164.25 SD:13.87	.004	183.2 SD: 29.3	188 SD: 14.4	0.73
LDL	113.8 SD:20	86.3 SD:22.8	.001	122.7 SD:22.7	122.6 SD: 26.4	0.99
HDL	66.7 SD:10.8	48.8 SD:8	<0.01	48 SD:5,6	46 SD: 5,4	0.44
TG	83.5 SD:41.3	67.87 SD:21.5	0.19	119 SD:47.8	83.1 SD:25.2	0.014

SHBG: Sex-hormon binding globulin, FAİ:Serbest androjen indeksi,bT:biyolojik kullanılabilir Testosteron, DHEAS:Dehidroepiandrostenedion sülfat FSH : Follikül Uyarıcı Hormon, LH : Luteinize

Edici Hormon, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: homeostasis model 40ssessment-insulin resistance, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, TG: trigliserid, PKOS: polikistik over sendromu.

Tablo 4.7 Çalışma Grubu DEXA ile vücut bileşimi ölçümü/alt grup analizi

	Normal Kilolu Katılımcılar			Fazla kilolu-Obez Katılımcılar		
	PKOS (n=19) Ortalama	Kontrol (n=16) Ortalama	p değeri	PKOS (n=25) Ortalama	Kontrol (n=16) Ortalama	p değeri
Toplam kg	52.6 SD:6.29	54.45 SD: 6.28	0.40	79.3 SD:10.4	78.2 SD:10.7	0.74
Toplam yağ kg	17.39 SD:5.36	18.9 SD: 3.97	0.33	36.6 SD:7.7	38.3 SD:8.9	0.52
Toplam yağ yüzde	35.5 SD: 8.34	36.2 SD: 5.48	0.79	47.6 SD:5.0	50.2 SD:7.0	0.16
Yağsız vücut ağırlığı	35.4 SD: 4.49	35.4 SD:4.32	0.97	42.6 SD:4.7	39.8 SD:5.5	0.09
Toplam yumuşak doku	32.2 SD: 3.46	33.2 SD:4.15	0.51	39.8 SD:4.6	37.2 SD:5.2	0.10
Toplam KMİ kg	2 SD:0.24	2.2 SD: 0.27	0.21	2.7 SD:0.29	2.6 SD:0.28	0.49

PKOS: Polikistik Over Sendromu, KMİ: Kemik Mineral İçeriği.

4.2 Çalışma Gruplarının İzokinetik Dinamometre İle Karşılaştırılması

Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm etkisi altında kas kuvveti ve kas gücündeki değişimin değerlendirilmesi için izokinetik dinamometre kullanılarak 76 katılımcının kas kuvvet ölçümleri yapılmış, elde edilen veriler analiz edilmiştir. Bu analizler ışığında gruplar arası karşılaştırmalar yapılmış olup, sonuçlar tablolarla gösterilmiştir (Tablo 4.8-4.9).

Tepe Tork (PTQ), izokinetik dinamometre yazılımı ile hesaplanmış ve her tekrar için izokinetik açısız-tork eğrisinin tepesini temsil etmiştir.

Ortalama güç (AvP), yine izokinetik dinamometre yazılımı tarafından hesaplanmıştır, tüm tekrarlar boyunca ortalama tork değerinin (Nm) açısız hız ile çarpılmasından elde

edilmiştir. Tüm hareket boyunca elde edilen en yüksek noktadan ziyade (tepe tork), tüm hareket aralığındaki torku temsil etmiştir (81).

Toplam iş (J), kas performansının daha fonksiyonel bir değeridir. İş, aktif vakada uzak mesafede sürdürülebilen tork olduğu için ve bir izometrik testte zamanla devam eden torku ifade eder.

Çalışma verilerinin analizinde literatürde de belirtildiği üzere daha hassas ve daha doğru değerlendirme yöntemi olan PTQ ve toplam iş değerlerinin vücut ağırlığı ile normalize edilmiş değerleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. PTQ değerinin vücut ağırlığına oranı, nesnenin vücut ağırlığına göre üretilen maksimum tork yüzdesi olarak gösterilen bir orandır (79).

Çalışmada izokinetik dinamometre ile elde edilen diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60°/sn açısal hızdaki normalize PTQ değerleri, hastalar ve kontroller arasında benzer bulunmuştur (Tablo 4.9). Çalışma grubundaki normal kilolu bireylerin diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60°/sn açısal hızdaki normalize PTQ değerleri fazla kilolu-obez bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Her iki karşılaştırma için $p < 0.05$, Tablo 4.8).

60°/sn açısal hızda ekstansiyon ve fleksiyonda ölçülen AvP değerleri PKOS grubu ve kontrol grubunda sırasıyla 50.3 ± 21.2 W vs 42.1 ± 11.6 W ve 35.3 ± 27 W vs 22.2 ± 11.1 W'dır, PKOS grubunda AvP anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.035/p = 0.005$) (Tablo 4.9). Bu ölçümler bT değerleri ile korelasyon göstermiştir ($r = 0.29$, $p = 0.012$, $r = 0.36$, $p = 0.001$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.1). 60°/sn açısal hızda ekstansiyonda ölçülen AvP değerleri açlık insülin ile korelasyon göstermiştir ($r = 0.23$, $p = 0.04$).

Alt grup analizi yapıldığında, 19 hastadan oluşan normal kilolu PKOS grubu ile 16 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ve 25 fazla kilolu-obez hastadan oluşan PKOS grubu ile 16 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. (Tablo 4.11-Tablo 4.12)

Tablo 4.8 Tüm grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları-1

Diz ekstensörleri/Tüm grup						
		Normal kilolu grup		Fazla kilolu-obez grup		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60°/sn	PTQ/VA(%)	1.5	0.39	1.2	0.42	0.003*

PTQ/ VA: Tepe Tork/ Vücut Ağırlığı, SS: Standart Sapma

Diz fleksörleri/Tüm grup						
		Normal kilolu grup		Fazla kilolu-obez grup		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60°/sn	PTQ/VA(%)	0.70	0.15	0.58	0.421	0.008*

PTQ/ VA: Tepe Tork/ Vücut Ağırlığı, SS: Standart Sapma

Tablo 4.9 Tüm grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları-2

Diz ekstensörleri/Tüm grup						
		PKOS grubu		Kontrol grubu		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60°/sn	PT (Nm)	94.2	34.8	82.4	21.8	0.094
	T. İş (J)	242.8	91.9	213.8	61.4	0.125
	AvP (W)	50.26	21.16	42.10	11.62	0.035*
	PTQ/VA (%)	1.42	0.47	1.28	0.37	0.137
	T. İş(J)/VA (%)	3.65	1.25	3.28	1.03	0.165

Diz fleksörleri/Tüm grup						
		PKOS grubu		Kontrol grubu		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60° /s	PT(Nm)	43.6	15.5	39.8	11.1	0.24
	T. İş(J)	120.3	47	108.3	47.8	0.278
	AvP(W)	35.34	26.94	22.21	11.16	0.005*
	PTQ/VA (%)	0.65	0.21	0.61	0.18	0.367
	T. İş(J)/VA (%)	1.78	0.75	1.65	0.68	0.310

PTQ: Tepe Tork, T. iş:Toplam İş, AvP: Ortalama Güç,PTQ/ VA: Tepe Tork/ Vücut Ağırlığı, T. İş(J)/VA:Toplam İş/ Vücut ağırlığı, SS: Standart Sapma

4.2.1. Normal Kilolu PKOS Grubu ile Normal Kilolu Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

PKOS grubu ile kontrol grubu bireylerinin izokinetik dinamometre ölçümleri karşılaştırıldığında diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60°/sn açısız hızdaki normalize PTQ ve normalize toplam iş değeri ile AvP değeri hastalar ve kontroller arasında benzer bulunmuştur (Tablo 4.11).

4.2.2. Fazla Kilolu-Obez PKOS Grubu ile Fazla Kilolu-Obez Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

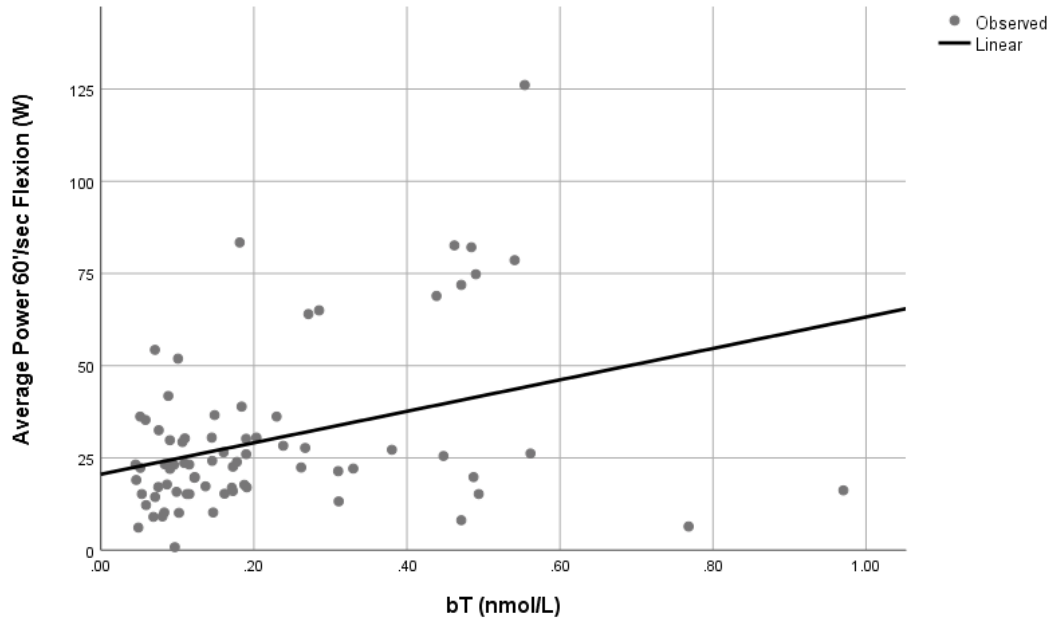
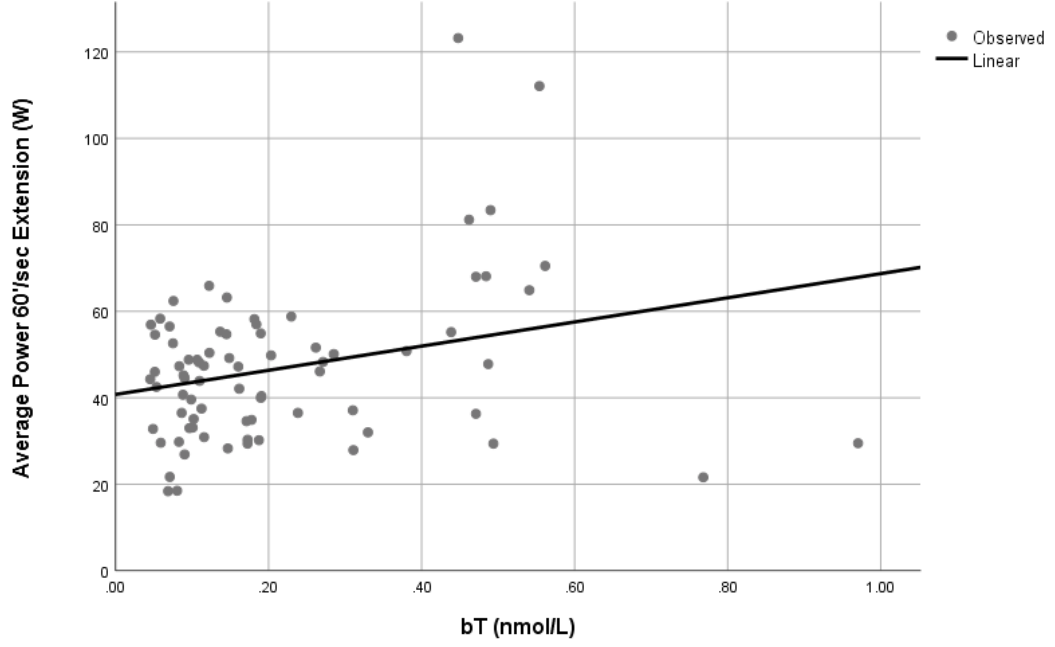
PKOS grubu ile kontrol grubu bireylerinin izokinetik dinamometre ölçümleri karşılaştırıldığında diz ekstansör ve fleksör kaslarının 60°/sn açısız hızdaki normalize PTQ ve normalize toplam iş değeri hastalar ve kontroller arasında benzer bulunmuştur (Tablo 4.12).

Fazla kilolu-obez PKOS hasta grubunda 60°/sn açısız hızda fleksiyonda ölçülen AvP anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.006$) (Tablo 4.12) 60°/sn açısız hızda fleksiyonda ölçülen AvP değeri bT değeri ile korelasyon göstermiştir ($r=0.41$, $p=0.007$).

Tablo 4.10 Tüm grup izokinetik dinamometre verileri korelasyon analizi

Çalışma örneklemleri			
		Pearson r	Pearson p
AvP 60°/sn ekstansiyon	bT	0.29	0.012*
AvP 60°/sn fleksiyon	bT	0.36	0.001*

AvP: Ortalama Güç



Şekil 4.1. PKOS hasta grubu ve kontrol grubu, sırasıyla 60°/sn ekstansiyon ve fleksiyon AvP ölçümleri korelasyon grafikleri

AvP: ortalama güç

Tablo 4.11 Normal kilolu grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları

Diz ekstensörleri/Normal kilolu grup						
		PKOS grubu		Kontrol grubu		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60°/sn	PTQ (Nm)	82.5	19.7	78.3	20.2	0.537
	T. İş (J)	209.2	56.1	199.6	62.6	0.637
	AvP (W)	42.70	11.33	39.21	12.42	0.391
	PTQ/VA (%)	1.58	0.41	1.45	0.38	0.322
	T. İş (J)/VA (%)	4.03	1.18	3.65	1.12	0.337

Diz fleksörleri/Normal Kilolu grup						
		PKOS grubu		Kontrol grubu		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60°/sn	PTQ (Nm)	37	9.9	37.9	6.4	0.747
	T. İş (J)	106.4	38.6	98.8	34.7	0.544
	AvP (W)	27.16	16.45	23.13	12.13	0.411
	PTQ/VA (%)	0.70	0.19	0.69	0.12	0.937
	T. İş (J)/VA (%)	2.03	0.76	1.81	0.62	0.357

PTQ: Tepe Tork, T. iş: Toplam İş, AvP: Ortalama Güç, PTQ/ VA: Tepe Tork/ Vücut Ağırlığı, T. İş(J)/VA: Toplam İş/ Vücut ağırlığı, SS: Standart Sapma

Tablo 4.12 Fazla kilolu-obeş grup izokinetik dinamometre analiz sonuçları
Diz ekstensörleri/Fazla kilolu-obeş grup

		PKOS grubu		Kontrol grubu		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60°/sn	PTQ (Nm)	103.1	41.1	86.4	23.1	0.14
	T. İş (J)	268	105.7	228	58.6	0.17
	AvP (W)	56.0	25.0	45.0	10.35	0.059
	PTQ/VA (%)	1.30	0.48	1.11	0.29	0.159
	T. İş (J)/VA (%)	3.37	1.25	2.9	0.81	0.193

		PKOS grubu		Kontrol grubu		T-test
Açısal hız	Parametre	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
60°/sn	PTQ (Nm)	48.6	17.3	41.8	14.3	0.19
	T. İş (J)	130.8	50.8	117.7	57.7	0.45
	AvP (W)	41.56	31.6	21.28	10.41	0.006*
	PTQ/VA (%)	0.61	0.22	0.53	0.19	0.226
	T. İş (J)/VA (%)	1.67	0.72	1.50	0.73	0.465

PTQ: Tepe Tork, T.iş:Toplam İş, AvP: Ortalama Güç,PTQ/ VA: Tepe Tork/ Vücut Ağırlığı, T. İş(J)/VA:Toplam İş/ Vücut ağırlığı, SS: Standart Sapma

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, yaş ve VKİ ile eşleşmiş PKOS tanısı olan ve olmayan kadınların alt ekstremite dinamik kas kuvveti ve kas gücü karşılaştırılmış, bu ölçümlerin klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmamızın primer bulgusu; PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere göre alt ekstremite dinamik kas gücünün hiperandrojenemi ile pozitif korelasyon gösterecek şekilde artmış olduğudur. Alt grup analizleri normal kilolu bireylerde PKOS'lu ve sağlıklı kadınların alt ekstremite kas gücünün benzer olduğuna, buna karşılık fazla kilolu-obez olma durumunda PKOS'da hiperandrojenemi ile pozitif korele şekilde ortalama kas gücün artmış olduğuna işaret etmektedir.

Bu çalışma, PKOS hasta grubu ile kontrol grubunu; normal kilolu PKOS ve kontrol grubu ile fazla kilolu-obez PKOS ve kontrol grubunun kas kuvvetini iki ayrı grup özelinde yaş ve VKİ ile eşleşmiş olarak, kas kuvvet ölçümünde altın standart kabul edilen 60°/sn açısal hızda izokinetik dinamometre ölçümüyle karşılaştıran ilk çalışmadır. Literatürde yer alan PKOS kas kuvveti ilişkisini inceleyen daha önceki çalışmalarda hasta ve kontrol grupları arasında normal kilolu veya obez olarak ayırım yapılmamış ve/veya 60°/sn açısal hızda izokinetik dinamometre ölçümü kullanılmamıştır.

Çalışma tasarlanmasından önce yapılan literatür incelemesinde, bugüne kadar yayınlanmış 4 adet PKOS-kuvvet ilişkisi inceleyen makalelerin özellik ve sonuçları giriş kısmında ayrıntılı olarak anlatılmıştır. İki makalede PKOS hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PKOS hasta grubunda kas kuvvetinde artış saptandığı belirtilmişken (18, 19), diğer iki makalede PKOS hasta grubu ile kontrol grubu arasında kas kuvveti açısından fark görülmediği belirtilmiştir (20, 21).

Kogure ve ark yaptığı çalışmada (19), PKOS'lu kadınlarda ilk defa maksimum dinamik kas kuvveti-tek tekrar (1-RM) testi ile kas kuvvetinin kontrol grubuyla karşılaştırılarak değerlendirilmesi yapılmıştır. PKOS grubunu oluşturan bireylerin fenotiplerinin A veya C olduğu belirtilmiş, hangi fenotipin çalışmaya ne kadar katkıda bulunduğu

belirtilmemiştir. Kontrol grubunun %32 'sinde hiperandrojenizm saptandığı halde, hiperandrojenizmin kas kuvveti ile ilişkisinin incelendiği bu çalışmada bu bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma bulgularında, PKOS grubunda 1-RM test ile sadece gövde kas kuvveti ve el dinamometresi ile bakılan dominant el sıkma kuvvetinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. VKİ'nin 18 kg/m^2 - 39.9 kg/m^2 aralığında değiştiği bir çalışma populasyonunda kas kuvvet verilerinin vücut ağırlığına normalize edilmiş verileri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anlamlı bulunan gövde kas kuvvetinin vücut ağırlığına ve/veya yağsız vücut kütesine normalize edilmiş değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farkı kaybetmesi üzerine yorum yapılmamıştır. PKOS grubunda yüksek saptanan açlık insülin seviyeleri, HOMA, testosteron, androstenedion ve FAİ'den yalnızca androstenedion, dominant alt ekstremite kas kuvvetinin bölgesel yağsız vücut kütesine oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ancak çalışmanın esas sonlanım noktası olarak, VKİ'nin tüm dinamik kas kuvveti testlerinde kas kuvvetiyle ilişkili tek parametre olduğu belirtilmiştir. Kogure ve ark yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmamızın PKOS grubundaki tüm bireylerin klasik fenotip (Fenotip A) olması ve anlamlı olarak yüksek bulduğumuz $60^\circ/\text{sn}$ AvP ölçümlerinin bT ile pozitif korelasyonu çalışmamızın güçlü yanlarını ortaya koymaktadır.

Thomson ve ark yaptığı çalışmada (21), obez PKOS tanısı olan 10 hasta ile yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 16 kontrolün maksimal aerobik kapasitesi, izometrik ve izokinetik PTQ ölçümleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma grubunun az sayıda bireyden oluşması, bireylerin fenotiplerinin belirtilmemiş olması, kas kuvvetine etkili olabilecek FAİ değerlerinin her iki grupta farklılık göstermemesi hasta ve kontrol grubu arasında olası kas kuvvet farkının saptanamamasının nedenleri olabilir. Ayrıca, birçok çalışmada belirtilen izokinetik dinamometre ile kas kuvvet analizinde PTQ ölçümlerinin yapılması önerilen açısal hız bizim de çalışmamızda kullandığımız $60^\circ/\text{sn}$ 'dir.

Dominant el sıkma ve ince kavrama kuvvetinin el dinamometresi ve ince kavrama metresi ile karşılaştırıldığı diğer çalışmada ise, PKOS'lu kadınlar ve yaş ile eşleştirilmiş

sağlıklı kontrolleri arasında fark bulunmamıştır (20). Günlük aktivite, bireyin yaptığı iş veya karpal tünel sendromu gibi patolojik süreçler dahil birçok değişkenden etkilenebilecek el sıkma ve ince kavrama kuvvetinin bireyin etkisinde kaldığı androjen hormon fazlalığından ne kadar veya nasıl etkilendiğine dair herhangi bir çalışma, veri yoktur. Kas kuvvetinin değerlendirilmesinde geçerliliği kanıtlanmış en güvenilir yöntem izokinetik dinamometredir. Hiperandrojenizmin kas kuvvetine etkisinin araştırıldığı PKOS popülasyonunda yapılan çalışmalarda, kas kuvveti ve kalitesini değerlendirmek için tüm çalışma popülasyonlarında altın standart kabul edilen alt ekstremite kas kuvvetinin izokinetik dinamometre ile ölçümü önerilir (82).

İzokinetik dinamometre, dinamik kas performansının geçerli, güvenilir ve objektif ölçümünü sağlamak için kullanılan yöntemdir. Bu objektif ölçümler tekrarlanabilir niteliktedir, sadece kas performansının ölçülmesi için değil aynı zamanda kas iskelet sistemi rehabilitasyonu için de kullanılır (73, 83).

İzokinetik dinamometre ile 60 °/sn açısal hızda PTQ ve AvP ölçümlerinin kas kuvvet analizlerinde geçerli ve güvenilir bir değerlendirme yöntemi olduğunu yakın zamanlı yayınlanan iki meta-analiz de göstermiştir (74, 75). Fazla kilolu-obeze bireylerde diyetle kilo kaybının kas kuvvetine etkisinin incelendiği meta-analizde kas kuvvet ölçümünün izokinetik dinamometre ile değerlendirildiği, sonuçların PTQ ve AvP ölçümleri olarak verildiği çalışmalar meta-analize dahil edilmiştir(74).

Multiple skleroz hastalarında kas kuvvet ve kas gücünün değerlendirildiği meta-analiz, izokinetik dinamometrenin kas kuvvet ve güç analizinde güvenilir bir yöntem olduğunu göstermiştir. Kuvvet ve güç ölçümlerinin kas mekanik fonksiyonunun göstergesi olduğu belirtilmiştir (75).

İzometrik el sıkma kuvvetini ölçen el dinamometresi veya hareket aralığındaki en zayıf noktada dinamik kuvveti ölçen maksimum dinamik kas kuvveti -tek tekrar testi (1RM) ile karşılaştırıldığında, izokinetik dinamometre hareket aralığı boyunca maksimum istemli kuvveti ölçmektedir. İzokinetik dinamometreyle ölçülen hem PTQ hem de AvP

parametreleri, el dinamometresine ve IRM testine göre avantaj sağlar. Çünkü teoride, bu ölçümler sabit bir hızdaki tüm hareket aralığındaki gerçek tepe kuvvetini ve güç çıkışını temsil eder (81).

İzokinetik test, statik bir ölçüm olan manual kas testinden farklıdır; hareket açıklığının en güçlü kısmında kuvveti ölçen ve hareket hızından etkilenen bir testtir. İzokinetik testlerin klinik uygulamalarda kullanılmasının en önemli nedeni, objektif ölçütlere ulaşmada etkili bir yol olmasıdır. Klinik uygulamalar ve testler için hatırlanması gereken önemli bir izokinetik ilkesi, tork üretiminin hız ile değişmesidir. Önceden ayarlanan hız ne kadar düşük olursa konsantrik olarak daha fazla tork üretilebilir. Önceden ayarlanan açısal hız arttıkça, konsantrik tork üretimi azalacaktır. Daha düşük açısal hızlarda, daha yüksek açısal hızlara göre daha fazla tork üretimine izin veren daha çok motor ünite çalıştırılabilir.

Bu çalışmada PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kontrollerin dominant ekstremitelerinin PTQ, AvP, T. iş değerlerini karşılaştırmak ve hızla ilişkili farklılıklarını belirlemek için izokinetik diz ekstansiyon ve fleksiyon testleri sırasıyla 60 %sn açısal hızda uygulanmıştır. 60 %sn açısal hızının tercih edilmesinin nedeni, kas kuvvetinin düşük hızlarda değerlendirildiğinde, daha yüksek sayıda motor ünitenin çalışmasına ve değerlendirilen kas grupları tarafından gerçekleştirilen maksimum çalışmanın daha iyi temsil edilmesine izin vermesidir.

Kuvvet-hız parametrelerinin analizinde, PTQ kas kuvvetinin en önemli göstergesi olarak kabul edilir ve izokinetik dinamometre kullanılarak bu değer elde edilebilir. Toplam iş, tek tek kas gruplarının dayanıklılık düzeyini gösteren, tüm test boyunca kas grupları tarafından gerçekleştirilen çalışmayı belirler. Kas yorgunluğunu değerlendirmek için en hassas parametre olarak kabul edilir. En yoğun egzersiz sırasında birkaç saniye içinde geliştirilen güç ise, dinamik kuvvetlerin kas kuvvetine göre daha iyi bir göstergesidir (84).

Düşük ve yüksek hızlarda hem ekstansiyon hem de fleksiyona ait konsantrik ölçümlerin yapılması tam bir kuvvet analizi için gereklidir. Bu nedenle PTQ değerinin yanı sıra AvP olarak belirttiğimiz, tüm hareket boyunca elde edilen en yüksek noktadan ziyade, tüm hareket aralığındaki torku temsil eden bu kuvvet parametresinin de değerlendirilmesi önemlidir.

Çalışmada saptanan izokinetik dinamometre ölçümlerinde kuvvet analizi için kullanılan ana parametreler olan PTQ, AvP, T. iş verilerinin tüm popülasyon içinde hasta-kontrol ve alt grup analizinde normal kilolu hasta-kontrol ve fazla kilolu/obez hasta-kontrol olarak karşılaştırılması sonuçları yukarıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Mevcut sonuçlar ışığında tüm çalışma örneğinde hasta ve kontrol grubu kuvvet parametreleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek saptanan AvP 60° ekstansiyon, AvP 60° fleksiyon değerleri ve bT düzeyleri ile korelasyon göstermesi hiperandrojenizmin kas gücüyle ilişkisini olduğunu düşündürmektedir.

Fazla kilolu-obez bireylerin günlük aktiviteleri sırasında dahi fazla olan vücut ağırlıklarını taşımaları nedeniyle alt ekstremitte kas kuvveti ve gücü, üst ekstremiteden daha fazla etkilenir. Fazla kilolu-obez grupta sadece AvP 60° fleksiyon değerlerinin anlamlı olarak yüksek saptanması, çalışmaya katılan sedanter olan bireylerin gün içi yaşam aktivitelerinin bilinmemesi, fleksiyon ile değerlendirilen hamstring kas grubunun gün içi ayakta durma gibi yapılan hareketlerde vücut ağırlığını taşıyan kuadriseps kasından daha az etkilenmesi nedeniyle metabolik değişimleri, örneğin testosteron etkisi, daha net yansıtması ile açıklanabilir.

Ancak yüksek saptanan kuvvet parametrelerinin fazla-kilolu -obez hasta grubu sonuçlarıyla normal kilolu hasta grubuna göre daha belirgin korelasyon göstermesine rağmen alt grup analize tam olarak yansımadağı görülmüştür. Bu durumun nedeni alt grup analizlerinde azalan hasta sayısı olabilir (85).

Çalışmamızda kas kuvvetinin ana parametresi kabul edilen PTQ ile insülin arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak 60°/sn açısal hızda ekstansiyon ölçülen AvP değerleri açlık insülin ile korelasyon göstermiştir.

Ekstansiyon ölçümlerinin kuadriceps kas kuvvetine ait verileri gösterdiği ve fleksiyon ölçümlerinin hamstring kasına ait verileri gösterdiği göz önüne alındığında çalışmamızın sonucunda her iki kas grubuna ait kuvvet parametrelerinde anlamlı olarak artış saptanmıştır.

Testosteron, anabolik etkisi ile kasta proteinin sentezini uyarır ve anti-katabolik etkisi ile protein yıkımını önler ve bu etkiler birlikte kas hipertrofisini destekler. Bu nedenle PKOS'da mevcut olan artmış androjen hormon düzeyi, kas kuvveti ve gücündeki artışı açıklayabilir. Aynı zamanda çalışmamızda ortalama güç parametrelerinde artış saptamamıza rağmen her kuvvet parametresinde artış saptamamızın altında; maruz kalınan testosteronun anabolik etkisinin ne zaman başladığı, testosteron maruziyet süresiyle anabolik etkinin ilişkisi ve anabolik etkiyi başlatan olası bir testosteron eşik düzeyi yatıyor olabilir.

PKOS'da patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan insülin direncinin hiperandrojenizm etkisi altındaki iskelet kasıyla olan ilişkisini ortaya koymak patogenezin anlaşılmasına ve iskelet kasında insülin direncinin önlenmesine katkı sağlayabilir. Aerobik egzersiz ile insülin direncine neden olan iskelet kas hücrelerinde fazla depolanmış lipidlerin kullanımını artar böylece depolanmış lipidler azalır ve kas hücrelerinin lipid oksidasyon kapasitesi artar. Ayrıca, tek bir aerobik egzersiz seansı ile egzersiz sırasında kasın glukoz alımının, insülin duyarlılığı arttığı ve egzersiz sonrası kasta glikojen birikiminin artması sonucu kan glukoz seviyesi kontrolünün sağlandığı gösterilmiştir (86). PKOS'lu bireylerin normoglisemiden IGT'ye veya Tip 2 DM 'a ilerlemesine kilo artışının neden olabileceği bilinmektedir. Ancak kilo kaybıyla kas kütlesi kaybı meydana gelmesi; yaşam tarzı değişiklikleri veya medikal tedaviyle azalan androjen seviyeleriyle kas kütlesi kaybı iskelet kasının glukoz kullanımını azaltacaktır. PKOS tedavisinde hedeflenen androjen düzeylerinin azalmasıyla eş zamanlı etkili ve

yeterli egzersizler ile kas kuvveti korunabilir, metabolik disfonksiyon önenebilir ve düzelmesine katkıda bulunulabilir.

Bu bilgilerin ışığında ve gelecekte yapılacak daha geniş çalışmalar da benzer sonuçlar gösterirse PKOS yönteminde dinamik kas kuvveti ve gücünün değerlendirilmesi ardından etkili egzersiz protokollerin uygulanması önem kazanabilir (12).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kas kuvveti ve kas gücü ölçümünde geçerli ve güvenilir bir yöntem olan izokinetik dinamometre ile yapılan ölçümlerde PKOS'lu kadınlarda, ortalama alt ekstremite kas gücü artmıştır.
2. PKOS'lu bireylerde artan ortalama alt ekstremite kas gücü ile hiperandrojenizm arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
3. Güncel literatür ışığında obez bireylerin normal bireylerle karşılaştırıldığında daha güçsüz oldukları gösterilmiş olmasına rağmen, PKOS eşlik etmesi halinde obez bireyler daha güçlü bulunmuştur.
4. Sedanter bireylerde kas kuvveti ve kas gücü, fonksiyonel kapasite ve dolayısıyla aktif bir yaşam tarzı ile büyük ölçüde ilişkilidir. Fonksiyonel kapasite ve aktif yaşam tarzının kardiyovasküler olaylarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı farklı hasta gruplarında literatürde defalarca gösterilmiştir. PKOS, kardiyovasküler hastalıklar için bilindiği üzere bir risk faktörüdür. PKOS'lu bireylerin kas gücünün belirlenmesi bireye yönelik yeterli ve etkili egzersiz protokollerinin tasarımında ve fonksiyonel kapasitesinin artırılmasında ve dolayısıyla kardiyovasküler riskin azaltılmasında önem taşıyabilir.

Polikistik over sendromlu sedanter bireylerde değişen kas mekanik fonksiyonunun hastalık patofizyolojisindeki yerinin aydınlatılabilmesi için anatomik ve fizyolojik tüm değişkenler ışığında değerlendirilmesi gerekir. Subkutan ve perimuskular yağ doku dahil kas doku miktar ve oranlarının kas mekanik fonksiyonu ile ilişkisini ve uzun dönem medikal tedavi kullanan bireylerde gözlenen değişimleri inceleyen çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(12):2841-55.
2. 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.
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. 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. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(11):2619-31.
5. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012;77(4):300-5.
6. Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*. 2012;97(1):7-12.
7. Goss AM, Gower BA. Insulin sensitivity is associated with thigh adipose tissue distribution in healthy postmenopausal women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2012;61(12):1817-23.
8. Morrison SA, Goss AM, Azziz R, Raju DA, Gower BA. Peri-muscular adipose tissue may play a unique role in determining insulin sensitivity/resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2017;32(1):185-92.
9. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine*. 2006;30(1):19-26.
10. Yildiz BO. Reproductive endocrinology: Contraceptives, exercise and diet -are all three needed in PCOS? *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(8):438-40.

11. Cheema BS, Vizza L, Swaraj S. Progressive resistance training in polycystic ovary syndrome: can pumping iron improve clinical outcomes? *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2014;44(9):1197-207.
12. Pericleous P, Stephanides S. Can resistance training improve the symptoms of polycystic ovary syndrome? *BMJ open sport & exercise medicine*. 2018;4(1):e000372-e.
13. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine connections*. 2014;3(1):36-46.
14. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. The Effect of Lifestyle Intervention on Body Composition, Glycemic Control, and Cardiorespiratory Fitness in Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2015;25(6):533-40.
15. Moran LJ, Brown WJ, McNaughton SA, Joham AE, Teede HJ. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(3):669-78.
16. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(4):520-45.
17. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril*. 2002;77 Suppl 4:S34-41.
18. Kogure GS, Piccki FK, Vieira CS, Martins WdP, Reis RMd. Análise de força muscular e composição corporal de mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2012;34:316-22.
19. Kogure GS, Silva RC, Picchi Ramos FK, Miranda-Furtado CL, Lara LAdS, Ferriani RA, et al. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(3):237-42.
20. Soyupek F, Guney M, Eris S, Cerci S, Yildiz S, Mungan T. Evaluation of hand functions in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(10):571-5.

21. Thomson RL, Buckley JD, Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. Comparison of aerobic exercise capacity and muscle strength in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009;116(9):1242-50.
22. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):356-64.e32.
23. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(3):523-33.e14.
24. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2031-6.
25. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine reviews*. 2015;36(5):487-525.
26. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: AN ANCIENT DISORDER? *Fertility and sterility*. 2011;95(5):1544-8.
27. Chereau A. *Memoires Pour Servir a l' Etude des Maladies des Ovaries*. 1844.
28. Achard C, J. T. Le virilisme pileaire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femme á barbe). *Bull Acad Natl Med*. 1921;86:51-83.
29. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(2):247.e1-.e11.
30. 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.
31. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1981;9(5):219-22.

32. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet (London, England)*. 1985;2(8469-70):1375-9.
33. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
34. Orio F, Azziz R. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1318-20.
35. Health NIO. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) 2012 [Available from: <https://www.nichd.nih.gov/newsroom/resources/spotlight/112112-pcos>].
36. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016;106(1):6-15.
37. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2006;20(2):193-205.
38. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(10):3067-73.
39. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 9000;Publish Ahead of Print.
40. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *International journal of reproductive medicine*. 2014;2014:719050-.
41. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.
42. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in

Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(11):4178-88.

43. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. [Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism]. *Contraception, fertilité, sexualité* (1992). 1998;26(5):372-5.

44. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo-and hyperinsulinemia. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* (1995). 2003;48:131-4.

45. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril*. 1992;58(3):487-91.

46. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(2):143-9.

47. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine reviews*. 2016;37(5):467-520.

48. 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.

49. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3110-6.

50. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2006;55(3):751-9.

51. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential

mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(2):801-10.

52. Chen YH, Heneidi S, Lee JM, Layman LC, Stepp DW, Gamboa GM, et al. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(7):2278-86.

53. Baptiste CG, Battista M-C, Trottier A, Baillargeon J-P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;122(1-3):42-52.

54. Kahsar-Miller M, Azziz R. The development of the polycystic ovary syndrome: family history as a risk factor. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1998;9(2):55-8.

55. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women. *European journal of endocrinology*. 2014;170(5):727-39.

56. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF, 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2015;26(3):118-24.

57. Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 2013;373(1-2):29-38.

58. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2010;16(1):51-64.

59. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4:294.

60. Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(6):1914-20.

61. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):347-63.

62. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3236-42.
63. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction (Oxford, England).* 2001;16(9):1995-8.
64. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Current psychiatry reports.* 2017;19(11):83.
65. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560-74.
66. Yildiz BO. Approach to the Patient: Contraception in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(3):794-802.
67. 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.
68. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2018;125(3):299-308.
69. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2016;37:98-118.
70. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62.

71. Goslin BR, Charteris J. Isokinetic dynamometry: normative data for clinical use in lower extremity (knee) cases. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1979;11(3):105-9.
72. Gleeson NP, Mercer TH. The utility of isokinetic dynamometry in the assessment of human muscle function. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 1996;21(1):18-34.
73. Kannus P. Isokinetic evaluation of muscular performance: implications for muscle testing and rehabilitation. *International journal of sports medicine*. 1994;15 Suppl 1:S11-8.
74. Zibellini J, Seimon RV, Lee CM, Gibson AA, Hsu MS, Sainsbury A. Effect of diet-induced weight loss on muscle strength in adults with overweight or obesity -a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2016;17(8):647-63.
75. Jorgensen M, Dalgas U, Wens I, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis -A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2017;376:225-41.
76. Sapega AA, Drillings G. The Definition and Assessment of Muscular Power. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 1983;5(1):7-9.
77. Willigenburg NW, McNally MP, Hewett TE. Quadriceps and Hamstrings Strength in Athletes. In: Willigenburg NW, editor. 2015.
78. Thessaloniki EA-SPCWG. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(3):462-77.
79. Amer NM, Modesto MJ, Dos Santos CD, Erichsen O, Mascarenhas LPG, Nesi-Franca S, et al. Resistance exercise alone improves muscle strength in growth hormone deficient males in the transition phase. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2018;31(8):887-94.
80. Siqueira CM, Pelegrini FR, Fontana MF, Greve JM. Isokinetic dynamometry of knee flexors and extensors: comparative study among non-athletes, jumper athletes and runner athletes. *Revista do Hospital das Clinicas*. 2002;57(1):19-24.

81. Cramer JT, Jenkins NDM, Mustad VA, Weir JP. Isokinetic Dynamometry in Healthy Versus Sarcopenic and Malnourished Elderly: Beyond Simple Measurements of Muscle Strength. *J Appl Gerontol.* 2017;36(6):709-32.
82. Chiles Shaffer N, Fabbri E, Ferrucci L, Shardell M, Simonsick EM, Studenski S. Muscle Quality, Strength, and Lower Extremity Physical Performance in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of frailty & aging.* 2017;6(4):183-7.
83. F Caruso J, Brown L, Tufano J. The reproducibility of isokinetic dynamometry data2012. 239-53 p.
84. Dziubek W, Bulinska K, Stefanska M, Wozniowski M, Kropielnicka K, Jasinski T, et al. Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. *Maturitas.* 2015;81(4):480-6.
85. Li RC, Wu Y, Maffulli N, Chan KM, Chan JL. Eccentric and concentric isokinetic knee flexion and extension: a reliability study using the Cybex 6000 dynamometer. *British journal of sports medicine.* 1996;30(2):156-60.
86. Turcotte LP, Fisher JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Physical therapy.* 2008;88(11):1279-96.