



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU (PKOS) HASTALARDA
KAS KÜTLESİ ÖLÇÜMLERİNİN HORMONAL
PARAMETRELERLE KORELASYONU**

Dr.Kübra KURT BİLİRER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR

KONYA-2019

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Kübra KURT BİLİRER

Uzmanlık Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Mustafa Gazi UÇAR

Tezin Adı : "Polikistik over sendromlu hastalarda kas kütlesi ölçümlerinin hormonal parametrelerle korelasyonu"

Tarih : 04/03/2019

Dr. Kübra KURT BİLİRER hazırlamış olduğu tezini 04/03/2019 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI (X)

TEZ BAŞARISIZ ()

JÜRİ

Prof. Dr. Çetin ÇELİK
S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Prof. Dr. Çetin ÇELİK
Kadın Hast. ve Doğum A.D.
Dip. Tes. No: 59871

JÜRİ

Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ

Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ
N.E.İ. Tıp Fakültesi
Kadın Hast. ve Doğum A.D.
Dip. No: 2728

JÜRİ

Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR
S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR
Kadın Hast. ve Doğum Uzm.
Dip. Tes. No: 128312

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde kıymetli bilgi ve tecrübelerini paylaşan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Çetin ÇELİK, Sayın Doç. Dr. Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU, Sayın Doç. Dr. Setenay Arzu YILMAZ, Sayın Doç. Dr. Ayşe Gül KEBAPÇILAR, Sayın Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR ve Sayın Öğr. Gör. Dr. Ersin ÇİNTESUN'a en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk ve huzur duyduğum, aramızdan ayrılmış olan ve hala bizlerle çalışmakta olan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu süreç zarfında ameliyathane, doğumhane, servis, poliklinik başta olmak üzere tüm çalışma alanlarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum; hemşire, ebe, sekreter, teknisyen ve personellere kıymetli desteklerinden ötürü ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık sürecinde de her zorlukta destekçim olan başta kıymetli, saygıdeğer babam ve annem olmak üzere, güzel ailemin tüm bireyelerine ve sevgili eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı belirtmek isterim.

I. İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
I. İÇİNDEKİLER	iii
II. KISALTMALAR	vi
III. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
IV. TABLOLAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 PKOS Tanım, Epidemiyoloji ve Etyoloji	4
2.2. Tanı Kriterleri	8
2.3. Etiyopatogenez	13
2.3.1.Genetik Faktörler:	14
2.3.2 İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi.....	15
2.3.3. Steroidogenez Değişiklikleri	18
2.3.4 Hipotalamohipofizer Arkta Bozukluk	18
2.3.5. Çevresel Faktörler	19
2.4 Klinik Bulgular.....	19
2.4.A Klinik Bulgular	19
2.4.A.1 Menstrüel Disfonksiyon.....	20
2.4.A.2. Hiperandrojenizm	20
2.4.A.3. İnfertilite	21
2.4.A.4.Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci.....	21
2.4.B Uzun Dönem Metabolik Sonuçlar	23
2.4.B.1 Metabolik Sendrom, Dislipidemi Ve Kardiyovasküler Hastalık	23
2.4.B.2. Neoplazi Riskinde Artış	25
2.4.B.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	26
2.4.B.4. Duygu Durum Bozuklukları	26
2.4.B.5. Abdominal Obezite ve Tip 2 DM	27
2.4.B.6 Kemik Değişiklikleri	27

2.5.PKOS Laboratuvar ve Ultrasonografi Bulguları	28
2.6. PKOS Tedavi	30
2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	31
2.6.2. Antiandrojenler	31
2.6.3.Oral Kontraseptifler	32
2.6.4. Siklik Progestinler	32
2.6.5. GnRH Agonistleri	33
2.6.6. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar	33
2.6.7. Eflornitin Hidroklorid	35
2.6.8. Cerrahi Tedavi	35
2.7. SARKOPENİ	36
2.7.1.Tanım	36
2.7.2 Sarkopeni Prevelans.....	38
2.7.3 Sarkopeni Fizyopatoloji	38
2.7.4 Sarkopeni Risk Faktörleri.....	40
2.7.5 Sarkopeni Kategori ve Evreleri	41
2.7.6 Sarkopeni Tanısı	42
2.7.6.1 Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi.....	42
2.7.6.2. Kas Gücü Değerlendirilmesi:	43
2.7.6.3.Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi.....	43
2.7.7 Sarkopeni Tedavisi	44
2.7.7.1 Fiziksel Aktivite ve Egzersiz:	44
2.7.7. 2. Hormonal Tedavi:.....	45
2.7.7.3. Destek Beslenme Tedavisi:	45
2.7.7.4. D Vitamini.....	46
2.7.7.5 Diğer Ek Tedaviler	46
3.MATERYAL-METOD	47
4. İSTATİKSEL ANALİZ	50
5.BULGULAR	51

6.TARTIŞMA	56
7.SONUÇ	60
8. KAYNAKLAR	61
9. ÖZET.....	68
10. SUMMARY	70
11. ÖZGEÇMİŞ	71



II. KISALTMALAR

- 17OH P:** 17 Hidroksi Progesteron
ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACE: Anjiyotensin Converting Enzim (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)
AEPPOS: Androgen Excess and PCOS Society (Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu)
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
AMH: Antimülleryen Hormon
ASRM: American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)
BCM: Body Cell Mass (Vücut Hücre Kütlesi)
bHCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin
BIA: Biyoimpedans Analiz (BIA)
BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BMR: Basal Metabolic Rate (Bazal Metabolik Hız)
BT: Bilgisayarlı Tomografi
Ca: Kalsiyum
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
CC: Klomifen Sitrat
CSA: Kas Kesitsel Alan
CYP11A: Sitokrom P450, Aile 11, Alt Aile A
DCI: D-Chiro-İnositol
DEXA: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DHEA-SO4: Dehidroepiandrostenedion Sülfat
DHT: Dihidrotestosteron
DM: Diyabetes Mellitus
E1: Östron
E2: Estradiol
EE: Etinil Estradiol
ECW: Ekstrasellüler Sıvı (Hücre Dışı Sıvı)
ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu)
EWGSOP: The European Working Group on Sarcopenia in Older People (Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu)
FDA: Food and Drug Administration (Gıda Ve İlaç Dairesi)
FSH: Folikül Stimulan Hormon
GH: Growth Hormon
GLUT: Glucose Transporter (Glukoz Taşıyıcı)
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone
HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HOMA: Homeostasis Model Assesment
HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance (İnsülin Direnci)
ICW: Intracellüler Sıvı (Hücre İçi Sıvı)
ID: İnsülin Direnci

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
IL6: Interlökin 6
IVF: İn vitro Fertilizasyon
KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KAK: Koroner Arter Kalsifikasyonu
KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KİMK: Karotis İntima Media Kalınlık
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LH: Luteinizan Hormon
LOD: Laparoskopik Overyan Diatermi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MYO: Miyo İnositol
MPA: Medroksi Progesteron Asetat
NIH: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Örgütü)
NO: Nitrik Oksit
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OKS: Oral Kontraseptif
OUAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PBF: Vücut Yağ Oranı
PKO: Polikistik Over
PKOM: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS: Polikistik Over Sendromu
(PPAR-γ): Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
PRL: Prolaktin
PTH: Paratiroid Hormon
RNOS: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SMM: İskelet Kas Ağırlığı
T: Testosterone
TG: Trigliserid
TNFα: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
WHR: Waist Hip Ratio (Bel-Kalça Oranı)

III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 5.1: Zayıf PKOS'lu hasta grubunda SMM ile AMH 'nin negatif korelasyonu

Şekil 5.2 : Zayıf PKOS'lu hasta grubunda SMM ile İnsülin 'in pozitif korelasyonu

Şekil 5.3: Zayıf PKOS'lu hasta grubunda SMM ile HOMA arasındaki pozitif korelasyonu

IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1: PKOS Tanı Kriterleri

Tablo 1.2: PKOS Fenotipleri

Tablo 2.1: Metabolik Sendrom Kriterleri

Tablo 5.1: Olguların metabolik, hormonal ve biyokimyasal bulguları (mean±SD).

Tablo 5.2: Olguların vücut kompozisyonları ve gruplar arası ilişkiler

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), premenopozal dönemdeki kadınlarda oldukça sık rastlanan endokrin ve metabolik bozukluklardan birisidir (Azziz ve ark., 2004). Sıklıkla adölesan dönemde başlangıç gösteren; ovuluar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bu sendrom klinik ve biyokimyasal açıdan oldukça heterojen bir sendromdur. PKOS tanısının konulması uzun dönemde insülin rezistansı, artmış tip 2 DM (diyabetes mellitus) riski, artmış endometrium kanseri riski ve kardiyovasküler hastalık riskleri ile ilişkilidir (Shaw ve ark., 2008).

Doğası gereği oldukça heterojen bir hastalık olan PKOS; androjen fazlalığı ve ovaryen disfonksiyonun sebep olduğu semptomların bir kombinasyonu olarak tanımlanır. Bu sendromun etiyojisi büyük ölçüde bilinmemektedir ancak çoğu çalışma; PKOS'un kompleks multigenik bir hastalık olduğunu, diyet ve yaşam tarzı faktörleri de dahil olmak üzere epigenetik ve çevresel faktörlerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. PKOS'un tanısı ve tedavisi karmaşık değildir, sadece birkaç standardize edilmiş tanı yönteminin makul bir şekilde uygulanmasını ve over fonksiyon bozukluğunun sonuçlarını, hiperandrojenizmi ve ilişkili metabolik bozuklukları hedef alan uygun terapötik yaklaşımları gerektirir (Escobar-Morreale Héctor F, 2018).

PKOS sıklıkla abdominal adipozite, insülin direnci, obezite, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. PKOS'da obeziteyle birlikte artmış yağ dokusu hormon dengesini bozmakta ve vücutta stres yaratmaktadır. Bu sebeple PKOS'da metabolik sendrom sıklığı, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM risk artışı ile birlikte, uzun dönem kardiyovasküler mortalite ve morbiditede de artış görülebilir (Carmina ve Lobo, 1999).

PKOS için Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Rotterdam ve Androjen Excess and PCOS Society (AEPCOS) tanı kriterleri olmak üzere birbirine alternatif 3 adet tanımlama mevcuttur. 1990 yılında oluşturulan ve sıklıkla kullanılmakta olan NIH tanı kriterleri içerisinde; klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve oligo\anovulasyon yer almaktadır. 2003 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive

Medicine (ASRM) sponsorluğunda Rotterdam'da gerçekleştirilen toplantıda yeni tanısal kriterler geliştirilmiş ve bu kriterlerin kullanılması önerilmiştir. Belirtilen Rotterdam kriterlerine göre ise; oligo-anovulasyona bağlı menstrüel düzensizlik, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografi ile polikistik over morfolojisi görülmesi bulgularından en az ikisinin saptanması ile PKOS tanısı konulabilmektedir. 2006 yılında ortaya konulan AE-PCOS kriterlerine göre ise PKOS; oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi ile ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkili klinik ya da laboratuvar hiperandrojenizmin bir arada olması olarak tanımlanır. Her üç tanımlamada da PKOS tanısı konulmadan önce benzer semptomlara yol açabilecek ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Yildiz Bulent Okan ve ark., 2012).

Sarkopeni, kas gücünün ve kas kütlesinin jeneralize ve progresif kaybı anlamına gelir. Genellikle sarkopeniye eşlik eden durumlar arasında azalmış fiziksel aktivite veya fiziksel inaktivite, hareketlilikte azalma, yürümede yavaşlama ve fiziksel dayanıklılıkta zayıflık eşlik eder. Sarkopeni, öncelikle yaşlı grubun hastalığıdır ancak daha genç yaşta malnütrisyon, kaşeksi, kronik hastalık veya immobilité gibi ek durumların varlığına sekonder olarak gelişebilir. Toplam vücut kütlesinin yaklaşık %45 -55'ini iskelet kası oluşturmaktadır, bu yüzden de büyük çoğunluğunu alt ekstremité kas kitlesi oluşturur. Kas gücü ve kas kitlesi yaşamın ikinci ve dördüncü dekadları arasında en yüksek seviyeye ulaşmakta ve sonrasında giderek azalmaktadır. Sarkopeni sözcüğü köken olarak Yunancadan gelmekte olup sarx(kas) ve penia(kayıp) sözcüklerinin birleşiminden oluşur. İlerleyen yaşla beraber vücut yağ oranında artış ile yağsız vücut kitlesinde azalma beklenen ve kaçınılmaz bir durumdur. Kemik kütlesi ve iskelet kası yaş ilerledikçe azalmakta olan yağsız vücut kitlesinin ana bileşenleridir. Vücut kompozisyonunun bileşimindeki bu değişimler yaşam boyu gözlenir ve önemli metabolik ve fonksiyonel sonuçlar doğurmaktadır (Halil ve ark., 2011).

Kas kitle ve kalitesindeki azalmanın (sarkopeni) metabolik sendromla, kardiyovasküler hastalıklarla ve ileri yaştaki pek çok kronik hastalıkla ilişkisini ortaya koymak amacıyla özellikle son 10 yıl içerisinde pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen; PKOS'lu hastalardaki kas kitlesi ile hastalığın endokrin-hormonal ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız PKOS'lu hastalarda; zayıf, normal kilolu ve şişman hasta gruplarının kas kütlesi ve vücut

kompozisyon ölçümlerinin hormonal ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonunun incelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 PKOS Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Premenopozal kadınlarda en sık rastlanan endokrin ve metabolik bozukluklardan biri olarak bilinen PKOS; androjen fazlalığı (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi) ve over fonksiyon bozukluğu (oligoanovülasyon ve/veya polikistik over morfolojisi) gibi belirtilerin kombinasyonu ile tanımlanan ve diğer spesifik hastalıkların dışlanmış olduğu (hiperprolaktinemi, KAH vb.) heterojen bir hastalıktır. Premenopozal kadınlarda PKOS prevalansı yaklaşık %6 (daha ileri yaş ve daha restriktif kriterler göz önüne alındığında) ile yaklaşık %20 (daha genç yaş ve daha kapsamlı kriterler kullanıldığında) arasında değişmektedir. Bu oran olasılıkla PKOS hastalığını reproduktif dönemde en sık rastlanılan metabolik ve endokrin hastalık yapmaktadır (Escobar-Morreale Héctor F, 2018).

PKOS ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından; hirsutizm, amenore, kronik anovülasyon, infertilite, obezite ve büyümüş kistik overlerin kombinasyonu olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte 1990'a kadar PKOS (sklerokistik over sendromu veya Stein - Leventhal sendromu) WHO'nun (Dünya Sağlık Örgütü) over fonksiyon bozuklukları grubuna dahil edilmemiştir. Ne yazık ki, PKOS'a bilimsel topluluğun artan ilgisi; uluslararası ve yerel sağlık otoritelerinin ve özellikle ilaç endüstrisinin ilgisine paralel olmamıştır. PKOS semptomlarını tedavi etmekte kullanılan ilaçların çoğu (oral kontraseptif haplardan antiandrojenlere, insülin duyarlılaştırıcılarına veya aromataz inhibitörlerine kadar) uzun seneler boyunca etiket dışı bir şekilde kullanılmıştır çünkü FDA (U.S. Food and Drug Administration- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) ve Avrupa İlaç Ajansı, PKOS'un tedavisi için herhangi bir ilacı onaylamamıştır. İlaç endüstrisinde yıllar boyu devam eden PKOS üzerine olan sınırlı ilgi çalışma sayıları temel alındığında da dikkati çekmektedir. Örneğin; 2017 Ağustos sonuna kadar 'clinicaltrials.gov' sitesinde PKOS üzerine kayıtlı ticari çalışma sayısı 28 iken dünya üzerinde benzer prevalans gösteren Diabetes Mellitus'a yönelik aynı süredeki çalışma sayısı 4632dir. Bu nedenle farmakolojik tedavi perspektifinden bakıldığında PKOS adölesanlarda ve yetişkin kadınlarda tedavi araştırmaları en yetersiz hastalık olarak sayılabilir. Sağlık otoriteleri ve ilaç endüstrisinin ilgi eksikliğinin en muhtemel açıklaması PKOS'un hastalar, doktorlar ve hatta bilim

adamları arasında en az anlaşılmiş olan tıbbi bozukluklardan biri olmaya devam etmesidir (Escobar-Morreale Héctor F, 2018).

Hem sendromun yanlış anlaşılması hem de hastalığın uzun dönem sonuçlarının belirsizliği, hastalığı araştırma ve geliştirme tahsisatını sınırlamıştır. PKOS ile ilgili yanlış anlaşılmanın altında yatan olası nedenler arasında isimlendirmenin yetersizliği, heterojen yapısı, tanımının daima tartışmalı olması, konusu, etiyojisi ve patofizyolojisi ile ilgili birçok belirsizlik olması yer almaktadır. Etiyojiden klinik prezentasyona ve uzun süreli prognozuna kadar tüm alanlardaki heterojenite PKOS hastalığına özgüdür (Dokras ve ark., 2017).

PKOS'lu hastalarda sıklıkla bulunan overlerdeki polikistik görünüm; over foliküllerinin farklı olgunlaşma ve/veya atrezi aşamalarında akümülyasyonundan kaynaklanır. Over folikülleri, tek bir oosit içeren ve kist olmayan hücrel agregatlardır ve bu nedenle PKOS ismi yanlış bir isimlendirme sayılabilir. Ne yazık ki isimlendirmedeki bu karışıklık dikkatleri hastalığın asıl patofizyolojisinden uzaklaştırmaktadır. PKOS adı hem birinci basamak doktorlar hem de hastalar tarafından kafa karıştırıcı olarak algılanmakta ve hastalar ile aileleri için hastalığın potansiyeli ile ilgili makul olmayan (kistin malignleşme ihtimalinin sorgulanması gibi) endişeleri dahi ifade etmelerine sebep olmaktadır (Escobar-Morreale Héctor F, 2018). Bu nedenle, 2012 Ulusal Sağlık Enstitüleri Hastalık Ofisi Kanıta Dayalı Metodoloji Çalıştayı Polikistik Over Sendromu çalıştayında, PKOS için yeni bir isme ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir. Bu teklif belirli meslek kuruluşları tarafından desteklenmiş ve PKOS için alternatif bir ismin; bu sendromu ve onun karmaşık özelliklerini anlamak için oldukça gerekli ve faydalı olacağını belirtilmiştir. Androjen fazlalığının PKOS'un fizyopatolojisinde en önemli yeri kapladığını savunan uzmanlar 'Fonksiyonel Overyen Hiperandrojenizm', 'Kronik Hiperandrojenik Anovulasyon', 'Kadın Fonksiyonel Hiperandrojenizmi' gibi isimler önermiştir. PKOS'un en önemli bileşenin insülin rezistansı ve metabolik disfonksiyon olduğunu savunan uzmanlar ise 'Metabolik Reprodüktif Sendrom', 'Sendrom XX' ve hatta 'Yaygın Kardiyometabolik Ovaryan Sendrom' (PKOS'un kısaltmasına da denk gelecek şekilde -prevalant cardiometabolic ovary syndrome-) gibi adlandırmalar önermişlerdir (Azziz, 2014). Bu adlandırmalarla ilgili en önemli problem, PKOS için önerilen bu tanımlamaların PKOS hastalarının tümünde fenotipik olarak olmaması nedeniyle PKOS yelpazesindeki tüm hastaları

kapsayacak şekilde olmamasıdır. Örneğin PKOS hastalarının bir kısmında androjen fazlalığı bulunmamaktadır, yine bir kısım PKOS hastası normoandrojenemik ve normal kiloludur ayrıca artmış insülin rezistansı ve artmış kardiyovasküler risk ile ilgili elde belirli bir kanıt yoktur. ‘Polifoliküler Overyen Sendrom’ gibi isimler yalnızca farklılaşmış over morfolojisi değerlendirmesine dayanır ki bu durum da sendromu teşhis etmek için bulunması zaruri olmayan ve de tek başına bulunmasının tanı koymada yetersiz olduğu bir kriterdir. ‘Kadın Hormonal İmbalansı’, ‘Hormonal İmbalans Sendromu’ ya da ‘İmbalansed Hormonal Syndrom’ gibi isimler ise nonspesifiktir ve diğer herhangi bir endokrin bozukluğu kapsayabilir. Sonuç olarak PKOS için en uygun tanı kriterlerinin hangileri olduğu konusundaki tartışmanın altında yatan aynı nedenlerden dolayı isimlendirmede değişiklik yapılması da ne yazık ki kabul görmemiştir. Aynı zamanda bu yeniden adlandırma; WHO tarafından bir hastalık olarak tanınan ve halk tarafından da giderek önemli bir sağlık sorunu olarak tanınması sağlanmış olan PKOS için önceki tüm bu çabaların boşa gitmesine sebep olabileceği düşüncesi ile geniş bir nüfus tarafından bu yeniden adlandırma reddedilmiştir (Escobar-Morreale Héctor F, 2018),(Moggetti ve ark., 2013).

PKOS; santral obezite, insülin rezistansı, lipid profil bozukluğu, hipertansiyon, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diabetes mellitus ile de ilişkileri araştırılan ve bilinen bir sendromdur. Günümüzde PKOS; karmaşık heterojen bir etiyolojisi olduğu düşünülen, kronik oligo\anovulasyon, menstrüel düzende bozukluk ve klinik\laboratuar hiperandrojenizm bulgularıyla (hirsutizm, akne, erkek tipi kellik-saç dökülmesi) seyreden, cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı, androjen sekrete eden tümörler ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe ve semptomlara yol açabilecek diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerektiği bir hastalıktır (Legro ve Myers, 2004).

PKOS'un ailesel agregasyonu ve ilgili özellikleri göz önüne alındığında bu hastalıkla ilgili genetik bir temel olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, targeted genom ilişkilendirme çalışmalarındaki muazzam çabalara rağmen, PKOS ve genetik yatkınlık birliktelikteliğinden sorumlu genlerin araştırılması çoğunlukla verimsiz olmuş ve PKOS hastalarının farklı popülasyonlarında sadece birkaç genetik değişken ve mutasyonun birleşimi ortaya konulabilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus gibi diğer yaygın metabolik bozukluklara benzer şekilde, PKOS artık etiyoloji ve terminolojisi

açısından kompleks multigenik bir hastalık olarak düşünülmektedir. Predispozan ve koruyucu genetik varyantların, çevresel faktörler ile karmaşık bir ilişki içerisinde girmesi sonucu farklı PKOS fenotipleri oluşmaktadır. Bu çevresel faktörler muhtemelen ırk ve/veya etnik kökenden ağır biçimde etkilenen diyet ve yaşam tarzı faktörlerini içerir. Bu nedenle PKOS'dan sorumlu genler; çalışılan popülasyona bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu farklılıklar kısmen PKOS'un genomik varyantlarla ve lokuslarla ilişkisinin farklı orijinli popülasyonlarda kopyalanmasındaki zorlukları açıklayabilir (Simoni ve ark., 2008),(Hayes ve ark., 2015).

Bununla birlikte, PKOS'un ailesel agregasyonu, mevcut bazı çevresel faktörlerle ilişkili olabilmekte ve etkilenen ailelerde epigenetik mekanizmaları başlatabilmektedir (DNA sekansında aktüel değişiklik olmadan bir kromozomdaki değişikliklerden kaynaklanan kalıtsal fenotipik değişiklikler). Epigenetik başlatıcılar; fetal ve çocukluk gelişimi sırasında, çevresel kimyasallara ve bazı ilaçlara maruz kalma, yaşlanma süreci ve diyet gibi çoğu faktörden etkilenerek PKOS'a katkıda bulunabilir. Örneğin; maternal hipertansiyon, diyabet veya sigara içme gibi hamilelik sırasındaki ek durumlar, intrauterin büyüme geriliğini tetikleyebilir ve SGA bebekler doğmasına sebep olabilir. Bu bebekler insülin direncine yatkındır ve kalıcı metabolik fonksiyon programlanması nedeniyle çocuklukta fazla kilolu olabilirler. Bu çocuklar daha sonraki yaşamlarında, özellikle çevresel faktörlere maruziyet, sedanter yaşam tarzı ve doymuş yağ bakımından zengin diyet gibi durumlarda; hipertansiyon, glukoz intoleransı, kortizol fazlalığı ile karakterize adrenal hiperaktivitesi, fonksiyonel hiperandrojenizm veya PKOS geliştirebilirler. Bu faktörler, ebeveynlerin egzersiz ve diyet alışkanlıkları çocukları ciddi şekilde etkilediğinden PKOS özellikle bazı ailelerde kümelenebilmektedir (Escobar-Morreale Héctor F, 2018).

Androjen fazlalığına erken prenatal dönemde maruz kalmanın PKOS benzeri fenotipe sebep olabileceği belirtilmiştir. Bu PKOS benzeri fenotip; steroidlerin negatif feedback etkisine azalmış hipotalamik sensitizasyon sonucu artmış olan LH hormonu ve abdominal obeziteye bağlı artmış insülin rezistansı ile karakterizedir. Dolayısıyla androjen fazlalığına bağlı negatif etkiler fetal dönemden çocukluk dönemine yetişkinliğe ve hatta menapozal döneme kadar her dönemde etki edebilir (Markopoulos ve ark., 2015, Welt ve Carmina, 2013). Ek olarak, özellikle endokrin sistemi etkileyen ileri glikasyon ürünlerine ve çevresel toksinlere maruz kalmak

endokrin bozukluklara yol açarak PKOS ve metabolik pekçok bozukluğa yol açabilir. Özellikle bu maruziyet devamlı ise veya fetal dönem, infant dönemi veya çocukluk çağı gibi gelişimin önemli basamaklarında maruz kalındı ise bu bozukluklarla karşı karşıya kalma ihtimali çok daha yüksektir. Aynı sonuçlar özellikle kritik gelişimsel pencereler sırasında belirli farmasötik ilaçlara maruz kalmaktan da kaynaklanabilir. Premenopozal kadınlarda sıklıkla PKOS benzeri bir fenotip ile ilişkili olan ve genomik bir yapıyı indüklediği düşünülen antiepileptik bir ilaç olan valproate kullanımında da PKO'ya benzer moleküler değişiklikler olmaktadır.

Epigenetik başlatıcılardan kaçınmanın ve sağlıklı alışkanlıkların sürdürülmesinin vurgulanması oldukça önemlidir. Bu sayede PKOS'lu kadınlar insülin direncini ve sonuçlarını hafifletebilirler ve en azından teoride fetüslerinin daha az olumsuz bir metabolik duruma maruz kalmasını, PKOS ve PKOS ile ilişkili genetik mirasın fetüse daha az kalıtılmasını sağlayabilmektedirler (Escobar-Morreale Héctor F, 2018).

2.2. Tanı Kriterleri

Oldukça heterojen bir hastalık olan PKOS için tanı kriterleri konusunda da henüz tek bir görüş üzerine fikir birliği sağlanamamıştır. 2012'de Polikistik Over Sendromu üzerine Kanıta Dayalı Metodoloji Çalıştayı toplanmış ancak buna rağmen PKOS için en uygun tanı ölçütlerinin belirlenmesi konusundaki tartışma sonuçlanamamıştır. PKOS için şu anda geçerli olan 3 ayrı tanı kriteri sınıflaması mevcudiyetini korumuştur. Bu tanımlar; Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Rotterdam kriterleri ve Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tanı kriterleri olarak sıralanabilir. PKOS 1935 de ilk olarak Stein ve Leventhal tarafından hirsutizm, amenore ve anovulasyon ile buna eşlik eden büyük polikistik overlerle karakterize bulgular kompleksi olarak ifade edilmiştir. 1990 yılında ise NIH tarafından PKOS için şu tanı kriterleri belirlenmiştir:

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2. Kronik anovulasyon

2003de Rotterdam'da yapılan toplantıda NIH kriterleri gözden geçirilmiş ve ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri olarak yeniden düzenlenmiştir. 2003 yılında belirlenen Rotterdam kriterleri:

1. Klinik ve/ veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
2. Oligo-anovulasyon,
3. PCOM (Azziz ve ark., 2004).

Rotterdam tanımı en yaygın kullanılan PKOS tanımlamasıdır ve şu anda çoğu bilimsel toplum ve sağlık otoritesi tarafından desteklenmektedir. Rotterdam tanımlamasına göre klinik ve/veya laboratuvar hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve PKOM kriterlerinin 3'ünden en az ikisini taşımak PKOS tanısı için gereklidir. 2006 yılında PKOS tanı kriterlerine netlik kazandırmak için Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES tanı kriterleri yayınlanmıştır.

Belirlenen AE-PCOS tanı kriterleri:

1. Over fonksiyon bozukluğu (Oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografide PKOM)
2. Hiperandrojenizm ve/veya hirsutizm (Azziz ve ark., 2009) .

Tablo 1.1: PKOS Tanı Kriterleri

NIH	Hiperandrojenizm+kronik anovulasyon
Rotterdam	Hiperandrojenizm+oligoanovulasyon+PKOM
AE-PKOS	Hiperandrojenizm\hirsutizm+oligoanovulasyon\PKOM

2009 Yılında en geniş katılımlı ve en yeni çalıştaylardan biri olan AES+PCOS konsensusunda 'Androgen Excess Society PCOS Phenotype Task Force Raporu' ile yeni bir rapor açıklamıştır. Bu raporda PKOS hiperandrojenizm ile seyreden endokrin bir bozukluk olarak kabul edilmiş; laboratuvar ve/veya klinik hiperandrojenizm PKOS'un mutlak olması gereken ölçütü olarak öngörülmüştür. Tüm diğer tanımlarda olduğu gibi burada da benzer bulgulara sebep olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerektiği üzerine durulmuştur. PKOS için günümüzde konuşulan ve tartışılan insülin rezistansı, obezite gibi ek faktörler tanı kriterleri arasına girmemiştir (Azziz ve ark., 2009). Her 3 tanı kriteri sınıflamasında da geçerli olacak şekilde; bu tanı kriterlerinin varlığı durumunda hastaya PKOS tanısı konulmadan önce benzer klinik bulgulara yol

açabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (Non klasik konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, cushing sendromu, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi gibi). Mevcut tüm sınıflandırmalar hemen hemen aynıdır ve tartışmalı olan tek durum kriterlerin nasıl kombine edileceğidir. Tanı konulurken mevcut olan en uygun yöntem tercih edilmelidir. Tanı kriterlerinde yer alan durumları alt başlıklarda kısaca inceleyecek olursak;

Polikistik over morfolojisi (PKOM): Klinik ve\veya laboratuvar hiperandrojenizmi ve over fonksiyon bozukluğunun klinik bulguları olan kadınlarda over morfolojisi değerlendirilmeyebilir. Değerlendirilecek olsa dahi PKOM (polikistik over morfolojisi) katı kriterler kullanılarak tanımlanmamalıdır çünkü polikistik, multikistik veya polifoliküler over gibi standart dışı diğer tarifler, özellikle ergenlik döneminde ve sağlıklı kadınlarda da sıklıkla bulunabilir (Dewailly ve ark., 2013). PKOM için katı kriterlerin kullanımı, bu tür etiketlemelerin olası olumsuz psikososyal sonuçları göz önüne alındığında, PKOS'un aşırı teşhisini önlemek için özellikle önemlidir (Copp ve ark., 2017). PCOM'un tanımı, 2014 yılında modern ultrasonografi cihazlarında kullanılan, eski makinelere kıyasla geliştirilmiş çözünürlüğü göz önüne alarak güncellenmiştir (Balen ve ark., 2003). Günümüzde PCOM tanısı 10 ml ve üzeri over volümü (transdüser frekansı <8 mhz ise tercih edilen kriter) ve/veya overlerde 25 ve üzeri folikül (transdüser frekansı 8 mhz ve üzerinde iken tercih edilen kriter) bulunmasını gerektirir (Dewailly ve ark., 2013). PKOM da bir marker olarak antimülleryen hormon (AMH) kullanımı fikri standardizasyon eksikliği, belirsiz referans aralığı ve pek çok ek faktör sebebi ile halen tartışmalıdır. Ancak AMH nicelik olarak, hem PKOS'lu hastalarda hem de sağlıklı kadınlarda over folikül sayısını öngörebilir (Casadei ve ark., 2013, Conway ve ark., 2014, Dewailly ve ark., 2013).

Ovulatuvar disfonksiyon: Hirsutizm ve over disfonksiyonu menarştan hemen sonra başlar ve PKOS'lu bazı kadınlarda menopozdan önceki yıllarda iyileşen, şiddetli oligomenore veya amenore şeklinde ortaya çıkabilir. Oligomenore 35 günden daha uzun intervallerle görülen menstrüasyon veya yılda on seferden daha az kanama olarak tanımlanırken, polimenore 25 günden daha kısa intervallerle kanama olarak tanımlanmaktadır. Amenore ile başvuran kadınlarda PKOS araştırılmadan önce yapılması gereken belki de ilk tetkik beta hcg bakılmasıdır. Daha nadir olarak, oligoovülasyon polimenoreye yol açabilir. Aynı şekilde normal uzunlukta, düzenli

adet döngüsü olan kadınlarda da oligoovülasyon olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda oligoovülasyonun tespiti, vücut ısısı çizelgelerinin kullanılması veya siklusun luteal fazı sırasında düşük serum veya tükürük progesteron konsantrasyonlarının test edilmesiyle sağlanabilir (Azziz ve ark., 2009). Son olarak, seçilen vakalarda, PKOS'un nonhiperandrojenik fenotiplerini fonksiyonel hipotalamik amenoreden ayırt etmek için progesteron çekilme testi yapılması gerekebilir (Özellikle düşük kilolu hastalar, normal BMI'lı hastalar veya şiddetli egzersiz yapan hastalarda) (Gordon ve ark., 2017).

Klinik hiperandrojenizm: PKOS'un bu özelliğinin genellikle peripubertal başlangıcı vardır ve ergenlik döneminde yavaşça ilerler. Androjen fazlalığının en güvenilir klinik belirteci hirsutizmdir. Ek olarak, alopesi oldukça nadir görülmektedir ve bu hastalıkla ilişkisiz olarak da geniş bir dizi etiyolojiye sahiptir. Hirsutizm, değiştirilmiş Ferriman-Gallwey skoruna göre mevcut çizelgeler kullanılarak ölçülmeli ve incelenen popülasyon için cutoff değerleri belirlenmelidir. Eğer bu mümkün değilse genellikle birçok popülasyon için ≥ 8 puanlık bir cutoff değeri önerilir (Escobar-Morreale HF ve ark., 2011).

Biyokimyasal hiperandrojenizm: Biyokimyasal hiperandrojenizmin tanısı kritik bir konudur çünkü ticari olarak temin edilebilir pekçok yöntem, kadınlarda karakteristik olarak oldukça düşük miktarda bulunan androjen miktarını doğru bir şekilde ölçmek için gereken hassasiyet ve özgüllüğü içermez (Rosner ve ark., 2006). Mevcut uzlaşma hiperandrojenemi için en sensitif ölçümün serbest testosteron ölçümü olduğu yönündedir. Serbest testosteron konsantrasyonunu hesaplamak için kullanılacak geçerli bir diğer alternatif ise dolaşımdaki seks hormonu bağlayan globulin ve toplam testosteron konsantrasyonlarının hesaplanması ve buradan yola çıkılarak serbest testosteron miktarının hesaplanmasıdır. 2016 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) Laboratuvarı/Üretici Hormon Standardizasyonu (HoSt) programı tarafından onaylandığı için yakın gelecekte, total testosteron için güncellenmiş bir doğrudan immünokemilüminesans testi kullanıma girecektir. Bu test ile kadınlarda testosteron seviyelerini ölçmek için yeterli olabilecek 8–1000 ng/dl seviyeleri yakalanabilecektir (Escobar-Morreale Héctor F, 2018). Androstenedion ve dehidroepiandrosteron sülfat seviyelerinin total ve serbest testosteron ölçümlerine ek olarak değerlendirilmesinin faydası tartışmalıdır çünkü PKOS'lu az sayıda hasta

normal testosteron konsantrasyonları varlığında bu androjenlerin seviyelerini arttırır (Azziz ve ark., 2009). Bununla birlikte, androjen tespit analizlerinin doğruluğu kadar önemli olan bir diğer faktör, genel yerel popülasyondaki sağlıklı kadınlardan elde edilmesi gereken referans değerlerdir. Tüm bu nedenlerden dolayı PKOS tanısı için laboratuvar hiperandrojenemiye verilmesi gereken önem kaçınılmazdır. Böyle bir teşhis asla şüpheli bir sonuca dayanmamalıdır (Escobar-Morreale Héctor F, 2018).

Sekonder etiyolojilerin dışlanması. Ekarte edilmesi gereken en önemli tanılardan birisi de oldukça nadir görülen hastalıklardan biri olan over ve adrenal bezdeki androjen salgılayan tümörlerdir. Böyle bir hastalıktan şüphelenmeyi sağlayabilecek en önemli faktörler; androjen fazlalığı belirtilerinin prepubertal dönem dışındaki herhangi bir zamanda çıkmış olması, semptomların bir anda ortaya çıkarak oldukça hızlı ilerlemesi ve virilizasyon\defeminizasyon gibi oldukça ağır atipik hiperandrojenemi semptomları şeklinde ortaya çıkması olarak sayılabilir. Bu gibi durumlarda androjen salgılayan tümörlerden şüphelenilerek hızlı bir şekilde over ve adrenal bez görüntülemesi ve taraması yapılmalıdır. Selektif venöz kateterizasyon ve örnekleme, belirsiz vakalarda laparoskopi ve/veya laparotomi gerekebilir (Escobar-Morreale HF ve ark., 2011). Klinik değerlendirmede diğer bozuklukların ekartasyonu amacıyla; klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi için serum 17 hidroksiprogesteron, hiperprolaktinemi için prolaktin, tiroid disfonksiyonu için TSH (tiroid stimulan hormon) ve primer ovaryan yetmezlik için FSH (folikül stimulan hormon) bakılması uygundur (Azziz ve ark., 2009).

PKOS sadece patofizyolojisi olarak değil; klinik sonuçları ve manifestasyonları açısından da heterojen bir hastalıktır. Her hasta PKOS'un tüm belirtilerine sahip olmak zorunda değildir. PKOS'u tanımlamak için kullanılan her bir kriter kendine özgü klinik sonuçlara sahiptir. Androjen fazlalığı hirsutizm, akne ve alopesi gibi deri bulgularına neden olabilir. Over fonksiyon bozukluğu; kronik oligomenore, amenore, infertilite, endometrial hiperplazi ve/veya karsinomayla sonuçlanabilir. İzole PKOM ise over indüksiyonu sırasında over hiperstimülasyon sendromu riski ile ilişkilidir (Azziz, 2006, Escobar-Morreale Héctor F, 2014). PKOS fenotiplerinin sınıflandırılması, 2012 de Ulusal Sağlık Enstitülerince (NIH) toplanan bir çalıştayda yapılmıştır (Johnson ve ark., 2012). Belirlenen 4 fenotip için de PKOS bulgularına benzer bulguları olan hastalıkların ekarte edilmesi şarttır.

- Klasik PKOS (Fenotip 1): Oligo\anovulasyon, klinik ve\veya laboratuvar hiperandrojenizm, USG’de PKOM
- Hiperandrojenik Anovülatuar PKOS (Fenotip 2): Oligo\anovülasyon ve hiperandrojenizm
- Ovulatuvar PKOS (Fenotip 3): Hiperandrojenizm ve USG’de PKOM
- Nonhiperandrojenik PKOS (Fenotip 4): Oligoanovulasyon ve USG’de PKOM

PKOS’un en ciddi klinik manifestasyonu hiperandrojenizm, oligoanovulasyon ve PKOM ile karakterize olan **KLASİK PKOS** fenotipidir. Bir sonraki ciddi fenotipte ise; hiperandojenizm ve PKOM olan ancak ovulatuvar disfonksiyonu olmayan **OVULATUAR PKOS** fenotipidir. Daha hafif olan fenotipte ise oligoanovulasyon ve PKOM olan ancak hiperandrojenemi bulguları olmayan **NONHİPERANDROJENİK PKOS** fenotipidir. Genel bir kural olarak, hasta tarafından ne kadar çok PKOS kriteri karşılanır ise fenotip o kadar şiddetli olarak değerlendirilir (Escobar-Morreale Héctor F, 2014).

Tablo 1.2: PKOS Fenotipleri

	Klasik	Hiperandrojenik	Ovulatuvar	Nonhiperandr ojenik
Oligoanovulasyon	+	+		+
Hiperandrojenizm	+	+	+	
PKOM	+		+	+

Bir hastaya PKOS tanısı konduğunda hasta ve hasta yakınlarına mutlaka o hastada hastalığa dair hangi fenotipik özelliklerin mevcut olduğu anlatılmalıdır, bu sayede uzun vadede hasta açısından hastalığın anlaşılması doktor açısından da hastalığın yönetimi kolaylaşacaktır.

2.3. Etiyopatogenez

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır (Sam ve Dunaif, 2003).

İnsülin salınım ve etki bozuklukları, steroid sentezindeki ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler ile genetik faktörler fizyopatolojide rol oynamaktadır. PKOS'un oluşmasında rol oynayan genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen çalışmalar sendromun gelişimde tek bir genden ziyade multigenik özellik taşıdığı yönündedir (Chen ve ark., 2011, Padmanabhan, 2009). Potansiyel genler 17 β hidroksi steroid dehidrogenaz tip 6, steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG), androjen reseptör ve aromataz genleridir (Day ve ark., 2015). Polikistik over sendromunun etiopatogenezini açıklamak için öne sürülen teoriler şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Genetik Faktörler
2. İnsülin Rezistansı Ve Hiperinsülinemi
3. Steroidogenez Bozuklukları
4. Hipotalamo-Hipofizer Aksta Bozukluk
5. Çevresel Faktörler

2.3.1.Genetik Faktörler:

PKOS ve PKOS benzeri fenotiplerin 1. derece akraba ve aile içi bireylerde kümelenmesi, bu sendromda genetik temellerin olabileceğini düşündürmüştü ve PKOS'un genetik temellerinin araştırılmasına sebep olmuştur (Legro ve ark., 1998a). Genetik faktörler bu sendromun hem reproduktif hem de metabolik fenotiplerinin oluşmasına ciddi bir katkı sağlamaktadır. PKOS'lu hastaların kız kardeş ve annelerinde androjen sekresyonunda artış ve menstrüel fonksiyon bozukluğu sıklığında artış izlenmiş, aynı zamanda bu hastaların erkek kardeş ve babalarında da serum androjen seviyeleri normal popülasyona göre daha yüksek izlenmiştir. 1. derece akrabasında PKOS bulunan erkeklerde DHEAS oranı, saç dökülmesi ve insülin rezistansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde bu PKOS hastalarının birinci derece yakınlarında glukoz denge bozuklukları ve insülin rezistansı oranları artmış izlenmiştir (Yıldız Bulent O ve ark., 2003). İkiz kardeşler arasında da PKOS'lu hastanın ikiz kardeşinde PKOS gelişim riskinde artış, açlık insülin ve androjen seviyelerinde de anlamlı artış saptanmıştır (Jahanfar ve ark., 1997). Genetik olarak aktarılan ve ailesel kümelenmede etkisi olduğu kabul edilen genler; insülin rezistansı ile ilişkili olan genler ve androjen sentezinde rol oynayan enzimlerden sorumlu genleri kapsamaktadır. Teka hücreleri üzerinde yapılan invitro ve klinik çalışmalarda, PKOS

hastalarında CYP11a geninde regülasyon bozukluğu olduğu belirtilmiştir. CYP11a geni steroid biyosentez basamağında hız kısıtlayıcı olarak görev yapan enzimi kodlayan gendir (Franks ve ark., 1997). Polikistik over sendromu etyopatogenezinde rolü olabilecek genetik patolojilerin incelendiği çalışmalar sonucunda PKOS'un kompleks multigenik bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır.

2.3.2 İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi

İnsülin rezistansı ekzojen veya endojen insüline karşı bozulmuş, yetersiz biyolojik cevap olarak tanımlanır ve glukoz metabolizması ile çok yakından ilişkilidir. İnsülin rezistansı ve buna sekonder gelişen hiperinsülinemi PKOS hastalığının en önemli özelliklerinden biridir, hem zayıf hem obez PKOS hastalarında görülebilir (Dunaif ve ark., 1992). İnsülin rezistansı etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte; insülin reseptör sayısında azalma, pankreas beta hücre defekti, postreseptör seviyede defekt, otofosforilasyon defekti, reseptör düzeyinde karşıt antikor oluşumu gibi pek çok sebep öne sürülmüş ve araştırılmıştır.

İnsülin anabolizan bir hormon olup öncelikli etkileri hücreye aminoasit ve glukoz girişini, mitogenez ve lipogenezi arttırmaktır. İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe eder bu şekilde hepatik glukoz üretimini baskılar, aynı zamanda glukozu kas ve yağ dokusu gibi dokulara taşıyarak glikojen depolanmasını sağlar veya enerji üretmek amacıyla okside olmasını sağlar. Tüm bu etkiler insülin reseptörü aracılığı ile olur (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012). Obez PKOS'lu kadınlarda obez olmayan PKOS'lu hastalara göre insülin rezistansında artış çok daha yüksek oranda izlenmiştir. Aynı şekilde obez olmayan PKOS'lu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda; normal kadınlara kıyasla serum insülin düzeyleri daha yüksek ve insülin duyarlılığı daha az olarak izlenmiştir (Acién ve ark., 1999). PKOS lu hastalarda insülin rezistansı ve hiperinsülineminin patofizyolojisi net olmamakla birlikte pek çok çalışma devam etmektedir.

Tirozin otofosforilasyonunda azalma, serin otofosforilasyonunda artma mekanizması: Normal fizyolojide insülin reseptörlerine bağlandıktan sonra tirozin otofosforilasyonu olması gerekirken PKOS hastalarında bu tirozin otofosforilasyonunda azalma, serin otofosforilasyonunda artış izlenmiştir. Bir başka

çalışmada insülin rezistansının postreseptör defekte bağlı olarak oluştuğu öne sürülmüştür. Tirozin rezidü fosforilasyonu yerine serin rezidü fosforilasyonu gerçekleştiğinde postreseptör etki inhibe olmaktadır. Bu hastalığıdaki insülin rezistansını açıklayan bir diğer mekanizma GLUT-4 glukoz transport molekülünün yapısında bozukluk olmasıdır. PKOS hastalarında pankreas beta hücrelerinde sekretuar süreçte bir bozukluk olduğu çalışmalarda görülmüştür (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012).

İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinizm PKOS'da androjen fazlalığına katkıda bulunur, çünkü hayvan ve insan çalışmalarına göre insülin over üzerinde bir kognadotropin görevi görür, adrenal bezlerden androjen salgılanmasını kolaylaştırır ve LH pulsatilitisini düzenler. Bu duruma göre sistemik olarak hiperinsülinemi ile karakterize herhangi bir hastalıkta PKOS görülme riski artmıştır (Escobar-Morreale Héctor F, 2018). Artmış endojen insülinin (obezite, gestasyonel diabetes mellitus, tip 2 diabetes mellitus gibi) direkt ve indirekt etkileri sebebiyle hiperandojenizm şu mekanizmalar ile tetiklenmektedir (Escobar-Morreale Héctor F, 2018):

Overde androjen sentezini direkt artırma: Hiperinsülinemi overde androjen sentezini direkt arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda teka hücresinde androjen sentezinde, LH (lutenizan hormon) ve insülinin sinerjik etkileri olduğu belirtilmiştir. Teke hücrelerinde insülin etkisiyle IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) ve IGF-2 reseptör uyarılması sonucu androjen üretiminde artış oluşur (Nahum ve ark., 1995).

LH salınımını arttırma: Hiperinsülinemi ile LH salınımı ilişkilidir ve insülin yüksekliği LH salınımını arttırır. Anterior hipofizdeki hücrelerin insülin ile uyarılması sonucunda LH salınımında artış olduğu gösterilmiştir.

LH reseptör sayısını arttırma: Hiperinsülinemi teka hücrelerinde LH reseptör sayısını arttırır (Adashi ve ark., 1981).

SHBG üretiminde azalma: İnsülinin bir diğer etkisi SHBG (seks hormonu bağlayıcı globulin) üretimini inhibe etmektir, bu vesile ile PKOS hastalarında azalan SHBG ye bağlı olarak serbest androjen miktarı artmaktadır (Nestler ve ark., 1991). İnsülin rezistansı tanısı için birçok test mevcuttur:

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Tekniği: Periferik insülin direncini belirlemek amacıyla kullanılan altın standart bir tetkiktir. Maliyeti yüksek ve uygulaması zor olduğundan rutinde kullanımı yoktur. Hiperinsülinemik bir ortamda normoglisemi sağlamak amacı ile verilen glikozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Bir koldan sabit dozda insülin infüzyonu yapılırken aynı anda diğer koldan glikoz infüzyonu yapılır. Bu arada sık sık plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit tutulmaya çalışılır. İnsülin rezistansının belirlenmesinde altın standart yöntemdir.

Bazal İnsülin Düzey Tayini: İnsülin rezistansını belirlemede kullanılan bazal insülin düzeyi de anlamlı bilgi verebilir (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012).

HOMA İndeksi: Açlık plazma glukoz ve insülin değerleri kullanılmak sureti ile insülin rezistansı ve β hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren maliyeti düşük, basit bir testtir. (Açlık serum insülin (IU/ml) x Açlık plazma glukozu (mmol/l)/22.5 formülü ile hesaplanır. HOMA skorunun 2,5 üzerinde olması insülin rezistansı açısından anlamlı bulunmuştur (Capasso ve ark., 2013). HOMA (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) testi insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile ilgili bilgi veren basit, maliyeti az bir tetkik olması sebebi ile uzun senelerdir kullanılmaktadır. HOMA indeks değeri ne kadar yüksek ise insülin direnci o kadar fazla olarak değerlendirilebilir. HOMA testi ile insülin rezistansı tespit edilen bireylerde OGTT değeri normal çıksa dahi ilerleyen yıllarda tip 2 DM gelişimi açısından normal popülasyona göre daha yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir (Wallace ve ark., 2013).

OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) : 75 veya 100 gram oral glukoz alındıktan sonra 2-4 saat içinde aralıklarla alınan plazma glukoz ve insülin değerlerine bakılarak yapılır. 75 gram OGTT'de 0,1. Saat ve 2. Saat değerlerine bakılırken 100 gram OGTT'de 0, 1.saat, 2.saat, 3.saat değerlerine bakılmaktadır. Açlık kan glukoz değerleri; <100 normal, 100-125 arası bozulmuş glukoz toleransı, >125 diyabetes mellitus olarak değerlendirilir. 2 saatlik glukoz tolerans testinde ise; 2. saat bakılan Kan şeker değerleri; <140mg/dl normal, 140-199 mg/dl arasında bozulmuş glukoz toleransı, \geq 200 mg/dl aşikar diyabet olarak değerlendirilir.

Açlık Glukoz/İnsülin Oranı: Pratikte oldukça sık kullanılan bu yöntemde, açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin düzeylerinin oranına bakılmaktadır (Legro ve ark., 1998b).

2.3.3. Steroidogenez Değişiklikleri

PKOS'da biyokimyasal ve klinik olarak karşılaştığımız hiperandrojenizmin sebebi özellikle overde teka hücrelerindeki steroidogenez bozukluğu başta olmak üzere over ve adrenaldeki steroidogenez bozukluklarından kaynaklanır. PKOS hastalarında LH ve insülin düzeyleri artmışken FSH rölatif olarak azalmıştır. Bu durum androjen sentezini stimüle ederek steroidogenezde bozukluklara yol açar (Rosenfield ve Ehrmann, 2016).

PKOS hastalarında aynı zamanda adrenalde de steroidogenez bozukluğu mevcuttur. Ancak bu steroidogenez bozukluğunun PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte PKOS hastalarının yaklaşık % 25'inde adrenal androjen fazlalığı da tabloya eşlik eder (Yildiz Bulent O ve ark., 2004). Bir mekanizmada ise PKOS'lu kadınlarda androjen fazlalığı ve hiperinsülinemi nedeniyle 5- α redüktaz aktivitesi uyarılmakta, 11- β hidroksteroid dehidrogenaz-1 aktivitesi inhibe olmakta ve böylelikle kortizolün periferik metabolizması artmaktadır. Artmış periferik kortizol metabolizması, ACTH sentezinde ve adrenal androjenlerin sentezinde artışa neden olur (Tsilchorozidou ve ark., 2003). Sonuç olarak over ve adrenaldeki androjen yüksekliliği, folliküler gelişim için gerekli olan uygun ortamın bozulmasına neden olmak suretiyle foliküler atreziye ortam oluşturur ve anovulasyona zemin hazırlar.

2.3.4 Hipotalamohipofizer Arkta Bozukluk

PKOS'lu kadınlarda hipotalamus-hipofiz-over aksının fizyolojisinde ve fonksiyonunda değişiklikler tanımlanmıştır. Bu hastalarda LH pulsü amplitüd ve frekansı artmış olarak izlenmekle birlikte; serum LH konsantrasyonu da artmış olarak izlenmiştir. Aynı zamanda GnRH puls sıklığında, GnRH'ya yanıtta da artış saptanmıştır. LH'daki bu artışın aksine hipofizer FSH sekresyonu erken foliküler fazda anlamlı miktarda düşük saptanmıştır. Düşük FSH düzeyinin sebebi net ve kesin olarak

anlaşılammakla burada rol aldığı düşünölen 2 mekanizma mevcuttur. Bunlar; kronik olarak karşılanmamış östrojenin negatif feed back etkisi ve artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonundan daha fazla arttırmasıdır (Kaiser ve ark., 1995).

2.3.5. Çevresel Faktörler

PKOS kompleks multigenik ve çevresel faktörlerden etkilenen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın etyopatogenezinin en önemli ayaklarından birisini de çevresel faktörler oluşturmaktadır. Bu faktörler içerisinde en önemlileri diyet alışkanlıkları ve obezitedir (Yildiz Bulent O ve ark., 2008). Bununla beraber PKOS prevelansı incelendiğinde obeziteden ve diyet faktörlerinden bağımsız olarak farklı lokasyonlarda hastalık prevelansının birbirine yakın olması çevresel faktörlerin hastalık etyopatogenezine etkisinin diğer faktörlere nazaran daha az olduğunu düşündürmektedir (Carmina ve ark., 2003).

2.4 Klinik Bulgular

2.4.A Klinik Bulgular

PKOS semptomları sıklıkla menarşla birlikte başlamakla beraber hastalığın klinik gidişatı yaşla beraber değişebilmektedir. Genç yaşlarda menstruel fonksiyon bozuklukları ön planda iken daha ileri yetişkin yaşlarda hirsutizm ve infertilite ile karşılaşmaktadır. Bazı PKOS vakalarında ise ovaryan disfonksiyona sebep olabilecek adipoz doku birikene kadar semptom görölmeyebilir (Çeğil, 2009).

PKOS semptom yelpazesi oldukça geniş olup her hastada her semptom görölmeyebilir. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye, yaştan yaşa değişir. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda kronik oligo-amenore; menstrüel sikluslar arasında 45 günden daha uzun aralık olması veya yılda sekizden daha az adet görme olarak tanımlanmıştır. Klinik hiperandrojenizm; hirsutizm, akne, erkek tipi alopesi, akantosis nigricans olarak kendini gösterir. Laboratuvar hiperandrojenizmde ise androgenlerin yüksekliği, özellikle serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış gözlenmektedir. PKOS'daki esas bulgulardan bir diğeri anovulasyondur (Apridonidze ve ark., 2005). Anovulasyon hastaların bir kısmında amenore ile seyretmekte iken bir kısmında ise

düzensiz şiddetli kanama şeklinde ortaya çıkar. Hastalarda obezite varlığı da ciddi değişkenlik göstermektedir ve bu nedenle obezitenin PKOS'da tanısal değeri yoktur. Ancak kilo ve BMI(vücut kitle indeksi) arttıkça anovulatuvar sikluslar, alopesi, hirsutizm, akne gibi semptomlar daha sıklıkla görülmektedir.

2.4.A.1 Menstrüel Disfonksiyon

PKOS lu kadınlarda menstrüel fonksiyon bozuklukları; amenore, oligomenore, epizodik menometroraji ve bunlarla ilişkili demir eksikliği anemisine kadar ulaşabilen geniş bir yelpazeye yayılmıştır. Amenore ve oligomenore çoğunlukla anovulasyondan kaynaklanmaktadır. Ovulasyon olmadığında endojen progesteron yetersiz olduğundan normal bir adet siklusu tamamlanamaz. Buna ek olarak yüksek androjen seviyelerine bağlı olarak da amenore oluşabilir. Androjenler spesifik olarak atrofik endometrium için östrojeni etkileyebilirler. Belirgin seviyede yükselmiş androjen seviyeleri endeni ile endometrium USG'de (ultrasonografi) ince bir şerit şeklinde görülebilir. Menstrüel fonksiyon bozukluğu ve insülin rezistansı PKOS'da korelasyonu en iyi saptanmış 2 durumdur. PKOS'da amenore ve oligomenore genellikle menarş ile başlamaktadır. Postmenarş döneminde immatür hipotalamohipofizer aks sebebiyle 2 sene boyunca düzensiz sikluslar görülebilmektedir (Williams 2016, PCOS, sayfa: 463). Aksine amenore dışında bazı PKOS'lu hastalarda ciddi ve öngörülemeyen menstrüel kanama olabilmektedir. Bu durumun sebebi ise progesteron yokluğunda sürekli östrojen maruziyeti ve östrojenin miyojenik etkisi sonucu kalınlaşmış endometriumdur. Kalınlaşmış endometrium stabil değildir ve öngörülemeyen ciddi ağır kanamalara yol açar (Van Look ve ark., 1978).

2.4.A.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizmin klinik yansıması hirsutizm, akne, hidroadenitis süpürativa veya alopesi şeklinde olabilir. Klitoral büyüme, kas kitlesinde artış, ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri PKOS için anlamlı ve tipik değildir. Bu bulgular daha çok androjen sekrete eden overyen veya adrenal gland tümörleri ile ilişkili olabilir (Williams 2016, PKOS, syf:464). PKOS hastalarında DHEAS (dehidroepiandrosteron-sülfat) seviyesi %50 oranında yüksek olabilir ancak klinik olarak anlam ifade etmemektedir.

Erken 20 li yaşlarda hirsutizm görünen hastaların yaklaşık çoğunda PKOS mevcuttur. Androjenden bağımsız terminal kıllanmadaki artışa ise hipertrikozis adı verilir. Hipertrikozis başlı başına konjenital otozomal dominant bir hastalık olabileceği gibi bazı ilaç kullanımlarında ve metabolik hastalık ve bozukluklarda da görülebilir. Kliteromegali, kas kitlesinde artış, seste kalınlaşma gibi defeminizasyon bulgularının var olduğu klinik duruma ise virilizasyon adı verilir. Virilizasyonun klinik olarak ortaya çıkması için hirsutizmden çok daha yüksek bir oranda androjenik uyarı olması gerekmektedir. Ki bu da over veya adrenaldeki androjen sekrete eden tümörler veya cushing sendromu gibi durumlarda karşımıza çıkabilir. Bu durumlarda bahsedilen virilizasyon tablosu oldukça hızlı gelişmektedir (Hatch ve ark., 1981, Wallach ve Maroulis, 1981)

Hirsutizmin derecelendirilmesi Ferriman Gallwey sınıflandırması kullanılarak yapılmaktadır. Bu sınıflandırmada vücudun 9 ayrı bölgesi kıllanma açısından değerlendirilir. Sakal, bıyık, göbek üstü, göbek altı, göğüs ucu ve arası, kol anterioru, uyluk iç yüzü, sırt ve kuyruk sokumu bölgeleri değerlendirilir. Her bölgeye tüylenme şiddetine göre 0-4 arası puan verilerek skorlanır. 8 puan üzeri hirsutizm olarak değerlendirilir (Ferriman ve Gallwey, 1961).

2.4.A.3. İnfertilite

PKOS'da infertilitenin öncelikli nedeni anovulasyon olarak değerlendirilir. Anovulasyonda rol alan LH puls değişiklikleri ile infertilite arasında oldukça kompleks bir ilişki mevcuttur. LH mekanizmasındaki bu değişikliğin henüz net açıklanamayan sebeplerle erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabileceği belirtilmektedir. PKOS'lu infertil hastalar üzerine yapılan yoğun çalışmalar devam etmektedir. Ancak kuvvetle muhatemel olan şudur ki infertil PKOS hastalarının tümüne kilo verme önerilmeli; eğer hasta kilo vermeye direnç gösteriyor ise ovulasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemiye nispeten azaltmak amacıyla da ek medikasyonlarla veya diyetle araya girilmelidir (Curry Jr ve ark., 1989, Franks, 1995).

2.4.A.4.Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

PKOS ve hiperinsülinemi ilişkisi ilk kez 1980 lerde fark edilmiş ve araştırılmaya başlanmıştır. 80 li yılların ortasında ise bir tarama testi olarak OGTT önerilmiştir

(Burghen ve ark., 1980). PKOS metabolik ve endokrin bir bozukluktur. İnsülin rezistansının görülme sıklığını PKOS ve obezite durumları ile kombine edip sıralayacak olursak karşımıza şu şekilde bir sıralama çıkmaktadır. İnsülin rezistansı görülme sıklığı; obez PKOS hastalar, obez ama PKOS olmayanlar, obez değil ama PKOS hastası olanlar obez veya PKOS olmayanlar şeklinde en sık olandan daha az sık olana doğru sıralanabilir. PKOS hastalarının çoğunda insülin direnci saptanmış ve bu hastalarda tip 2 DM olma ihtimalinin normal popülasyondan fazla olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Ehrmann ve ark., 1999, Legro ve ark., 1999). İnsülin ve IGF 1, LH'in over üzerindeki androjen sentez etkisini arttırarak overyen androjen sekresyonunu arttırmaktadır. IGF 1 reseptörü ile insülin reseptörü birbiri ile ciddi anlamda bir benzerlik göstermektedir. Bu nedenle artmış olan insülin, IGF 1 reseptörüne bağlanmaktadır. Buna ek olarak granuloza hücrelerinden de IGF 1 ve IGF bağlayan proteinler üretilmektedir. Bu lokal üretim teka hücrelerinde parakrin etkiyle androjen üretimini bir miktar daha arttırır. Bu durum da adiposit üretimini arttırarak insülin direncine sebep olmaktadır. Adipositlerden salınan adiponektinde azalma olurken; TNF- alfa (Tumor nekrozis faktör), leptin ve IL-6 (interlökin-6) seviyelerinde artış olur. Buna bağlı olarak da hedef hücrelerde glikoz alımı azalmaktadır. PKOS'lu hastalara sıklıkla önerilen kilo verilmesi insülin rezistansını iyileştirirken pankreas beta hücre defektini düzeltmemektedir. Bu durumdan yola çıkarak bazı araştırmacılar PKOS'daki primer anormalliğin beta hücre defekti olduğunu savunmaktadırlar (Burghen ve ark., 1980, Nestler ve ark., 1998). Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi ilişkisinde anlamlı bir korelasyon bulunmakta ve bu korelasyon 2 mekanizma ile ifade edilmektedir. Hepatik SHBG sentezinde azalma ve İGF1BP-1 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein) sentezinde azalmadır.

PKOS hastaları yaşam boyu etkileyen uzun dönem sonuçları da içerisinde barındırmaktadır. Bu sebeple bu hastaların uzun dönem takipleri ve tedavileri oldukça önemlidir.

2.4.B Uzun Dönem Metabolik Sonuçlar

2.4.B.1 Metabolik Sendrom, Dislipidemi Ve Kardiyovasküler Hastalık

Reproduktif dönemde PKOS'lu kadınlarda KVH görülme sıklığında artışla ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte normal popülasyona göre daha sık görüldüğünü desteklemektedir. PKOS'lu genç kadınlarda tip 2 DM, metabolik sendrom, lipid profil bozukluğu, tansiyon yüksekliği ve santral obezite gibi aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için de risk faktörü olan bulguların varlığı çoğu çalışmada belirtilmiştir. PKOS'lu hastalardaki artmış KVH riskinin altında yatan sebeplerden birinin de damar endotel fonksiyonunda ve koagülasyon sisteminde meydana gelen değişikliklerin olabileceği tartışılmaktadır. PKOS hastalarında bu risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması ve gerekli önlemlerin alınması uzun dönem KVH'dan korunmak için oldukça önemlidir. PKOS ve obezite arasındaki kuvvetli ilişki sebebiyle PKOS uzun dönem komplikasyonları içerisinde yer alan KVH riskindeki artışın obeziteyle mi yoksa direkt PKOS ile mi ilgili olduğu konusunda henüz bir fikir birliği söz konusu değildir. Eldeki mevcut verilerle kesin olmamakla beraber obeziteden bağımsız şekilde PKOS hastalarında KVH riskinin artmış olduğu belirtilmektedir. (Williams 2016, PKOS, syf 467,468)

KVH'a sahip olma prevalansı cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Bu cinsiyet farklılığı kadın ve erkeklerdeki nispeten yüksek olan sex steroidlerine bağlanmıştır. Bu bağlamda östrojenin kalp fonksiyonlarını koruyucu olduğu kabul edilmekteyken androjenlerin tam tersi etki yarattığı kabul edilmekteydi. Ancak yapılan pekçok çalışmada artmış endojen androjenlerin artmış KVH riski üzerinde anlamlı bir artışa sebep olmadığı belirtilmiştir. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınların karotis intima media kalınlıklarının (ateroskleroz göstergesi olarak kabul edilir) testosteron ve endojen DHEAS seviyeleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Aynı şekilde kadınlardaki cinsiyet hastalıklarının tedavisi amacıyla testosteron verilmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine pozitif veya negatif bir etkisi saptanamamıştır. Bu bağlamda KVH prevalansında erkek cinsiyette daha yüksek prevalansın bulunmasında hormonal faktörlerden ziyade genetik ve çevresel faktörlerin etkili

olduğu kuvvetle kabul görmüştür. Metabolik Sendrom (Sendrom X), insülin direncine ek olarak aşağıda sıralanan kardiyovasküler risk faktörleri olarak da bilinen faktörlerin birlikteliği olarak belirtilir (Pamuk ve ark.).

Tablo 2.1: Metabolik Sendrom Kriterleri

APG (açlık plazma glukozu)	> 100mg/dl
TA (tansiyon)	> 130/85 mm/Hg
Açlık trigliserid	> 150mg/dL
HDL-K	< 50 mg/dL
Kadınlarda bel çevresi	> 88 cm

PKOSlu kadınlarda metabolik sendrom görülme sıklığı ile ilgili pek çok farklı fikir mevcuttur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, insülin direncine eşlik eden metabolik sendromu olan kadınlarda KVH riskinin en çok artmış olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada 50 yaş üzeri insülin direnci bulunmayan metabolik sendromlu hastalarda KVH prevalansı %8,7 iken insülin direnci bulunan metabolik sendromlu grupta bu oran %13,9 olarak saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar ve sonuçları göstermektedir ki; PKOS ile sıklıkla birliktelik gösteren metabolik sendrom, insülin rezistansı gibi durumlar PKOS'daki artmış KVH riskini desteklemektedir.

40 yaşının üzerindeki PKOS hastaları üzerinde Guizck ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KİMK'in (karotis intima media kalınlığı) kontrol grubuna göre artmış olduğunu kanıtlamışlardır. Talbott ve ark. daha sonradan yapmış oldukları bir başka çalışmada PKOS'lu hastalardaki KİMK'in yalnız ileri yaş postmenopozal kadınlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulduklarını belirtmişlerdir. Ancak daha modern yöntemlerle koroner arter kalsifikasyonunun (KAK) incelendiği çalışmalarda; PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış arteriyal kalsifikasyon olduğu belirtilmiştir. Yine PKOS olan genç obez kadınların KAK değerleri de kontrol grubuna göre 5 kat artmış olarak değerlendirilmiştir. Yapılan birçok çalışmanın ortak bulgusu olarak PKOS'lu hastalarda endotel ve arteriyel duvar fonksiyonunda bozukluk olduğunu göstermiştir (Kravariti ve ark., 2005, Tarkun Ilhan ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalarda farklı oranlar belirtile de PKOS'lu kadınların yaklaşık %70' inde dislipidemi mevcut olduğu belirtilmektedir. PKOS'lu hastalar sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında artmış LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeyi, yüksek TG (trigliserit) düzeyi, azalmış HDL (yüksek dansite lipoprotein) düzeyi ve artmış LDL\HDL oranları dikkati çekmektedir. Bu lipid profil bozukluğu obez PKOS'lularda daha sık olmak üzere hem obez hem zayıf PKOS hastalarında görülmektedir (Williams 2016, PKOS, syf:467).

398 PKOS'lu kadın üzerinde yapılan bir çalışmada lipid profil bozukluk prevalansı anlamlı derecede yüksek izlenmiştir (Legro ve ark., 2003).

- Total kolesterol ≥ 200 mg / dL (5.27 mmol / L): %35
- LDL ≥ 130 mg / dL (3.36 mmol / L): % 31
- HDL < 35 mg / dL (0.90 mmol / L): %15
- Trigliseritler > 200 mg / dL (2.26 mmol / L): %16

PKOS'da hastalık riski ve hiperinsülinizmi değerlendirmek amacıyla kullanılacak biyolojik markerlar özetlenecek olursa; OGTT'de (oral glukoz tolerans testi) artmış insülinemi, açlık hiperinsülinemisi, glukoz / insülin oranında düşüklük, azalmış serum SHBG seviyesi, HDL–kolesterol seviyesinde azalma, TG seviyesinde artma şeklinde sıralanabilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucu henüz netlik kazanmamış olsa bile bugünkü mevcut çalışmaların sonucuyla PKOS ve KVH arasında bir ilişki olduğunu söylemek rahatlıkla mümkündür. Ancak kesin prevalans belirtmek ve daha net bilgiler vermek için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Pamuk ve ark.).

2.4.B.2. Neoplazi Riskinde Artış

PKOS'lu kadınlarda endometrium kanseri için risk faktörleri olarak bilinen; obezite, hiperinsülinemi, kronik anoculasyon ve buna bağlı kronik karşılanmamış östrojen bulguları bulunduğundan PKOS endometreal hiperplazi ve endometrial adenokanser açısından artmış risk grubu içerisine girmektedir. Yine LH puls mekanizmasındaki değişime bağlı olarak LH hipersekresyonunun da PKOS'lu hastalarda endometrial kanser gelişimini arttırmakta rol oynayabileceği düşünülmektedir. Meme ve over kanseri ile PKOS arasındaki ilişkide birçok çalışmada

incelenmiş ancak takip çalışmalarında PKOS'un bu kanserlerin gelişiminde artışa sebep olmadığı görülmüştür (Yıldızhan ve Anık İlhan).

2.4.B.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PKOS'lu hastalarda artmış olarak izlenen OUAS (obstrüktif uyku apne sendromu) daha çok santral obezite ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda normal sağlıklı kontrol grubuna göre OUAS'nin yaklaşık 30 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Normalde erkeklerde daha fazla görülmesi gereken OUAS'nin PKOS'lu kadınlarla aynı yaş grubundaki erkekler kıyaslandığında neredeyse aynı hatta PKOS'lu kadınlarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Nitsche ve Ehrmann, 2010).

2.4.B.4. Duygu Durum Bozuklukları

PKOS'lu kadınlarda psikiyatrik bozukluklara ve depresyon belirtilerine oldukça sık rastlanmaktadır. Bu hastalarda sıklıkla karşılaşılan psikiyatrik bozukluklar; kaygı bozukluğu ve depresyondur. PKOS kronik bir hastalık olması sebebi ile dahi depresyon ve diğer psikolojik bozukluklar için risk faktörüdür. Literatürdeki mevcut araştırmaların pekçoğunda PKOS hastalarında depresyon ve kaygı bulgularında artış olduğu ve en sık karşılaşılan psikiyatrik bozuklukların da depresyon ve anksiyete bozukluğu olduğu tespit edilmiştir. Hirsutizm, obezite, adet düzensizliği, infertilite riski, insülin rezistansı, uzun dönem komplikasyonların olması ve sürekli doktor kontrolünde olmak gibi pekçok durum hastaların duygudurumunu olumsuz olarak etkilemektedir. PKOS hastalarındaki depresyonun en önemli nedenlerinden birisinin de obezite olduğunu belirten yayınlar bulunmakla birlikte; 2008 de Benson ve ekibinin yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda gelişen depresyon ile obezite arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir.

Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda psikiyatrik belirtilerin ve hastalıkların görülme düzeyi sağlıklı normal gruba göre oldukça yüksektir ve bu da hastanın hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. PKOS'lu kadınların uygun görüldüğünde psikiyatri kliniklerine yönlendirilmesi yapılmalıdır.

2.4.B.5. Abdominal Obezite ve Tip 2 DM

PKOS hastalarının yaklaşık yarısından fazlasında obezite saptanabilir. Obezite PKOS hastalığının kısa dönem ve uzun dönem pek çok sonucunun daha şiddetli olarak karşımıza çıkmasına sebep olarak suretiyle prognozu daha da kötüleştirir. Obezite; metabolik sendrom, glukoz intoleransı, OUAS ve KVH için PKOS'a ek bir risk faktörü olarak değerlendirilir. PKOS hastalarında ileri yaş, artmış vücut kitle indeksi (VKİ), artmış bel çevresi ve bel/kalça oranı ile birinci derece yakınlarında diyabet olması diyabet ortaya çıkması için ek risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. PKOS hastalarında yaklaşık %7,5 oranında henüz tanı almamış diyabet mevcuttur. Bu ek faktörlerin yokluğunda dahi tek başına PKOS tip 2 DM gelişimi için anlamlı bir risk faktörüdür. Bu nedenle bu hastalara diyabet açısından tarama yapılması gerektiği önerilmektedir(Legro ve ark., 1999).

2.4.B.6 Kemik Değişiklikleri

Normalde hipotalamus kaynaklı amenorelerde osteopeni sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. PKOS hastalarında ise iskelet mineralizasyonu ve serum androjen düzeyleri arasında pozitif bağlamda anlamlı bir ilişki olduğunu belirten pek çok çalışma mevcuttur. PKOS hastalarında östriol seviyeleri düşük olmasına rağmen androjen seviyesindeki yükseklik ve ilgili metabolik süreçlerin kemik kütlesini koruduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda en yüksek kemik dansitesi normal adet döngüsü olan hirsutik ve polikistik kadınlarda izlenmiştir. Ancak androjenlerin kemik üzerine pozitif etki etmesi için yeterli östrojen varlığı gereklidir. Oligoamenoresi olan ve bu sebeple nispeten östrojen seviyesi düşük olan bazı polikistik kadınlarda osteopeni riski olabilmektedir. PKOS'lu hiperandrojenemik kadınlardaki yüksek kemik dansitesinin bu androjenlere bağlanabilmesi için daha ileri

düzyer çalışmalara ihtiyaç vardır. PKOS hastalarındaki kemik dansite artışı serumda seviyeleri artmış androjenlerin, periferde östrona konversiyonu ve bu östronun kemik üzerindeki zayıf da olsa östrojenik etkileri sebebi ile olabilir. PKOSlu kadınlardaki pozitif kemik etkilerinden growth faktörler (IGF-1 ve 2, TGF-beta), sitokinler veya insülin gibi diğer hormonlar da kısmen sorumlu olabilirler (Yildirim ve ark., 2003).

2.5.PKOS Laboratuar ve Ultrasonografi Bulguları

Gelişen sonografik teknikler sayesinde over boyutu, şekli, folikül ve stroma görüntülenmesi ile ilgili daha ayrıntılı bilgi elde edilebilmektedir. Artmış stromal doku nedeniyle normalden büyük görünen overler ve overin periferine inci kolye-tespih tanesi şeklinde dizilmiş 2-8 mm ölçütlerinde 10'dan fazla folükülün görünmesi PKO (polikistik over) görünümü olarak tanımlanmaktadır. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %17-23 ünde USG de PKO görünümü saptandığına dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu kadınların yalnız % 10 unda PKOS tanı kriteri sayılabilecek ek bulgulara rastlanmıştır. Bu durum da göstermektedir ki reprodüktif dönemde normal sağlıklı kadınlarda da USG'de PKO görüntüsü izlenebilir (Speroff ve Fritz, 2005). PKO'da birtakım histolojik değişiklikler söz konusudur. Over hacminde 2-8 kat artış, yüzey alanında 2 kat civarında artış, primordial follikül sayısı aynı olmakla birlikte; büyümekte olan ve atreziye uğramış follikül sayısı normalden daha fazla, over hilusunda artmış hücre hiperplazisi bu değişiklikler arasında sayılabilir.

PKO ile normal overler veya multfoliküler overlerin ayırıcı tanısının yapılması oldukça önemlidir. Normal overler ve multifolliküler overlere göre polikistik overler daha büyüktür, daha fazla follikül içerirler ve stromaları daha hipertroftir. Ekojenite artışı ve stromadaki hipertrofi multfoliküler overler ile polikistik overleri birbirinden sonografik olarak ayırt etmede kullanılan en önemli 2 markerdir (Hughesdon, 1982). Polikistik overin ultrasonografik tanımlamasında kullanılan kriterler 2 grupta incelenebilir. Eksternal morfolojik kriterler; over volüm ve alanının artması, uterus genişlik / over uzunluk oranında azalma, over genişlik / uzunluk oranının artışı olarak değerlendirilir. İnternal morfolojik kriterler ise periferik yerleşimli çok sayıda mikrokist, ovarian stromanın artmış ekojenitesi ve ovarian stromanın yüzeyinin artmasıdır.

MRG ile görüntülemenin PKO görüntülemesinde; obez veya virgo hastalar dışında sonografiye ek bir kazancı yoktur. Bu nedenle rutinde tercih edilmez. Ancak virilize hastalarda overyen tümör ekartasyonu yapılmak isteniyor ise USG'ye ek olarak tercih edilebilir (Azziz ve ark., 2009). Mevcut çalışmalarda doppler ultrasonografinin PKO tanısı koymada ek bir fayda sağladığı gösterilememiştir. PKOS tanısı koymada kullanılacak laboratuvar tetkikleri:

1. Testosteron: Hızlı başlangıçlı ve birdenbire kötüleşen virilizasyon belirtileri olan kadınlarda PKOS'dan ziyade over veya adrenal gland neoplazileri akla gelmelidir. Bulgular arasında kliteromegali, ileri derecede hirsutizm, ciddi akne, kas kitlesinde artış, sesde kalınlaşma, kelleşme gibi virilizasyon semptomları yer almaktadır. Bu durumlarda testesteron düzeylerindeki artış PKOS'dan farklı olarak çok daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır. >200 ng\dl üzerindeki değerlerde eşlik eden over veya adrenal gland tümör ekartasyonu için pelvik USG, BT ve\veya MR tercih edilebilir. Hiperandrojenizm belirteci olarak serbest testosteron total testesterona kıyasla daha anlamlı ve kıymetlidir. Tüm ilerlemelere rağmen serbest testeron seviyesini tayin etmede tek bir standart laboratuvar mevcut değildir (Williams 2016, PKOS, syf:471).

2.Dehidroepiandrosteron: DHEAS neredeyse tamamı adrenal bez tarafından üretilen ve adrenal bez aktivitesini gösteren önemli bir hormondur. DHEAS'ın rutin olarak PKOS düşünülen hastalarda bakılmasının bir anlamı yoktur çünkü PKOS hastalarında DHEAS seviyelerinde minimal bir yükselme saptanabilir ve bu hastalık yönetimini değiştirmemektedir.

3. Androstenedion: Over ve adrenal gland tarafından üretilir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda biyolojik olarak androjen etkisini gösterebilir.

4.Luteinizan Hormon: PKOS hastalarında FSH düzeyleri baskılanmış veya normal düzeyde izlenirken LH düzeyleri artmıştır. Buna bağlı olarak LH / FSH oranı artmış olarak izlenir.

5. Prolaktin: PKOS hastalarının yaklaşık 1\3'nde prolaktin oranı da yüksek izlenebilir. Sonuç olarak PKOS hastalarında karşılaşılabilecek laboratuvar bulguları:

- LH\FSH oranı artmıştır
- Yaklaşık %50 hastada DHEAS ve DHEA oranları artmış izlenir.

- Androsteendion ve testesteron oranları artmıştır.
- İnsülin düzeyinde anlamlı artış mevcuttur. İnsülin rezistansı saptanabilir.
- Oligoanovulatuvar hastalarda progesteron düzeyleri düşük seyreder.
- E1 düzeyi E2 düzeyinden daha yüksektir, E1 / E2 oranı tersine dönmüştür.
- Bazı PKOS'lu kadınlarda prolaktin seviyesi artmış olarak izlenir.

PKOS tanısı konulmadan önce mutlaka benzer bulgulara yol açabilecek sekonder etyolojik sebeplerin ekarte edilmesi gereklidir. Hastanın mevcut medikasyonları sorgulanmalı; androjen, steroid, progestajen, fenitoin gibi androjen seviyesinde yükselmeye sebep olabilecek ilaçlar kaydedilmelidir. Erken foliküler fazda 17(OH) progesteron düzeyinin <3 ng/mL saptanması durumunda klasik olmayan geç başlangıçlı KAH tanısı ekarte edilebilir. Ayırıcı tanıda prolaktin ve tiroid patolojileri de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Williams 2018, PKOS, syf:471,472).

2.6. PKOS Tedavi

PKOS için evrensel bir tedavi mevcut değildir ve bu nedenle tedavi her zaman bireyselleştirilmeli ve bireyin gerçek ihtiyaçlarına uyarlanmalıdır. Hasta semptomlarının yalnızca yeterli bir şekilde izlenmesini gerektiren hafif vakalarda (yani PCOM ve hafif oligomenore ile başvuran bir hastada) hiç tedavi gerekemeyebilir. Farmakolojik tedavi hedefleri androjen fazlalığı, oligoovülasyon ve insülin direncini içerebilir, ancak obeziteyi önlemek veya tedavi etmek için her durumda yaşam tarzı danışmanlığı sağlanmalıdır. PKOS'un yaşam boyu süren bir hastalık olduğu düşünüldüğünde, sendromun tetikleyici etiyolojik faktörünün çözülmesinden sonra çözebileceği spesifik ikincil durumlar dışında tedavi uzun vadeli, dinamik ve değişen koşullara, kişisel ihtiyaçlara ve beklentilere göre uyarlanmalıdır.

PKOS'lu kadınlarda tedavi amaçları; dolaşımdaki androjen düzeylerini azaltmak, endometriumu karşılanmamış östrojenin etkilerinden korumak, bilinen en etkin tedavi yöntemi olarak bilinen kilo verilmesini sağlamak, uzun dönemde kardiyovasküler ve metabolik risklerden hastayı korumak, hirsutizmi tedavi etmek, insülin rezistansını tedavi etmek, gebelik isteyen hastalarda ovulasyonu indüklemektir.

2.6.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

PKOS tedavisinin birinci basamak ve en temel tedavi seçeneğini hastalığın her döneminde yaşam tarzı değişiklikleri oluşturur. Pekçok çalışmada egzersizin ve kilo kaybının PKOS'un kısa dönem ve uzun dönem sonuçları üzerine olumlu sonuçları belirtilmiştir. PKOS'lu kadınlar için en uygun olan beslenme tedavisi içeriği henüz netliğe kavuşmamıştır. Kilo verilmesi; insulin rezistansını, serum androjen düzeylerini, over boyutunu ve polikistik over görünümünü azaltarak fertilitate ve ovulasyonu artırır. Ayrıca plazma lipid profilini düzenler (Huber-Buchholz ve ark., 1999). PKOS'lu obez hastaların sahip oldukları kilonun sadece %5 oranında düşürülmesi ile bile yaklaşık 6 ay içinde hormonal ve metabolik bozukluklarının düzeldiği ovuluar siklusların geri gelmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir (Williams 2016, PKOS, syf:473).

2.6.2. Antiandrojenler

Spiranolakton: Potasyum tutucu diüretik olan spiranolakton bir aldosteron antagonisti olup hirsutizm tedavisinde kullanılmaktadır. Günde 2 defa oral yoldan 50-100 mg dozda kullanılır. Over ve adrenal glanddan androjen sentezini inhibe eder, yanı sıra androjenlerin periferde reseptörlerine bağlanmalarını bloke eder. Ayrıca 5 alfa redüktaz enzim inhibisyonu yapar.

Siproteran asetat: Hücre içi reseptörlere bağlanmak suretiyle T (testosteron) ve DHT (dihidrotestosteron)'nin etkisini bloke eden oldukça güçlü bir progesterondur. LH salınımını azaltmak suretiyle overden T sekresyonunu azaltır, aynı zamanda androjen klirensini arttırıp periferde de androjen etkilerini azaltarak total anlamda androjen etkisini antagonize eder.

Ketokonazol: 17-20 desmolaz enzim aktivitesini inhibe etmek suretiyle adrenal glanddan ve overden androjen sentezini baskılar. Yan etkileri sebebiyle kronik kullanımda tercih edilmemektedir

Bikalutamid: Yapısal olarak testesterona benzeyen antiandrojen gruptaki bir ilaçtır. Testesteronun reseptör ile olan ilişkisini bloke eder.

Finasterid: Bilinen en güçlü androjenik etkiye sahip olan DHT'nin oluşum basamağında etkili olan 5 α -redüktaz enzim inhibitörüdür. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan proscar ticari adlı 5 mg tablet formu ve erkek tipindeki saç dökülmesi için kullanılan propecia ticari adlı 1mg tablet formları bulunmaktadır.

Flutamid: T ve DHT'nin reseptör bağlantısını kompetitif olarak inhibe eder. En önemli yan etkileri arasında hepatotoksisite bulunduğundan tedavi edildiği sürece KCFT değerleri yakından izlenmelidir (Paradisi ve ark., 2013) (Williams 2016, PKOS, syf:475).

2.6.3.Oral Kontraseptifler

Fertilite beklentisi olmayan hiperandrojenik kadınlarda hirsutizm tedavisi için ilk tedavi seçeneği olarak oral kontraseptif ilaçlar kabul edilmektedir. Oral kontraseptif ilaçlar terapötik etkilerini LH baskılanması, buna bağlı olarak ovaryan androjen sentezinin baskılanmasını sağlayarak gösterirler. Aynı zamanda SHBG miktarını arttırarak dolaşımdaki serbest testosteron miktarını azaltırlar. Bunlara ek olarak adrenal androjen üretimini de baskırlar ve 5 alfa redüktaz enzim aktivitesinde inhibisyona yol açarlar. Tüm bu etkilerin sonucunda kıl büyümesi ve sebum üretimini azaltarak etki ederler. KOK (kombine oral kontraseptif)'lerin içerisindeki progesterajenik ajan oldukça önemlidir. Çünkü KOK içeriğindeki progesteron içeriği EE (etinil estradiol) ile oluşan antiandrojenik etkiyi potansiyelize edebileceği gibi antagonize de edebilir. 3. ve 4. kuşak OKS'ler içerdikleri progesteron sayesinde EE nin sağladığı antiandrojen etkiyi potansiyelize ederler (Nader ve Diamanti-Kandarakis, 2006).

2.6.4. Siklik Progestinler

KOK kullanımı kontrendike olan PKOS'lu kadınlarda endometriumun östrojenin karşılanmamış etkilerinden korunması amacıyla progesteron ile siklik olarak korunması önerilmektedir. Bu bağlamda siklik olarak MPA (medroksiprogesteron asetat) veya mikronize progesteron kullanılarak progesteron çekilme kanaması oluşturmak önerilir (Bagis ve ark., 2002).

2.6.5. GnRH Agonistleri

Gnrh agonistleri kullanılarak oluşturulan hipofiz baskılanması sayesinde LH baskılanır. LH baskılanmasına bağlı olarak da overde androjen yapımı baskılanmış olur ve bu da hirsutizmin gerilemesini sağlar. Ancak bu tedavinin en önemli risklerinden birisi osteoporozdur. Bu sebeple tedavinin 6 aydan uzun tutulmaması önerilir (Steingold ve ark., 1987).

2.6.6. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

PKOS da insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar; infertil hastalarda birinci basamakta kullanım (tek başına veya kombine olarak), CC dirençli kadınlarda kullanılması, gonadotropinlerle birlikte IVF'te kullanılması, hiperandrojenemi belirtileri olan hastalar, metabolik parametrelerinde bozukluk olan hastalar, uzun dönem PKOS komplikasyonlarından korunmak amacı ile kullanılabilir. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar içerisinde; biguanidler, tiazolidinedionlar (glitazonlar), inositol grubu (Myo-inositol, D-Chiro-inositol) kullanılabilir. PKOS'da İD (insülin direnci)'nin potansiyel önemi fark edildikten sonra insülin duyarlılaştırıcı ilaç kullanımı da yaygınlaşmıştır.

Metformin: Günümüzde de en çok kullanılan ve en eski olan biguanid sınıfında yer alan oral antidiyabetik bir ilaçtır. Karaciğerde glikojenolizi arttırıp, glukoneogenezi azaltarak glukoz üretimini azaltır, yağ ve kas dokuda glukoz alımını arttırır ve intestinal sistemde glukoz emilimini azaltarak etki gösterirler. Ek olarak SBHG yapımını arttırmak suretiyle serbest testesteron düzeyini azaltıp hiperandrojenizm üzerine de olumlu etki sağlar. Sitokrom P450c-17 α aktivitesini azaltarak adrenal glandda ve overde androjen üretimini azalttığı gösterilen çalışmalar mevcuttur (Madiraju ve ark., 2014). Bu mekanizmalar sayesinde artmış SHBG ve buna bağlı azalmış serbest testesteron düzeyi, menstrüel siklularda düzelme, hirsutizmde azalma ve kilo kaybına yardım gibi faydalar sağlamaktadır. Ek olarak ovulasyona olan olumlu etkisi sayesinde infertilite tedavisinde de kullanımı mevcuttur. Metforminin metabolik sendrom parametreleri üzerine de anlamlı etkileri bulunmaktadır. Azalmış açlık plazma insülin düzeyleri, HDL kolesterolde yükselme, trigliserid ve LDL kolesterolde azalma, fibrinolitik sistem ve inflamasyon sistemi üzerine de olumlu etkileri belirtilmiştir (Pasquali ve Gambineri, 2006). PKOS'da günlük kullanım dozu

1000-2000 mg olarak belirtilmektedir. Sıklıkla görülen yan etkileri arasında; ishal, bulantı, kusma, şişkinlik gibi gastrointestinal etkiler yer almaktadır.

Tiazolidinedionlar(TZD): Glitazonlar olarak da adlandırılan diğer bir grup insülin hassaslaştırıcıdır. Nükleer bir reseptör olan PPAR- γ 'ya bağlanan sentetik ligandlardır. Bu gruptaki ilaçların PPAR- γ 'yı aktive etmesi sonucunda özellikle yağ ve kas dokusunda insüline karşı olan duyarlılık artar ve yağ hücre diferansiyasyonu stimüle olur (Glintborg ve Andersen, 2010).

Bu grupta değerlendirilen ilk ilaç Troglitazondur ancak hepatotoksisite nedeniyle 2000'de piyasadan kaldırılmıştır. Troglitazonun kaldırılmasından sonra bu grupta yapılan çalışmalar grubun diğer üyeleri olan pioglitazon ve rosiglitazonla devam etmiştir. Rosiglitazon ile devam eden çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda overde androjen üretiminde azalma, glukoz toleransı ve insülin direncinde düzelme, androjen düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon oranlarında artma, endotel fonksiyonlarında düzelme, lipid profilinde düzelme sağlanmıştır (Majuri ve ark., 2007). Sık karşılaşılan önemli yan etkileri arasında hepatotoksisite bulunmaktadır. 2010 yılında yapılan çalışmalarda kardiyovasküler etkileri açısından riskli bulunarak kullanımını kısıtlanmıştır. Pioglitazon ile yapılan çalışmalarda da rosiglitazona benzer etkiler saptanmıştır. Bu gruptaki tüm ilaçların kullanımında KCFT (karaciğer fonksiyon testleri) değerleri yakından takip edilmelidir (Tarkun İlhan ve ark., 2005).

İnositol grubu: Hücre membranı komponenti ve B vitamini grubunun üyesidir. 9 formu bulunur. Myo-inositol (MYO) ve D-Chiro-inositol (DCI), bunlardan özellikle bilinen ve PKOS tedavisi için ümit verici görünenleridir. Hücre içi kalsiyum salınımını modifiye eden, oosit gelişiminde anlamlı rolü olan foliküler mikroçevrenin kıymetli bir bileşenidir. **MYO;** glukoz metabolizması, transportu ve glukozun glikojene dönüşümü gibi olaylarda etkili olurken, **DCI** krebs siklusunda glukozun kullanılmasını sağlamakta olan piruvat dehidrogenaz başta olmak üzere birçok enzim üzerinden oksidatif metabolizmada etkilerini göstermektedir. Bu sayede MYO ve DCI glukoz metabolizmasında sinerjistik etkiler göstermektedir. Folikül sıvılarındaki yüksek MYO konsantrasyonu oosit kalitesi ile anlamlı ve güçlü bir ilişki sergilemektedir. MYO uygulamasının PKOS'lu hastalarda hormonal ve metabolik etkilerini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların sonucunda MYO tedavisinin PKOS hastalarında hormonal parametreleri önemli ölçüde değiştirdiği

gözlendi. myo-inositol (MYO) plazma insülin seviyelerini, glikoz / insülin oranını, HOMA indeksini ve LH, LH / FSH, testosteron ve PRL gibi diğeri hormonal parametreleri azaltmıştır. Ayrıca, MYO inositol tedavisinin normal adet döngüsünü indükleyebileceği, dolaşımdaki leptin miktarını azaltmak suretiyle kiloda anlamlı azalma olabileceği, lipid profilinde de HDL’de artma LDL’de ise azalma sağlayabileceği izlenmiştir. HDL kolesterol hakkındaki bu veriler, MYO tedavisinin PKOS’lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yararlı olabileceğini gösteren ilk kanıtlardır. Yine yapılan çalışmalarda MYO tedavisinin over indüksiyon protokollerinde de etkili olduğunu belirtmektedir. PKOS’lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu sırasında hiperstimülasyon sendromu riski daha yüksektir. İndüksiyon sırasında gonadotropine ek olarak MYO tedavisi verilen PKOS hastalarında hGC uygulamasından sonra E2 seviyelerinde önemli bir azalma izlenmiştir. Bu da yüksek E2 seviyeleri nedeniyle iptal edilen IVF (invitro fertilizasyon) siklus sayılarında azalma sağlamıştır. Literatür çalışmaları, MYO’nun oosit olgunlaşmasının gelişimsel yeterliliği üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Unfer ve ark., 2012).

Yapılan güncel çalışma sonuçlarına göre PKOS’da kombine olarak verilen MI ve DCI çok daha etkili görünmektedir. Kombine verilen tedavilerde MI:DCI dozları için optimal formülasyonlar için ileri çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

2.6.7. Eflornitin Hidroklorid

Eflornitin hidroklorid kıl folikülünün büyümesi için gerekli olan ornitin dekarboksilazı inhibe etmek suretiyle etki eder. Yüz kıllarına lokal olarak uygulanabilir. En önemli dezavantajı ilacın kesilmesini takiben tedavi öncesi duruma geri dönülme riskidir (Williams 2016, PKOS, syf:475).

2.6.8. Cerrahi Tedavi

PKOS hastalarında yapılan ilk cerrahi tedavi Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır. PKOS hastalarında yapılan cerrahi tedavi olan LOD (laparoskopik overyen diatermi) tedavisi bireyselleştirilmeli ve mümkün olan en az uygulama yapılmalıdır. Hiperandrojenemik, 3 yıldan uzun süredir infertilite öyküsü olan, obez, 35 yaş üstü hastalarda LOD başarısı azalmaktadır. LOD’un androjenik

semptom giderilmesi amacıyla kullanımı üzerine henüz bir konsensus yoktur ancak farklı bir endikasyon nedeni ile L/S yapılan seçilmiş hastalarda bu endikasyon için kullanımı önerilebilir. PKOS'lu kadınlarda bariatrik cerrahi endikasyonları genel popülasyondakinden farklı değildir (BMI ≥ 40 kg / m² veya ≥ 35 kg / m² ve kilo kaybı ile iyileşecek şiddetli komorbid hastalığı olanlar).

2.7. SARKOPENİ

2.7.1. Tanım

Sarkopeni, “sarx (kas)” ile “penia (kayıp)” sözcüklerinin bir araya gelmesiyle oluşan kökeni Yunancadan gelen bir kelimedir. Tanım olarak kasın gücünde ve kütlesinde meydana gelen jeneralize progresif kayıp anlamına gelmektedir (Baumgartner ve ark., 1998). Sarkopeni terimi henüz kullanılmaksızın sarkopeni üzerine yapılan ilk bilimsel çalışma 1970’li senelerde çalışılan ve çalışma sonucunda yıllık kas gücü kaybının yaşandığının belirtildiği ve oranlandığı Forbes ve Reina çalışmasıdır (Forbes ve Reina, 1970). 1989 senesinde Irwin Rosenberg yaşla birlikte kas kaybında meydana gelen azalmayı tespit ederek sarkopeniyi tanımlamıştır (Rolland Y ve ark., 2008). Sarkopeni üzerine yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalar ve araştırmalar ise kas kitlesi kaybı olarak belirtilen sarkopeninin tanımı üzerine yoğunlaşmıştır. İmmobilite, fiziksel dayanıklılıkta azalma, yavaş yürüme gibi durumlar genellikle sarkopeniye eşlik etmektedir. Primer olarak yaşlılık döneminin hastalığı olan sarkopeni; kötü beslenme, mobilitede azalma, kaşeksi gibi ek faktörlerin eşlik ettiği genç hastalarda da bu durumlara sekonder olarak karşımıza çıkabilir.

Yaşın ilerlemesi ile birlikte vücut yağ oranında artış, yağsız vücut kitlesinde ise azalma karşımıza çıkmaktadır. Azalmakta olan bu yağsız vücut kitlesinin esas komponentlerini ise iskelet kası ve kemik doku oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe vücut kompozisyonunda meydana gelen bu değişimler anlamlı metabolik ve fonksiyonel sonuçlar ortaya çıkarmaktadır (Burton ve Sumukadas, 2010).

Total vücut kütlelerinin %45-55'ini çoğunlukla alt ekstremitelerde lokalize olan iskelet kası meydana getirmektedir. Kas gücü ve kütlesi 20'li ve 40'lı yaşlar arasında zirve yaptıktan sonra yaşla birlikte azalmaya başlamaktadır. Yaş ilerlemesiyle birlikte vücut birleşiminde ve fonksiyonunda pekçok değişiklik oluşmaktadır. Meydana gelen bu değişikliklere bağlı olarak fiziksel performansta azalma, kas fonksiyonunda ve kütlelerinde belirgin düşüş, güçsüzlük, mobilitede bozulmalar ve düşmelere neden olarak pekçok sağlık sorununu beraberinde getirmektedir (Cruz-Jentoft Alfonso J ve ark., 2010).

Sarkopeninin tanımlanması için pekçok farklı tanımlama kullanılmıştır (Rolland Y ve ark., 2008). Bunlardan birisine göre; kas kütlesi ile boy uzunluğunun birbirine oranlanması ile elde edilen verinin genç ortalamaya göre 2 standart sapma altında olması sarkopeni olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma dayandırılarak yapılmış bir çalışmaya göre 70 yaş altında erkeklerin yaklaşık %14'ünde sarkopeni saptanmışken, 70-74 yaş arasında yaklaşık %20, 75-80 yaş arası yaklaşık %27 ve 80 yaş üzerinde %53'e varan sıklık saptanmıştır. Kadınlarda aynı yaş grupları için prevalans sırasıyla yaklaşık olarak; %23, %33, %36 ve %43 olarak belirlenmiştir (Baumgartner ve ark., 1998). Yapılan bazı çalışmaların sonucunda sarkopeni tanımlamasında sadece kas kitlesi kullanımının yeterli olmadığı bununla birlikte dizabilite ve mortalite riskini tam olarak karşılayan bir tanımlama içerisinde kas gücü ile fonksiyonlarının da olması gerektiği sonucuna varılmıştır (Visser M ve ark., 2000). Bu kararların sonucunda sarkopeni tanımı için yeni tanımlamalar ve kriterler oluşturulmuştur.

Sarkopeni tanımlanmasındaki bu arayışların neticesinde 2010 yılında 4 ayrı çalışma grubu tarafından ortak bir konsensu grubu oluşturulmuştur. Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği, Avrupa Birliği Geriatri Derneği, , Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Birliği ve Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Birliği tarafından The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) grubu oluşturulmuş ve bu grubun sarkopeni tanım ve tanısı ile alakalı konsensus raporu 2010 senesinde yayınlanmıştır. Yayınlanan bu rapora göre sarkopeni; fiziksel anlamda yetersizlik, yaşam kalitesinde düşme ve hatta ölüm gibi ciddi ve kötü sonuçlara sebep olabilen, progresif ve jeneralize kas kitlesi ile kas kuvvetinde kayıpla karakterize sendrom olarak tarif edilmiştir. Yeni tanımlamada kas kütleindeki kayba ek olarak kasın fonksiyonunda da kayıp olması gerektiği vurgulanmıştır. Kas fonksiyonlarında bahsedilen bu azalma; performans azalması ve/veya güç azalması şeklinde olabilir.

Sarkopeni genellikle yaşlılığa bağlı geriatrik bir sendrom olarak ifade edilebilir bunun sebebi de geriatrik grupta sarkopeni prevalansının oldukça yüksek olmasıdır. Bununla birlikte fiziksel aktivite azlığı, malnutrisyon, kaşeksi, pekçok kronik, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalık varlığında da yaşlı olmamasına rağmen genç grupta sarkopeni ile karşılaşılabilir (Cruz-Jentoft AJ, 2010).

2.7.2 Sarkopeni Prevelans

Ölçüm teknikleri, tanımlamalar ve cihazlardaki farklılıklar, daha önceden yapılmış olan ve örneklem grupları küçük, dataları ise karmaşık ve farklı olan kısıtlı epidemiyolojik çalışmalar sebebi ile sarkopeni prevalansı çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Örneğin, Baumgartner'in orijinal tanımlamasının temel alındığı New Mexico Elder Health Survey çalışmasında sarkopeninin 70-75 yaş arası erkeklerin yaklaşık 20%' sini etkilediği; 80 yaş üzerinde ise yaklaşık 50%'sini etkilediği belirtilmiştir. Kadınlarda ise bu oran sırasıyla 25% ve 40% olarak ifade edilmiştir. Bununla birlikte, Baumgartner daha sonra BIA (biyoimpedans analiz) denklemine dayanan bu tahminlerin önyargılı olabileceğini ve DXA (dual enerji x - ray absorpsiyometri)'ya göre revize edilmiş yeni prevalans değerlerinin yayınlanabileceğini kabul etti. DXA' ya dayanan tahminlere göre ise sarkopeni prevalansı 60-69 yaş aralığında; kadınlarda% 8,8 ve erkeklerde% 13,5 civarında iken 80 yaş sonrasında kadınlarda % 16'ya ve erkeklerde% 29'a kadar değişebilmektedir şeklinde sonuçlandı (Rolland Y ve ark., 2008). Ek olarak sarkopeni prevalansı cinsiyet, yaşam yeri, ırk gibi faktörler göz önüne alındığında da anlamlı farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak yeni sarkopeni tanımlamasına kas gücü ve performans parametrelerinin eklenmesiyle birlikte çalışmalarda saptanan sarkopeni prevalansında da azalma izlenmiştir. Yaşla birlikte sarkopeni prevalansı da artmaktadır.

2.7.3 Sarkopeni Fizyopatoloji

Sarkopeni fizyopatolojisinde protein sentezi ve proteoliz, nöral muskuler kavşak salımlığı, vücut kompozisyonundaki yağ ve kas içeriği başta olmak üzere pekçok farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır. İnsanlarda yaşla beraber kas kütlesi azalmaktadır. Kas kütlesinin en anlamlı bileşeni de protein olduğu için protein metabolizmasındaki anabolik fonksiyonlarda azalma ve katabolik fonksiyonlarda artma sarkopeni ile ilişkilidir. Artmış miyonükleer apoptozis ile protein metabolizması arasındaki dengezsizlik sarkopeni oluşumundaki ana mekanizmalardan biri olarak kabul görmektedir. Testesteron, IGF 1, östrojen, growth hormon gibi anabolizan hormon düzeylerinde azalma, TNF alfa, IL6 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artma, miyofibrillerin apoptotik aktivitelerinde artış, mitakondriyal fonksiyonlarda bozulma, alfa motor nöronlarda azalma ve kayıp, vücutta biriken serbest radikallere bağlı olarak oksidatif strese meydana gelen artış, insülin direnci gibi multipl faktörler sarkopeni gelişimine katkı sağlamaktadır (Muscaritoli ve ark., 2010). Yaş ile birlikte artan sitokin aktivasyonu ve yine azalmış olan nutrisyonel destek sarkopeni gelişimindeki yıkım sürecine katkıda bulunmaktadır. Sarkopeni hastalarındaki kas kitlesi histolojik olarak incelendiğinde bir azalma söz konusudur. 2.dekaddan 8.dekada doğru gelinirken kas kitlesinde yaklaşık %40 a varan bir kas kesitsel alan (CSA) kaybı izlenmektedir (Klitgaard ve ark., 1990). Yaşlanmayla birlikte gelişen kütleli kas azalması özellikle tip1 ve 2 lif kaybına sekonder olarak oluşmaktadır. Tip 2 kas liflerinde meydana gelen azalmanın önemli bir sebebinin inaktiviteye bağlı gelişen atrofi olduğu düşünülmektedir. Bu atrofının özellikle immobil ve sedanter yaşama bağlı olduğu düşünüldüğünden sarkopeni önlenmesinde özellikle egzersiz üzerinde durulmaktadır. İnaktiviteye sekonder oluşan kas lifi atrofisi, aksonların alfa motorlarını etkileyen ve progresif dejeneratif olarak ilerleyen belirli bir sürece bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nöronlarda dejenerasyon neticesinde sinir ve kas doku arasındaki koordinasyon bozulmakta ve buna bağlı da kas güçsüzlüğü meydana gelmektedir. Yine histolojik olarak kas dokusu incelendiğinde yağ ve bağ dokusunun kas dokusu ile infiltre olduğu, Z hattında düzensizlik, sarkoplazmik retikulumda ve T tübül sistemde proliferasyon, motor üniteler ile tip 2 fiberlerin boyutunda ve sayısındaki azalma dikkati çekmektedir. Kas içerisine yağ ve bağ dokunun infiltre olması kas kalitesinde ve kas gücünde azalmaya sebep olmaktadır. Uydu hücre olarak adlandırılan miyofibriller büyümeyi destekleyen miyojenik progenitör hücrelerin özellikle 70 yaşından sonra sayıca oldukça azaldıkları dikkati çekmektedir. Yine ilerleyen yaşla birlikte iskelet kasından salınan ve iskelet kas

gelişimini bsakılayan bir faktör olan myostatinin seviyesinde artış izlenmektedir. Yaşlılarda yaşlanma sürecinde sürekli artan insülin direncine ve aminoasitlere karşı verilen anabolizan cevabın azalmasına bağlı olarak; postprandiyal protein sentezinde azalma oluşmakta ve bu sebeple de kas bileşimindeki protein miktarında düşüş meydana gelmektedir (Masgrau ve ark., 2012, Walrand ve ark., 2008).

Sarkopeni yaşlanmaya bağlı olarak gelişen primer sarkopeni ve ek faktörlerin tetiklemesine bağlı daha genç yaşta görülen sekonder sarkopeni olmak üzere 2 alt grupta incelenebilir. Hem primer hem de sekonder sarkopeni de kas hücrelerindeki sitoplazmik içerik değişimleri, organel kaybı ve protein içeriklerindeki değişiklikler nedeni ile kas atrofisi meydana gelmekte ve buna bağlı sarkopeni karşımıza çıkmaktadır.

Vücutta temel olarak oksidan ve antioksidan moleküller bir denge halinde bulunmaktadır. Eğer antioksidan mekanizmalar RNOS (reaktif nitrojen türleri) üretimini engellemekte veya nötralize etmekte sorun yaşarsa hücrede yoğun biçimde reaktif ürün üretimi ve birikimi olmakta bu da geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açmaktadır. Yapılan pekçok insan ve hayvan çalışmalarında sarkopenik kaslarda artmış RNOS üretimi izlenmiştir (Joseph ve ark., 2016).

Yaşla beraber artmakta olan insülin direnci yine yaşlanma ile ilişkili inflamasyonu arttırmaktadır. Kas dokuda insülin direncinin artışına bağlı olarak; kas hücrelerinde glukoz ve aminoasit kullanımı bozulmakta bu da kütleli olarak kas kaybına yol açmaktadır. Sarkopenik obezite olarak adlandırılan durumun temel patofizyolojisini de bu mekanizma açıklamaktadır.

2.7.4 Sarkopeni Risk Faktörleri

Sarkopeni gelişiminde çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar şu şekilde kategorize edilebilirler:

Yaş: Yaşlılık bir süreç olarak katabolik faaliyetlerin artışı ve anabolik faaliyetlerin azaldığı bir süreçtir. Yaşla birlikte meydana gelen hormonal değişimlerin bu süreçte aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Östrojen, testosteron, GH, IGF1 değerlerinde azalma, insülin direncinde artma, nöromuskuler sistemde yaşa bağlı değişimler ve sonuç olarak azalmış kas kitlesi ve performansı ile karakterizedir.

Yapısal faktörler: Kadın olmak sarkopeni için başlı başına bir risk faktörüdür. İntrauterin dönemdeki gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı da sakopeni oluşumuna zemin hazırlayan faktörler arasında gösterilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar genetik yatkınlığın da sarkopeni zemini için önemli bir faktör olduğunu belirtmektedir.

Yaşam koşulları: Nutrisyonda yetersizlik veya dengesiz nutrisyonel durum, alkol ve sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı sarkopeniye yatkınlık yaratır.

Kronik hastalıklar: Diyabet, uzun soluklu kronik hastalıklar, organ yetmezlikleri kognitif bozukluk, solunum yetmezliği, osteoartrit, kronik ağrı, obezite ve benzeri hastalıklar kronik inflamasyona bağlı olarak sarkopeni ile ilişkilendirilmektedir (Burton ve Sumukadas, 2010, Rolland Y ve ark., 2008).

2.7.5 Sarkopeni Kategori ve Evreleri

Sarkopeni tanı kriterlerinin karşılanmasına göre presarkopeni, sarkopeni ve şiddetli sarkopeni olmak üzere 3 ayrı şiddette kategorilenmiştir. Presarkopeni izole kas kütleindeki azalmadır. Kas gücü ve fiziksel performans normaldir. Sarkopeni; azalmış kas kütlelerine, düşük kas gücünün veya azalmış fiziksel performansın eşlik ettiği kategoridir. Şiddetli sarkopeni ise düşük kas kütlelerine hem azalmış kas gücünün hem de azalmış fiziksel performansın eşlik ettiği kategoridir. Sarkopeni etyolojik olarak da 2 ayrı grupta incelenmektedir. Primer sarkopeni, ileri yaşa bağlı ek bir faktör olmaksızın oluşan sarkopeni iken sekonder sarkopeni ikincil nedenlere bağlı oluşan sarkopenidir. Sekonder sarkopeni; yoğun yatak istirahati ve sedanter yaşama bağlı olarak ortaya çıkan **aktivite ilişkili sarkopeni**, ileri evre organ yetmezlikleri, kronik hastalıklar, endokrin bozukluklara bağlı gelişen **hastalık ilişkili sarkopeni**, malnutrisyon, malabsorbsiyon, kaşeksi veya bu durumlara neden olabilecek ilaç kullanımına bağlı görülen **nütrisyon ilişkili sarkopeni** olarak kategorize edilmektedir (Cruz-Jentoft AJ, 2010, Rolland Y ve ark., 2008).

2.7.6 Sarkopeni Tanısı

Sarkopeni tanısı konulması için sarkopeninin tanı kriterleri olan kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın ileri tetkikler ile değerlendirilmesi şarttır. Bu 3 ayrı faktörün değerlendirilmesi için birbirinden farklı birçok yöntem mevcuttur.

2.7.6.1 Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Görüntüleme Teknikleri: Kas kütlesi ölçümünde görüntüleme teknikleri olarak; manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrason kullanılabilir. MR da yüksek maliyet, BT de yüksek radyasyon maruziyeti, DEXA'nın taşınabilir olmaması kullanımındaki dezavantajları oluşturmaktadır. Ultrason ile kas kütlesi ölçümü ile ilişkili veriler az olmakla birlikte, taşınabilir olması, düşük maliyetli olması ve radyasyon maruziyeti olmaması ile nispeten kabul edilebilir bir yöntemdir. (Rolland Y ve ark., 2008)

Biyoimpedans analiz (BIA): Tahminen yağsız vücut kütlesini ve buna ek olarak yağ volümünü ölçer. Taşınabilir olması, yapılışının kolay ve ucuz olması nedeni ile tercih edilen yöntemlerdendir ve yıllardır kullanılmaktadır.

Antropometrik ölçüm: Baldır çevresi, üst orta kol ve deri kıvrım kalınlığı kullanılarak kas kütlesi tahmini yapılmaya çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda üst orta kol çevresi için erkeklerde < 23 cm, kadınlarda < 22 cm ve baldır çevresinin 31 cm'nin altında bulunması ile kas kütle azalması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Rolland Yves ve ark., 2003). Ancak özellikle yaşlı birey grubunda yaşa bağlı meydana gelen ve antropometrik ölçümleri olumsuz etkileyen; vücut yağ dağılım değişimleri, cilt elastikiyetinin bozulması gibi durumlardan dolayı ileri yaş popülasyonda tercih edilmemektedir (Rolland Y ve ark., 2008). Ek olarak antropometrik ölçüm yapılması yapan kişiye bağlı subjektif olarak ciddi anlamda etkilendiğinden rutin kullanımda yeri bulunmamaktadır.

Total veya parsiyel vücut potasyumu/yağsız yumuşak doku oranı: Toplam vücut potasyumunun yarısından fazlasını iskelet kası barındırmaktadır. Bu nedenle

rutin olarak kullanımda olmamakla beraber iskelet kası tahmininde total vücut potasyumu kullanılabilir.

2.7.6.2. Kas Gücü Değerlendirilmesi:

El sıkma gücü testi: Fiziki kondüsyon ve yürüme ile çok daha fazla ilişkili olan ekstremite grubu alt ekstremite olmasına karşın; kolay uygulanabilir olması ve alt ekstremite kas gücü testi ile de korele olması nedeni ile el sıkma gücü testi rutinde sıklıkla başvurulan bir testtir. El sıkma testinde düşüklük mobilitede de azalma ifade eder. Pratikte de günlük aktivitelerin yapılabilirlik oranı ile el sıkma testi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Lauretani ve ark., 2003). **Diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri:** Alt ekstremite kas gücü ölçümü için kullanılan bir tekniktir ancak özel bir eğitim ve teknik donanım gerektiğinden rutinde kullanımı mevcut değildir. **Pik Ekspiratuar Akım:** Solunum kas gücü hakkında bilgi veren ucuz, yapılması kolay ve basit bir teknik olmakla birlikte sarkopeni hakkında rolü belli olmadığı için rutin kullanımda önerilmemektedir.

2.7.6.3. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Kısa Fiziksel Performans Bataryası: Denge, güç, endurans ve yürüme hakkında bilgi vermektedir. Hem pratikte hem de araştırmalarda kullanımı uygun bir testtir. Bu test kişinin sandalyede oturuyorkenki anından başlar; yardım almadan kalkma, 3 metre giderek ardından geri gelme ve tekrar sandalyeye oturmasını içeren aşamalı bir testtir. Bu aşamaların herbiri ayrı ayrı puanlandırılır ve total puan 8 ve altı gelirse sarkopenik olarak nitelendirilir. **Merdiven Tırmanma Gücü Testi:** Daha çok araştırma amaçlı yapılan bacak gücündeki yetersizliklerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmakta olan bir tetkiktir. Alt ekstremite kas gücü değerlendirilmesinde anlamlıdır. 10 adet basamak çıkma değerlendirilerek puanlandırılır. Kullanım alanı geniş değildir. **Zamanlı Kalk Ve Yürü Testi:** Dinamik denge ölçülmesinde oldukça kıymetli bir testtir. Temel motor verilerin belirlenmiş bir süre içerisinde yerine getirilmesine dayandırılan ve özellikle dinamik balans hakkında kıymetli bilgiler veren bir testtir. Sarkopeni açısından anlamlı olması için 3'ün altında skor alınmış olması gereklidir. **Genel Yürüme Hızı:** Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar; genel yürüme hızı ile bacak gücü arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Yürüme hızı testi IWGS ve SSCWD de önerilmekte olduğu üzere sıklıkla 6 metre testi ile veya EWGSOP de önerildiği üzere 4 metre testi ile değerlendirilebilir. Sarkopeni tanısı için belirlenen cut off değeri 6 metre test için 1 m/sn hızın altı ve 4 metre test için 0,8 m/sn nin altı olarak belirlenmiştir. Hem pratikte hem de araştırmalarda kullanılabilir bir testtir (Lauretani ve ark., 2003).

2.7.7 Sarkopeni Tedavisi

2.7.7.1 Fiziksel Aktivite ve Egzersiz:

Sarkopeniyi önlemede egzersizin etkilerini alt başlıklar halinde sıralayacak olursak:

- Kas kütlelerinde artış ve fiziksel performansta iyileşme (Joseph ve ark., 2016),
- Metabolik, kardiyovasküler ve üreme sistemleri üzerine anlamlı olumlu etki,
- Yaşam kalitesinde artış,
- Anksiyete ve depresyonda azalma sağlayarak kendine güveni artırma,
- Protein döngüsünde olumlu etkilenme,
- Kasta hipertrofi, kas gücünde artma,
- Otofajide regülasyon (Proteoliz üzerine en önemli etki otofaji regülasyonu üzerinden olur. Sarkopenik hastalarda hasarlanmış otofaji sistemi mevcuttur. Egzersiz bu hasarlanmayı nispeten düzeltmekte ve kas hipertrofisinde artış sağlamaktadır) (Chin ve ark., 2013),
- Kas hücre apoptozisinde azalma (Marzetti ve ark., 2008),
- Satelit hücrelerin uyarılması (Snijders ve ark., 2017),
- Mitokondriyal fonksiyonlarda iyileşme (Egzersiz kaslarda mitokondriyal enzim aktivitesinde ve gen üretiminde artış sağlamakta, proteinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin üretiminde düzelme sağlamaktadır) (Mckinnell ve ark., 2005),
- Azalmış oksidatif stres (İleri yaşla birlikte kaslarda serbest oksijen radikal birikimi artmaktadır, egzersizle birlikte oksidatif stres azalmaktadır) (Radák ve ark., 2002),

- İyileşmiş redoks durumu.

Sarkopeni önlenmesinde sıklıkla önerilen egzersizler güç, germe, balans ve aerobik egzersizlerdir. Belli zaman aralığında, ritmik bir düzenle, geniş kas grupları ile yapılan egzersiz aerobik egzersizdir. Herhangi bir kuvvet veya ağırlığa karşı yapılan egzersizler ise direnç (rezistan) egzersizleri olarak bilinir.

Aerobik egzersizlerin aynı zamanda vücut yağını da anlamlı oranda azalttığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Sarkopeninin azaltılması üzerine etkileri düşünüldüğünde direnç egzersizlerinin, kas kütlesi ve gücüne pozitif yönde anlamlı olumlu etkisi aerobik egzersizlere oranla çok çok daha yüksektir. Egzersizlerin uygulanmasındaki en uygun strateji olarak ayrı ayrı duyarlılık egzersizleri ve direnç egzersizlerinin aralıklarla yapılmasıdır.

2.7.7. 2. Hormonal Tedavi:

Testosteron: İlerleyen yaşla birlikte serum testesteron düzeyi azalmaktadır. Bu azalmada kas gücünde, kütlesinde ve kemik dansitesinde azalma ile ilintili bulunmuştur. Yapılan çalışmaların pekçoğunda hormon replasmanı sonrasında kas gücünde artış izlenmezken kas kütlesinde artış saptanmıştır (Rolland Y ve ark., 2008), (Ottensbacher ve ark., 2006).

Östrojen: Postmenopozal dönemdeki ileri yaşlı kadınlarda östrojen etkisinin sarkopeni gelişimine ve kemik dansitesi üzerine olan etkisi yıllardır bilinmekte ve tartışılmaktadır. Ancak östrojen replasmanının potansiyel yan etkileri sebebi ile sıklıkla tercih edilmemektedir (Lemoine ve ark., 2003, Rolland Y ve ark., 2008).

Büyüme Hormonu: Kemik ve kas kütle varlığı için GH mutlak surette gereklidir. GH'nin etkilerini IGF 1 aracılığı ile gösterdiği anabolizan etkileri bulunmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte GH ve IGF1 salınımında azalma olmakta bu nedenle kas ve kemik kitle üzerindeki olumlu etkiler azalmaktadır. Yan etkileri nedeniyle yaşlılık dönemindeki sarkopenide replasmanı önerilmemektedir. (Blackman ve ark., 2002, Rolland Y ve ark., 2008)

2.7.7.3. Destek Beslenme Tedavisi:

Diyetle yetersiz miktarda alınan protein yağsız kitlede azalmaya ve hücrelerde fonksiyonel bozulmaya neden olmaktadır. Yeterli miktarda esansiyel mineral, yağ asiti ve amino asitlerle birlikte iyi dengelenmiş bir diyet ve düzenli aerobik periyotlarla desteklenmiş sağlıklı bir yaşam tarzı gelecek yaşlı kuşaklarda sarkopeni ve diğer kronik hastalıkların prevalansını azaltmaya yönelik anlamlı bir katkı sağlamaktadır (Rolland Y ve ark., 2008).

2.7.7.4. D Vitamini

Kemik- kas metabolizmasında oldukça önemli bir rolü olan D vitamini, reseptörü ile bağlandığında kas hücresinde protein sentezi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda D vitamini düşüklüğü ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve D vitamini replasmanı ile kas gücünde düzelme saptanmıştır. Günde 700 ile 800 iu arasındaki D vitamini takviyesinin, toplumda ve bakım evinde yaşayan yaşlılarda kalça kırığı riskini ve düşme riskini azalttığı belirtilmiştir. Altta yatan mekanizma ise D vitamini replasmanının kas kuvvetini arttırması olarak düşünülmektedir. Janssen ve arkadaşları D vitamini eksikliğinde histolojik olarak yoğunlukla tip II liflerinde bir kas atrofisi bildirmiştir (Bischoff-Ferrari ve ark., 2004, Janssen ve ark., 2002).

2.7.7.5 Diğer Ek Tedaviler

ACE İnhibitörleri: ACE inhibitörleri; antiinflamatuvar etki, anjiyogenezde düzelme, endotelial mekanizmalarda düzelme, iskelet kası kan akımını arttırma, mitokondri sayısında artma, indirekt olarak IGF 1 düzeylerinde artma sağlamak suretiyle sarkopeni tedavisinde olumlu etkiler sağlamaktadır (Rolland Y ve ark., 2008).

Antioksidan tedavi: C, E vitamini, karotenoidler, resveratrol gibi birçok doğal bileşik serbest oksijen radikallerinin hücreden temizlenmesi üzerine rol almaktadır. Yapılan pekçok çalışma göstermektedir ki sarkopeniyi önlemede ve mücadelede antioksidan tedavi oldukça etkilidir.

3.MATERYAL-METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı etik kurulu tarafından onaylandı ve her hastadan aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya toplam 124 PKOS'lu hasta dâhil edildi (ortalama yaş, 22.23 ± 3.54 yıl; ortalama vücut kitle indeksi, $21,83 \pm 2.17$ kg / m²). Tüm PKOS düşünülen hastalarda rutin olarak yapıldığı gibi detaylı olarak anamnez alındıktan sonra (ek hastalıklar, sürekli kullanılan ilaç öyküsü, geçirilmiş operasyon öyküsü, sigara-alkol kullanımı, ailede ek sistemik hastalık veya kanser, allerji öyküsü, önceki gebeliklerin sorgulanması vb.) fizik muayeneleri (inspeksiyon, hirsutizm değerlendirilmesi, virgo olmayan hastalarda spekulum muayenesi, ultrasonografi vb.) yapıldı. PKOS hastaları çalışmaya dâhil edilirken 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterlerine göz önüne alınarak 3 kriterden 2'sinin taşınması göz önüne alındı. Bu tanı kriterleri ise Rotterdam'da tanımlanmış olan ovulatuvar disfonksiyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve USG'de polikistik over morfolojisinin izlenmesi idi. Ovulatuvar disfonksiyon olarak nitelendirmek için 35 günden uzun aralıklarla adet gören veya 1 yılda 8 den az adet gören hastalar kabul edildi. Klinik hiperandrojenizm ise hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi gibi bulguları olan hastalarda pozitif olarak değerlendirildi. Hirsutizm tanımlanırken ise Modifiye Ferriman Gallwey skorunun 8 ve üzerinde olması anlamlı hirsutizm olarak kabul edildi. Son kriter olan ultrasonografide polikistik over morfolojisi varlığı ise over volümünün >10 cm³ veya over başına 2-9 mm arasında 12 den fazla folikül olması şeklinde tanımlandı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalarda androjen yüksekliğine sebep olan diğer nedenler ekarte edildi ve ardından PKOS tanısı konuldu (Rotterdam ve Group, 2004, Potteldam, 2004).

Çalışmaya katılan tüm hastaların tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normaldi. (Hastaların ek kronik endokrin veya metabolik bir hastalıkları yok idi.) Çalışmadan önceki 3 ay içerisinde herhangi bir ilaç kullanımı (örneğin insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, NSAID-nonsteroid anti inflamatuvar ilaç-, warfarin, antidepresan ilaçlar, kortikosteroidler, GnRH agonistleri veya antagonistleri) olan kadınlar çalışmaya kabul edilmedi. Ayrıca, hipertansiyon ve EKG (elektrokardiyografi) değişiklikleri olan, koroner arter hastalığı,

anjina veya miyokard enfarktüsü öyküsü, bilinen herhangi bir vasküler veya tiroid bozukluğu, diyabetes mellitus, bilinen pıhtılaşma anormalliği, hiperprolaktinemi, spontan küretaj, blumia veya anoreksiya, sistemik hastalık veya enflamatuar hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar sigara içmeyen hastalardan ve normal (<100 mg / dL) açlık glikoz seviyeleri vardı. Çalışmada olan hastaların hiçbirisinde kronik alkol tüketimi yoktu.

Tüm kan örnekleri (CBC, FSH, LH, TSH, Prolaktin, TG ve kolesterol değerleri, DHEAS, AMH, İnsülin, açlık plazma glukozu, HOMA) PKOS'lu kadınlarda spontan veya progesteronun neden olduğu adet döngüsünün erken foliküler fazında (2-5. gün), gece boyunca oral alım durdurulduktan sonra sabah 08:00-09:00 arasında alındı. Hastalar INBODY 770 Simultaneous Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis - US cihazı ile yapılan ölçümler sonucu göz önüne alınarak zayıf, normal kilolu ve şişman olarak 3 ayrı grupta ele alındı.

3.1. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Tüm kan örnekleri hastaların oral alımları gece sonlandırıldıktan sonra sabah saat 08.00-09.00 saatleri arasında supin pozisyonda, minimal turnike kuvveti uygulanarak 20 gauge bir iğne ile antekubital venden alındı. WBC ve MPV değerleri için kullanılan ilk 2 mL kan, 0.04 mL% 7,5'lik etilendiamintetraasetik asitin (EDTA) K3 tuzu içeren bir Vacutainer tüpüne (BD Vacutainer Sistemleri, Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK) çekildi. Bu kan örnekleri kan alımını takiben 1 saat içinde bir hematolojik analizör (Coulter Electronics, Hialeah, FL, ABD) ile analiz edildi. Roche-Hitachi Modüler sistemde Randox enzimatik kitleri kullanılarak serum glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve HDL-kolesterol düzeyleri ölçüldü. LDL-kolesterol, Friedewald denklem metodu ile hesaplandı. TSH, kemilüminesan immünometrik tetkiki ile ölçüldü (Immulite 2000 Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, ABD). DHEAS'nin serum konsantrasyonu kemilüminesan enzim immunoassay (Immulite 2000 Diagnostic Products Corporation LA, CA) ile ölçüldü. DHEAS için varyasyon içi ve gruplar arası değişkenler sırasıyla % 4 ve% 3,5'tir. İnsülin direnç skoru Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) kullanılarak, aşağıdaki formülden hesaplandı: $HOMAIR = FPG \text{ (mg / dL)} \times \text{immünoreaktif insülin (IRI) (IU / mL)} / 405$.

3.2. SARKOPENİ TAYİNİ

Sarkopeni terimi klinik olarak kas kütlesi kaybını ifade etmektedir. Kas kütlesindeki kayıp yağ dokusunun yerine konmasıyla dengelenmektedir Sarkopeni tanısı için yürüme hızı ölçümü, baldır çevresi ölçümü, BİA(bioempedans analiz), el sıkma kuvvet ölçümü, DEXA, BT ve MRG yöntemleri kullanılmasına rağmen altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Bizim çalışmamızda sarkopeni parametrelerinden biri olan kas kütlesi ölçümü için kolay, çabuk uygulanabilirliği ve non-invazif olması sebebiyle INBODY 770 cihazı aracılığı ile BIA ölçümü kullanıldı. Toplam vücut kas kütlesi INBODY 770 Body Composition and Body Water Analyzer cihazı ile antropometrik olarak ölçüldü. Ölçümler yapılırken hastalar çıplak ve kuru ayaklarla, öğleden sonraki saatlerde değerlendirildi. INBODY 770 cihazı ile yapılan ölçümlerde boy, kilo, iskelet kas ağırlığı (SMM), vücut yağ oranı (PBF), hücre içi sıvı (ICW-lt), hücre dışı sıvı (ECW-lt), hücre dışı su oranı, bazal metabolik hız (BMR-kcal), bel kalça oranı (WHR), vücut hücre kütlesi (BCM-kg), vücut kütle indeksi (BMI) hesaplandı. Düşük kas kütlesi için cut-off değerleri EWGSOP önerilerine göre belirlendi (Cruz-Jentoft AJ, 2010). Diğer çalışmalarda yapılan veriler ve değerler göz önüne alındığında ortalama SMM değerleri erkekler için ≤ 7.25 kg.m² ve kadınlar için ≤ 5.67 kg.m² olarak belirlenmiştir.

4. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişken dağılımının normale yakın olduğunu veya olmadığını değerlendirmek üzere Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (25.-75.) yüzdeler şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde belirtildi.

İzlem süreleri içerisinde klinik ölçümlere yönelik ortalamalar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark değerlendirmesi Wilks'in Lambda testi kullanılmak suretiyle tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile araştırıldı. Wilks'in Lambda test istatistiği sonuçlarının mühim bulunması halinde farka sebep olan izlem sürelerini belirlemek için Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normalden uzak dağılıma sahip olan değişkenler arasında izlem zamanlarına göre klinik ölçümlerde istatistiksel anlamlı bir değişimin mevcut olup olmadığı ise Friedman testi kullanılarak değerlendirildi. Friedman test istatistik neticelerinin mühim bulunması halinde ise Wilcoxon İşaret testi kullanılmak suretiyle farka sebep olan izlem süreleri tespit edildi.

Gruplar içerisinde normalden uzak dağılımı mevcut olan sürekli sayısal değişkenler açısından farkın ehemmiyeti Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli sayısal değişkenler içerisinde istatistiksel bakımdan anlamlı ilişkinin mevcudiyeti ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi aracılığıyla araştırıldı. Aksi belirtilmediği sürece $p < 0.0018$ için sonuçlar istatistiksel bakımdan anlamlı olarak değerlendirildi. Fakat muhtemel tüm çoklu karşılaştırmalarda, Tip I hatayı kontrol edebilmek amacıyla Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır. Çalışmada hastaların kan parametreleri (CBC, FSH, LH, TSH, Prolaktin, TG ve kolesterol değerleri, DHEAS, AMH, İnsülin, açlık plazma glukozu, HOMA) ile vücut kompozisyon ölçümleri zayıf, normal kilolu,şişman gruplar içerisinde (SMM, PBF, ICW, ECW, hücre dışı su oranı, BMR, WHR, BCM, BMI) kıyaslandı.

5.BULGULAR

Çalışmamızda toplam 124 olgu alındı. Bunların 8 tanesi zayıf BMI, 36 tanesi normal BMI ve 70 tanesi şişman BMI grubunda idi. Olgularımızın BMI gruplarına göre olan tanımlayıcı, hormonal ve biyokimyasal verileri Tablo 5.1’de özetlenmiştir.

Tablo 5. 1: Olguların metabolik, hormonal ve biyokimyasal bulguları (mean±SD).

	ZAYIF±SD	NORMAL±SD	ŞİŞMAN±SD	P Değeri
Yaş (yıl)	22,37±2,66	22,08±4,24	22,24±3,72	0,410
BMI (kg/m ²)	17,28±0,61	20,43±1,22	27,79±4,69	0,000
WBC (K/ul)	7,38±2,08	6,55±1,56	7,62±1,76	0,013
AMH (ng/ml)	4,39±1,96	5,27±2,84	6,39±3,48	0,221
İNSÜLİN (mu/L)	11,10±7,52	15,08±8,56	16,35±12,26	0,655
DHEA-S (ng/dL)	229,19±73,59	250,18±105,02	257,21±135,17	0,820
HOMA-IR	2,43±1,81	2,90±4,87	3,70±3,09	0,458
TG (mg/dl)	81,25±26,85	80,42±33,13	115,95±71,12	0,011
LDL (mg/dl)	98,00±25,12	96,14±30,68	110,73±35,71	0,101
HDL (mg/dl)	57,50±10,71	57,86±10,69	49,46±10,42	0,001
FSH (mIU/ml)	5,39±2,38	5,18±1,69	5,58±1,65	0,533
LH (mIU/ml)	7,46±3,10	10,48±7,48	9,82±0,8	0,603
TSH (µIU/ml)	2,22±1,05	2,87±2,04	2,25±1,42	0,359
Prolaktin (ng/ml)	17,08±7,32	20,79±10,66	16,58±7,90	0,069

(p<0,018 anlamlı olarak kabul edildi.)

Gruplar arasında yaş, FSH, LH, TSH, PROLAKTİN, AMH, DHEAS, LDL, İNSÜLİN, HOMA değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. TG ve LDL değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş olup bu olguların obezite bağlı olarak TG düzeylerinde artış ve HDL düzeylerinde azalış ile ilişkilendirildi (Tablo 5.1). Tanı PKOS kriteri olarak Rotterdam kriterleri kabul edildiği için LH/FSH oranları >2 olarak izlenmedi ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. AMH düzeylerimiz tüm olgularda yüksekti çünkü tüm olgularımız PKOS tanısı almıştı. AMH değerleri her ne kadar şişman olgu grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiş olsa da gruplar arasında fark saptanmadı.

Tablo 5.2: Olguların vücut kompozisyonları ve gruplar arası ilişkileri

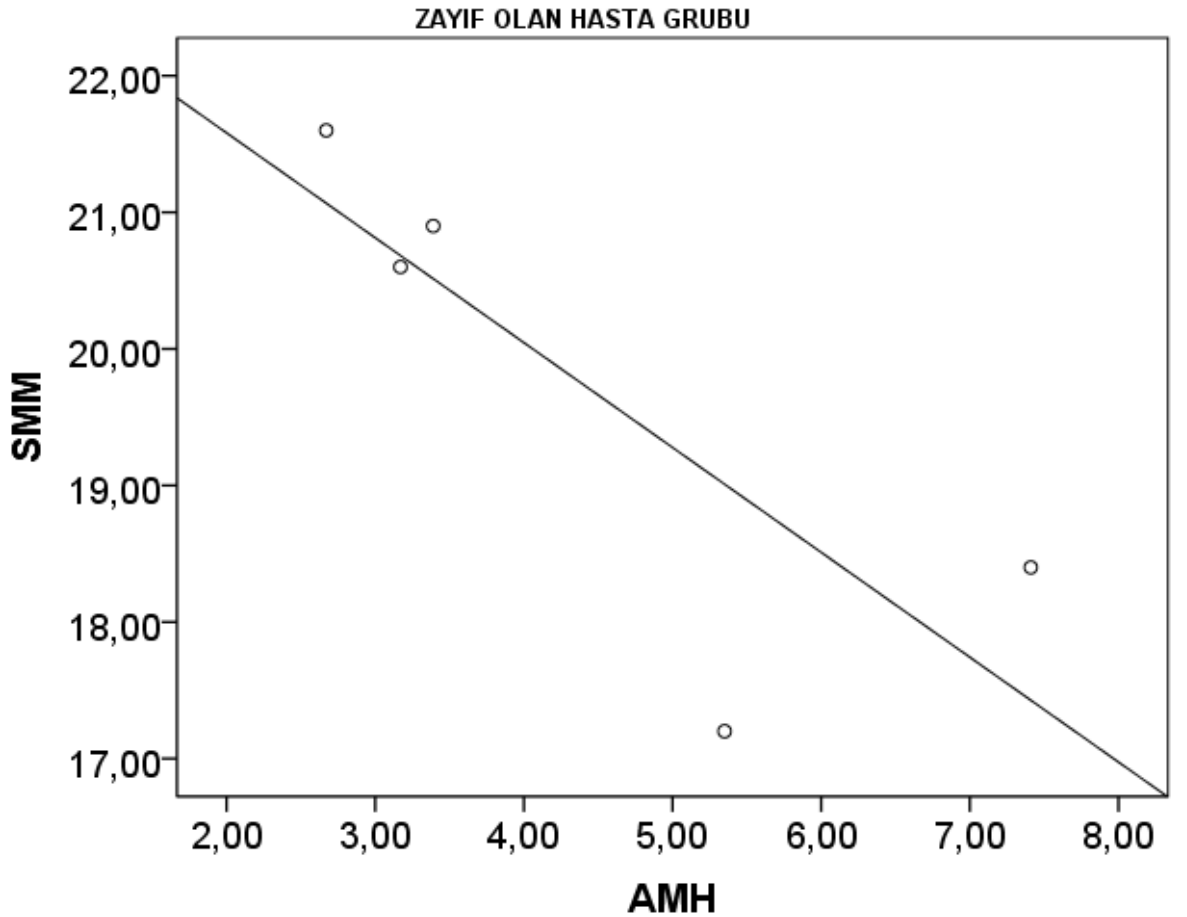
	ZAYIF±SD	NORMAL±SD	ŞİŞMAN±SD	P Değeri
AĞIRLIK (kg)	46,98±4,83	53,95±5,42	72,85±12,15	0,000
BMI (kg/m²)	17,28±0,61	20,43±1,22	27,79±4,69	0,000
SMM (kg)	20,16±1,96	20,96±2,45	24,53±2,90	0,000
PBF (%)	19,96±4,22	27,66±4,47	37,74±6,15	0,000
HÜCRE DIŞI SU ORANI	0,384±0,004	0,394±0,064	0,381±0,005	0,259
ICW (L)	16,96±1,55	17,69±1,87	20,27±2,23	0,000
ECW (L)	10,58±1,04	10,92±1,06	12,52±1,38	0,000
BMR (kcal)	1180,62±76,01	1184,31±200,32	1339,75±107,10	0,000
WHR	0,818±0,210	0,837±0,040	0,926±0,060	0,000
BCM (kg)	24,30±2,21	25,21±2,68	29,01±3,21	0,000

(p<0,018 anlamlı olarak kabul edildi.)

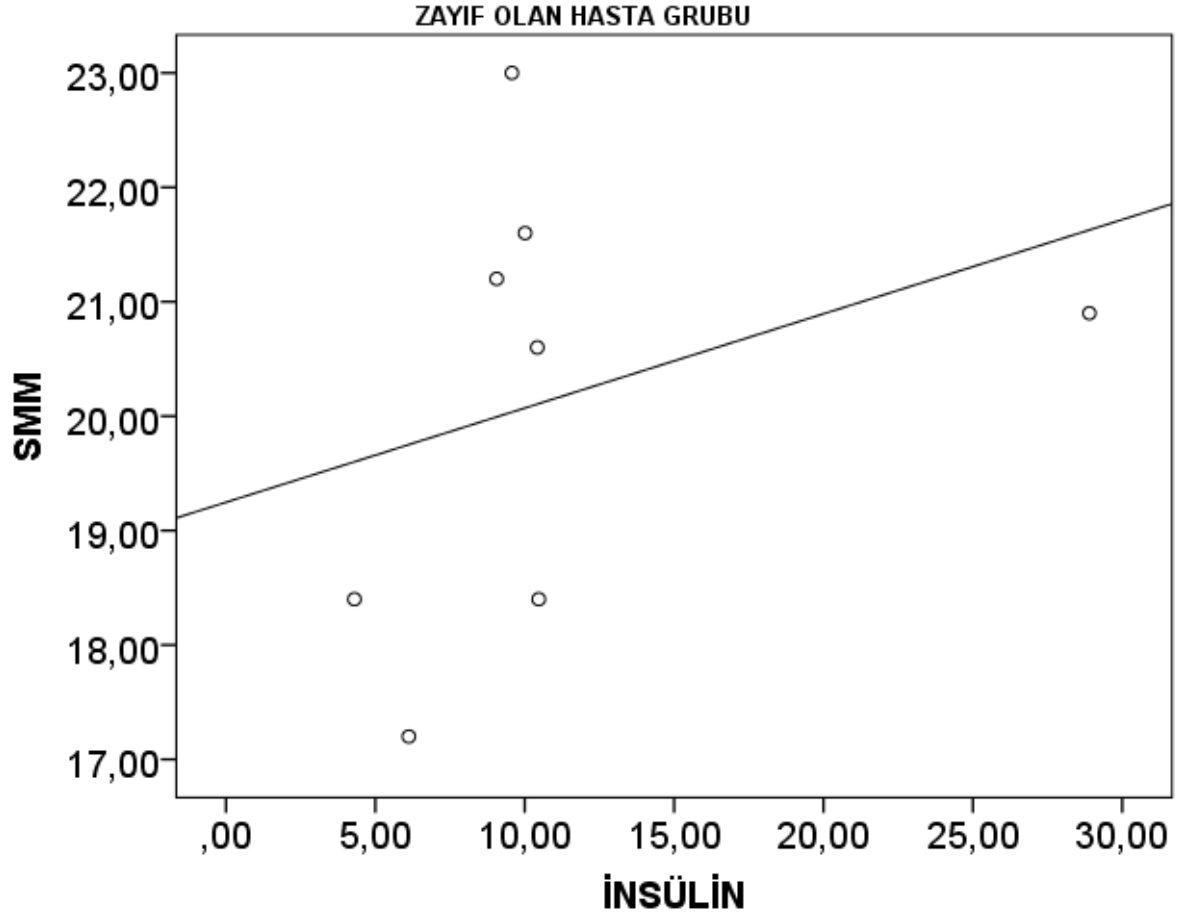
Vücut kitle indekslerine göre ayrılmış gruplara arasında TG, HDL, SMM, PBF, ICW, ECW, BMR, WHR, BMC değerleri anlamlı olarak farklı bulundu. Bu anlamlı çıkan sonuçlar arasında gerçekten birbiri ile anlamlı farklılıklar izlenen parametrelerin doğruluğunu kanıtlamak için lineer regresyon analizleri ve bonferoni düzeltmesi uygulandı. Bu analiz sonuçlarına göre; SMM 'ye göre vücut kompozisyonları

değerlendirildiğinde gruplar arasında ECW, ICW, BMR anlamlı olarak farklı bulundu (p:0,000). Şişman olan grupta SMM değerleri ECW, BMR, BCM ve ICW ile korele izlendi (p:0,000). Zayıf ve normal BMI 'ya sahip olguların SMM değerleri arasında fark saptanmazken, şişman grup ile aralarında anlamlı fark izlendi (p:0,000).

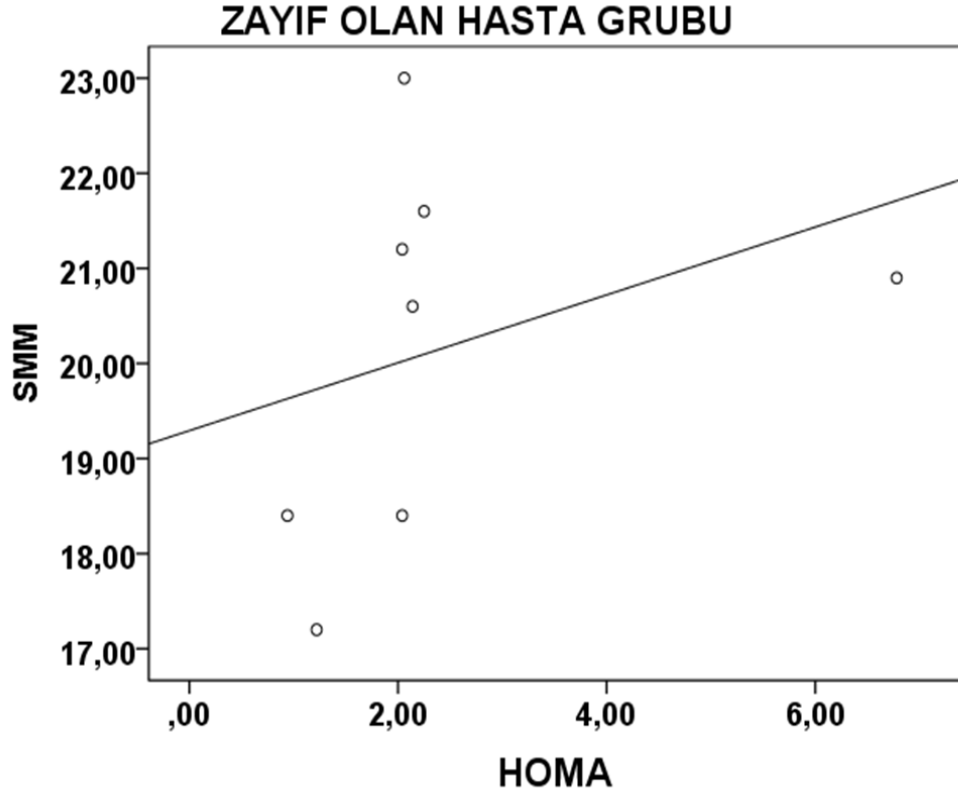
Olgularımızdan sadece zayıf olan grupta biyokimyasal parametrelerden AMH ve SMM arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı (şekil 5.1) . Ayrıca zayıf olan grupta SMM değerleri İnsülin ve HOMA ile pozitif korele olarak saptandı (şekil 5.2 ve şekil 5.3). Diğer hormonal parametreler ile SMM arasında gruplar arasında bir korelasyon izlenmedi.



Şekil 5.1: Zayıf PKOS'lu hasta grubunda SMM ile AMH 'nin negatif korelasyonu



Şekil 5.2: Zayıf PKOS'lu hasta grubunda SMM ile İnsülin 'in pozitif korelasyonu



Şekil 5.3: Zayıf PKOS'lu hasta grubunda SMM ile HOMA arasındaki pozitif korelasyonu

6.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biri olup anovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi ile karakterizedir. Sarkopeni ise kas gücü ve kütlesinde meydana gelen jeneralize progresif kayıp anlamına gelmektedir (Baumgartner ve ark., 1998). Sarkopeni etyolojisinde ve risk faktörleri arasında kronik metabolik hastalıkların da olduğu yakın zamandır bilinmekte ve üzerine pekçok araştırma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Ancak kronik endokrin-metabolik bozukluklardan biri olan PKOS hastalığının kas kitle ölçümü ve vücut kompozisyon parametreleri arasındaki ilişkiyi, PKOS hastalarındaki hormonal parametreler ile vücut kompozisyon parametreleri ilişkisini birlikte araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda çalışmamızda hastalar değerlendirilirken zayıf, normal kilolu ve şişman olarak ayrı ayrı gruplandırmış olup bu açılardan anlamlı bir yenilik temsil etmektedir.

Sarkopeni ile kronik metabolik hastalıkların ilişkilerini inceleyen çalışmalardan ikisi olan Guerrero N ve arkadaşları ile Katyayini R ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda diyabeti olan hastalarda sarkopeni ve kas güçsüzlüğü arasında diyabet süresinden bağımsız olarak anlamlı ilişki saptamışlardır. Yapılan bu çalışmalarda kronik metabolik hastalık ile sarkopeni arasındaki bağlantı incelenirken hastaların VKİ açısından benzer özellikler taşıması göz önüne alınmamış olup, diyabetik olan grubun VKİ kontrol gruptan yüksek saptanmıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise diyabet gibi kronik metabolik bir bozukluk olan PKOS ile sarkopeni arasında ilişki incelenirken hastalar zayıf, normal kilolu ve şişman olarak ayrı ayrı değerlendirilerek ele alınmıştır. Olgularımızın genç yaş grubunda olması nedeniyle sarkopeni kategorinde bir kas kitleleri olmasa da, BMI'larına göre ayrılmış gruplar arasında fark izlenmemiştir. Zayıf ve normal kilolular arasında bu fark anlamlılık göstermesede, özellikle zayıf olan grup ile şişman olan grup arasında bu fark anlamlılık göstermiştir (p:0,000) (Katyayini ve Benglorkar, 2016).

Kas kütlesinin hormonlarla ilişkisini belirten olan Van Geel ve ark. İle Iannuzzi-Sucich ve ark. nın yapmış oldukları çalışmalarda ise plazma estradiol ve östron seviyelerinin kas kütlesi ile ciddi oranda ilişkili olduğu belirtilmiştir (Iannuzzi-Sucich ve ark., 2002, Van Geel ve ark., 2009). Östrojen düzeyindeki azalmanın kas

kütlesinde azalmaya neden olmasının altında yatan sebebin TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde ki artış ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bir diğer mekanizmada ise iskelet kas hücre membranında var olan östrojen reseptörleri sebebiyle östrojenin kas hücrelerini direkt olarak uyarabilmesi olarak açıklanabilir (Brown, 2008, Roubenoff, 2003). Bu bilgiye göre PKOS olgularında östrojen seviyeleri yeterli olması nedeniyle olgularımızın SMM değerlerinin hiçbiri sarkopenik düzeyde izlenmedi. Olgularımızın ortalama SMM değerleri zayıf grupta $20,16 \pm 1,96$, normal grupta $20,96 \pm 2,45$, şişman grupta $24,53 \pm 2,90$ olarak saptandı.

Kas kütlesinde azalma ve yağ dokusunda artma IL-6 ve benzeri sitokinler ile CRP gibi inflamatuvar proteinlerin salgılanmasına sebep olmakta ve bu şekildeki kronik inflamatuvar durum anemiye yol açabilmektedir (Ershler ve Keller, 2000). Bizim çalışmamızda ise WBC oranlarımız gruplar arasında farklılık arz etmiş olsada SMM düzeyleri ile WBC arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Polikistik over hastalığı reproduktif dönemdeki kadınlarda oldukça sık rastlanan ve birçok sistemi etkileyen endokrin-metabolik bir hastalıktır. Bu hastalığın kısa dönem sonuçları olduğu gibi uzun dönemde de pekçok kronik hastalığa ve obeziteye zemin oluşturma potansiyeli vardır. Tüm bu nedenlerden dolayı PKOS yaşam kalitesini bozan bir hastalık olarak görünmektedir. Bununla birlikte sarkopenik olan ve obezitesi bulunan yaşlıların sarkopenik ve obez olmayan yaşlılara göre enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde iki kat daha fazla disabilite geliştirme riski olduğu gösterilmiştir (Visser Marjolein, 2011).

PKOS ve azalmış kas kütlesi birlikteliğinin hastalığın uzun dönem sonuçlarında ne gibi değişikliklere yol açtığını açıklamak için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda zayıf olguların şişmanlara göre kas kütlelerinin az olması ve zayıf grup içinde kas kütlesi arttıkça insülin ve HOMA değerlerinin artıyor olması belkide egzersiz önerilerinde bulunulan olgu grubunun normal ve şişman grupta olması gerektiğini bize göstermektedir. Fakat çalışmamızda zayıf hasta popülasyon sayısının az olması nedeniyle daha geniş popülasyonlu çalışmalarla bu verinin desteklenmesi gerekmektedir.

Kas kütlesi ile kronik metabolik hastalıkların ilişkisi uzun zamandır çalışmalara konu olmuştur. Kontrolsüz hiperglisemi sonucu oluşan katabolizma şiddetine bağlı olarak enerji kullanımında yetersizlik ve kas proteinlerinde yıkım

gerçekleşmektedir. Bu ilerleyişle birlikte kas dokusuna yağ doku infiltrasyonu ve sonuç olarak da kasın fonksiyonel kapasitesinde azalmaya yol açmaktadır. Kötü glisemik kontrole sahip diabetik kişilerde inflamatuvar sitokinlerin (tumor nekroz factor- alfa ve interlökin-6 gibi) artışı kas dokuda apoptozizi indüklemektedir. Tüm bu süreçlere bağlı olarak kas kütlesinde kayıp meydana gelmektedir (Helmersson ve ark., 2004, Visser Marjolein ve ark., 2002). Park ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada tip 2 diyabeti olan yaşlı bireylerde iskelet kas kütlesinde hızlı azalmalar saptamıştır (Park ve ark., 2009). Çalışmamızda zayıf ve normal kilolu gruplar arasında SMM açısından anlamlı fark izlenmemiş olması ancak HOMA ve insülin değerleri arasında anlamlı fark izlenmiş olması kas kütlesi içinde biriken yağ miktarı ile ilişki olabilir. SMM değerleri farksız bile olsa bu olgularda yağ birikimi nedeniyle kas fonksiyonlarının bozuluyor olması akla gelmelidir. Fakat bu verilerde örneklem sayısı artırılarak kanıt düzeyi daha iyi çalışmalarla desteklenmelidir.

The Third National Health and Nutrition Survey çalışmasında iskelet kas indeksi ile HbA1c, insulin direnci ve prediyabet-diyabet prevalansı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (Laakso, 2010). Besin maddeleri ve egzersize karşı normal fizyolojik yanıt bozulmuş, insulinin antiproteolitik etkisi de azalmıştır. İnsülin aynı zamanda potansiyel bir büyüme faktörüdür. Kollajen sentezini arttırmak suretiyle arteriyel düz kas proliferasyonunu da stimüle eder (Brandt ve ark., 2012, Srikanthan ve Karlamangla, 2011).

İnsülin direnci; vazodilatasyonun bozulmasına, oksidatif stresin artmasına, esterifiye edilmemiş yağ asitlerinin konsantrasyonunda artışa, vazokonstrüktörler, adhezyon molekülleri ve kronik inflamasyona yol açan diğer pekçok mediatörün salınımına sebep olmaktadır. Sarkopeni insulin duyarlılığı üzerine negatif etki insülin direnci üzerine ise pozitif etki ederken artmış olan bu direnç de iskelet kas kaybını arttırmak suretiyle sarkopeniyi derinleştirmektedir. Bulgularımızda da saptamış olduğumuz gibi özellikle şişman olgularda yağsız SMM artışının sağlanması insülin miktarını azaltarak bu olumsuz etkilerin önüne geçebilir.

PKOS hastalarında semptomların kombinasyonuna göre farklı fenotipler tanımlanmıştır. Klasik PKOS (Fenotip 1); oligo\anovulasyon, klinik ve\veya laboratuvar hiperandrojenizm, USG’de PKOM olmasıdır. Hiperandrojenik anovülatuar PKOS (Fenotip 2); Oligo\anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterizedir.

Ovulatuvar PKOS (Fenotip 3) ise hiperandrojenizm ve USG'de PKOM ile tanımlanır. Klasik ve ovulatuvar PKOS hastalarında total ve segmental yağsız kas kütlelerini değerlendiren ve yağsız kütlelerin hormon ve metabolik özelliklerle ilişkili olup olmadığını araştıran bir çalışmada; klasik PKOS hastalarında, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, lipid birikim ürünleri ve testosteron değerlerini ovulatuvar PKOS'dan daha yüksek olarak saptamıştır. Enerji tüketimi, homeostaz modeli değerlendirme indeksi, SHBG, serbest androjen indeksi ve trigliseritler, total ve gövde yağsız kütlesi yalnızca klasik PKOS'lu kadınlarda daha yüksek değerlendirilmiştir. Kol, bacak, gövde, total yağsız kütleler hiçbir grupta hormon düzeyleri ile korele saptanmamıştır. Klasik PKOS'da yağsız kütlelerin artması, enerji alımı, fiziksel aktivite veya androjenler yerine insülin direnci ve merkezi obezite ile ilişkili görünmüştür.

Olgularımızda vücut SMM oranlarının hormonal parametreler ile olan ilişkisi bakıldığında sadece zayıf olgu grubunda AMH ile negatif korelasyonları izlenmiştir. Yani bu olgu grubunda SMM yi artırmamız AMH düzeylerini azaltarak belki de yardımcı üreme tekniklerine başvuran olgularda tedaviye yanıt iyileştirecek ve bu tedavilerin bir komplikasyonu olan hipersitülmasyon sendromu gelişimin özellikle zayıf olgularda sınırlayabilecektir.

Çalışmamızdaki sınırlayıcılarımız örneklem sayımızın özellikle zayıf olgu grubunda az olması ve PKOS olmayan olgulardan oluşmuş bir kontrol grubumuzun bulunmamasıdır. Bu nedenle verilerin kanıt düzeyini arttıracak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla beraber çalışmamız literatür olarak incelendiğinde vücut SMM değerlerinin hormonal parametrelerle korelasyonunu inceleyen ilk çalışma olarak önem arz etmektedir.

7.SONUÇ

Çalışmamızda zayıf PKOS'lu kadınların şişman PKOS'lu kadınlara göre kas kütlelerinin daha az olması ve zayıf PKOS'lu hasta grubu içerisinde kas kütlelerinin insülin ve HOMA değerlerini artırıyor olması akla şu ihtimali getirmektedir. Belkide PKOS hastalarının tedavi basamakları içerisinde ilk basamağı oluşturan egzersiz önerileri zayıf gruptan ziyade normal kilolu ve şişman PKOS'lu kadınlarda öncelikle tercih edilmelidir. Ancak çalışmamızda zayıf hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş popülasyonlu çalışmalarla bu verinin desteklenmesi gerekmektedir.

Olgularımızda vücut SMM oranları ile hormonal parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde sadece zayıf PKOS'lu hasta grubunda AMH ile negatif korelasyon izlenmiştir. Zayıf PKOS'lu hasta grubunda vücut kas kütlelerini arttırmak, AMH düzeylerini azaltmak suretiyle yardımcı üreme tekniklerine başvuran olgularda tedaviye yanıtı iyileştirebilecektir. Aynı zamanda zayıf hasta grubunda kas kütlelerini arttırmanın bir diğer avantajı da yardımcı üreme tekniklerinin bir komplikasyonu olan hiperstimulasyon sendromu gelişimini bu olgularda sınırlayabilmek olacaktır.

Çalışmamızdaki sınırlayıcılarımız örneklem sayımızın özellikle zayıf PKOS'lu hasta grubunda az olması ve PKOS olmayan olgulardan oluşmuş bir kontrol grubumuzun mevcut olmamasıdır. Bu nedenle verilerin kanıt düzeyini arttıracak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla beraber literatür olarak incelendiğinde çalışmamız vücut SMM değerlerinin hormonal parametrelerle korelasyonu inceleyen ilk çalışma olarak önem arz etmektedir.

8. KAYNAKLAR

- Ación P, Quereda F, Matallín P, et al. 1999. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertility and sterility* 72;32-40.
- Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. 1981. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 108;1441-9.
- Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. 2005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90;1929-35.
- Azziz R. 2006. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91;781-5.
- Azziz R. 2014. Polycystic ovary syndrome: what's in a name? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99;1142-5.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. 2009. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility* 91;456-88.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. 2004. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89;2745-9.
- Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, Tarim E, Kilicdag EB, Haydardedeoglu B. 2002. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87;4536-40.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. 2003. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human reproduction update* 9;505-14.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology* 147;755-63.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. 2004. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama* 291;1999-2006.
- Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T, et al. 2002. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *Jama* 288;2282-92.
- Brandt C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P. 2012. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One* 7;e37236.
- Brown M. 2008. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Advances in physiology education* 32;120-6.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. 1980. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 50;113-6.
- Burton LA, Sumukadas D. 2010. Optimal management of sarcopenia. *Clinical interventions in aging* 5;217.
- Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, et al. 2013. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 32;14.

- Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. 2003. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Human Reproduction* 18;2289-93.
- Carmina E, Lobo RA. 1999. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 84;1897-9.
- Casadei L, Madrigale A, Puca F, et al. 2013. The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 29;545-50.
- Chen Z-J, Zhao H, He L, et al. 2011. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16. 3, 2p21 and 9q33. 3. *Nature genetics* 43;55.
- Chin SO, Rhee SY, Chon S, et al. 2013. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One* 8;e60119.
- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. 2014. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology* 171;P1-P29.
- Copp T, Mccaffery K, Azizi L, Doust J, Mol BW, Jansen J. 2017. Influence of the disease label 'polycystic ovary syndrome' on intention to have an ultrasound and psychosocial outcomes: a randomised online study in young women. *Human Reproduction* 32;876-84.
- Cruz-Jentoft A. 2010. European Working Group on Sarcopenia in Older People: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Workign Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39;412-23.
- Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinkova E, Michel J-P. 2010. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 13;1-7.
- Curry Jr TE, Dean DD, Sanders SL, Pedigo NG, Jones PB. 1989. The role of ovarian proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 54;501-21.
- Çeğil Y. 2009. Polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ile insülin düzeylerinin araştırılması.
- Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al. 2015. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature communications* 6;8464.
- Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. 2013. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update* 20;334-52.
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. 2012. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews* 33;981-1030.
- Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. 2017. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 107;1380-6. e1.
- Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. 1992. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 41;1257-66.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* 22;141-6.
- Ershler WB, Keller ET. 2000. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annual review of medicine* 51;245-70.

- Escobar-Morreale H, Carmina E, Dewailly D, et al. 2011. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update* 18;146-70.
- Escobar-Morreale HF. 2014. Reproductive endocrinology: Menstrual dysfunction—a proxy for insulin resistance in PCOS? *Nature Reviews Endocrinology* 10;10.
- Escobar-Morreale HF. 2018. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*.
- Ferriman D , Gallwey J. 1961. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 21;1440-7.
- Forbes GB , Reina JC. 1970. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism-Clinical and Experimental* 19;653-63.
- Franks S. 1995. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 333;853-61.
- Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. 1997. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 12;2641-8.
- Glintborg D , Andersen M. 2010. Thiazolidinedione treatment in PCOS—an update. *Gynecological Endocrinology* 26;791-803.
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. 2017. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102;1413-39.
- Halil M, Ülger Z , Arioğul S. 2011. Sarkopeniye yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 42;123-32.
- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH , Tredway D. 1981. Hirsutism: implications, etiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology* 140;815-30.
- Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al. 2015. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature communications* 6;7502.
- Helmerson J, Vessby B, Larsson A , Basu S. 2004. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation* 109;1729-34.
- Huber-Buchholz M-M, Carey D , Norman R. 1999. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84;1470-4.
- Hughesdon P. 1982. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called " hyperthecosis". *Obstetrical & gynecological survey* 37;59-77.
- Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM , Kenny AM. 2002. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 57;M772-M7.
- Jahanfar S, Eden J, Nguyen T, Wang X , Wilcken D. 1997. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecological Endocrinology* 11;111-7.
- Janssen HC, Samson MM , Verhaar HJ. 2002. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *The American journal of clinical nutrition* 75;611-5.
- Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R , Health NIO. 2012. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health.
- Joseph AM, Adihetty PJ , Leeuwenburgh C. 2016. Beneficial effects of exercise on age-related mitochondrial dysfunction and oxidative stress in skeletal muscle. *The Journal of physiology* 594;5105-23.
- Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM , Chin WW. 1995. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92;12280-4.

- Katyayani R , Benglorkar V. 2016. Cross-sectional study of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus patients with and without associated hypothyroidism. *The Journal of the Association of Physicians of India* 64;38-9.
- Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S, et al. 1990. Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. *Acta Physiologica Scandinavica* 140;41-54.
- Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. 2005. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90;5088-95.
- Laakso M. 2010. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes care* 33;442-9.
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. 2003. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of applied physiology* 95;1851-60.
- Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, et al. 2003. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88;5137-44.
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J , Dunaif A. 1998a. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95;14956-60.
- Legro RS, Finegood D , Dunaif A. 1998b. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83;2694-8.
- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC , Dunaif A. 1999. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 84;165-9.
- Legro RS , Myers E. 2004. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction* 19;1697-704.
- Lemoine S, Granier P, Tiffocche C, Rannou-Bekono F, Thieulant M-L , Delamarche P. 2003. Estrogen receptor alpha mRNA in human skeletal muscles. *Medicine and science in sports and exercise* 35;439-43.
- Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. 2014. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 510;542.
- Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, et al. 2007. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology* 156;263-9.
- Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G , Kaltsas G. 2015. Management of endocrine disease: hyperandrogenism after menopause. *European journal of endocrinology* 172;R79-R91.
- Marzetti E, Wohlgemuth SE, Lees HA, Chung H-Y, Giovannini S , Leeuwenburgh C. 2008. Age-related activation of mitochondrial caspase-independent apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle. *Mechanisms of ageing and development* 129;542-9.
- Masgrau A, Mishellany-Dutour A, Murakami H, et al. 2012. Time-course changes of muscle protein synthesis associated with obesity-induced lipotoxicity. *The Journal of physiology* 590;5199-210.
- Mckinnell IW, Parise G , Rudnicki MA. 2005. Muscle stem cells and regenerative myogenesis. *Current Topics in Developmental Biology* 71;113-30.
- Moggetti P, Tosi F, Bonin C, et al. 2013. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98;E628-E37.

- Muscaritoli M, Anker S, Argiles J, et al. 2010. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical nutrition* 29;154-9.
- Nader S , Diamanti-Kandarakis E. 2006. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Human Reproduction* 22;317-22.
- Nahum R, Thong K , Hillier S. 1995. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Human Reproduction* 10;75-81.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon De Vargas A, Brik C, Quintero N , Medina F. 1998. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83;2001-5.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. 1991. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism* 72;83-9.
- Nitsche K , Ehrmann DA. 2010. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24;717-30.
- Ottenbacher KJ, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, Acha AA , Ostir GV. 2006. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 54;1666-73.
- Padmanabhan V 2009. *Polycystic ovary syndrome—“A riddle wrapped in a mystery inside an enigma”*. Oxford University Press.
- Pamuk G, Pamuk BÖ, Can H , Can H. Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi Polycystic Ovarian Syndrome and its Relationship with Cardiovascular Disease.
- Paradisi R, Fabbri R, Battaglia C , Venturoli S. 2013. Ovulatory effects of flutamide in the polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 29;391-5.
- Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, et al. 2009. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care* 32;1993-7.
- Pasquali R , Gambineri A. 2006. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology* 154;763-75.
- Radák Z, Takahashi R, Kumiyama A, et al. 2002. Effect of aging and late onset dietary restriction on antioxidant enzymes and proteasome activities, and protein carbonylation of rat skeletal muscle and tendon. *Experimental gerontology* 37;1423-30.
- Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, et al. 2008. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 12;433-50.
- Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, et al. 2003. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *Journal of the American Geriatrics Society* 51;1120-4.
- Rosenfield RL , Ehrmann DA. 2016. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews* 37;467-520.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM , Raff H. 2006. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92;405-13.

- Rotterdam E , Group A-SPCW. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 81;19.
- Roubenoff R. 2003. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 6;295-9.
- Sam S , Dunaif A. 2003. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends in Endocrinology & Metabolism* 14;365-70.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. 2008. Withdrawn: postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National heart, lung, and blood institute sponsored women’s ischemia syndrome evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93;1276-84.
- Simoni M, Tempfer C, Destenaves B , Fauser B. 2008. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Human reproduction update* 14;459-84.
- Snijders T, Nederveen JP, Joanisse S, et al. 2017. Muscle fibre capillarization is a critical factor in muscle fibre hypertrophy during resistance exercise training in older men. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 8;267-76.
- Speroff L , Fritz MA. 2005. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility: lippincott Williams & wilkins.*
- Srikanthan P , Karlamangla AS. 2011. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96;2898-903.
- Steingold K, Ziegler DD, Cedars M, et al. 1987. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 65;773-8.
- Tarkun I, Arslan BNC, Canturk Z, Turemen E, ŞAHİN T , Duman C. 2004. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89;5592-6.
- Tarkun IL, Çetinarşlan B, TüRemen E, ŞAHİN T, Cantürk Z , KomsuoğLu B. 2005. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 153;115-21.
- Tsilchorozidou T, Honour JW , Conway GS. 2003. Altered Cortisol Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Insulin Enhances 5 α -Reduction But Not the Elevated Adrenal Steroid Production Rates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88;5907-13.
- Unfer V, Carlomagno G, Dante G , Facchinetti F. 2012. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology* 28;509-15.
- Van Geel TA, Geusens PP, Winkens B, Sels J-PJ , Dinant G-J. 2009. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle mass, muscle strength and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *European Journal of Endocrinology* 160;681-7.
- Van Look P, Hunter W, Fraser I , Baird D. 1978. Impaired estrogen-induced luteinizing hormone release in young women with anovulatory dysfunctional uterine bleeding. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 46;816-23.
- Visser M. 2011. Obesity, sarcopenia and their functional consequences in old age. *Proceedings of the Nutrition Society* 70;114-8.

- Visser M, Newman A, Nevitt M, et al. 2000. Reexamining the sarcopenia hypothesis: muscle mass versus muscle strength. *Annals of the New York Academy of Sciences* 904;456-61.
- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. 2002. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 57;M326-M32.
- Wallace IR, Mckinley MC, Bell PM, Hunter SJ. 2013. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical endocrinology* 78;321-9.
- Wallach EE, Maroulis GB. 1981. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertility and sterility* 36;273-305.
- Walrand S, Short KR, Bigelow ML, Sweatt AJ, Hutson SM, Nair KS. 2008. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 295;E921-E8.
- Welt CK, Carmina E. 2013. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98;4629-38.
- Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. 2003. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 79;1358-64.
- Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. 2012. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction* 27;3067-73.
- Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. 2008. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93;162-8.
- Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. 2004. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89;5558-62.
- Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. 2003. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88;2031-6.
- Yıldızhan B, Anık İlhan G. Polikistik Over Sendromunda Uzun Dönem Sağlık Sorunları. *Van Tıp Dergisi* 23;301-6.
- ロツテルダム. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19;41-7.

9. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Polikistik Over Sendrom’lu (PKOS) Hastalarda Kas Kütlesi Ölçümlerinin Hormonal Parametrelerle Korelasyonu

Dr.Kübra KURT BİLİRER

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Danışman

Doç Dr Mustafa Gazi UÇAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA-2019

Polikistik over sendromu (PKOS), premenopozal dönemdeki kadınlarda en sık rastlanan endokrin ve metabolik bozukluklardan birisidir. Sıklıkla adölesan dönemde başlangıç gösteren; ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bu sendrom klinik ve biyokimyasal açıdan oldukça heterojen bir sendromdur. PKOS kısa dönem ve uzun dönemde pekçok olumsuz sonuçla karakterizedir. Uzun dönemde insülin rezistansı, artmış tip 2 DM riski, artmış endometrium ve meme kanseri riski ve kardiyovasküler hastalık riskleri ile ilişkilidir.

Sarkopeni tanım olarak kas gücünde ve kitlesinde meydana gelen jeneralize progresif kayıp anlamına gelmektedir. Primer olarak yaşlılık döneminin hastalığı olan sarkopeni; kötü beslenme, mobilitede azalma, kaşeksi, kronik metabolik ve endokrin hastalıklar gibi ek faktörlerin eşlik ettiği genç hastalarda da sekonder olarak karşımıza çıkabilir. Kemik kütlesi ve iskelet kası yaş ilerledikçe azalmakta olan yağsız vücut kitlesinin ana bileşenleridir. Vücut kompozisyonunun bileşimindeki bu değişimler yaşam boyu gözlenir ve önemli metabolik ve fonksiyonel sonuçlar doğurmaktadır.

Kas kitle ve kalitesindeki azalmanın (sarkopeni) metabolik sendromla, kardiyovasküler hastalıklarla ve ileri yaştaki pek çok kronik hastalıkla ilişkisini ortaya koymak amacıyla özellikle son 10 yıl içerisinde pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen; PKOS’lu hastalardaki kas kitlesi ile hastalığın endokrin-hormonal ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada PKOS’lu hastaları zayıf,

normal kilolu ve şişman olarak gruplandırarak bu hasta gruplarının kas kütlesi ve vücut kompozisyon ölçümlerinin hormonal ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonunu incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran 18-28 yaş arası 124 PKOS'lu hasta dâhil edildi. Bu hastalardan hormon, hemogram ve biyokimya tetkikleri alındıktan sonra INBODY 770 cihazı ile hastalara antropometrik ölçüm yapılmak suretiyle vücut kompozisyon değerleri ve kas kütlesi ölçümleri elde edildi. Ardından hastalar INBODY 770 cihaz ile yapılan vücut kompozisyon ölçüm sonuçlarına göre zayıf, normal ve şişman olarak gruplandırıldılar ve hormon-biyokimyasal parametreleri ile vücut kompozisyon değerleri kıyaslandı. Çalışmada zayıf PKOS'lu hasta grubunda AMH ile vücut SMM değeri arasında negatif korelasyon izlendi. Zayıf PKOS'lu hasta grubunda vücut kas kütlesini arttırmak, AMH düzeylerini azaltmak suretiyle yardımcı üreme tekniklerine başvuran olgularda tedaviye yanıtı iyileştirebilecektir. Aynı zamanda zayıf hasta grubunda kas kütlesini arttırmanın bir diğer avantajı da yardımcı üreme tekniklerinin bir komplikasyonu olan hipersitülmulasyon sendromu gelişimini bu olgularda sınırlayabilmek olacaktır.

Yine zayıf PKOS'lu kadınların şişman PKOS'lu kadınlara göre kas kütleleri daha az izlendi ve zayıf PKOS'lu hasta grubu içerisinde kas kütlesi ile insülin ve HOMA değerleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Yani zayıf PKOS'lu hasta grubunda kas kütlesi arttıkça insülin değeri ve insülin direnci artmakta idi. Bu verimizden yola çıkarak, belkide PKOS hastalarının tedavi basamakları içerisinde ilk basamağı oluşturan egzersiz önerilerinin; zayıf gruptan ziyade normal kilolu ve şişman PKOS'lu kadınlarda öncelikle tercih edilmesi gerektiği sonucu çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, sarkopeni, hormonlar

10. SUMMARY

Correlation of Muscle Mass Measurements with Hormonal Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine and metabolic disorders in premenopausal women. Often showing symptoms in the beginning of the adolescent period; this syndrome, which is characterized by ovulatory dysfunction and hyperandrogenism, is a heterogeneous syndrome in clinical and biochemical terms. PCOS is associated with increased risk of insulin resistance, increased type 2 DM risk, increased endometrial cancer risk and cardiovascular disease in the long term.

Sarcopenia refers to generalized progressive loss of muscle strength and mass. Sarcopenia, the disease of the old age as a primary; but in young patients with malnutrition, cachexia, chronic metabolic and endocrine diseases may present sarcopenia. Bone mass and skeletal muscle are the main components of lean body mass that is decreasing with age. These changes in the composition of body are observed throughout life and have significant metabolic and functional consequences. Many studies have been conducted in the last 10 years, in order to reveal the relationship between muscle mass and quality reduction with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and many other chronic diseases of advanced age. However no studies have been done to investigate the endocrine-hormonal relationship of muscle mass and disease in patients with PCOS.

In this study, we aimed to investigate the correlation of muscle mass and body composition measurements with hormonal and biochemical parameters by grouping patients with PCOS as weak, normal, overweight and obese. 124 patients with PCOS who were admitted to the obstetrics and gynecology clinic were included in the study. After the hormone, hemogram and biochemistry tests were taken from these patients, body composition values and muscle mass measurements were obtained by anthropometric measurement with the body 770 device. Patients were then grouped as slim, normal, and obese according to the body 770 device body composition measurement results, and their body composition values were compared with hormone-biochemical parameters. In the study, there was a negative correlation between AMH and body SMM values in slim patients with PCOS. In slim patients with PCOS, increasing the body muscle mass and decreasing AMH levels may improve the response to treatment in cases applying assisted reproductive techniques. At the same time, another advantage of increasing muscle mass in slim patient group would be to limit the development of hypersitimulation syndrome which is a complication of assisted reproductive techniques.

In the study, there was a negative correlation between AMH and body SMM values in slim patients with PCOS. In slim patients with PCOS, increasing the body muscle mass and decreasing AMH levels

may improve the response to treatment in cases applying assisted reproductive techniques. At the same time, another advantage of increasing muscle mass in slim patient group would be to limit the development of hypersitimulation syndrome which is a complication of assisted reproductive techniques. In addition, slim patients with PCOS had less muscle mass compared to women with fat PCOS. In slim patients with PCOS muscle mass increases insulin and HOMA levels. Based on this data, perhaps the treatment steps of PCOS patients should be preferred for women with normal weight and fat PCOS rather than the slim group.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, sarcopenia, hormones

11. ÖZGEÇMİŞ

Kübra KURT BİLİRER, 19.01.1990 tarihinde Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Ankara'da tamamladıktan sonra 2014 yılında üniversite eğitimini Ankara Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladı. Ardından 2 Şubat 2015 tarihinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya başlamıştır.

