



T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
VÜCUT KOMPOZİSYON KAREKTERİSTİKLERİNİN
METABOLİK PAREMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Dr.Mahmut ALTUNTAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr.Tevfik SABUNCU

ŞANLIURFA
2007



T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
VÜCUT KOMPOZİSYON KAREKTERİSTİKLERİNİN
METABOLİK PAREMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Dr.Mahmut ALTUNTAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr.Tevfik SABUNCU

ŞANLIURFA
2007

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr.Mahmut ALTUNTAŞ'ın hazırladığı **“Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Vücut Kompozisyon Karakteristiklerinin Metabolik Parametreler İle İlişkisinin İncelenmesi”** başlıklı tezi 26.09.2007 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Aile Hekimliği** Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Yrd.Doç.Dr.Ali ATAŞ
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkan V.

ÜYE

Doç.Dr.Tevfik SABUNCU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Prof.Dr.A.Himmet KARAZEYBEK
Çocuk Sağ.ve Hast ABD.Başkanı

ÜYE

Doç.Dr.Cemil SERT
Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

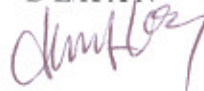
Yrd.Doç.Dr.Hakan CAMUZCUOĞLU
Kadın Hast.ve Doğ Anabilim Dalı

ONAY

01.11.2007
Prof. Dr. Ahmet KOÇ

Dekan Vekili

DEKAN



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde, rotasyon çalışmalarım da değerli bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım ve bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tevfik SABUNCU'ya içten saygı ve şükranlarımı sunarım..

Tez çalışmasında büyük katkıları olan yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Aile Hekimi Uzmanı Dr. F.Gökçin CİHAN'a içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

BIA çalışmalarında katkılarından ötürü ikinci tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç.Dr.Cemil SERT'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda katkılarıyla destek veren Radyoloji AD Arş. Gör. Dr.Cengiz DOĞANTÜRK'e , Arş. Gör. Dr.Hilmi KONAR'a ve hastanemiz sağlık personeli Gülender AYKAÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım rotasyon çalışmalarım da büyük katkıları bulunan sırasıyla ilk ve Acil yardım AD Başkanı ve aynı zamanda ilk Aile Hekimliği AD Başkanımız değerli hocam Sayın Doç. Dr.Emel AVCI'ya. Genel Cerrahi AD Başkanı Sayın Prof.Dr.Ali UZUNKÖY'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Başkanı Sayın Yrd.Doç.Dr.F.Ferda VERİT'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanı Sayın Prof.Dr.Himmet KARAZEYBEK'e, Psikiyatri AD Başkanı Sayın Doç. Dr.Abdurrahman ALTINDAĞ'a içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım..

Üç yıllık eğitimim süresince Aile Hekimliği bölüm Başkan vekilliği yapan hocalarımız Sayın Prof.Dr.Fatma SIRMATEL'e ve Sayın Doç. Dr.Cengiz BÖLÜKBAŞ'a ve Sayın Yrd.Doç.Dr.Elmas ÜZER'e içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimiz süresince hiçbir zaman destek ve katkılarını esirgemeyen, değerli hocam Başhekim Sayın Prof. Dr.Halit ANDAÇ'a içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, özellikle aynı kaderi paylaştığım bölümümdeki değerli asistan kardeşlerime, tüm rotasyonlarımda birlikte çalışmış olduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personelimize ve hastanemiz personel servisinde çalışan herkese teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi hazırlarken en büyük desteği sağlayan hastanemiz personeli kız kardeşim hemşire Medine Nur ALTUNTAŞ'a ve canımdan çok sevdiğim annem ve babama, ailem ve tüm sevdiklerime sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım...

Özellikle manevi desteklerini esirgemeyen eşim Uzm.Dr.Zeynep ALTUNTAŞ'a en derin ve içten sevgilerimi sunarım.

Dr.Mahmut ALTUNTAŞ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi-vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Tarihçe	3
2.1.3. Polikistik Over Görülme Sıklığı	4
2.1.4. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi	4
2.1.5.Tanı Kriterleri	9
2.1.6.PKOS' ta Tanıya Yönelik İşlemler	10
2.1.6.1.Hikaye ve Fizik Muayene	10
2.1.6.2.Pelvik USG	11
2.1.6.3.Hormon Çalışmaları	12
2.1.6.4.Hormon Profili	13
2.1.6.5.Hiperandrojenizm	14
2.1.7.PKOS ve Metabolik Sendrom	15
2.1.8.PKOS'un Uzun Dönem Sonuçları	16
2.1.9.İnsülin Direnci ve Endotel	16
2.1.10.İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalıklar	18
2.1.11.İnsülin Direnci, PKOS ve Diabet	19
2.1.12. PKOS ve Obezite	20
2.2.Obezitenin Değerlendirilmesi	21
2.2.1.Vücut Yağ Miktarının Ölçülmesi	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.Çalışma Düzeni	29
3.2.Metabolik Parametreler	30
3.3.Hormonal Değerlendirme	31
3.4.Vücut Kompozisyon Parametreleri	32
3.5.İstatistiksel İncelemeler	33
4. BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	53
EKLER	
EK-1 Polikistik Over Sendromu Değerlendirme Veri Formu	
EK-2 Bioimpedance Analysis	
EK-3 Kadınlarda Hirsutizmin Şiddetinin Derecelendirilmesi	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil-2.1:Vajinal sonografi ile polikistik over görünümü	11
Şekil-2.2:Abdominal sonografi ile polikistik over görünümü	11
Şekil 2.3:Normal menstrüel siklus tropik hormon dalgalanmaları	13
Şekil 2.4:PKOS'lu olgularda hormon değişimi	13
Şekil 3.5:BIA ölçüm tekniği	32

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1.Polikistik over sendromu tanı kriterleri	10
Tablo-2.2:BKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması	26
Tablo-2.3.Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler	28
Tablo 4.1:Gruplara göre demografik özelliklerin dağılımı	34
Tablo.4.2:Grupların hormonal ve metabolik parametrelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.3:Grupların lipid profil değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.4:Grupların antropometrik ve vücut kompozisyon değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.5:PKOS'lu hastalarda androjenemi ve Ferriman -Galwey skorlarının BKİ, vücut kompozisyonu değerleri ve ISI ile ilişkisi	38
Tablo 4.6:Vücut kompozisyon değerleri ile klinik, metabolik ve hormonal değerler arasındaki ilişki	39
Tablo 4.7:Antropometrik ve vücut kompozisyon değerleri ile metabolik parametreler arasındaki ilişki	40

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
A	: Androstenedion
B/K	: Bel / Kalça çevresi oranı
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BIA	: Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BMR	: Bazal Metabolik hız
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DEXA	: Dual enerji X-ışını absorpsiyometre
DPA	: Dual foton absorpsiyometre
DM	: Diabetes Mellitus
FGS	: Ferriman-Galwey skoru
FSH	: Folikül Situmule edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcısı-4
Gn	:Gonadotropin
GnRH	: Gonadotrop Releasing Hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HSD	: Hidroksi steroid dehidrogenaz
İD	: İnsülin Direnci
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1
IMK	: İntima-Media Kalınlığı
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat-1
IRS-2	: İnsülin reseptör substrat-2
ISI	: İnsülin Sensivite İndeksi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LBM	:Yağsız vücut kitlesi

LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinize edici Hormon
LHRH	: Luteinizan Hormon Releasing Hormon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OKS	: Oral kontraseptif
Oİ	:Ovulasyon İndüksiyonu
PRG	: Progesteron
PI-3 Kinaz	: Fosfotidil inositol 3 kinaz
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
RWI	: Rölatif ağırlık indeksi
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TBW	: Total vücut suyu
TG	: Trigliserid
sT	: Serbest testosteron
tT	: Total testosteron
USG	: Ultrasonografi
VYO	: Vücut yağ oranı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
VÜCUT KOMPOZİSYON KAREKTERİSTİKLERİNİN METABOLİK
PAREMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ
Mahmut ALTUNTAŞ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada metabolik riskin arttığı bilinen ancak vücut yağ oranları ve diğer vücut kompozisyonları “Bioelectrical Impedance Analysis” (BIA) ile çalışılmamış olan PKOS’lu hastalarda, BIA ile bu değerleri belirleyerek metabolik parametrelerle olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya 23 nonobez ($BKİ \leq 27$ kg/m^2) PKOS’lu ve bunlarla eşleştirilmiş 20 sağlıklı kadın ($BKİ \leq 27$ kg/m^2) alındı. Bütün hastalara “ESRM/ASRM Consensus Kriterleri”ne göre PKOS tanısı konuldu. Menstrüel siklusun 3.-8. günleri arasında hastaların antropometrik ölçümleri yapıldı, metabolik parametreler, 75 gr OGTT ve FGS değerlendirildi. İnsülin direnci Matsuda ve Defronzo formülüne göre hesaplandı. Vücut kompozisyonları (yağ kitlesi, VYO, LBM ve TBW) ve BMR, BIA ile ölçüldü. İstatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: PKOS hastalarında sağlıklı kontrollere göre LH, tT, sT, DHEAS düzeyleri anlamlı derecede yüksek, SHBG düzeyi ise anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). İnsülin sensitivite indeksi (ISI) ile tT, sT, TBW ve BMR arasında anlamlı negatif ilişki, AUC insülin ile sT arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu. AUC insülin ile SHBG arasında güçlü negatif ilişki bulundu. VYO ile tT arasında anlamlı negatif ilişki bulunurken, sT ve DHEAS arasında güçlü negatif ilişki bulundu. LBM ile tT, sT ve DHEAS arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu. VYO ile BKİ arasında anlamlı pozitif, LBM ile BKİ arasında anlamlı negatif ilişki bulundu.

Sonuçlar: Hipotezimizde BIA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyonları ve metabolik parametreler arasında anlamlı korelasyonlar bulduk. Bu durum BIA’nın PKOS’lu hastalara uygulanmasını, yararlı kılar. Öte yandan BIA yöntemi ile vücut kompozisyon karakteristikleri ve metabolik parametreler arasındaki ilişkinin anlaşılması için, geniş ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PKOS, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyon karakteristikleri, metabolik ve hormonal parametreler, BIA

Harran University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine,
EVALUATION OF THE RELATION BETWEEN BODY COMPOSITION
CHARACTERISTICS AND METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
Mahmut ALTUNTAŞ, MD.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the relation between the body composition characteristics and metabolic parameters in patients with PCOS those known to have increased metabolic risks and having no study done before about body fat ratios and other body compositions with BIA.

Material and Method: 23 non-obese PCOS patients ($BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$) and 20 matched healthy controls ($BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$) were involved to this prospective study. PCOS diagnosis was made according to the “ESRM/ASRM Consensus Criteria”. Anthropometric parameters, metabolic parameters, 75 gr OGTT and FGS were investigated at 3rd and 8th day of the menstrual cycle. Insulin resistance was calculated according to Matsuda and DeFronzo formule. Body compositions (fat mass, BFR, LBM and TBW) and BMR were measured by BIA. Stastical analyse was done.

Results: LH, tT, sT and DHEAS levels were found to be significantly high and SHBG levels were found to be significantly low in PCOS patients ($p < 0.05$). A negative correlation between insulin sensitivity index (ISI) and tT, sT, TBW and BMR was found. There was a positive significant correlation between AUC insulin and sT. There was a strong negative correlation found between AUC insulin and SHBG. There was a negative significant correlation between BFR and tT. A strong negative correlation was present between sT and DHEAS. There was a positive significant correlation present between LBM and tT, sT and DHEAS. A positive significant correlation was present between BFR and BMI. There was a negative significant correlation between LBM and BMI.

Conclusions: We found significant correlations between body compositions and metabolic parameters with BIA method in our hypothesis. This makes the use of BIA in PCOS patients benefit. On the other hand, for a better comprehension of the relation between the body composition characteristics and metabolic parameters with BIA, we need more clinical studies with high number of patients.

Key words: PCOS, anthropometric measurements, body composition characteristics, metabolic and hormonal parameters, BIA.

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS); Doğurgan yaşlardaki kadınların %5-10'unu etkileyen hiperandrojenizm, anovulasyon ve menstürel disfonksiyon ile karakterize edilmiş olan yaygın reproduktif endokrin bir bozukluktur (1,2,3). Metabolik sendromun komponentlerinden olan insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve tip-2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler risk profiline karşı artmış insidans PKOS'da gösterilmiştir(4-8). Obezite PKOS'lu kadınların ilaveten yaygın bir özelliğidir (vakaların %30-75'inde mevcut). Metabolik sendromun klinik antititelerini oluşturup ağırlaştırıcı bir faktördür(9).

Her ne kadar obezitenin kendisi metabolik bozukluklar için risk faktörü olsa da, aslolan vücuttaki yağ fazlalığıdır. Aynı beden kitle indeksi (BKİ)'ne sahip kişilerden bazılarında kas, bazılarında kemik, bazılarında su ve bazılarında da yağ oranı farklıdır. Bu durum karşısında vücuttaki yağ oranının hesaplanması daha iyi bir yaklaşım oluşturmaktadır. Günümüzde vücut kompozisyonlarını oluşturan bileşenlerin hesaplanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bunların bir kısmının uygulanması teknik açıdan güç veya pahalı yöntemler olmaktadır(10). Vücut bileşimini ve vücut yağ oranını belirlemede kullanılan yöntemlerden biri Bioelectrical impedance analysis (BIA) tekniğidir. BIA'nın avantajları görece olarak ucuz, kullanımı basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BIA'nın ek bir avantajı da total vücut suyu, intraselüler ve ekstraselüler sıvı, yağsız vücut kitlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir(11,12,13).

Son yıllarda PKOS'un kadınların önemli bir sağlık sorunu olduğunu ve sadece reproduktif endokrinolojiyi ilgilendiren problemlerden ibaret olmadığı anlaşılmıştır. İnsülin direnci, Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığın artması dolayısıyla PKOS ayrıca metabolik bir hastalıktır. Günümüzde sendromun halen etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir(14). Kronik endokrin ve metabolik bir bozukluk olduğundan vücut kompozisyonlarının zaman süreci içerisinde değişime uğraması muhtemeldir.

Biz bu çalışmada nispeten teknik açıdan daha pratik ve ucuz bir yöntem olan BIA ile metabolik riskin arttığı bildirilmiş olan ancak vücut yağ oranları ve diğer vücut bileşenleri çalışılmamış olan PKOS'lularda bu değerleri belirlemek, hem de bu yöntemle aynı yaş, ağırlık ve beden kitle indeksine sahip eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu kadınlarla karşılaştırmak, aynı zamanda her iki grupta da mevcut yöntemle ölçülen değerler ve metabolik parametreler ile olan ilişkiyi açıklamayı amaçladık.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1.Tanım

Polikistik over sendromu (PKOS), santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraglanduler dokular arasındaki; reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen kronik seyreden, gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hastalıklara da zemin hazırlayan kompleks bir hastalıktır (15). PKOS'u hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülmekte olan heterojen yapıda bir hastalıktır (1,16).

2.1.2.Tarihçe:

İlk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlanan sendromda, araştırmacılar tarafından amenoreik, obez, hirsutizmi ve kistik overleri olan 7 polikistik overli kadına bilateral ovaryan wedge (kama) rezeksiyonu yapılmış. Ovulatuvar siklusu geri döndüğünü ve wedge rezeksiyonun hastalık tedavisinde uygun bir yöntem olduğunu yayınlamışlardır (17). Bu ilk tariften dolayı bu şekilde etkilenmiş kadınların tanımlanmasında literatürde Stein– Leventhal Sendromu terimi de kullanılmıştır.

Stein ve Leventhal 4'ü obez olmak üzere çalışmaya aldığı 7 polikistik overli tanımladıkları olgulara, wedge rezeksiyonu ile her overin yarısı ile $\frac{3}{4}$ 'ne yakını çıkarılarak, overlerin normalden 2-4 kat büyük olduğu, ovaryan korteksin kalın bir tunika ile hipertrofiye

olduğunu ve rezeksiyon sonrası 7 hastanın hepsinin regüler menslerini tekrar kazandığı, bu hastalardan ikisinin gebe kaldığı durumu rapor ettiler (17). Araştırmacılar kalınlaşmış olan ovaryan tunikanın, gelişmekte olan foliküllerin overin yüzeyine ulaşmalarına engel olduğu sonucuna vardılar.

Stein-Lventhal Sendromu terminolojisi günümüzde Polikistik Over Sendromu ile değiştirilmiştir (18). 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKO'li kadınlarda idrar luteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koydular (19). 1980'lerde LH folikül stimulan hormon (FSH) oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya kondu (20).

2.1.3. Polikistik Over Görülme Sıklığı

PKOS, üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Bu yaş grubundaki sıklığı %4 ile %8 arasında değişir(21,22,23). Bu hastaların %50-65'i obezdir, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda tip 2 Diabetes Mellitus (DM) mevcuttur. Sekonder amenore olan kadınlar arasındaki sıklığı %30, oligomenore olanlar arasındaki sıklığı %75 ve hirsutizmi olanlar arasındaki sıklığı %90'dır(24). Bu yüksek görülme sıklığı nedeniyle PKOS'un tanısı, etiolojisi ve tedavisi önem arz etmektedir

2.1.4. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi

PKOS'un patofizyolojisi çok sayıda klinik laboratuvar ve deneysel verilere rağmen kesinlik kazanmış değildir. Patofizyolojisi multifaktöryel ve poligenik gibi gözükmemektedir. Asıl neden bilinmemesine rağmen bu kadınların klinik özellikleriyle bağlantı kurulacak şekilde birtakım hipotezler ortaya konmuştur. Bunlar:

- 1) LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt
- 2) İnsülin salınımı ve etkisindeki bir defekt sonucu gelişen İD ve kompensatuvar hiperinsülinemi

3) Hiperandrojenizm ve adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk

4) İntraovaryan faktörler

5) Genetik faktörler

Primer nöroendokrin defekt: PKOS olgularında % 75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal ya da düşük FSH düzeyleridir. 1970' lerin başlarında Knobil ve ark. (25) menstruel siklusun asıl olarak "gonadotropin releasing hormon (GnRH) puls jeneratör" olarak adlandırılan nöropeptit GnRH'nın pulsatil salınımı ile kontrol edilmekte olduğunu göstermişlerdir. LH hipersekresyonu PKOS için karakteristik bir özelliktir. Bu artış GnRH puls jeneratörünün en yüksek hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır (26). Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş E2 hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını arttırarak LH'nın pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir (27).

LH teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. Bu suretle androjenik prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir. LH konsantrasyonu FSH'ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler. PKOS'lu kadınlardaki artmış LH düzeylerinin fazla androjen üretiminden sorumlu olduğu söylenebilir. Bu androjenler granüloza hücrelerinde düşük siklik salınımın sonucu olarak foliküler gelişim duraksadığı için östrojenlere inkomplet olarak aromatize edilir(28,29). GnRH analogları ya da OKS kullanılarak LH'nın supresyonu dolaşımdaki testosteron (T) ve androstenedionun (A) miktarını azaltır.

İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi: Birçok PKOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğundan ve insülinin invitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (28,29,30).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sendromun baskın bir özelliğidir ve hiperandrojenizmde patofizyolojik bir rolü vardır. İnsülin, pankreas B hücrelerinden salgılanan özellikle kas, yağ dokusu, karaciğer gibi organlarda glukoz alımını uyararak, yağ dokusunda lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. İnsülinin etkileri:

1. Direkt olarak ovaryan steroidogenezi uyarır.
2. Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH ile sinerjik etki gösterir.
3. Adrenokortikotropik hormona (ACTH) adrenal duyarlılığı artırır.
4. LH sentez ve pulsatilitesini artırır.
5. LH'ya teka hücre duyarlılığını artırır.
6. Adrenal ve ovaryan 17 α hidrosilaz ve 17-20 liyaz aktivitelerini artırır.
7. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyini azaltır.
8. Ovaryan IGF-1 reseptörlerinde up regülasyon yapar.
9. Hepatik SHBG sentezini inhibe eder.
10. Ovaryan büyüme ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjik etki gösterir (28,29,31,32).

İD, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (31). İnsülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ilk kez 1980'de Burghen ve ark. (33) obez PKOS'lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımladılar.

Nonobez PKOS'lu kadınlarda %30, obez PKOS' lu kadınlarda ise %75 oranında hiperinsülinizm ve İD görülmektedir(34). İD'nin patogenezi zayıflarda obezlerden farklıdır. Obez PKOS'lularda insülin duyarlılığında bozukluk ve insülin seviyelerinde artış daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (35,36). İD' yi açıklamak için, periferel hedef doku rezistansı, azalmış hepatik klirens veya artmış pankreatik sensitivite gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (26).

PKOS'lularda periferel İD, reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir defekte bağlıdır ki bu da insülin reseptöründe tirozin otoposforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin otoposforilasyonunun azalması serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır ve bu olay aynı zamanda adrenal ve overdeki sitokrom P450c17 (sitP450c17) enzim sisteminde serin fosforilasyonunu artırarak hiperandrojenizme yol

açar. Sitokrom P450c17 ovarian ve adrenal androjen biyosentezinin anahtar enzimidir. Serin fosforilasyonu hem overde hem de adrenal bezde sitP450c17 α aktivitesini artırarak androjen sentezini uyarır ki bu bazı PKOS'lu hastalarda İD ve hiperandrojenizmin mekanizmasını açıklayabilir (37,38).

Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerinde up regülasyon yapar ve karaciğerde IGFBP-1 üretimini suprese ederek buna sekonder olarak IGF-1' in biyoyararlılığını artırmak yoluyla hiperandrojenizme yol açabilir (31,40). İlaveten insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını artırmak suretiyle hiperandrojenemi artırabilir (40,41).

Hiperinsülinemi direkt olarak folikülogenezi etkileyebilir. Hiperinsülineminin fazlaştırdığı artmış lokal ovaryan androjen üretimi antral foliküllerin büyümesini 5-8 mm çapa ulaştıklarında durdurarak (42) prematür foliküler atrezi ve anovulasyona neden olur.

İnsülin Growth Faktör sistemi (IGF) insülinle yakından ilişkilidir ve ovaryan fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur. Overlerde hem insülin hem de IGF-1 reseptörleri vardır. İnsülin overlerdeki kendi ve IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek steroidogenez, aromataz aktivitesi ve ovaryan Gn reseptörlerini artırır. Overler insülinin etkisine dirençli olmasına rağmen hiperinsülinemi halinde IGF-1 reseptörleri ile çapraz reaksiyon oluşturur. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1 LH reseptörlerinin sayısını artırarak LH' nın bağlanma kapasitesini artırır. IGFBP-1 de insülin ile düzenlenir. IGFBP-1, IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-2' yi (IGF-2) bağlayarak etkisini azaltır. İnsülin IGFBP-1' i baskılayarak hem IGF-1'in hem de IGF-2' nin LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile sitP450c17 α aktivitesi artarak ovaryan androjen salınımı artar.

İnsülin hepatositlerden SHBG ve IGFBP-1' in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif olan androjenlerin ve östrojenin serbest kısmında artış meydana gelir (43). SHBG üretimi insülin ve vücut kitle indeksinde (VKİ) artış ile azalır, böylece dolaşan biyolojik aktif androjen seviyesi artar. Bu da hiperinsülineminin, İD ve obezitenin hirsutizm şiddeti ve gelişimi üzerindeki etkisini açıklar. Östrojen ise zıt etkiye sahiptir; SHBG üretimini artırır, sT düzeylerini azaltır (44).

Hiperandrojenizm ve artmış periferik kortizol metabolizması: PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası ACTH stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25' inde bulunur. PKOS' lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonunun esas olarak overlerden kaynaklandığına dair bilgiler vardır. PKOS'lu olgularda 17 β -OHSD ve 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz (3- β OHSD) enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (17- β OHSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (31). Ayrıca PKOS' lu kadınlarda hem 17 α hidroksilaz, hem de 17-20 liyaz aktiviteleri teka hücrelerinde artmıştır (32,37). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi sitP450c-17 α ' nın anormal regülasyonuna bağlanmıştır.

PKOS'lu hastalarda dominant folikül seçimi bozulmuştur. FSH aktivitesinin insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi gibi intraovaryan inhibitörleri küçük foliküllerin granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesinin FSH aracılı indüksiyonunun bozulmasından sorumlu olabilir. Aromataz aktivitesinin düşük ya da hiç olmamasından dolayı foliküller, androjenin hakim olduğu ortamda kalamazlar. Buna bağlı olarak foliküler matürasyon arresti meydana gelir ve daha sonra ovaryan hiperandrojenizm olur (46).

Artan androjenler periferik dokularda östrojene dönüşür, kan östrojen düzeyi yükselir. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofiz GnRH' ya duyarlılığı artarak LH' nin pulsatil salınımı artar, FSH salınımı negatif feedback etki ile azalır (47).

İntraovaryan faktörler: Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Serbest E2 ve A' nın periferik dönüşümünden oluşan östron (E1)' un negatif feedback etkisi ile FSH düşer. PKOS' lulara FSH' nin tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar.

Foliküller 2-8 mm çapında küçük kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile A ve T sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül

atrezisini indükler. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (48).

Genetik faktörler: PKOS' ta ailesel bir eğilimin olduğu kabul edilmiştir. Fakat genetik temeli henüz tartışmalıdır. PKOS genetiğinin çalışılmasında zorluklar vardır; sebebi çeşitli tanımlamaların olması, erkek fenotipinin tam olarak gösterilememesi ve reproduktif yaş süresince ortaya çıkması genel çalışmalarda güçlük oluşturmaktadır. Çevresel faktörler ve bu hastalığa neden olan az sayıdaki genler etkileşmektedir. Tespit edilen genler arasında steroidojenik enzimleri kodlayan genler (CYP 11A, CYP 19, CYP17), insülin sekresyonu ve etkisindeki genler (VNTR, insülin reseptör geni ve glikojen sentetaz geni dahil olmak üzere insülin genleri) ve follistatini kodlayan genler yer almaktadır (49).

2.1.5.Tanı Kriterleri:

Bir çok araştırmacı PKOS'unun kıllanma, düzensiz menstrüel siklus, obezite ile başvuran ultrasonografide polikistik over görünümü olan kadınların klinik olarak tanı konulması konusunda hem fikirdir (50). Ancak 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) and National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) konsensus konferansında original tanı kriterleri belirtilmiş; ovulatuvar disfonksiyon, klinik olarak veya biyokimyasal hiperandrojenizmin saptanması ve hiperandrojenizmle seyreden diğer hastalıkların dışlanması gerektiği öne sürülmüştü (51).

'European Society of Human Reproduction and Embryology' (ESHRE)'nin 2003 yılında Madrid kentinde yapılan yıllık toplantısında bu konu geniş olarak tartışılmıştır. Düzeltilebilir tanı kriterleri ile; PKOS çalışma grubunun konsensus raporuna göre PKOS'nun bir ovarian disfonksiyon sendromu olduğu ve kardinal bulgularının hiperandrojenemi ve polikistik over görünümü olduğu belirtilmiştir(52).

Klinik manifestasyonlarının ise menstrüel bozukluklar, androjen artışı ve obezite olduğu rapor edilen konferansta PKOS'un tek bir tanı koydurucu kriterinin olmadığı ve artık PKOS'nun taklit eden hastalıkların dışlanması suretiyle bir dışlama tanısı olduğu fikrine varıldı (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri (52)*

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovülasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri**

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

2.1.6.PKOS' ta Tanıya Yönelik İşlemler

2.1.6.1.Hikaye ve Fizik Muayene:

PKOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (36,46,53,54,55,56). Menstruel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore-amenore şeklinde görülür. Buna rağmen %20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken %30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelmektedir.

Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindedir. Ancak hirsutizm PKOS'ta androjen yüksekliği açısından en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür. PKOS olgularında obezite %50-70 oranında görülebilmekle beraber tanısız bir değere sahip değildir. Hastaların %30-50'si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki İD sağlıklı, ömenoreik aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır (57). PKOS' taki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış SHBG düzeyini

azaltarak sT ve estradiol (E2) düzeylerinde artışa neden olmaktadır (58). PKOS'lu hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PKOS' taki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda hiperinsülinemi, yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir (59). Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranı yüksektir.

2.1.6.2.Pelvik USG:

Polikistik over (PKO) morfolojisi, bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm^3 ' ün üzerinde olmasıdır. Ovaryan stromanın dansitesi artmıştır. PKOS tanısı için ultrasonografik olarak PKO morfolojisinin gösterilmesi gerekli değildir. Çünkü sağlıklı kadınların %20' sinde PKO morfolojisi olmakla birlikte bunların çok azında hiperandrojenemi bulguları vardır (60). Ayrıca PKOS' lu kadınların %80-100' ü PKO morfolojisine sahipken idiyopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemiyle seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi olabilir (53,61).

Polikistik overlerin transvajinal ve transabdominal ultrasonografi ile görünimleri gösterilmiştir (Şekil 1,2)



Şekil-2.1:Vajinal sonografi ile polikistik over görünümü



Şekil-2.2:Abdominal sonografi ile polikistik over görünümü

2.1.6.3.Hormon Çalışmaları:

PKOS klinik bir tanıdır, az sayıda laboratuvar tahlili gerekir. Tedavi öncesi yapılacak bu tanısal girişimlerle PKOS semptomlarının bazılarını taşıyan hastalıkların ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PKOS' ta serum tT, DHEA-S ve 17-OHP ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir.

T ve DHEA-S ölçümlerinin primer nedeni androjen üreten ovaryan veya adrenal bez kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (62). Bu açıdan en iyi gösterge serum tT konsantrasyonudur. 150 ng /dl altındaki T değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda tT' nin 60 ng/dl' nin üzerinde olması PKOS tanısında anlamlıdır. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir.

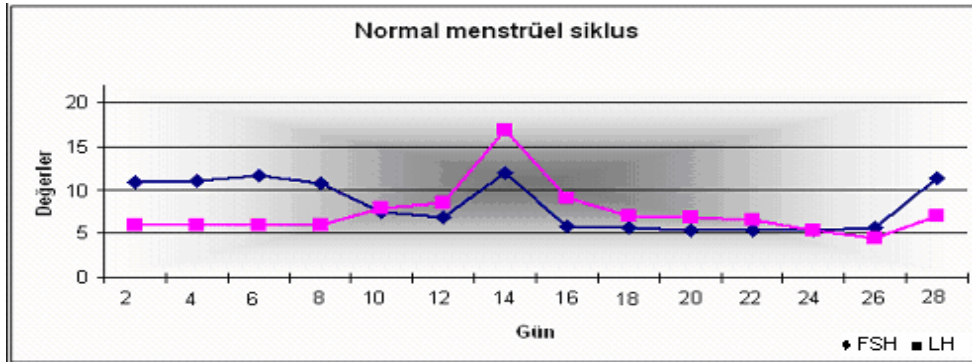
SHBG ve plazma sT seviyeleri de faydalıdır. Androjen fazlalığı olan kişilerde SHBG' ye daha az androjen bağlanmasından dolayı PKOS' ta biyolojik olarak aktif sT ölçümünün daha faydalı olacağını söyleyenler vardır. Fakat sT ölçümü daha pahalı bir yöntemdir.

Androstenedion (A) tanı açısından total T' ye benzer özelliktedir. Ancak PKOS tanısında A kullanımına yönelik daha az bilgi vardır. A; overler ve adrenal bez tarafından sekrete edilen androjendir. SHBG' ye bağlanmadığı için tahmini total bağlı olmayan androjen sekresyonunu verir (63). Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsutizmi olan bir kadın değerlendirilirken 21 hidrosilaz eksikliği olan non-klasik KAH' ı ekarte etmek için 17 OHP düzeyine bakılır. Sonuç 3 ng/ml' nin altında ise non-klasik KAH güvenilir şekilde ekarte edilir (64). PKOS' lu kadınlarda %35'e varan oranlarda prolaktin (PRL) yüksekliğinden bahsedildiğinden bu hormonun ölçümleri de faydalıdır.

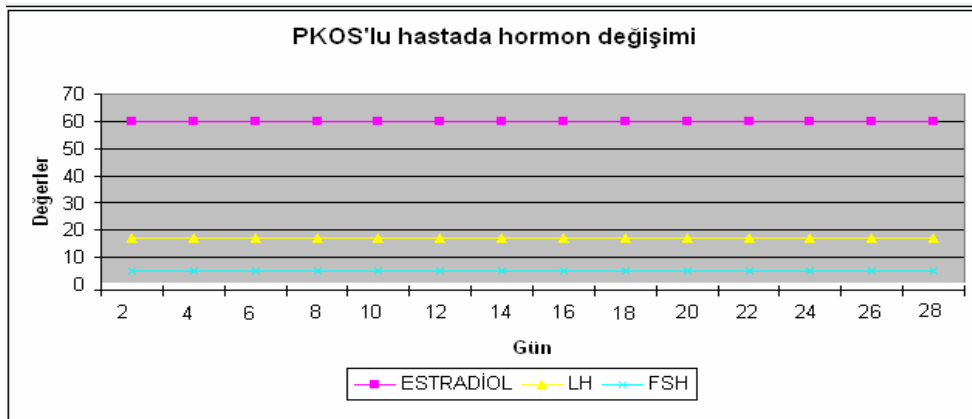
PKOS' lu hastalarda FSH normal ya da düşük, LH tonik olarak yüksektir. LH değerleri PKOS' lu kadınlarda ortalama %40 oranında yüksektir (65). Özellikle zayıf PKOS' lu hastalarda LH/FSH oranı ikiden büyük olup şişmanlarda ise bu oran normaldir. LH yüksekliğinin başarılı ovulasyon indüksiyonuna zarar verdiği ve düşük insidansını artırdığı düşünülür. Dahası FSH konsantrasyonunun beklenmeyen şekilde yüksek olması klinikte görülemeyebilen ovaryan rezerv problemini gösterebilir.

2.1.6.4.Hormon Profili:

PKOS'lu kadınlarda serum LH seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (66,67). Bu değerler PKOS'lu kadınların %40-60'ında 95 persantilin üzerindedir (68,69). Serum LH konsantrasyonlarının artmış olması patognomik olmasına karşın, bu tanı için gerekli değildir. LH/FSH oranı kullanımı daha yararlı bir parametre olarak kullanılmaktadır (70). Ancak son alınan konsensus kararına göre LH ve FSH düzeyleri ve oranı tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (52). Normal kadınlardaki düzeyleri ile karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH konsantrasyonları ve düşük yada normalin alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur (71). PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. Tropic hormonların salınım ritminde bozulma vardır (Şekil 2.3, 2.4).



Şekil 2.3: Normal menstrüel siklus tropik hormon dalgalanmaları



Şekil 2.4: PKOS'lu olgularda hormon değişimi

2.1.6.5.Hiperandrojenizm:

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (72). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 hirsutizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (73,74).

Normal siklularda dalgalanma gösteren karakteristik hormon düzeylerinin aksine PKOS'da ve anovulasyon hallerinde gonadotropin ve seks stroidlerinde sabit bir hal olduğu belirlenmiştir. Hem östrojen, hem de androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup bunlar LH uyarısına bağımlıdır (75).

Normal kadında testosteron üretimi 0,2-0,3 mg/gün'dür. Yaklaşık olarak testosteronun %50'si androstenodionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testosteronu adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artar. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'ın hemen hemen tamamı, dehidroepiandrosteron (DHEA)'ün ise %90'ı adrenal glandda üretilir (76).

Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık olarak %80'i, seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG) denen bir beta-globuline bağlanır. Kadınlarda yaklaşık olarak %19 oranında zayıf olarak albumine bağlanır, geriye kalan %1 kadarı serbesttir. Androjenite esas olarak serbest kısma ve kısmen de albumine bağlı kısma dayanır. DHEA, DHEA-S ve androstenedion anlamlı olarak proteinlere bağlanmazlar ve rutin olarak immünoassay yöntemler biyolojik olarak mevcut hormon aktivitesini yansıtır (76).

SHBG'ini insülin azaltır, östrojenler ve tiroid hormonu artırır (77). Bu nedenle hipertiroidizmlili kadınlarda, gebelikte ve östrojen kullanımında bağlanma kapasitesi artar. Hirsutizmde, artmış androjenler (ve varsa hiperinsülinemi etkisi ile) etkisiyle SHBG seviyesi azalır ve testosteronun metabolik klirensi ile birlikte serbest ve aktif testosteron oranı artar (76).

Overde androjen üretimi, ovaryan folikülde teka interna tabakasının belirgin bir fonksiyonudur. Adrenal gland ve overde başlangıç substratı olan kolesterolden androstenadion oluşumuna kadar kullanılan enzimler, overde LH'ın ve adrenal gland da ACTH'ın kontrolündedir (78).

2.1.7.PKOS ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom ilk olarak 1980'li yılların sonuna doğru Reaven tarafından sendrom-x adıyla, HT, obezite ve dislipidemi gibi sıklıkla insülin direnciyle ilişkili olan kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunduğu klinik tablo olarak tanımlanmıştır (79.). Sendrom daha sonra Reaven's sendromu, kardiyovasküler metabolik sendrom, ölümcül dördü, insülin rezistans sendromu, dismetabolik sendrom ve metabolik sendrom gibi farklı isimlerle anıldı. 1999 yılında WHO metabolik sendrom tanı kriterlerini revize etti. Metabolik sendromun hiperürisemi, artmış plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesi gibi komponentleri de bulunmakla beraber bunlar tanı kriterleri arasında yer almaz (80,81). İD, obezite, hipertansiyon ve dislipidemiden oluşan kompleks metabolik sendrom veya insülin rezistans sendromu olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromlu hastalarda hiperkoagülabilitate, endotel fonksiyon bozukluğu, enflamasyon ve koroner arter hastalığı normal popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görülür. Metabolik sendromda görülen bu metabolik bozukluklardan insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Metabolik sendromlu hastalarda insülin aracılı vazodilatasyonun bozulduğu bilinmektedir. Vazodilatasyon bozukluğunun endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı, endotel fonksiyon bozukluğu sonucunda plak oluşumunun arttığı, yağ dokusunda lipolizin artması sonucunda serbest yağ asitlerinin arttığı ve bunun da endotel fonksiyon bozukluğunu daha da artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca böbreklerde sodyum tutulumunun arttığı, sempatik sinir sisteminin aktive olduğu ve bunlara bağlı olarak hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Birçok sistemi etkilemesi ve kardiyovasküler risk faktörlerini artırması metabolik sendromu bir halk sağlığı problemi haline getirmiştir. Metabolik sendrom yetişkin yaş grubunda yaklaşık %22 oranında görülür ve yaşla birlikte görülme insidansı artar (81,82,83). İlginç olarak sendromun İD, obezite ve dislipidemi gibi birçok özelliği PKOS'da da bulunmaktadır. Bu nedenle PKOS'un metabolik sendromun erken bir klinik tezahürü olabileceği gündeme gelmiştir (81,82).

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom tanısı koyabilmek için Şu beŐ özellikten üçünün birlikteliği gerekir (82).

1. Abdominal obezite (Bel/Kalça oranı >0.85, Bel çevresi >88cm)
2. Trigliserit ≥ 150 mg/dl
3. HDL-c < 50 mg/dl
4. Kan basıncı $\geq 130/85$ mm/Hg
5. Bozulmuş açlık glukozu (açlık glukozu 100-125 mg/dl)

2.1.8.PKOS'un Uzun Dönem Sonuçları

1. Obezite (abdominal obezite) (84)
2. Diabetes mellitus (85)
3. Hipertansiyon (85)
4. Endometrium karsinomu (karŐılanmamıŐ östrojene bağlı) (86)
5. Koroner arter hastalığı ve lipit profilinde anormallikler (85,87)
6. Endotel fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı komplikasyonlar (88).

PKOS tedavisinde çeşitli amaçlar vardır; hiperandrojenizmi suprese ederek hirsutizm ve/veya akneyi düzeltmek, normal ovulasyonu sağlamak, endometriumu karŐılanmamıŐ östrojenin etkisinden korumak ve kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabet gibi uzun dönem risk faktörlerine yönelik olarak hiperinsülinemi ve İD'ni tedavi etmek (85,89).

2.1.9.İnsülin Direnci ve Endotel

İnsülinin normal vasküler fonksiyon üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (90). Sağlıklı kişilerde insülin sadece kan akımını artırmakla kalmaz aynı zamanda vazodilatatör bir hormon olarak iskelet kaslarında kan hacmini de artırır. Hipertansif, diabetik ve obez bireylerde insülin aracılı iskelet kas vazodilatasyonu yetersizdir. Bu durum vasküler insülin direncinin, vasküler patofizyolojinin en önemli mediatörü olduğunu göstermektedir (91).

İnsuline dirençli durumlar olan obezite, tip 2 diabetes ve PKOS'da iskelet kasları ve yağ hücrelerine insülinin glukoz alımını stimüle etme ve yağ dokusunda lipolizi inhibe etme yeteneği azalmıştır (92). Endotel fonksiyonunun ana belirleyicilerinden biri insülin direncidir. Endotelyal fonksiyon bozukluğu aterosklerotik oluşumun erken dönem bulgusudur. Endotelyal fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci hipertansif hastalarda karotis arter intima-media kalınlığı (İMK) ile ilişkilidir. Ayrıca hem İD hem de endotelyal fonksiyon bozukluğu aterosklerozun erken fonksiyonel ve yapısal değişikliğini ifade eden İMK ile de yakından ilişkilidir (93,94).

Hiperinsülinemi, norepinefrin salınımını artırarak intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunu artırır ve dolaşan Endotelin-1 seviyesini artırarak sempatik aktivite artışına yol açar (95). Ayrıca direkt olarak veya IGF-1 aracılığıyla vasküler düz kas hipertrofi ve hiperplazisini uyarır ve ateroskleroza yol açar. İD'nin tip 2 diabetesle ilerlemesiyle, endotel fonksiyon bozukluğunun ateroskleroza ilerlemesi arasında paralellik vardır. İD visseral yağlanma ile yakından ilişkilidir ve şu anki veriler artmış lipolizin sonucu olarak serbest yağ asitlerinin (FFA) artmasından dolayı bu ilişkide FFA'nın temel rolü oynadığını göstermektedir. FFA'nın glukoz oksidasyonunu azaltarak insülin aracılı glukoz alımını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca FFA insüline cevap veren temel glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4'ün hareketini inhibe eder (96). Özetle İD, serbest yağ asitlerinde artış, oksidatif stres artışı, oksidize LDL kolesterol artışı, HDL kolesterolde düşme, ve proinflamatuvar adipokinlerde artışa yol açarak (TNF&, leptin) endotel fonksiyonunu bozabilir (91,95,98).

Jean Vague ilk olarak 1956'da obez bireylerde yağ depolanma paterninin relatif olarak androjenik ve östrojenik seks hormonlarından etkilendiğini gösterdi (97). Vague bunu obezitenin maskülen farklılaşması olarak tanımladı. Bu tanım yapıldığından bu yana erkek obezitesi, abdominal bölgede fazla yağ birikimi olması (apple-elma pattern), kadın obezitesi ise kalça ve bacaklarda fazla yağ birikimi olması şeklinde (pear-armut pattern) ayrıntılı olarak tanımlandı. Daha sonra abdominal ve kalça yağ doku miktarları bel çevresinin kalça çevresine oranı kullanılarak yaklaşık olarak hesaplandı. Birçok çalışmada B/K oranı yüksek olan kadınlarda (abdominal yağ dokusu fazla olup kalça yağ dokusu kısmen az olan) daha yüksek total androjen ve daha düşük SHBG düzeyi olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında B/K oranı daha yüksektir (99,100).

Obezite, özellikle abdominal adipositlerden serbest yağ asiti salınması yoluyla iskelet kasları, adipositler ve KC'de insülin aracılı glukoz alımını bozarak, hepatik insülin duyarlılığını azaltarak ve hepatik glukoz outputunu artırarak İD'ni etkiler (91,96,98,101).

Epidemiolojik çalışmalarda yağ dağılım şeklinin diyabet, hiperinsülinemi, İD, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir belirleyici olduğu gibi artmış meme ve endometrium kanseri ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde de vücut ağırlığından bağımsız olarak önemli bir belirleyici olduğu gösterildi (85,102,103,104). İD, obezite ve glukoz intoleransı gibi kardiyovasküler hastalık için artmış riski ifade eden faktörlerle beraber hirsutizm ve polikistik over morfolojisi de olan bireylerde daha fazla KVH gelişme riski olduğu bazı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (102,105-110).

2.1.10.İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Genel populasyonda metabolik bozukluklar ve obezite, kardiyovasküler hastalık gelişme riskiyle ilişkilidir. PKOS'lu hastalarda hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve hiperinsülinemi sıklığının artması, koagülasyon sisteminde ve kan damar fonksiyonlarında değişiklik olması uzun dönem KVH gelişme riskini açıklar. insüline dirençli durumlar olan obezite, tip 2 diyabet ve PKOS, insülinin iskelet kasları ve adipositlerde glukoz alımını stimüle etme yeteneğinde ve adipöz dokudaki lipolizin inhibisyonunda azalma ile karakterizedir. İD, tip 2 diyabet patogeneğinde önemli rol oynadığı gibi, hiperglisemiden ve kan basıncı ve hiperkolesterolemi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite riskini de iki-üç kat artırır (111-113).

Epidemiolojik çalışmalar İD'nin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, dislipidemiler ve hemostatik bozuklukları içeren kardiyovasküler risk grubunun ortak patogenik özelliği, insülin direncidir (85,104).

İD, obeziteden bağımsız olarak gelişebilir ancak genel olarak obez bireylerde İD daha belirgindir (114-116). Özellikle santral obezitenin uzun dönemde tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilgili olduğu iyi bilinmektedir. BKİ'nin 25-29.9 olması fazla

kilo olarak tanımlanırken, obezite BKİ'nin 30 olması şeklinde tanımlanmıştır. Bununla birlikte BKİ vücut yağ dağılımını göstermek için yeterli bir parametre değildir. Bölgesel yağ birikimi metabolik bozukluğun derecesinin önemli bir belirleyicisidir. Visseral yağ depolanması dislipidemi ve hiperinsülinemi ile subkütan yağ toplanmasından çok daha yakın ilişkilidir. PKOS'lulardaki android (santral) obezite artmış bel/kalça oranıyla birliktedir. Visseral dokularda yağ birikimi kliniğe B/K oranının artması (>0.85) şeklinde yansır ve zayıf PKOS'luların da yaklaşık %70'i android yağ birikim paternine sahiptir. Nonobez PKOS'lularda da intraabdominal yağ artışı gösterildi ve bunun hiperinsülineminin etiolojisinde rol oynayabileceği düşünüldü. Nonobez PKOS'luların visseral hücrelerindeki lipoliz defektinden dolayı artan serbest yağ asitleri portal ven yoluyla karaciğere gelerek hiperinsülinemi ve dislipidemiye yol açmaktadır (98-100,114-116).

Obezitenin PKOS'lu hastalarda özellikle yaş ilerledikçe, uzun dönemde hipertansiyon, hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişiminde anahtar rolü vardır. Buna karşılık visseral yağ depolanması olan zayıf PKOS'luların uzun dönemde obez PKOS'lular gibi kardiyovasküler hastalık riski taşıyıp taşımadıklarının henüz yeterince açık olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (108,109).

Son on yıldır PKOS'lu kadınların düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol ve TG, artmış hipertansiyon, İD ve koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri gibi koroner kalp hastalığı riskini artıran faktörleri taşıdıkları gösterildi (81-82,90).

Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda miyokard infarktüsü ve inme geçirme riski, genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Lipit bozukluklarının patogeneğinde hiperandrojenemi ve İD'nin rolüyle ilgili oldukça kuvvetli deliller vardır (113).

2.1.11.İnsülin Direnci, PKOS ve Diabet

İD, obezitenin derecesine bağlı olarak genel popülasyonun %10-25'ini etkilemektedir. PKOS üreme çağındaki kadınların %4-10'unda, tip 2 diabet benzer yaş grubunun %2'sinde görülür. PKOS'lu kadınların yaklaşık %50-70'inde ve tip 2 diyabetlilerin %80-100'ünde değişik derecelerde İD mevcuttur (64,118). PKOS artmış tip 2 diyabet gelişme riskiyle birliktedir. Bu risk normal popülasyona göre 5-10 kat artmıştır (117).

Legro ve arkadaşlarının 254 PKOS'lu hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada obez PKOS'lularda %31 oranında BGT, %7.5 oranında aşikar diyabet saptanırken nonobez PKOS'lu grubunda bu oranlar sırasıyla %10 ve %1.5 bulunmuştur (118).

Tip 2 diabetli premenopozal kadınların %27 kadarında ise PKOS bulunur ki bu durum, hem insülin direncinin önemini, hem de tip 2 diabetli kadınların çoğunda PKOS'a yol açan sebebin tek başına insülin direnci olmadığını vurgulamaktadır. Tip 2 diabet ve PKOS arasındaki ilişkinin doğası ve mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, her iki hastalığın gelişiminde asıl rolü İD'nin oynadığı kabul edilmektedir. İD çeşitli klinik fenotiplerde tezahür etmektedir. Bazı insüline dirençli kadınlarda primer olarak hiperandrojenizmle karakterize PKOS bulunmakta ve bu hastaların bir kısmında BGT veya DM tabloya eşlik etmekte veya daha sonra gelişmektedir. Bazı insüline dirençli kadınlarda ise hiperandrojenizm bulguları sınırlıdır ve mutlak surette glukoz intoleransının bulunduğu tip 2 diabet gelişmektedir. Diğer bazı insüline dirençli kadınlarda ise metabolik sendrom denilen ve metabolik bozuklukların daha şiddetli olduğu tablo gelişmektedir. İD'nin farklı klinik tablolarda ortaya çıkmasını belirleyen faktör henüz bilinmemektedir. Muhtemelen PKOS ve tip 2 diabet, aynı insüline dirençli sendromun farklı klinik şekilleridir ve fenotipik farklılıkları over veya pankreas seviyesinde ko-insidental genetik bir defektin eşlik edip etmemesine bağlıdır. İD ve hiperinsülinemi olan her hastada PKOS gelişmemesi, over fonksiyonlarıyla ilgili spesifik bir defektin ko-insidental olarak varlığına işaret etmektedir. Diğer alternatif bir düşünce ise, PKOS ve tip 2 diabetin insülin duyarlılığındaki farklı molekül-spesifik ve doku-spesifik bozukluklarla karakterize, etyolojik olarak insülin direncinin farklı subtiplerinden kaynaklanan, birbirleriyle ilişkisiz hastalıklar olduğudur (119).

2.1.12. PKOS ve Obezite

PKOS'lu kadınların %80'ninden fazlasının puberteden önceki dönemde obez oldukları kaydedilmiştir. Pek çok çalışma, obezitenin artmış androjen üretimi ve amenore ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler, obezitenin, PKOS' un patogenezinde rol oynadığı tartışmasına yol açmıştır. Fakat PKOS' lu kadınların sadece %35-60'ı obezdir ve tüm obez kadınlarda hormonal bozukluk gözlenmemektedir. Obezitenin kronik hiperandrojenik

anovulasyonda oynadığı rolü açıklayabilmek için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür: İlk olarak, androjenin östrojene artmış aromatzasyonundan ve azalmış SHBG' den dolayı, obezite, gonadal steroid geri bildirim değışikliklerine yol açabilir. Bu değışiklikler kronik olarak yanlış östrojen geri bildirim yoluyla düzensiz gonadotropin salınımı ve anovulasyona yol açıp androjen üretimini artırarak PKOS gelişimine katkıda bulunabilir. İkinci olarak, ventromedial hipotalamustaki beslenme merkezini ve burayla yakın anatomik ilişkisi olan GnRH salgılayan arkuat nükleusu kapsayan santral lezyonlar gibi nöroendokrin bozukluklar PKOS ve obezite ilişkisini açıklayabilir. PKOS' lu nonobez kadınlar obez olanlara göre daha az derecede hiperinsülinemiktir. Üçüncü olarak, obezite, androjenlerle ilişkili kilo alımı veya enerji tüketiminde azalma gibi metabolik değışikliklere ikincil olabilir.

Sonuç olarak, obezite, kesin olarak bilinmeyen bir mekanizma ile PKOS' da hormonal bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Obez PKOS'lu hastalarda kilo vermek en başta düşünülmesi gereken basit tedavi yaklaşımlarından biridir. Ağırılığın %15 kaybı ile androjen düzeyi azalır, ovulasyon normale dönebilir. Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değışiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değışiklikler düzelebilmektedir: 1) Periferde androjenlerin östrojenlere aromatzasyonunda artış. 2) Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma. 3) Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyarıcı insülin düzeyinde artış.

2.2.Obezitenin Değerlendirilmesi

2.2.1.Vücut Yağ Miktarının Ölçülmesi

1)Doğrudan Teknikler:

a) Dansitometri: Vücut yağının hesabında altın standart olarak kabul edilir. Burada yağ dokusunun farklı yoğunluğu olduğu düşüncesi hareket noktasını oluşturur (120). Bu yöntemin yanlışlama derecesi 0.0015-0.0020 g/cc veya vücut yağ miktarının %1'den daha düşüktür (121). Bununla birlikte başta çocuklar olmak üzere tam bir suya daldırma hastaların önemli bir kısmı için olanaksız olabilir(122). Son yıllarda geliştirilen pletismografik yöntemler kişinin tamamen

suya batırılmasına ve akciğer hacminin hesaplanmasına gerek göstermemektedir ancak daha pahalı bir donanım gerektirmektedir (123).

b) Total vücut suyu: İki kompartman esasına dayanan sistemlerdir. H2 (döteryum), H3 (tritium) veya O18 ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek total vücut su miktarı bulunur. Yağ dokusunun su içermemesi prensibine dayanan bir yöntemdir. Yağsız doku kitlesi sabit bir şekilde ortalama %73.2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan total vücut suyu 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur. Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanmış olur (13,124). Döteryum dilusyonu ile hesaplanan total vücut suyu yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir (125). Bunların dışında Na22, Na24, K42 gibi çeşitli radyoaktif maddeler ve üre, brom antipirin, etanol gibi radyoaktif olmayan maddeler de kullanılmaktadır.

c) Toplam Vücut Potasyum Ölçümü: Potasyum başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur ve depo halindeki trigliseritlerde bulunmaz. Vücuttaki doğal bir izotop olan total K40 miktarı ölçülür. (123). Toplam hata miktarı % 5 kadardır. Bununla birlikte, pahalı bir yöntem olduğu için yaygın kullanılmamaktadır. Kozmik ve çevreden gelen ışınlardan kaçınmak amacıyla oldukça büyük, kurşun kaplı odalar içinde sayım yapılması gereklidir.

d) Nötron Aktivasyon Analizi: Kadavra analizlerine en yakın sonuç veren yöntemdir. Dokular bilinen enerjili hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktive olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile ölçülür. Protein, su, mineral ve yağdan oluşan dört kompartmanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (126). Oldukça doğru sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir(123).

e) Ultrasonografi (USG): Hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin değerlendirilmesinde parlak sonuçlar vermektedir. Yüksek frekanslı problar ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Prob kullanılırken uygulanan basınç sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Elde edilen sonuçlar deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir. USG, ayrıca batın içindeki yağın da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (126,127).

f) Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (129). Kadavra çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile iyi bir ilişki

göstermektedir ($r = 0.90$) (123). L3-4 ve L4-5 arasındaki tek bir görüntü bile noninvazif bir şekilde viseral yağ miktarını hesaplamak için yeterlidir. Böyle bir görüntü 10 saniyede alınabilir. Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermektedir fakat alınan radyasyon da artmaktadır. Bununla birlikte periton görüntülenmediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal arasında ayırım yapamaz. BT nispeten pahalı bir yöntemdir ve hastaların bir miktar radyasyon almalarına neden olur (130). Bu nedenle çocukluk çağında yağ dokusu miktarı tayini için kullanılması uygun görülmemektedir (131). Bunun yanısıra femur ve pelvis gibi kortikal kemiklerin yoğun bulunduğu bölgelerde kemiklerden yansıyan ışınlar bazı artefaktlara neden olarak görüntüyü bozabilir (132,133).

g) Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRG): Bu yöntemde manyetik bir alana yatırılan hasta radyo dalgaları ile taranır. Görüntünün parlaklığı incelenen bölgedeki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. MRG incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara göre nisbeten kısa relaksasyon zamanı (T1) göstermesi ile ayrılır (134,135). MRG batin yağ miktarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batin yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. BT'den avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (128,131,135).

h) Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA): Dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü gösterir. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve viseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu fenomen BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir. (136). Bu nedenle doku suyu, sıvı ve ilişkili yağsız yumuşak dokuya göre ölçülen impedansı birbiriyle ilişkilendiren formüller geliştirilmiştir (137).

İmpedans genellikle 50 kHz'te ölçülür ve elektriksel yol uzunluğunu temsil eden boyaya göre düzeltilir (136). Reaktans ve direnç birlikte impedansı belirler ve bazı sistemler bu elektriksel doku özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi için tasarlanmıştır (138).

Toplam vücut yağı analizi için sistemlerin genellikle 50 kHz'te kullanım için tasarlanmış olmasına rağmen çoklu frekans ölçümleri de yapılabilir. Çoklu frekans BIA sistemleri tipik olarak vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır (136).

Elektriksel deri temasları paslanmaz çelik temas elektrotlarına uygulanan jel elektrotları arasında da farklılık göstermektedir (139). Elektrotların farklı pozisyon ve sayıda kullanılması yarı vücut (koldan bacağı), tüm vücut (her iki koldan her iki bacağı) ve bölgesel (ekstremiteler veya ekstremitenin bir bölümü gibi) impedans, direnç ve reaktans analizlerine imkan vermektedir(140). Tüm vücut için yalnızca yağ analizi yapılabilmesine rağmen çeşitli ölçüm bölgelerine denk gelen yağsız doku formülleri de geliştirilebilmektedir (11).

Formüller önce BIA sistemi yağ dokusu bulunmayan kitle (Free Fat Mass, FFM) veya toplam vücut suyuna (Total Body Water TBW) göre MRG veya DEXA gibi bir referans yöntem kullanılarak kalibre edilir. Kişiler daha sonra referans yöntem ve BIA kullanılarak önceden belirlenmiş koşullar altında değerlendirilir (12). İmpedans, direnç, reaktans ve diğer potansiyel göstergeler değişkenleri daha sonra çoklu lineer regresyon analizine katılır ve uygun modeller geliştirilerek model son halini alır (13). Daha sonra geliştirilen eşitlikler ticari sistemler ve araştırma ortamlarına uygulanmadan önce çapraz yöntemlerle doğrulanır. Yağ kitlesi genellikle vücut ağırlığı ile FFM arasındaki fark olarak hesaplanır fakat bazı BIA sistemleri doğrudan vücut yağı veya yağ yüzdesi ile kalibre edilir.

Doğaları itibarıyla formüller popülasyona özgüdür ve değerlendirilen kişilerin sistem formülünün geliştirildiği kişilere benzer olmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir (12). Çok iyi geliştirilmiş ve kalibre edilmiş sistemler uygun şekilde kullanıldıklarında obezite ve kilo kaybı için artık geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılmaktadır. BIA'nin avantajları görece olarak ucuz; kullanımı basit, güvenli ve pratik olmasıdır. Ölçüm koşulları dikkatle kontrol edilirse tekrarlanabilirlik düzeyi mükemmeldir. BIA'nin ek bir avantajı da TBW, intraselüler ve ekstraselüler sıvı, FFM ve iskelet kası kitlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (11).

1) Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC): Elektromanyetik alanlarda yağ ve su komponentlerinin cevabı birbirinden farklılık gösterir. Bu önceleri kasaplık et ve canlı hayvan yağsız et miktarının ölçümünde kullanılmış ve daha sonra insanlara uygulanmış bir yöntemdir (123). Yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2.5-5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun

ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır (141). Çabuk (birkaç saniye) ve kullanılması kolay bir yöntem olmasına rağmen cihazın pahalı oluşu ve taşınamaması yaygınlaşmasını engellemektedir. Tekrarlanabilirliği oldukça yüksek, yaklaşık olarak % 2 civarındadır (142).

i) Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA): DPA ve DEXA gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir. Bununla beraber, vücudun yumuşak doku içeriği hakkında fikir verebilir (129). Üç kompartmanlı bir modele dayanmaktadır: Yağ dokusu, yağsız doku ve kemik mineralleri. Tek foton absorpsiyometre yöntemi (TFA) kemik dışı deri, kas ve organlar gibi yumuşak dokuların az bulunduğu ön kol gibi yerlerde kullanılmaktadır. Enerji kaynağı olarak I125 kullanılmaktadır. Yumuşak dokuların görüntüye fazlaca karıştığı vertebra ve femur gibi yerlerde ise DPA yöntemi tercih edilmektedir. DPA yönteminde hastanın yattığı tabla kayarken yukarıdaki enerji kaynağı sabit durur. Tüm vücudun taranması 50-90 dakika kadar sürebilir. Enerji kaynağı olarak Gd135 (gadolinium) kullanılır. Tek enerjili X-ışını absorpsiyometresinde (TEXA), enerji kaynağı röntgen ışınları yer alır. TFA gibi, yumuşak doku miktarının çok az olduğu ön kol gibi bölgelerde kullanılmaktadır. DEXA yönteminde de röntgen ışınları yer almaktadır. Yumuşak dokular görüntüye fazla karıştığı bölgelerde kullanılmaktadır (143). DPA ve DEXA yöntemleri yumuşak doku kompozisyonunu belirlemede yani dokulardaki yağ miktarının hesaplanmasında da kullanılabilir (144,145). Total ve lokal yağ miktarının hesaplanmasında doğru ve kesin bir yöntemdir. Yayıdığı radyasyon BT incelemesi ve göğüs radyografisine göre daha düşüktür (0.005-0.01 mSv). Bununla birlikte, DEXA yöntemi intraabdominal yağ dokusu ile cilt altı yağ dokusu arasında ayırım yapamaz. Ölçümler göreceli olarak zaman alıcı olabilir (DPA için 50-90 dakika, DEXA için 10-20 dakika).

2) Dolaylı Teknikler:

Ağırlık, boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler ise plikometri bilimini oluşturmaktadır (122,146). Gövde ve

ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplanma biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının kestirilmesinde de kullanılmaktadır (123).

a) Deri Kıvrımı Ölçümleri: İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triseps, supskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler için iki ölçüm yeterlidir. Denklemler ve nomogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bununla beraber bazı teknik zorluklar vardır. Bunlar kaliperler (çap pergesi) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımının gösterdiği farklılıklardır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (147,148).

b) Beden Kitle İndeksi (BKİ): İlk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edildiği söylenen bu indeks bir asırdan fazla süredir kullanılmaktadır (149). Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir (150). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir. $BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplanır. Genel olarak BKİ'nin 30 kg/m^2 'in üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (151). Obezlerin BKİ'ne göre sınıflandırılması Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2.2: BKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması

<u>BKİ(kg/m²)</u>	<u>WHO Sınıflandırması</u>
<18.5	Düşük kilo
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Pre-obez
30-34.9	Obez (hafif)
35-39,9	Obez (orta)
≥40	Obez (ağır)

WHO (Dünya Sağlık Örgütü), çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (152): BKİ 25-29.9 kg/m² arası preobez, 30.0-34.9 kg/m² arası hafif obez, 35-39,9 kg/m² arası orta dereceli obez, 40 kg/m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır.

Hazır BKİ cetvellerinin bulunması hesaplama işlerini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunanlarda (örneğin sporcularda) yüksek BKİ değerlerine rastlanabilir (153). BKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmemektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (154). BKİ'den vücut yağını çıkaran formüller vardır (11). Bunlar:

$$\text{Vücut yağı \% (erkekler)} = [1.33 \times \text{BKİ (kg/m}^2\text{)}] + [0.236 \times \text{Yaş(yıl)}] - 20.2$$

$$\text{Vücut yağı \% (kadınlar)} = [1.21 \times \text{BKİ (kg/m}^2\text{)}] + [0.262 \times \text{Yaş(yıl)}] - 6.7$$

Şiddetli veya morbid obezite ile mortalite arasındaki ilişki kesindir, bununla beraber hafif ve orta derecede topluluk ile sağlık sorunları arasındaki ilişkiler ihtilaflıdır ve yapılan birkaç çalışmada zayıflık kendi başına mortalite riskini arttırmaktadır (155).

c) Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı: Obezitenin komplikasyonları en iyi abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi ayakta durumda, kostalar ve iliak krest arasındaki en uzun horizontal çevredir (156). Ölçüm yapılan kişilere midelerini kasmamaları istenir ve ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli bir mezro kullanılması hata oranlarını azaltır. Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (11). Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm risk artışı; bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışı gösterir (157)

Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (11).

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. Bel-kalça oranının BKİ'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (158). 0.72'nin üstündeki değerler anormaldir. Komplikasyon oranının artışı ise erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca görülür. Yağ dağılımının etkisi ihmal edilemez. Örneğin diyabet için risk obez beyaz kadınlarda 3.7 kat artmışken, santral obez kadınlarda 10.3 kat artmıştır (159). Bu alt beden obezitesinin sadece daha az riskli olduğunu gösterir. Bazı çalışmalar derin abdominal yağlanmanın ciltaltı yağlanmadan daha anlamlı olduğunu göstermişse de her iki (derin ve ciltaltı) abdominal yağlanmanın insülin direnciyle ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır. Derin ve yüzeysel yağlanma BT ile ayırt edilebilir, fakat klinik olarak gereksizdir. Abdominal yağlanma ne kadar fazlaysa derin yağlanma da o kadar fazladır (160). Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler Tablo-2.3'de özetlenmiştir (10):

Tablo-2.3: Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler

Yöntem	Maliyet	Teknik Zorluk	Doğruluk	Abdominal Yağ ölçümü
Dansitometri				
Suya Batırma	++	+++	+++	-
Pletismografi	++	+++	+++	-
Total Vücut suyu				
Dötoryum	+	++	++	-
Oksijen 18	+++	+++	+++	-
Trityum	++	++	++	-
Potasyum 40	+++	+++	+++	-
Üriner kreatinin atımı	+	++	+	-
DPA	+++	+++	+++	+
Nötron aktivasyon	+++	+++	+++	-
Görüntüleme Yöntemi				
USG	++	++	++	+
BT	+++	+++	+++	+
MRG	+++	+++	+++	+
Elektrik geçirgenlik				
TOBEC	+++	+	+++	-
BIA	+	+	+++	-
Antropolikometrik ölçümler				
Uzunluk ve ağırlık	+	+	++	-
Deri kıvrım kalınlığı	+	+	+	+
Bel ve Kalça çevresi	+	+	++	+

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Aralık-2006-Nisan-2007 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrin Polikliniğine, adet görmeme (oligoamenore), kilo artışı, kıllanma artışı ve infertilite şikayetleriyle başvuran, 2003 Rotterdam Concensus Conference on PCO (ESHRE ASRM) kriterlerine göre PKOS tanısına uyan 23 hasta ve bu hastalarla benzer yaş grubunda ve benzer kiloda olan 20 sağlıklı kadın seçildi. Diabetik olanlar, steroid preparatı kullananlar, oral kontraseptif kullananlar, herhangi bir sistemik (karaciğer, böbrek, kalp) hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle insülin direncini etkileyen ilaçları kullanan hastalar ve sigara içenler çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak tahliller hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.Çalışma Düzeni:

İlk başvuru esnasında hastaların boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m² cinsinden beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı(151). Hastaların bel ve kalça çevreleri hastalar ayakta, kolları yanlarda olacak şekilde ölçüldü. Alt kosta ile krista iliaca arasındaki orta noktada bel çevresi, gluteus maximus kasının en çıkıntılı noktasından kalça çevresi ölçülerek, bel/kalça oranları hesaplandı(11,156). Hastalara hazırladığımız standart form ile kimlik bilgileri, yaş, boy ve kilo, tıbbi ve jinekolojik özgeçmiş bilgileri alınıp fizik muayene yapıldı.

Çalışmanın başlangıcında over morfolojisi ve volümleri ultrasonografik olarak ölçüldü. Ultrason ölçümünde 3,75 MHz abdominal (Toshiba, Tochigi-ken 324, Japan) kullanıldı. Over volümleri Orsini ve arkadaşlarının tariflerine göre yapıldı (14): Uzunluk ve derinlik ölçümü parasagittal olarak, genişlik ölçümü transvers kesitte yapıldı. Hacim hesabı ise, “0.523 x boy x en x derinlik” formülüne göre yapıldı. Her iki over volümü hesaplanarak iki değer ortalaması

alındı. PKO'nun varlığı 2003 Rotterdamda Concensus Conferance on PCO (ESHRE ASRM) kriterlerine göre değerlendirildi(2). Bu kriterler;

1. Menstruel düzensizlik (Oligo-amenore, Oligo-anovulasyon),
2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm (Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması).
3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi (Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm^3 'ün üzerinde olması)(60).

Hiperandrojenizm bulgusu olan hirsutizm, modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirildi. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 hirsutizm olarak değerlendirildi(73,74).

3.2. Metabolik Parametreler:

Biyokimyasal ölçümler, en az 10 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde enzimatik kalorimetrik yöntem ile HÜTF Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ABBOTT AEROSET Biyokimya otoanalizörü cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. VLDL-kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri Friedewald formülüne göre belirlendi. Buna göre, VLDL-kolesterol = Trigliserid / 5, LDL-kolesterol = Total kolesterol -(HDL + VLDL-kolesterol) formülleri ile hesaplandı. Bu formül trigliserid düzeyleri 450 mg/dl'nin altında olanlara uygulandı. Trigliserid seviyesinin 450 mg/dl'yi aştığı durumlarda VLDL, LDL eksik olarak değerlendirildi.

Oral Glukoz Tolerans Testi: Çalışma grubuna alınan hastalara, insülin direncini değerlendirmek için standard 75 gr OGTT uygulandı. Bu test için hastalara 10 saatlik açlık sonrası 500 ml % 20'lik Dextroz solusyonundan 375 ml oral yoldan verildi. Hastalardan bazal, 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinde serum glukoz (mg/dl) ve

insülin (uIU/ml) düzeyleri ölçüldü. Glukoz ve insülin için eğri altındaki alan (AUC) trapezoid kuralıyla bu değerlerden hesaplandı (161). AUC-Glukoz ve AUC-İnsülin kan glukoz ve insülin seviyelerini yansıtan veri analizinde karma değişkenler olarak kullanıldı. İnsülin duyarlılık indeksi (ISI) Matsuda ve De Fronzo tarafından tariflenen ve altın standard klemp tekniği kadar değerli olan ISI-Kompozit formülüyle hesaplandı (162)

Hastalara DM, bozuk glukoz toleransı, ve bozulmuş açlık glukozu tanısı Amerikan Diabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (163). ADA'nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glikozu : Açlık glikozu ≥ 100 mg/dl < 126 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) : Açlık glukozu 100-125 mg/dl ve OGTT'nde 2. saat glukozu 140-199 mg/dl

Diabetes Mellitus : Açlık glukozu ≥ 126 mg/dl veya OGTT'nde 2. saat glukozu ≥ 200 mg/dl kabul edilir.

3.3.Hormonal Değerlendirme:

sT3, sT4, TSH, FSH, LH, Östradiol (E2), PRL, DHEAS, SHBG, Kortizol, sT, tT, P düzeyi mestürel siklusun 3-8 günleri arasında kan örnekleri alınarak çalışıldı. Bütün hastalara tanıda Cushing hastalığını ekarte etmek amacıyla, 1 mg deksametazon supresyon testi yapıldı. Gece 23.00'de hastalara 1 mg deksametazon verildi ve sabah 08.00'de alınan venöz kanda kortizol seviyesi 3 mcg/dl ve altında olan hastalar normal kabul edildi.

Çalışmamızda glukoz ölçümleri, HÜTF Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ABBOTT AEROSSET Biyokimya analizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. Serum kortizol, tT, sT, serum SHBG, insülin, c-peptid, İMMULİTE 2000 hormon analizörü cihazı ile ölçüldü. LH, FSH, P, PRL ve östradiol ELECSYS E170 Hormon Analizör cihazı ile ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Kolesterol ve TG ölçümleri ABBOTT AEROSSET Biyokimya otoanalizörü kullanılarak yapıldı.

Çalışılan bazı parametrelerin laboratuvar kitlerine göre referans değer aralıkları; FSH: 3.5-12.5 mIU/ml, LH: 2.4-12.6 mIU/ml, P: 0.2-1.5 ng/ml, Kortizol: 5-23 Ug/dl, SHBG: 18-114 nmol/L, DHEAS: 70-300 ug/dl, tT: 6-82 ng/dl, sT: 0.06-2.57 pg/ml , PRL: 3.4-24.1 ng/ml, TG:

30-200mg/dl, Total Kolesterol: 112-200 mg/dl, HDL-Kolesterol : 28-75 mg/dl, LDL-Kolesterol: 0-190 mg/dl, VLDL-Kolesterol:0-80 mg/dl.

3.4. Vücut Kompozisyon Parametreleri:

Antropometrik ölçümlerin yapıldığı gün sabahı en az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karnına ve boş mesane ile çalışmaya alınan iki gruba biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemden önce Biodynamics BIA 450, USA Bioimpedance Analyzer cihazı kullanıldı. Hastaya bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara kullanmaması söylendi. Hastanın üzerindeki metal ve süs eşyaları ve varsa büyük metal giyim eşyaları (kayış gibi) çıkartıldı. Ölçülecek birey elbiseli, fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış vaziyette muayene masasına supin pozisyonda uzatılarak durması istendi. Ölçüm için standart tetrapolar elektrotlar kullanılarak sağ el ve sağ el bileği dorsal yüzüne iki adet elektrot, sağ ayak ve sağ ayak bileği dorsal yüzüne iki adet elektrot olmak üzere toplam dört adet elektrot yerleştirildikten sonra alet açılarak istenen bilgiler girildi ve ölçüm gerçekleştirildi (11) (Şekil3.5).



Şekil 3.5. BIA ölçüm tekniği

Metabolik parametreler (glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, VLDL, LDL, AUC glukoz, AUC insülin, ISI, hormonlar), antropometrik parametreler (BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı) ve BIA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyonları (vücut yağ oranı (VYO), yağsız vücut kitlesi (LBM), total vücut suyu (TBW), Bazal metabolik hız (BMR)) tüm PKOS'dan oluşan çalışma grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Ayrıca her iki eşleştirilmiş (yaş, kilo, BKİ) grupta da vücut kompozisyon değerleri ile metabolik parametreler ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkiler incelendi.

3.5.İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren çalışma ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler (BCM, LH, SHBG, FGS) için ise Man Witney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametrelerde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler (BCM, LH, SHBG, FGS) için ise Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

PKOS'lu olgular ile sağlıklı kontrol grubu antropometrik ölçümler, BIA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyon karakteristikleri (vücut yağ oranı (VYO), yağsız vücut kitlesi (LBM), total vücut suyu (TBW) bazal metabolik hız (BMR)), hormonal ve metabolik değerler karşılaştırılıp aradaki ilişkiler incelendi.

Beden kitle indeksi (BKI) 18.91-26.93 kg/m² olan yaşları 18 ile 32 yıl arasında (22.0 ± 3.43) 23 PKOS' lu kadın, BKI 18.26-24.97 kg/m² ve yaşları 17 ile 33 yıl arasında (24.0 ± 4.02) olan yaş, kilo ve BKI yönünden eşleştirilmiş 20 sağlıklı kadın kontrol grubu olmak üzere toplam 43 olgu çalışmaya dahil edildi. PKOS'lu olgular, ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Gruplara göre demografik özelliklerin dağılımı

	PKOS Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=20)	P
Yaş (yıl)	22.0 ± 3.43	24.0 ± 4.02	AD
Kilo (kg)	54.9±8.53	53.0±6.64	AD
BKİ (kg/m²)	22.3 ± 2.28	21.7 ± 1.93	AD

Ortalama±SD

AD: Anlamlı Değil (P>0.05)

PKOS grubunda LH 12.79±6.32 mIU/ml ve serbest testosteron 12.22±5.56 pg/ml, kontrol grubunda LH 6.23±3.12 mIU/ml ve serbest testosteron 6.87±4.46 pg/ml olup, PKOS grubunda LH ve serbest testosteron değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p < 0.001).

Total testosteron PKOS grubunda 70.90 ± 26.09 ng/dl, kontrol grubunda 46.8 ± 17.5 ng/dl olup, PKOS grubunda total testosteron değerleri istatikselsel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p = 0.001$).

PKOS grubunda SHBG 40.37 ± 21.07 nmol/L, kontrol grubunda 75.36 ± 60.60 nmol/L olup, PKOS grubunda SHBG deęerleri istatikselsel olarak anlamlı derecede dūřüktü ($p < 0.05$).

Bazal metabolik hız, Matsuda ve Defronzo formülüne göre hesaplanan AUC-glukoz, AUC-insülin, ve insülin sensitivite indeksi (ISI) değerleri gibi metabolik parametreler karşılaştırıldı, aralarında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Grupların hormonal ve metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=20)	P
FSH (mIU/ml)	4.61±1.32	5.33±4.76	AD
LH (mIU/ml)	12.79±6.32	6.23±3.12	p<0.001
tT (ng/dl)	70.90±26.09	46.8±17.5	p=0.001
sT (pg/ml)	12.22±5.56	6.87±4.46	p<0.001
SHBG (nmol/L)	40.37±21.07	75.36±60.60	p<0.05
DHEAS (ug/dl)	268.52±117.85	245.34±124.05	AD
AUC glukoz	199.16±40.96	207.22±42.39	AD
AUC insülin	80.67±29.64	88.21±50.60	AD
ISI	7.06±2.79	6.66±2.64	AD
Bazal Metabolik Hız (cal)	1264.6±20.1	1078.9±397.7	AD
Ferriman-Galwey Skoru	13.91±4.89	5.80±1.43	p<0.001

Ortalama±SD

AD: Anlamlı Değil ($P > 0.05$)

Gruplar arasında trigliserid, kolesterol, LDLve HDL gibi lipid profil değerleri benzer olup, iki grup lipid profili yönünden istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Grupların lipid profil değerlerinin karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=20)	P
Trigliserid (mg/dl)	86.78±56.27	77.2±32.70	AD
Kolesterol (mg/dl)	161.3±24.85	159.0±34.22	AD
LDL (mg/dl)	92.04±21.51	94.05±26.59	AD
HDL (mg/dl)	51.9±24.85	49.56±12.22	AD

Ortalama±SD

AD:Anlamli Değil (P > 0.05)

Her iki çalışma grubunda bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümler ile vücut kompozisyon bileşenleri olan yağ kitlesi, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi ve total vücut suyu değerleri yönünden karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamli fark bulunmadı (p > 0.05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4:Grupların antropometrik ve vücut kompozisyon değerlerinin karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=20)	P
Bel evresi (cm)	70.56±5.11	68.35±7.07	AD
Kalça evresi (cm)	94.21±7.70	92.1±9.84	AD
Bel/Kalça oranı (cm)	0.75±0.04	0.74±0.069	AD
Fatt Mass (kg)	14.42±4.04	14.33±2.90	AD
VYO (%)	26.12±5.58	26.26±5.77	AD
LBM (%)	40.53±6.44	38.32±5.12	AD
TBW (litre)	30.33±3.80	29.03±2.84	AD

Ortalama±SD

AD:Anlamli Değil (P > 0.05)

PKOS'lu hastalarda androjenemi ve Ferriman - Galwey skorlarının BKİ, vücut kompozisyonu değerleri, AUC-insülin AUC-glikoz ve ISI ile ilişkisi incelendiğinde; PKOS'lu hirsut kadınlarda insülin duyarlılığı ile total ve serbest testosteron düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki (sırasıyla $r = -0.448$, $p < 0.05$; $r = -0.538$, $p < 0.01$), AUC-insülin düzeyleri ile serbest testosteron düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.606$, $p < 0.01$) bulundu. AUC-glikoz Ferriman - Galwey skoru ve androjen değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

PKOS'lu hirsut kadınlarda total testosteron düzeyi artışı ile vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.544$, $p < 0.01$) bulunurken, yağsız vücut kitlesi ile ise anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.544$, $p < 0.01$) bulundu. Buna karşılık total testosteron düzeyi ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

PKOS'lu kadınlarda SHBG ile vücut yağ oranı arasında anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.418$, $p < 0.05$) bulunurken, DHEAS ile anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.572$, $p < 0.01$) bulundu. Yağsız vücut kitlesi ile DHEAS arasında ise benzer şekilde anlamlı güçlü pozitif ilişki ($r = 0.572$, $p < 0.01$) bulundu. SHBG ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. DHEAS ile BKİ ve kalça çevresi arasında anlamlı negatif ilişki (sırasıyla $r = -0.584$, $p < 0.01$; $r = -0.425$, $p < 0.05$) bulundu.

SHBG ile AUC-insülin değerleri arasında anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.540$, $p < 0.01$) bulundu.

PKOS'lu hirsut kadınlarda serbest testosteron artışı ile AUC-insülin değerleri arasında anlamlı güçlü pozitif ilişki ($r = 0.606$, $p < 0.01$) bulundu. Serbest testosteron ile vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.525$, $p < 0.05$) bulunurken, yağsız vücut kitlesi arasında ise anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.525$, $p < 0.05$) bulundu. Ancak Serbest testosteron ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: PKOS'lu hastalarda androjenemi ve Ferriman - Galwey skorlarının BKİ, vücut kompozisyonu değerleri ve ISI ile ilişkisi (r)

	LH	fT	sT	SHBG	DHEAS	FGs
BKİ	-0.038	-0.20	-0.349	0.346	-0.584 ^b	-0.393
Bel çevresi	0.062	0.007	-0.030	0.143	-0.310	-0.436
Kalça çevresi	0.163	0.076	-0.074	0.182	-0.425 ^a	-0.384
Bel/ Kalça oranı	-0.011	-0.202	0.066	-0.132	0.260	0.001
VYO	-0.110	-0.503 ^a	-0.544 ^b	0.418 ^a	-0.572 ^b	-0.525 ^a
LBM	-0.609	0.503 ^a	0.544 ^b	-0.018	0.572 ^b	0.525 ^a
TBW	0.190	0.399	0.239	-0.032	0.067	0.159
AUC- glukoz	-0.155	0.259	0.324	-0.154	0.343	0.083
AUC- insülin	0.228	0.369	0.06 ^b	-0.540 ^b	0.422 ^a	0.126
ISI	-0.035	-0.448 ^a	-0.538 ^b	0.361	-0.282	0.089

a = p < 0.05 b = p < 0.01

Vücut kompozisyon değerleri ile klinik, metabolik ve hormonal değerler arasındaki ilişki incelendiğinde; PKOS'lu kadınlarda vücut yağ oranı , total vücut suyu ve bazal metabolik hız ile beden kitle indeksi (BKİ) arasında anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla r = 0.609, p < 0.05; r = 0.414, p < 0.05; r = 0.455, p < 0.05) bulunurken, yağsız vücut kitlesi ile ise, anlamlı negatif ilişki(r = -0.609, p < 0.05) bulundu.

Total vücut suyu ile bel çevresi arasında güçlü pozitif ilişki (r = 0.616, p < 0.01) bulunurken, kalça çevresi ile de pozitif anlamlı ilişki (r = 0.491, p < 0.05) bulundu. Total vücut suyu ile İnsülin duyarlılığı arasında ise anlamlı negatif ilişki (r= -0.514, p<0.05), bulundu.

PKOS'lu hirsut kadınlarda vücut yağ oranı ile total testosteron arasında anlamlı negatif ilişki (r = -0.503, p < 0.05) bulunurken, serbest testosteron ve DHEAS arasında güçlü negatif ilişki (sırasıyla r = -0.544, p < 0.01, r = -0.572, p < 0.01) bulunurken, benzer şekilde yağsız vücut kitlesi arasında anlamlı güçlü pozitif ilişki (sırasıyla r = 0.544, p < 0.01; r = 0.572, p < 0.01) bulundu. Aynı zamanda yağsız vücut kitlesi ile total testosteron arasında anlamlı pozitif ilişki (r = 0.503, p < 0.05), saptandı.

Bazal metabolik hız (BMR) ile bel çevresi ve kalça çevresi arasında güçlü pozitif ilişki (sırasıyla $r = 0.646$, $p < 0.01$; $r = 0.537$, $p < 0.01$) bulunurken, insülin duyarlılığı arasında ise anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.539$, $p < 0.01$) bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.6: Vücut kompozisyon değerleri ile klinik, metabolik ve hormonal değerler arasındaki ilişki (r)

	VYO (%)	LBM (%)	TBW(%)	BMR(cal)
BKİ	0.609 ^b	-0.609 ^b	0.414 ^a	0.455 ^a
Bel çevresi	0.315	-0.315	0.616 ^b	0.646 ^b
Kalça çevresi	0.296	-0.296	0.491 ^a	0.537 ^b
Bel/Kalça oranı	-0.045	0.045	0.098	0.074
LH	-0.160	0.160	0.190	0.186
tT	-0.503 ^a	0.503 ^a	0.399	0.374
sT	-0.544 ^b	0.544 ^b	0.289	0.258
SHBG	0.160	-0.160	0.167	0.180
DHEAS	-0.572 ^b	0.572 ^b	0.067	0.039
AUC-glukoz	-0.100	0.100	0.170	0.191
AUC-insülin	-0.254	0.254	0.405	0.405
ISI	0.137	-0.137	-0.514 ^a	-0.539 ^b

a= $p < 0.05$

b= $p < 0.01$

Antropometrik ve vücut kompozisyon değerleri ile metabolik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde; insülin duyarlılığı (ISI) ile total vücut suyu arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.514$, $p < 0.05$) bulunurken bazal metabolik hız arasında ise anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.539$, $p < 0.01$) bulundu.

Lipid profil değerleri ile Antropometrik ve vücut kompozisyon karakteristikleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.7: Antropometrik ve vücut kompozisyon değerleri ile metabolik parametreler arasındaki ilişki (r)

	AUC-glukoz	AUC-insülin	ISI	Trigliserid	kolesterol	LDL	HDL
BKİ	0.004	-0.086	-0.130	0.015	0.196	0.208	0.016
VYO	-0.100	-0.254	0.137	0.071	0.204	0.152	0.075
LBM	0.100	0.254	-0.137	-0.071	-0.204	-0.152	-0.075
TBW	0.170	0.405	-0.514 ^a	-0.60	0.103	0.090	0.096
BMR	0.191	0.405	-0.539 ^b	-0.028	0.130	0.122	0.069
Bel çevresi	-0.038	0.117	-0.267	-0.038	0.140	0.086	0.153
Bel/Kalça	-0.155	-0.207	0.067	0.075	-0.083	-0.053	-0.134

a = p < 0.05

b = p < 0.01

V.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur(%5-10). Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır (1-9,14).

PKOS'un etyolojisi hala net olarak açıklanamamıştır. Klinik, biyokimyasal ve endokrin bulgulardaki ve ovaryan morfolojideki heterojenite hastalığın etyopatogenezinde de heterojeniteyi düşündürmektedir(14).

Birçok PKOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğu ve insülinin invitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden son yıllarda PKOS patofizyolojisinde İD'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (28-30).

Morin-Papunen ve arkadaşları bir çalışmada 17 nonobez, 17 obez sağlıklı kontrol grubu ile 15 nonobez, 28 obez PKOS'lu hastada insülin duyarlılığı, insülin sekresyonu ve metabolik ve hormonal parametreleri değerlendirdiler. Hem obez hem de nonobez PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla oranda hiperinsülinemi ve insülin duyarlılığında azalma olduğunu ancak bu değişikliklerin obez PKOS'lularda daha belirgin olarak gözlemlendiğini bildirdiler. Nonobez PKOS'lu hastalarda nonobez kontrol grubuna göre over volümü ve B/K oranı belirgin olarak daha büyüktü. Nonobez PKOS'lu hastalarda % 13.3, obez PKOS'lu hastalarda %36, obez kontrol grubunda %11.7, non obez kontrol grubunda ise %5.9 oranında BGT vardı. Her iki grubun kan glukoz, serum insülin ve C-peptid düzeyleri arasında fark yoktu. Nonobez PKOS'lu hastalarda AUC insülin hafifçe yüksekti(169). Çalışmamızda Matsuda ve Defronzo formolüne göre hesaplanan AUC-glukoz, AUC-insülin, insülin sensitivite indeksi (ISI) ve bazal metabolik hız gibi metabolik parametreler karşılaştırıldı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). PKOS grubunda iki kişide (%8.6) BGT tespit edilirken, diabet tespit edilen hasta

olmadı. Bu oranlar literatürde gösterilen oranlardan daha düşük idi. Önceki diğer çalışmalardan daha düşük oranda BGT saptanması ve diabete rastlanmaması, glukoz intoleransına yol açan genetik predispozisyon veya etnik grup farklılığı gibi faktörleri düşündürmektedir. Kontrol grubunda BGT ve diabete rastlanmadı. Ayrıca PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grubu arasında insülin duyarlılığı açısından fark bulunmadı.

PKOS'da insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (14).

İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları (33) tarafından obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir. Ancak ne obezite ne de tek başına hiperandrojenizm PKOS'de görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır. PKOS'da insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini artırarak ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltarak serbest testosteron düzeyini arttırmaktadır(14).

Çalışmamızda PKOS'lu hirsut kadınlarda insülin duyarlılığı ile total ve serbest testosteron düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. AUC-insülin düzeyleri ile serbest testosteron düzeyleri arasında ise ileri derecede anlamlı pozitif ilişki saptadık. Bu durum hiperinsülineminin hiperandrojenik aktivite ile olan ilişkisine bağlı olarak da literatürdeki bilgileri destekler niteliktedir.

İnsülin hepatositlerden SHBG ve IGFBP-1' in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif olan androjenlerin ve östrojenin serbest kısmında artış meydana getirir (43). SHBG üretimi insülin ve beden kitle indeksinde (BKİ) artış ile azalır, böylece dolaşan biyolojik aktif androjen seviyesi artar. Bu da hiperinsülineminin, İnsülin direncinin ve obezitenin hirsutizm şiddeti ve gelişimi üzerindeki etkisini açıklar. Östrojen ise zıt etkiye sahiptir; SHBG üretimini artırır, sT düzeylerini azaltır (44). Çalışmamızda PKOS'lu kadınlarda SHBG ile vücut yağ oranı arasında anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.418$, $p < 0.05$) bulunurken, DHEAS ile anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.572$, $p < 0.01$) bulundu. SHBG ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. DHEAS ile BKİ ve kalça çevresi arasında anlamlı negatif ilişki

(sırasıyla $r = -0.584$, $p < 0.01$; $r = -0.425$, $p < 0.05$) bulundu. Bu durum yukarıda açıklandığı gibi insülinin hepatositlerden SHBG ve IGFBP-1' in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif olan androjenlerin ve östrojenin serbest kısmında artış meydana getirmesi ve ayrıca androjenlerin vücut yağ kitlesi ile ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

PKOS'lu kadınlarda serum LH seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (66,67). Bu değerler PKOS'lu kadınların %40-60'ında 95. persantilin üzerindedir (68,69). Serum LH konsantrasyonlarının artmış olması patognomik olmasına karşın, tanı için gerekli değildir. LH/FSH oranı kullanımı daha yararlı bir parametre olarak kullanılmaktadır (70). Ancak son alınan konsensus kararına göre LH ve FSH düzeyleri ve oranı tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (52). Normal kadınlardaki düzeyleri ile karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH konsantrasyonları ve düşük yada normalin alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur(71). insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatic SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını artırmak suretiyle hiperandrojenemi artırılabilir (40,41).Çalışmamızda da benzer şekilde nonobez PKOS grubunda LH, total ve serbest testosteron düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p < 0.001$), SHBG düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü($p < 0.05$).

Son on yıldır PKOS'lu kadınların yüksek LDL kolesterol ve artmış TG, düşük HDL kolesterol, hipertansiyon, İD ve koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri gibi koroner kalp hastalığı riskini artıran faktörleri taşıdıkları gösterildi (81-82,90). Wild ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlarda düzenli menstruel siklusu olan kadınlara göre HDL düzeyinin daha düşük, TG düzeyinin daha yüksek ve LDL/HDL oranının daha büyük olduğunu gösteren ilk araştırmacılarıdır (111). Çalışmamızda nonobez PKOS'lu kadınlarda kan lipit düzeylerinin normal sağlıklı kontrol grubu kadınlarla karşılaştırıldığında benzer olduğunu ve anlamlı bir fark olmadığını gördük. Benzer sonuçlar Moghetti ve arkadaşları ile Fleming ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (168). Literatürde yer alan ve PKOS'lu kadınlarda daha yüksek aterojenik kan lipit profili olduğunu gösteren bazı çalışmaların aksine, çalışmamızda PKOS'lu kadınlarda normal kan lipit profilinin gösterilmesi toplumumuzun beslenme alışkanlıklarıyla, etnik grup farklılıklarıyla ve erken dönem PKOS tanısı konulmuş hastalar olması ile ilişkili olabilir.

Bölgesel yağ birikimi metabolik bozukluğun derecesinin önemli bir belirleyicisidir. Visseral yağ depolanması dislipidemi ve hiperinsülinemi ile subkütan yağ toplanmasından çok

daha yakın ilişkilidir. PKOS'lulardaki android (santral) obezite artmış bel/kalça oranıyla birlikte. Visseral dokularda yağ birikimi kliniğe B/K oranının artması (>0.85) şeklinde yansır ve zayıf PKOS'luların da yaklaşık %70'i android yağ birikim paternine sahiptir(98-100,114-116). Çalışmamızda her iki grup bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümler yönünden karşılaştırıldı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bu durum erken dönemde PKOS tanısı konulan nonobez PKOS grubu ile benzer yaş, kilo ve BKİ yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmasına bağlı olabilir.

İD, obeziteden bağımsız olarak gelişebilir ancak genel olarak obez bireylerde İD daha belirgindir (114-116). Özellikle santral obezitenin uzun dönemde tip 2 diabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilgili olduğu iyi bilinmektedir. BKİ'nin 25-29.9 olması fazla kilo olarak tanımlanırken, obezite BKİ'nin 30 olması şeklinde tanımlanmıştır. Bununla birlikte BKİ vücut yağ dağılımını göstermek için yeterli bir parametre değildir. Bu amaçla, vücut bileşimini belirleyerek obezite tanısında yararlı olabilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. İnsan vücut kompozisyonunu belirleme çalışmaları 1940'lı yıllarda A.R. Behnke'nin araştırmaları ile başlamıştır (151). Çalışmacı Arşimet prensiplerine dayanarak havada ve su içinde bireyleri tartarak vücut yoğunluğunu hesaplamıştır. Vücut yoğunluğu daha sonra Siri denklemindeki yerine konarak insan vücudundaki yağ oranı bulunmaktadır (165). Daha sonraki yıllarda çeşitli vücut kompozisyonunu belirleme yöntemleri geliştirilmiştir. Böyle sofistike yöntemler ile vücut kompozisyonu gerçeğe çok daha yakın bir şekilde belirlenebilmektedir. Ancak bu yöntemlerin önemli bir kısmı (dansitometre, BT, MRG, DEXA gibi) pahalı bir ekipmana gereksinim göstermesi, pahalı sarf malzemesi kullanması ve pratik olmamaları nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılamamaktadır(10).

Son yıllarda geliştirilen biyoelektrik impedans analizi (BIA) yöntemi insan vücudunda zayıf bir elektriksel akımın geçirgenliğinin belirlenmesine dayanan bir yöntemdir. Elde edilen geçirgenlik bulguları ilgili formüllerde kullanılarak vücut yağ miktarı (fat mass), vücut yağ oranı (fat ratio), vücut yağsız kitle (fat-free mass), toplam vücut suyu miktarı (TBW) ve oranı belirlenebilmektedir (123,166). Yapılan çalışmalar BIA yöntemi ile elde edilen bulguların karmaşık yöntemler ile elde edilene benzer olduğunu desteklemektedir (153,166,167). Gittikçe geliştirilen modellerin impedans saptandıktan sonraki hesapları kendiliğinden yapması, daha

ucuz, daha küçük ve daha hafif aletler halinde pazarlanmaları, BIA yönteminin poliklinik ve alan çalışmalarında kullanılmasını yaygınlaştırmaktadır (123).

Çalışmamızda BIA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyon bileşenleri olan yağ kitlesi, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi ve total vücut suyu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bu durum aşağıda detaylı olarak bildirilmiş olan çalışmaların aksine bizdeki vakaların reproduktif erken dönemde tanı konmuş nonobez PKOS'lu olgular olması ve aynı yaş ve beden kitle indeksine sahip eşleştirilmiş reproduktif sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması nedeniyle böylelikle obezitenin parametreler üzerindeki etkisi minimize edilmiş olmasına bağlı olabilir. Önceki çalışmaların çoğu ise obez PKOS'lu bireyler üzerinde ve diğer vücut bileşimini belirleyen yöntemler(dansitometre, BT, MRG, DEXA gibi) kullanılarak yapılmıştır.

S.Kirchengast, kadın doğurganlığı ve vücut kompozisyonları arasındaki ilişkinin çok uzun zamanlardan beri çok iyi bilindiği, genç infertil kadınlarda vücut kompozisyon karakteristiklerinin ve evrimsel bir sezginin sonuçlarını yorumlayarak dökümanete ettiler. PKOS, anoreksiya nervoza ve primer amenorenin neden olduğu infertilitesi olan 18-29 yaş aralığındaki 43 genç Avusturyalı kadın ve yaş olarak eşleştirilmiş 19 sağlıklı kontrol bu çalışmaya dahil edildi. Vücut kompozisyon analizi ve kemik mineral dansiteleri DEXA kullanılarak değerlendirildi. Cinsiyete özgü yağ dağılım patternlerinin daha iyi tanımlanması amacıyla yağ dağılım indeksleri hesaplandı. Beklendiği gibi, her üç grup infertil genç kadınlar hemen hemen tüm vücut kompozisyon parametreleri yönünden yüksek derecede anlamlı farklılıklar gösterdi. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, PKOS'lu hastaların yüksek miktardaki vücut yağı ve android yağ patterni ile karakterize olduğu görülürken, anoreksia nervozalı hastaların anlamlı derecede azalmış yağ yüzdesiyle karakterize olduğu görüldü. Sağlıklı kontrollerle karşılatırıldığında, primer amonere her şeyden önce düşük kemik dansitesi ile ilişkiliydi. Anoreksia nevroza, PKOS ve primer amenorenin tamamen farklı etiyojileri ve hormonal karakteristikleri olmasına rağmen, vücut yağ miktarlarını bozulmuş over fonksiyonları ile ilişkili olduğunu gördüler. Öte yandan androjenlerden östrojenlere aromatisasyonla yağ dokusunda dönüşüm olmaktadır. (170).

Yine bir çalışmada S.Kirchengast ve arkadaşları tarafından, PKOS'u olan zayıf kadınların vücut kompozisyonları, yağ dağılımı ve kemik mineral dansiteleri (KMD) incelendi ve kilo

açısından eşleştirilmiş zayıf kontrollerle karşılaştırıldı. Beden kitle indeksi (BKI) $<25.00 \text{ kg/m}^2$ olan 10 PKOS' lu kadın, BKI $<25.00 \text{ kg/m}^2$ olan yaş, kilo ve BKI yönünden eşleştirilmiş 10 sağlıklı kadınla birlikte kontrol olarak bu çalışmaya dahil edildi. Vücut kompozisyonu ve kemik dansiteleri DEXA ile ölçülerek incelendi. Yaş, kilo ve BKI yönünden eşleştirilmiş olmalarına rağmen, kontrollere göre zayıf PKOS' lu kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek miktarlarda vücut yağı ve daha düşük miktarlarda yağsız vücut kitlesi olduğu görüldü. PKOS' lu kadınların çoğunluğunda intermediate yada android tip yağ dağılımı görüldü. Tüm zayıf kontrollerde jinoid yağ dağılımı görülürken, PCOS' lu zayıf kadınların sadece %30'u jinoid yağ dağılımı tanımına uyuyordu. Yeterli miktarda vücut yağı elbetteki düzenli ovulatuvar menstürel siklus için gereklidir. Yetişkinlerde bariz bir yağ dokusu kaybı sekonder amenore sebebi olabilir. Postmenopozal android yağ dağılım paterni özellikle fertil dönemdeki hastalıklardan ve/veya PKOS 'dan yakınan kadınlarda fazla kilolu ve obez olanlarla ilişkili bulunmuştur. PKOS sıklıkla obezite ve fazla kilolu olmakla ilişkili olduğundan android yağ dağılım paterni yalnızca kilolu olmakla ilişkili olabilir. Bu varsayım zayıf PKOS'lu kadınlarda zayıf kontrol grubu arasında fark olmaması ile desteklenmiştir.(Good ve arkadaşları, 1999). Her nasılsa çalışmaların çoğu kilolu veya obez PKOS'lu ve kontrol gruplarında yapılmıştır. Çalışmalarında sağlıklı normal kontrol grubundaki hastalarda jinoid tip yağ dağılımı görülürken, PKOS'lu hastalarda %70 oranında non jinoid tipte yağ dağılım paterni, PKOS'lu zayıf kadınların % 50'inde android tip vücut yağ dağılımı vardı. Good ve arkadaşları PKOS'lu ve kontrol grubu olan normal zayıf kadınlarda vücut yağ dağılım oranları ile B/K oranları arasında fark görülmediğini bildirmişlerdir. (99). Bizim çalışmamızda genel olarak hem kontrol grubu hemde nonobez PKOS'lu kadınlarda jinoid tip (sırasıyla 0.74 ± 0.69 , 0.75 ± 0.04) yağ paterni görünümü mevcuttu. Benzer şekilde vücut yağ dağılım oranları ile B/K oranları arasında iki grup arasında anlamlı fark görmedik. Çalışmamızda nonobez PKOS 'lu kadınlar ile normal sağlıklı kontrol grubu arasında vücut yağ oranı bakımından anlamlı fark bulmadık. Bu durum yukarıda bildirilmiş olan çalışmaların aksine erken dönemde PKOS tanısı almış hastaların çalışmaya alınmış olması ve ölçüm tekniğinin BIA yöntemi ile yapılmış olmasına bağlı olabilir. BIA yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranı ile hiperandrojenemi arasında güçlü anlamlı negatif ilişki bulduk. Bu durum yağ dokusunda androjenlerin östrojenlere aromatzasyonla dönüşmüş olması ile ilişkili olabilir.

Lord J ve arkadaşları anovuluar PKOS'lu 40 hastada visseral yağ kitlesi ile insülin direnci ve metabolik parametreler arasında ilişkiyi incelediler. Visseral ve subkutan yağ dokusu BT ile ölçüldü. İnsülin direnci ile visseral yağ dokusu arasında güçlü lineer bir korelasyon ($r = 0.68$, $P < 0.001$) olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı diğer korelasyonlar; açlık insülin ($r = 0.73$, $P < 0.001$), trigliserid ($r = 0.45$, $P = 0.003$), HDL ($r = -0.42$, $P = 0.007$), SHBG ($r = -0.39$, $P = 0.01$) ve LH ($r = -0.32$, $P = 0.02$) idi. Yağ dağılımı ve metabolik parametreler ile testosteron arasında korelasyon yoktu. İnsülin direnci ile visseral yağ kitlesi arasında sıkı bir korelasyon ($r = 0.68$, $P < 0.001$) yanında, bel çevresi ($r = 0.62$, $P < 0.001$) ve B/K oranı ($r = 0.36$, $P = 0.01$) ile de çok sıkı korelasyon saptanmış. Sonuç olarak visseral yağ kitlesi ile PKOS'lu kadınlarda metabolik disfonksiyonlar arasında çok anlamlı korelasyon tespit etmişler (171). Biz de çalışmamızda PKOS'lu hirsut kadınlarda total testosteron düzeyi artışı ile BIA yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.544$, $p < 0.01$) bulduk. Buna karşılık total testosteron düzeyi ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulamadık. PKOS'lu kadınlarda SHBG ile vücut yağ oranı arasında anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.418$, $p < 0.05$) bulunurken, DHEAS ile anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.572$, $p < 0.01$) bulundu. SHBG ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. DHEAS ile BKİ ve kalça çevresi arasında anlamlı negatif ilişki (sırasıyla $r = -0.584$, $p < 0.01$; $r = -0.425$, $p < 0.05$) bulundu. SHBG ile AUC-insülin değerleri arasında anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.540$, $p < 0.01$) bulundu.

Çalışmamızda PKOS'lu hirsut kadınlarda serbest testosteron artışı ile AUC-insülin değerleri arasında anlamlı güçlü pozitif ilişki ($r = 0.606$, $p < 0.01$) bulundu. Serbest testosteron ile vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.525$, $p < 0.05$) bulundu. Ancak serbest testosteron ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda nonobez PKOS'lu kadınlarda ne BKİ, ne vücut yağ oranı, nede vücut yağ dağılım paterni (bel, kalça ve BKO) ile insülin direnci ve metabolik parametreler arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

PKOS'da artmış uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler komplikasyon oranından hiperinsülinemi ve İD sorumlu tutulmaktadır. İnsüline karşı doku direnci kas ve yağ dokusunda meydana gelir ve yağ dokusunda insülin aksiyonunun defektif olması serbest yağ asitlerinin salınmasına ve bu da hepatik lipogenez ve glukoneogenezin artmasına yol açar. Kaslarda İD

oluşması diğer dokularda insüline normal veya fazla cevap verilmesine yol açabilir, örneğin hepatik lipit üretimi artar, hiperlipidemi gelişir, renal su-tuz retansiyonu artar, hipertansiyon gelişebilir(80,89). Çalışmamızda PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığı ile BIA yöntemi ile ölçülen total vücut suyu arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.514$, $p < 0.05$) bulunurken, yine BIA yöntemi ile ölçülen bazal metabolik hız arasında ise anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.539$, $p < 0.01$) bulundu. Bu durum insülin direncinin etkisi ile renal su -tuz tutulumuna bağlı olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Ancak bu durum hipertansiyon oluşturacak düzeyde değildi.

Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir(14). Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda BIA yöntemi ile ölçülen bazal metabolik hız ile bel çevresi ve kalça çevresi arasında güçlü pozitif ilişki bulunurken, insülin duyarlılığı arasında ise anlamlı güçlü negatif ilişki(sırasıyla $r = 0.646$, $p < 0.01$; $r = 0.537$, $p < 0.01$) bulundu. Bu durum BMR' nin artışında bölgesel yağ dağılımının özellikle android tip yağ dağılım paterninin (dolayısıyla insülin direncinin) çok güçlü rolü olabileceği gibi vücut yağ oranı ile de ilgisi olduğunu düşündürmektedir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrin Polikliniğine, adet görmeme (oligoamenore), kilo artışı, kıllanma artışı ve infertilite şikayetleriyle başvuran, 2003 Rotterdam Concensus Conference on PCO (ESHRE ASRM) kriterlerine göre PKOS tanısına uyan 23 hasta ve bu hastalarla benzer yaş grubunda ve benzer kiloda olan 20 sağlıklı kadın kontrol seçilerek biyoelektrik impedans analiz (BIA) yöntemi ile elde edilen vücut kompozisyon parametreleri ile antropometrik, hormonal, biyokimyasal ve metabolik parametreler arasındaki ilişki incelendi. PKOS'lu hasta grubunun BKİ ≤ 27 kg/m², kontrol grubunun ise BKİ ≤ 27 kg/m² idi. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. PKOS hasta grubunun ortalama yaş 22.0 ± 3.43 ve kontrol grubunun ortalama yaşı 24.0 ± 4.02 idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

2. Hasta grubunun BKİ değeri 22.3 ± 2.28 kg/m², kontrol grubunda 21.7 ± 1.93 kg/m² idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

3. PKOS grubunda LH 12.79 ± 6.32 mIU/ml ve serbest testosteron 12.22 ± 5.56 pg/ml, kontrol grubunda LH 6.23 ± 3.12 mIU/ml ve serbest testosteron 6.87 ± 4.46 pg/ml olup, PKOS grubunda LH ve serbest testosteron değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$).

4. Total testosteron PKOS grubunda 70.90 ± 26.09 ng/dl, kontrol grubunda 46.8 ± 17.5 ng/dl olup, PKOS grubunda total testosteron değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p = 0.001$).

5. PKOS grubunda SHBG 40.37 ± 21.07 nmol/L, kontrol grubunda 75.36 ± 60.60 nmol/L olup, PKOS grubunda SHBG değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.05$).

6. Her iki çalışma grubunda bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümler ile BIA yöntemi ile ölçülen vücut kompozisyon bileşenleri olan yağ

kitlesi, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi ve total vücut suyu değerleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

7. Gruplar arasında trigliserid, kolesterol, LDL ve HDL gibi lipid profil değerleri benzer olup, iki grup lipid profili yönünden, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

8. Bazal metabolik hız, Matsuda ve Defronzo formülüne göre hesaplanan AUC-glukoz, AUC-insülin, ve insülin sensitivite indeksi (ISI) değerleri gibi metabolik parametreler karşılaştırıldı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

9. PKOS'lu hirsut kadınlarda insülin duyarlılığı ile total ve serbest testosteron düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki (sırasıyla $r = -0.448$, $p < 0.05$; $r = -0.538$, $p < 0.01$), AUC-insülin düzeyleri ile serbest testosteron düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.606$, $p < 0.01$) bulundu. AUC-glikoz ile Ferriman - Galwey skoru ve androjen değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

10. PKOS'lu hirsut kadınlarda total testosteron düzeyi artışı ile vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.544$, $p < 0.01$) bulunurken, yağsız vücut kitlesi ile ise anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.544$, $p < 0.01$) bulundu. Buna karşılık total testosteron düzeyi ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

11. PKOS'lu kadınlarda SHBG ile vücut yağ oranı arasında anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.418$, $p < 0.05$) bulunurken, DHEAS ile anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.572$, $p < 0.01$) bulundu. Yağsız vücut kitlesi ile DHEAS arasında ise benzer şekilde anlamlı güçlü pozitif ilişki ($r = 0.572$, $p < 0.01$) bulundu. SHBG ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. DHEAS ile BKİ ve kalça çevresi arasında anlamlı negatif ilişki (sırasıyla $r = -0.584$, $p < 0.01$; $r = -0.425$, $p < 0.05$) bulundu.

12. SHBG ile AUC-insülin değerleri arasında anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.540$, $p < 0.01$) bulundu.

13. PKOS'lu hirsut kadınlarda serbest testosteron artışı ile AUC-insülin değerleri arasında anlamlı güçlü pozitif ilişki ($r = 0.606$, $p < 0.01$) bulundu. Serbest testosteron ile vücut yağ oranı arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.525$, $p < 0.05$) bulunurken, yağsız vücut kitlesi arasında ise anlamlı pozitif ilişki ($r = 0.525$, $p < 0.05$) bulundu. Ancak Serbest testosteron ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve B/K oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

14. PKOS'lu kadınlarda BKI ile vücut yağ oranı , total vücut suyu ve bazal metabolik hız arasında anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla $r = 0.609$, $p < 0.05$; $r = 0.414$, $p < 0.05$; $r = 0.455$, $p < 0.05$) bulunurken, yağsız vücut kitlesi ile ise, anlamlı negatif ilişki($r = -0.609$, $p < 0.05$) bulundu.

15. PKOS'lu hirsut kadınlarda vücut yağ oranı ile total testosteron arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.503$, $p < 0.05$) bulunurken, serbest testosteron ve DHEAS düzeyleri ile ise daha güçlü negatif ilişki (sırasıyla $r = -0.544$, $p < 0.01$, $r = -0.572$, $p < 0.01$) bulundu

16. BIA yöntemi ile ölçülen bazal metabolik hız ile bel çevresi ve kalça çevresi arasında güçlü pozitif ilişki (sırasıyla $r = 0.646$, $p < 0.01$; $r = 0.537$, $p < 0.01$) bulunurken, insülin duyarlılığı arasında ise anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.539$, $p < 0.01$) bulundu.

17. İnsülin duyarlılığı ile total vücut suyu arasında anlamlı negatif ilişki ($r = -0.514$, $p < 0.05$) bulunurken, BIA yöntemi ile ölçülen bazal metabolik hız arasında ise anlamlı güçlü negatif ilişki ($r = -0.539$, $p < 0.01$) bulundu.

18. Lipid profil değerleri ile Antropometrik ve vücut kompozisyon karakteristikleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Hiperandrojenik kronik anovülasyonla karakterize PKOS, kompleks bir metabolik ve endokrin bozukluktur. Klinikte genellikle hirsutizm gibi kozmetik problemler ve menstrüel disfonksiyon ya da infertilite nedeniyle değerlendirilen PKOS, görülme sıklığı ve taşıdığı uzun dönem sağlık riskleri nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak ta ele alınabilir. Sendromun etyolojisi henüz tam olarak bilinmemekte ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir.

Bu hipotezimizde BIA yöntemi ile ölçülen vücut yağ oranı ile diğer vücut kompozisyonları ve metabolik parametreler arasında anlamlı korelasyonlar bulduk. PKOS'un uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle vücut kompozisyon karekteristikleri ile hormonal ve metabolik parametreler arasında ilişkinin saptanabilmesi için, gittikçe geliştirilen modellerin impedans saptandıktan sonraki hesapları kendiliğinden yapması, daha ucuz, daha küçük ve daha hafif aletler halinde pazarlanmaları BIA yönteminin takip ve tedaviye yön verebilme bakımından PKOS'lu hastalara uygulanabilmesini mümkün kılmaktadır.

Sonuç olarak, PKOS'de uzun dönem sağlık risklerinin önlenmesine yönelik stratejilerin belirlenebilmesi yönünden yaşam tarzı değişiklikleri özellikle diyet ,egzersiz ve kilo kaybı ile vücut yağ oranı ve insülin direncinin azaltılması, farmakolojik tedaviye göre daha iyi bir

yaklaşım olarak görülebilir. Öte yandan takip ve tedaviye yön verme bakımından BIA yöntemi ile elde edilen ölçümler ile vücut kompozisyon karakteristiklerinin metabolik ve hormonal parametreler ile olan ilişkisinin daha iyi anlaşılıp belirlenebilmesi için, patofizyolojiyi ve etyolojiyi aydınlatan geniş ölçekli ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. KAYNAKLAR

1. Duanif A. insulin resistance and polycystic ovary sendrome: mechanism and implications for patogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalance of the polycystic ovary sendrome in unselected blac and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J. Clin Endocrinol Metab* 1998;83:30078-82.
3. McKittrick M Diet and polycystic ovary sendrome. *Nutr Today* 2002;37:63-9.
4. Solomon CG, The epidemiology of polycystic ovary sendrome. Prevalance and associated disease risks. *Endocrinol metab Clin North Am* 1999;28:247-63.
5. Conway GS, Agrawal G, Betteridge DJ, Jacobs HS, Risk factors for coronary artery disease in lean and obese woman with the polycystic ovary sendrome. *Clin Endocrinol (oxf)* 1992;37:119-25.
6. Guzick DS, Cardiovasculer risks in woman polycystic ovarian seyndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1996;14:45-9.
7. Rajkhowa M, Bicknell J, Jones M, Clayton RN, İnsulin sensitivity in woman with polycystic ovary sendrome: relationship to hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1994;61:605-12.
8. Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary sendrome. *Fertil Steril* 1995;63:329-35.
9. Azziz, R., Ehrmann, D., Legro, R.S., Whitcomb, R.W., Hanley, R., Fereshetian, A.G., O'Keefe, M., Ghazzi, M.N. & PCOS/Troglitazone Study Group. (2001) Troglitazone improves ovulation and hirsutismin the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*, 86,1626-1632.
10. Sencer E. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 1.Baskı, Nobel Tıpkitabevleri, İstanbul, 2001.
11. Björntorp P. *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.

12. Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencigbioelectrical impedance analysis measurements. Am J Clin Nutr 1996;64:423-427.
13. Guo SS, Chumlea WC, Cookram DB. Use of statical methods to estimate bodycomposition. Am J Clin Nutr 1996;64:428-435.
14. Pişkinpaşa S, Yıldız BO: Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36:168-174.
15. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. Ankara 2001.
16. B.Frank S: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 853-61.
17. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181.
18. Nestler, J.E. Polycystic Ovary Syndrome: a dispordered fort he generalist. Fertility and Sterility.1998;70:811-812.
19. Mcarthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system J Clin Endocrinol Metab. 1958 Nov;18(11):1202-15.
20. Yen, S.S.C. The polycystic Ovary Syndrome. Clinical Endocrinology 1980;12:177-207.
21. Ahles BL: Toward a new approach: primary and preventive care of the women with polycystic ovarian syndrome. Prim Care Update Ob/Gyns 7: 275-278, 2000.
22. Chang RJ: A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 191(3):713-717, 2004.
23. Slowey MJ: Polycystic ovary syndrome: new persipective on an old problem.South Med J. 94:190-196, 2001.
24. Adams J, Polson DW, Franks S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed). 9; 293(6543): 355- 359, 1986.
25. Knobil E. On the control of gonadotrophin secretion in the rhesus monkey. Recent Prog Horm Res 1974;30:1-46.

26. Sevinç FC, Bayram M, Soyer C. Polikistik over sendromu gelişiminde rolü olan etyopatogenetik faktörler. *Türk Fertil Der* 2005;13:229-37.
27. Çiçek N. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi. Ankara, 2006.
28. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
29. Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
30. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *American J of Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60.
31. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity?. *Metabolism* 2004;53:358-71.
32. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarache and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10619-623.
33. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-16.
34. Acien P, Queredo F, Matallin P, et al. Insulin, androgens and obesity in women without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
35. Silfen EM, Denburg RM, Manibo MA, Lobo AR, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparison between obese and nonobese adolescent. *The Journal of Clin Endocrinol And Metabolism* 2003;88:4682-88.
36. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
37. Rosenfield RI, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-91.
38. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33-39.

39. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
40. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:1-3.
41. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31.
42. Castello MF, Eden JA. A systemic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13.
43. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341-59.
44. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174-82.
45. Şahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to buserelin testing in te polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-55.
46. Joop S, Leven E, Imani B, Marinus JC Eijkemans, Bart CJM Frauser. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755-67.
47. Anthill L, Ying-Qing D, Ruutiainen K, et al. Clinical features and circulating gonadotrophin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-61.
48. Taylor Ann E. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877- 903.
49. Kovacs GT. Polycystic ovarian disease: an overview. *Reviews in Gynaecological Practice* 2004;4:97-104.
50. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol & Metab Clin North America*, 1990. 27;4:877-902.
51. Dunaif A, Givens Jr, Haseltine FP, Marriam GR: Polycystic Ovary Syndrome. *Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston, Blackwell, 1992.

52. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
53. Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
54. Tıraş B. Polikistik over sendromunda tanı ve yönetim. *Türk Jinekoloji Derneği; Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi* 1998;2:ss 55-60.
55. Özkılıç T, Arıkan İ, Abalı R, Arıkan D, Bozkurt S. Polikistik over sendromu hastalarının tedavisinde metforminin klinik ve biyokimyasal etkileri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2006; 20(1): 11-9.
56. Balen A. Polycystic ovary syndrome - A systemic disorder? *Best Practice And Research Clin Obstet-Gynaecol* 2004;17:263-74
57. Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:245-54.
58. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*(7th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005.
59. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* [serial online] 2003;1:109. Available from: URL: <http://www.rbej.com/content/1/1/109>
60. Kişnişçi H. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kitabevi, Ankara 1996.
61. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
62. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-407.
63. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4:211-20.
64. Phipps WR. Polycystic ovary syndrome an ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28: 165- 82.

65. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:773-88.
66. Fauser BCJM, Pache TD, Lamberts WJ, Hop WCJ, de Jong FH & Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive luteinising hormone and 49 follicle stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovary disease. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;73:811-817.
67. Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D & Hall J. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:2248-2256.
68. Balen AH., Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C & Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction* 1995;10:2705-2712.
69. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ & Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2002;57:755-767.
70. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J. Et al. The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2004;19:41-47.
71. Rebar RW, Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease. *Seminars Reprod Endocrinol.* 1984;2:223.
72. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.
73. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:202-6.
74. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
75. Zeev S and Ariel Weissman Kempers RD (Editor). *Fertility and Reproductive Medicine* 1998:263-292.

76. Clinical Endocrinology and Infertility. In: Speroff L, Glass R.H, Kase N.G, eds. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:487-522 and 1013-1132.
77. M Amin. Up-date management of nonresponder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Kobe J Med Sci* 2003;49(3-4):59-7.
78. Kirshner MA, Bardin CV. Androgen production and metabolism in normal and virilized woman. *Metabolism* 1972;21:667-688.
79. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1495-07.
80. Suzanna R. Steinbaum. The metabolic syndrome: An emerging health epidemic in women. *Progress in Cardiovascular Disease* 2004;46:321-36.
81. Kendall M.D, Harmel P.A. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002;8:635-53.
82. Julie L. Sharples. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clin Diabetes* 2003;21:154-60.
83. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;76: 511-516.
84. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: An analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990;32:213-20.
85. Ann E. Taylor. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998:179:94-100.
86. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-12.
87. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, et al. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2001;74:547-52.
88. Paradisi G, Steinberg H.O, Hempling A, Cronin J, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-15.

89. Kendall M.D, Harmel P.A. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care.* 2002;8:635-53. *Hypertension.* *Am J Hypertension* 2004;17:228-32.
90. Husueh V.A, Lyon C.J, Quinones M.J. Insulin resistance and endothelium *Am J Med* 2004;117:109-17.
91. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995;96:786-92.
92. Ingvar EK, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-92.
93. Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, et al. Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertension* 2004;17:228-32.
94. Hernandez-Pampaloni M, Quinones M, Chon Y, et al. Endothelial dysfunction is associated with subclinical atherosclerosis in insulin resistant patients. *J Nucl Med.* 2002;80:140-51.
95. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-25.
96. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:135-45.
97. Vague j. The Degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *AJ Clin Nutr* 1956;4:20-34.
98. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin investigation* 1996;97:2859-65.
99. Kirchengast LJ, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-60.
100. Yildirim B and Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1358-64.

101. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity?. *Metabolism* 2004;53:358-71.
102. Adam Balen. Polycystic ovary syndrome- A systemic disorder? *Best Practice And Research Clin Obstet Gynecol* 2004;17:263-74.
103. Silfen E.M, Denburg R.M, Manibo M.A, Lobo A.R, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between obese and nonobese adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-88.
104. Cussons JA, Stuckey GA Bronwyn, Watts FG. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives [review]. *Athersclerosis: in press, corrected proof. available online 28 November 2005*
105. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, et al. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2001;74:547-52.
106. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M, Srzednicki M, et al. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991;14:569-75.
107. Nestler JE. Polycystic ovarian syndrome: metabolic and cardiovascular complications. In: Kreisberg RA, program director. *Clinical Endocrinology Update 2003 Syllabus*. Chevy Chase, MD: The Endocrine Society Press, 2003;299-303.
108. Fontbonne A, Charles MA, Thibult N, Richard JL, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary hearth disease mortality in a healty population: the Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia* 1980;19:205-10.
109. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS, et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-25.
110. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56:27-39.
111. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-51.

112. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:455-62.
113. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71:599-603.
114. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-59.
115. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
116. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: An analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990;32:213-20.
117. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-46.
118. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-69.
119. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;76: 511-516.
120. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
121. Mendez J, Lukaski HC. Variability of body density in ambulatory subjects measured on different days. *Am J Clin Nutr* 1981;34:78-81.
122. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:871-885.
123. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556.

124. Nestel P, Galdrick B. Obesity, changes in lipid metabolism and the role of insulin. *Clin Endocrinol Metab* 1976;5:313-336.
125. Wellens R, Chumlea WC, Guo S, et al. Body composition in white adults by dual x ray absorptiometry, densitometry and total body water. *Am J Clin Nutr* 1994;59:547-555.
126. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, et al. Chemical determination of human body density in vivo. Relevance to hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1282-1289.
127. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. *Int J Obes* 1991;15:847-852.
128. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med* 1993;17:209-214
129. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity* 1993;17:187-196. 53.
130. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr* 1990;51:953-957.
131. Fox K, Peters D, Armstrong N, et al. Abdominal fat deposition in 11 year old children. *Int J Obes* 1993;17:11-16.
132. Gray DS, Fujika K, Coletti PM, et al. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;54:623-627.
133. Van der Kooy, Leenen R, Seidell JC, et al. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr* 1993;57:327-333.
134. Doooms GC, Hricak H, Margulis AR, et al. MR imaging of fat. *Radiology* 1986;158:51-54.
135. Despre's JP, Prudhomme D, Pouliot MC, et al. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:471-477.
136. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:193-224.

137. Houtkopper LB, Lohman TG, Going SB, et al. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. NIH Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr* 1996;64:436-448.
138. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical Impedance and body composition: Present status and future directions. *Nutr Rev* 1994;52:123-131.
139. Nunez C, Gallogher D, Visser M, et al. Biopedance analysis: Evaluation of leg to leg system based on pressure contact food-pad electrodes. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:524-531.
140. Tan YX, Nunez C, Sun YG. New electrode system for rapid whole body and segmental bioimpedance assessment. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1269-1273.
141. Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS, et al. The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. *Int J Obes* 1993;17:317-322.
142. Heyden S, Hames CG, Bartel A. Weight and weight history in relation to cerebrovascular and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1971;128:956-960.54.
143. Schlemmer A, Hassager C, Haarbo J, et al. Direct measurement of abdominal fat by dual photon absorptiometry. *Int J Obes* 1990;14:603-611.
144. Gotfredsen A, Jensen J, Borg J, et al. Measurement of lean body mass and total body fat using dual photon absorptiometry. *Metabolism* 1986;35:88-93.
145. Svedsen OL, Hassager C, Bergmann I, et al. Measurement of abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry. Comparison with computerized tomography. *Int J Obes* 1993;17:45-51.
146. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model. A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 1991;54:970-975.
147. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.
148. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970;28:221-222.
149. Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-660.
150. Black D, James WPI, Besser GM. *Obesity* J R Coll Physicians London. 1983;17:5-65.

151. Seidell JC, Deurenberg P, Hautvast JGAJ. Obesity and fat distribution in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987;50:57-91.
152. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World Health Organisation, 1998 WHO/NUT/NCD/98:1.
153. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, et al. Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.
154. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-153.
155. Waaler HT. Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984;679 (Suppl):1-56.
156. Tagliaferi M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research* 2001;9:196-201.
157. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
158. Lapidus L, Bengtson C, Larsson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984;289:1261-1263.
159. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:83-109.
160. Abate N, Garg A, Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88-98.
161. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 2000 Aug;23(8):1097-102.
162. Matsuda M, DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp, *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-1470.
163. Amerikan Diabet Cemiyeti : *Diabetes Care* 2005; 28 (suppl.1): 537-42.

164. Yen and Jaffe's. Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004;19:623.
165. Davidson S, Passmore R, Brock JF. Human Nutrition and Dietics, Churchill Livingstone, Edinburg, 1972:3.
166. Lukaski HC, Johnson PE, Lykken GJ, et al. Assesment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin utr 1985;41:810-817.
167. Baumgartner RN, Chumlea C, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr 1988;48:16-23.
168. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome J Clin Endocrinol Metab 1997;82:524-30.
169. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen MR, Ruokonen A, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion and metabolic and hormonal parameters in healty women and women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2000;15:1266-74.
170. Sylvia Kirchengast. Evolutionary and medical aspects of body composition characteristics in subfertile and infertile woman. ACTA MEDICA LITUANICA.2005; 12:22-27.
171. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. BJOG. 2007 Feb;114(2):235; author reply 236.

EK-1

POLİKİSTİK OVER SENDROMU DEĞERLENDİRME VERİ FORMU

Dosya No :

Tarih : .../.../2007

Adı Soyadı :

Yaşı :

Medeni Hali: Evli () Bekar ()

İli :

Telefon No :

Kilo :kg

Boy :cm

Bel Çevresi :cm

Kalça çevresi :cm

BKİ :

Thinness

grade 1 : BMI 17.00-18.49 (mild thinnes)

grade 2 : BMI 16.00-16.99(overweight)

grade 3 : BMI < 16.00

Normal range

BMI 18.50-24.99

Owerweight

grade 1: BMI 25.00-29.99(overwight)

grade 2 : BMI 30.00-39.99(obes 1)

grade 3 : BMI>40 (obes 2)

Şikayet:

Hikayesi:

özgeçmiş :

HT:

DM :

KVS:

İLAÇ:

soygeçmiş :

Menstürel siklus :

Hirsutizm: Var () Yok ()

Ferriman-Galwey Score:

İnfertilite : Var () Yok ()

USG: PKO Görünümü Var () Yok ()

HORMONLAR

TSH:

TT3:

TT4:

FT3 :

FT4 :

E2 :

FSH :

LH :

PRL :

Total testosteron :

Free testosteron :

Albumin :

DHAE-S :

SHBG :

Kortizol :

BIYOKİMYA

Glikoz :

üre :

kreatinin :

AST :

ALT :

Trigliserid :

kolesterol :

HDL-KOL :

LDL-KOL :

Na :

K :

75 gr OGTT

Glikoz -0.SAAT:

İnsülin-0.SAAT

C-P.....

Glikoz -1.SAAT:

İnsülin-1.SAAT

C-P.....

Glikoz -2.SAAT:

İnsülin-2.SAAT

C-P.....

BİA:

EK-2

***** BIOIMPEDANCE ANALYSIS V5.1 *****

Date :/....../2007 **Time:**.....

Patient :.....

Sex :..... **Height :**.....cm
Age :..... **Weight :**.....kg

MEASUREMENT RESULTS

Phase Angle :
Body Capacitance:

Resistance : **ohms**
Reactance : **ohms**

Mass Distribution **kg** **percent**

Body Cell Mass:
Extracellular Mass:

Lean Body Mass:
Fat Mass :

Total Weight :
.....

ECM/BCM :
Body Mass Index :
Basal Metabolic Rate :cals

Water Compartments: **Liters** **Percent**

Intracellular Water :
Extracellular Water :

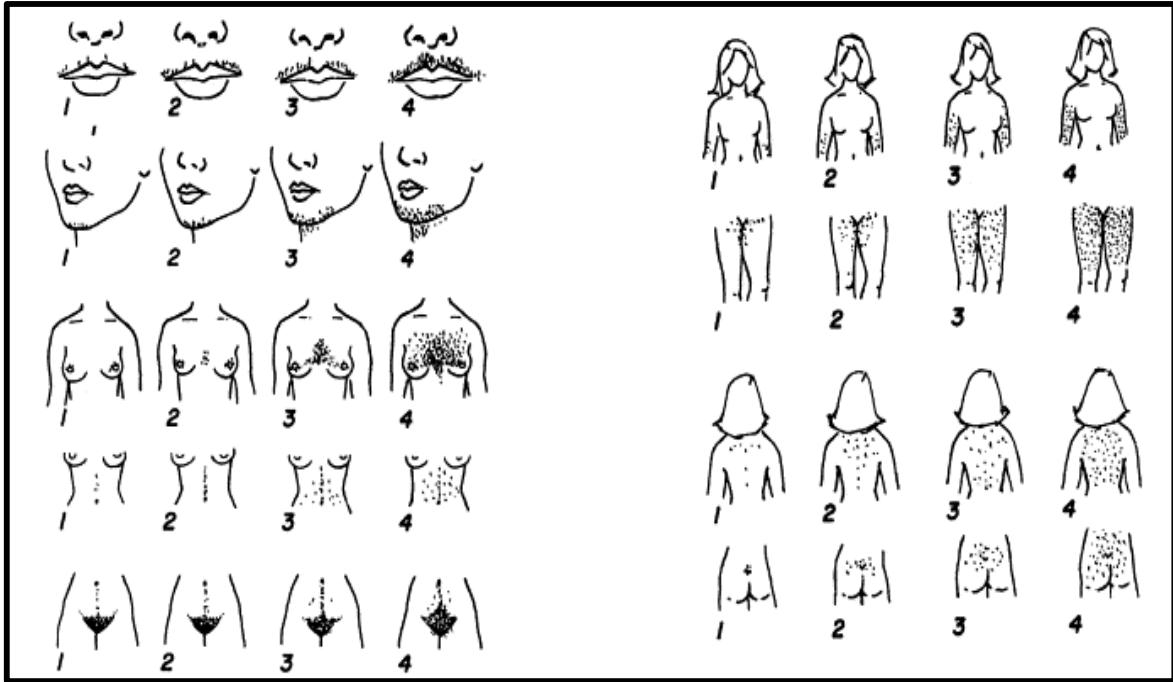
Total Body Water :
.....

TBW/Lean Body Mass:
TBW/Total Weight :

EK-3

Kadınlarda Hirsutizmin Şiddetinin Derecelendirilmesi

(Ferriman Galwey Skoru)



Farklı bölgelerde hirsutizmin skorlanması; 0: Terminal kıl yok, 1:Minimal terminal kıl, 4:Yaygın terminal kıl

8 ve üzeri skorlarda hasta **hirsutizmi** kabul edilir. (Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140:815–30)