

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ERGENLERDE KAS
KUVVETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Ayşe Gül GÜVEN

Adolesan Sağlığı Doktora Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA

2024

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ERGENLERDE KAS
KUVVETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Ayşe Gül GÜVEN

Adolesan Sağlığı Doktora Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan DERMAN

ANKARA
2024

ONAY SAYFASI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ERGENLERDE KAS KUVVETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğrencinin Adı-Soyadı: AYŞE GÜL GÜVEN

Danışman: Prof. Dr. Orhan DERMAN

Bu tez çalışması 17/01/2024 tarihinde jürimiz tarafından "Adölesan Sağlığı" Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Zehra AYCAN
(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye: Prof. Dr. Bülent ÜLKAR
(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye: Prof. Dr. Murat KARA
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye: Prof. Dr. Sinem AKGÜL
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye: Doç. Dr. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)

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

05 Şubat 2024

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

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

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

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

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾

o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

/...../.....

Uz. Dr. Ayşe Gül GÜVEN

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

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılmamış durumda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

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

ETİK BEYAN

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

Uz. Dr. Ayşe Gül GÜVEN

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ergen Sağlığı doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgisini ve bilgisini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren tez danışmanım, sayın hocam Prof.Dr. Orhan Derman'a en içten dileklerimle teşekkür ederim. Doktora eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yol gösteren Ergen Sağlığı Bilim Dalı öğretim üyeleri hocalarım Prof. Dr. Nuray Kanbur, Prof. Dr. Sinem Akgül ve Doç. Dr. Melis Pehlivan Türk'e teşekkür ederim.

Tez çalışmama verdiği katkı ve destek için Fizik Tedavi Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi çok değerli hocam Prof. Dr. Murat Kara'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Kas kuvveti ölçümlerinde ve verilerin elde edilmesinde emeği geçen fizyoterapi uzmanı Dr. Fzt. Sinem Güneri'ye çok teşekkür ederim.

Tez çalışması sırasında emeği geçen Hacettepe Üniversitesi Ergen Sağlığı Bilim Dalının değerli hemşireleri, sekreterleri, personellerine teşekkür ederim.

Her zaman ilgi ve sevgileriyle yanımda olan, emekleri asla ödenmeyecek olan aileme, varlığı ile beni hep gururlandıran oğlum Mustafa'ya, bu süreçte desteğini bir an olsun esirgemeyen çok sevgili eşim İbrahim Güven'e teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Dr. Ayşe Gül Güven

ÖZET

Güven A, Polikistik Over Sendromlu Ergenlerde Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adölesan Sağlığı Doktora Programı Tezi, Ankara, 2024. Polikistik over sendromu (PKOS), temellerinin ergenlik döneminde atıldığı, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen, androjen yüksekliği ve kronik anovulasyonla seyreden endokrinolojik, kompleks bir hastalıktır. PKOS'un kas kuvveti üzerine etkisini erişkinde gösteren çalışmalar olmasına rağmen, kas kuvveti ve kütle etkilkenimini ergenlik döneminde araştıran çalışma mevcut değildir. Bu çalışmadaki birincil hipotez, PKOS'ta artmış testosteron düzeyine bağılı olarak kuadriseps kas kuvvet ve kalınlık ölçümlerinin sağlıklı gruba göre artış olabileceğı, ikinci hipotez ise hasta grubunda testosteron maruziyetine bağılı olarak artmış olabileceğı düşünölen kas kuvvet parametrelerinin, oral kontraseptif tedavi sonucu azalan testosterona bağılı azalmış olabileceğidir. Bu çalışmada, ergenlik döneminde PKOS'ta kuadriseps kas kuvvet ve kalınlığının oral kontraseptif tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması, antropometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile kas kuvvet ve kütle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, ergenlik dönemine özgü PKOS tanı kriterlerini karşılayan 20 hasta ile yaş ve vücut kütle indeksi (VKİ) ile eşleştirilmiş ve benzer puberte evresinde 20 sağlıklı ergen dahil edilmiştir. Katılımcıların kuadriseps kas kuvveti, alt ekstremitte analizi için altın standart olarak kabul edilen izokinetik dinamometre ile, kuadriseps kas kalınlığı ölçümü ise, PKOS'ta literatürde kütle ölçümü için ilk kez kullanılan ultrasonografi ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, üst ekstremitte el kavrama kuvveti pratik ve yoğun olarak kullanılan el dinamometresi ile ölçölmüştür. PKOS hasta grubunda yaş ortalaması $15,7\pm0,6$, kontrol grubunda $15,8\pm1,3$ yıl ($p=0,684$), vücut kütle indeksi ortanca değeri ise sırasıyla 22,9 (17,9-39,7) ve 22,2 (17,6-39,2)'dir ($p=0,808$). PKOS hasta grubu ve kontrol grubu arasında başlangıç fiziksel aktivite skoru ($p=0,461$), kuadriseps kas kalınlığı ($p=0,525$) ve izokinetik kuadriseps 60° ekstansiyon ($p=0,889$), 180° ekstansiyon ($p=0,402$) ve el dinamometre kuvvet analiz sonuçları ($p=0,746$) benzer saptanmıştır. PKOS hasta grubunda 6. ayda boy ($p=0,010$), kilo ($p=0,035$) ve VKİ ($p=0,030$)'nin, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) ($p=0,001$), total kolesterol ($p<0,001$), trigliserid ($p=0,003$) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) ($p=0,030$) değeriinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı, luteinize edici hormon(LH) ($p<0,001$), foliköl stimöle edici hormon (FSH) ($p=0,017$) ve total testosteron ($p=0,001$) değeriinin azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası 6.ayda, kuadriseps kalınlığı ölçömlerinde ve üst ekstremitte kuvvet ölçöümünde tedavi öncesi ile istatistiksel anlamlı fark gözlenmemekle birlikte ($p>0,05$), izokinetik alt ekstremitte 60° ekstansiyon ($p=0,008$), 60° fleksiyon ($p=0,018$) ve 180° ekstansiyon ($p=0,001$) tepe tork (PT) ölçömlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Hasta grubunda VKİ ölçöümü ile kuadriseps kalınlığı ($r=0,672$, $p=0,001$), 60° ekstansiyon PT ($r=0,535$, $p=0,015$), 60° fleksiyon PT ($r=0,707$, $p<0,001$), 180° fleksiyon PT ($r=0,560$, $p=0,010$), serum insulin düzeyi ile 60° ekstansiyon PT ($r=0,498$, $p=0,025$), 60° fleksiyon PT ($r=0,457$, $p=0,043$) ve 180° fleksiyon PT ($r=0,565$, $p=0,009$), HOMA-IR değeri ile 60° ekstansiyon PT ($r=0,615$, $p=0,004$), 180° ekstansiyon PT ($r=0,489$, $p=0,029$) ve maksimum el kavrama kuvveti ($r=0,557$, $p=0,011$) ölçöümü arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlenmiştir. Açlık kan şekeri ve testosteron ölçüm değeri ile kuadriseps kas kalınlığı, el kavrama kuvveti ve diğeri kuvvet parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). PKOS-kas ilişkisini inceleyen literatürdeki çalışmaların artırılması, hastalığın bütöncöl yönetiminde gerekli, uygun egzersiz programlarının geliştirilmesi açısından çok önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, kas, kuvvet, kuadriseps, ultrasonografi, adölesan

ABSTRACT

Güven A, Evaluation of Muscle Strength in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Adolescent Health PhD Program Thesis, Ankara, 2024. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrinological disease, the foundations of which are laid in adolescence, is most common in women of reproductive age and progresses with androgen elevation and chronic anovulation. Although there are studies on evaluating the muscle strength level of PCOS in adults, there are no studies investigating muscle strength and mass in adolescence. In this study, the primary hypothesis is that quadriceps muscle strength and thickness measurements may increase in the PCOS group compared to the healthy group due to increased testosterone levels, and the second hypothesis is that muscle strength parameters, which are thought to increase due to testosterone exposure in the patient group, may decrease due to decreased testosterone as a result of oral contraceptive treatment. The aim of the study was to compare muscle strength and thickness in PCOS during adolescence before and after oral contraceptive treatment and to investigate the relationships between anthropometric, biochemical and hormonal parameters and muscle strength and mass. The study included 20 adolescents with PCOS patients who met the PCOS diagnostic criteria specific to adolescence and 20 healthy adolescents at a similar pubertal stage, matched by age and BMI. Muscle strength of the participants was measured by isokinetic dynamometer, which is considered the gold standard for lower extremity analysis, and a practical and widely used hand dynamometer for the upper extremity. Anterior thigh muscle thickness measurement was performed with ultrasound, which was used for the first time in the literature for mass measurement in PCOS. The mean age in the PCOS patient and control group was 15.7 ± 0.6 and 15.8 ± 1.3 years ($p=0.684$), and the median body mass index (BMI) values were 22.9 (17.9-39.7) and 22.2 (17.6-39.2) ($p=0.808$) respectively. There was also no statistically significant difference between the groups in terms of initial physical activity score ($p=0.461$), thigh muscle thickness ($p=0.525$), isokinetic 60° extension ($p=0.889$), 180° extension ($p=0.402$) and hand dynamometer strength analysis results ($p=0.746$). In the patient group, height ($p=0.010$), weight ($p=0.035$) and BMI ($p=0.030$), LDL (low density lipoprotein cholesterol) ($p=0.001$), total cholesterol ($p<0.001$), triglyceride ($p=0.003$) and HDL (high density lipoprotein cholesterol) ($p=0.030$) values increased statistically significantly, luteinizing hormone (LH) ($p=0.000$), follicular stimulating hormone (FSH) ($p=0.017$) and total testosterone ($p=0.001$) values were found to decrease statistically significantly at the 6th month. In PCOS patients, although no statistically significant difference was observed in thigh thickness measurements and upper extremity strength measurements ($p>0.05$), statistically significant increase was observed in isokinetic lower extremity 60° extension ($p=0.008$), 60° flexion ($p=0.018$) and 180° extension ($p=0.001$) peak torque (PT) measurements after the 6th month of treatment. A positive relationship was observed between BMI measurement, thigh thickness ($r=0.672$, $p=0.001$), 60° extension PT ($r=0.535$, $p=0.015$), 60° flexion PT ($r=0.707$, $p<0.001$), 180° flexion PT ($r=0.560$, $p=0.010$), also a positive relationship between the serum insulin levels and 60° extension PT ($r=0.498$, $p=0.025$), 60° flexion PT ($r=0.457$, $p=0.043$) and 180° flexion PT ($r=0.565$, $p=0.009$) measurements, and HOMA-IR values and 60° extension PT ($r=0.615$, $p=0.004$), 180° extension PT ($r=0.489$, $p=0.029$) and maximum hand grip strength ($r=0.557$, $p=0.011$) measurements. No relationship was found between fasting blood sugar and testosterone measurement values and thigh thickness, maximum hand grip strength and strength parameters ($p>0.05$). Increasing the studies examining the PCOS-muscle relationship in the literature is very important in terms of developing appropriate exercise programs in exercise management, which is essential in the holistic management of the disease.

Keyword: Polycystic ovary syndrome, muscle, strength, quadriceps, ultrasound, adolescent

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS) Tanımı ve Tarihçe	3
2.2. PKOS Patofizyolojisi	3
2.2.1. Ovaryan ve/veya Adrenal Androjen Fazlalığı	4
2.2.2. İnsülin Direnci/ Hiperinsülinemi	5
2.2.3. Nöroendokrin Değişiklikler	5
2.2.4. Genetik	5
2.2.5. Epigenetik	5
2.2.6. Mikrobiyom	6
2.3. Ergenlerde Polikistik Over Sendromu Tanısı	6
2.3.1. Ergenlikte PKOS'ta görülen Klinik Özellikler	7
2.3.2. Ultrasonda Polikistik Overler: Polikistik Over Morfolojisi	8
2.3.3. PKOS-Biyomarkerlar	9
2.3.4. PKOS-İnsülin Direnci ve/veya Hiperinsülinemi	9
2.4. PKOS Tedavisi	9
2.4.1. Eğitim ve Danışmanlık	9
2.4.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	9
2.4.3. Metformin	10
2.4.4. Kombine Oral Kontraseptifler	10
2.4.5. Hirsutizm Tedavisi	11

2.4.6. Akne Tedavisi	11
2.4.7. Ergenin Komorbiditeler Açısından Taranması	11
2.4.8. Yetişkin Bakıma Geçiş	11
2.5. PKOS ve İskelet Kası	12
2.5.1. Kas Kuvvet Ölçümü	16
2.5.2. Kas Kütlesi Ölçümü	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışmanın Yeri	18
3.2. Çalışma Protokolü, Ölçümler ve Ölçekler	19
3.2.1. Antropometrik Ölçümler, Puberte ve Hirsutizm Değerlendirilmesi	19
3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler	20
3.2.3. Tedavi	20
3.2.4. İzokinetik Kas Kuvveti Değerlendirmesi	22
3.2.5. El Kavrama Kuvveti Değerlendirmesi	23
3.2.6. Ultrasonografik Ölçümler	23
3.2.7. Adolesanlarda Fiziksel Aktivite Ölçeği	23
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. PKOS ve Kontrol Grubunun Tedavi Başlangıcındaki Antropometrik Verileri	25
4.2. PKOS Grubunun Diyet ve Egzersiz Önerilerine Uyum Düzeyi Sonuçları	26
4.3. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması	27
4.4. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Hormonal ve Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması	27
4.5. Çalışma Grubunun Kas Kuvvet ve Kalınlık Analiz Sonuçları	28
4.5.1. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Başlangıç Kas Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması	28
4.5.2. PKOS Grubunun Çalışma Başlangıcı ve 6. Ay Kas Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması	29
4.5.3. PKOS Grubunda Tedavi Öncesi Antropometrik, Metabolik ve Hormonal Parametrelerin Kas Kuvvet ve Kalınlık Parametreleri ile İlişkisi	30

4.5.4. PKOS Grubunun VKİ Değişiminin Kas Kuvvetleri ve Kuadriseps Kalınlığı Parametreleri Üzerine Etkisi	32
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	60
EK 1. Etik Kurul Onayı	
EK 2. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK 3. Dijital Makbuz	
EK 4. Adölesanlarda Fiziksel Aktivite Ölçeği	
9. ÖZGEÇMİŞ	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
AMH	Antimüllerian hormon
AST	Aspartat aminotransferaz
BİA	Biyoelektriksel impedans analizi
BUN	Kan üre azotu
CDC	Hastalık Kontrol Merkezi
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DPA	Dual foton absorbsiyometre
DXA	Dual energy X ray absorbsiyometre
FAS	Fiziksel aktivite skoru
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GABA	Gama aminobütirik asit
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HbA1C	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA	Homeostatic model assessment index
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
hs-CRP	Yüksek hassasiyetli CRP
KOK	Kombine oral kontraseptif
LC-MS/MS	Sıvı kromatografi kütle spektrometri
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	Lüteinize edici hormon
mFGS	Modifiye Ferriman Gallwey skoru
Nm	Newton/metre
PAQ-A	Adolesanlarda fiziksel aktivite ölçeği
PKOS	Polikistik over sendromu
PT	Tepe tork
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
SS	Standart sapma
TG	Trigliserid

TSH	Tiroid stimüle edici hormon
VKİ	Vücut kütle indeksi



ŞEKİLLER

Şekil

Sayfa

2.1. PKOS fenotipine etki eden faktörler.

4



TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Ergen Kızlarda Düzensiz Adetin Tanımı	8
4.1. PKOS ve Kontrol Grubunun Başlangıç Vücut Ağırlığı, Dominant el ve Puberte Evresi Açısından Karşılaştırılması.	25
4.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Başlangıç Antropometrik Değerlerinin Karşılaştırılması.	26
4.3. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması.	27
4.4. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Hormonal ve Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması.	28
4.5. PKOS ve Kontrol Grubunun Başlangıç Fiziksel Aktivite Skoru, Kas Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması.	29
4.6. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. Ay Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması	30
4.7. PKOS Grubunda Tedavi Öncesi Antropometrik, Metabolik ve Hormonal Parametrelerin Kas Kuvvet ve Kalınlık Parametreleri ile İlişkisi	31
4.8. PKOS Grubunun 6. Ay Kontrolde Anlamlı Artış Sağlayan VKİ Değişimi ile Kas PT Değişimleri Arasındaki İlişkisi	32

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağında kadınlarda en sık görülen, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla seyreden kompleks heterojen bir hastalıktır. Semptomların ergenlik döneminde ortaya çıktığı, insülin direnci/hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, dislipidemi, endometriyal kanser ve uyku apnesi gibi komorbid birçok hastalığın eşlik edebildiği, depresyon ve yaşam kalitesinde bozulmanın da gözlenebileceği bir bozukluktur (1).

Normal pubertal gelişim ve PKOS'un özelliklerinin benzerlik göstermesi nedeniyle erişkin kadınlardaki PKOS tanısındaki kriterler ergenlik döneminde geçerli kabul edilmemektedir. Ergenlik döneminde PKOS tanısını koymak sıklıkla zordur. Menarş sonrası en az iki yıl devam eden düzensiz menstruasyon kanamasına, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin eşlik etmesi ile tanı konulur (1).

Androjenlerin iskelet kası üzerinde anabolik etkileri olduğu gösterilmiştir (2, 3). Kas kütlelerinde artışa yol açtıkları yönünde güçlü kanıtlar var olmakla birlikte, kas kuvveti ve kasın fiziksel fonksiyonuna etkileri konusunda henüz net veri yoktur (4). Ergenlik döneminde PKOS'taki komorbid hastalıklar (5), yaşam kalitesi ve psikiyatrik etkilenimi literatürde raporlayan çalışmalar var olmakla birlikte (6-8), var olan androjen yüksekliğinin iskelet kası üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısı erişkinde sınırlı sayıda olmakla birlikte ergenlik döneminde mevcut değildir. PKOS'taki kas kuvveti-androjen ilişkisini irdeleyen literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada kas kuvvetinde artışı destekleyen veya hasta ve kontrol grubunda fark olmadığını gösteren sonuçlar mevcuttur (9-12). PKOS'ta kas kütlelerindeki değişimi inceleyen literatürdeki çalışmaları derleyen bir meta-analizde, o döneme kadar yapılan çalışmalarda total ve bölgesel kas kütle ölçümünün dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), biyoelektrik empedans analizi (BIA) gibi yöntemler ile yapıldığı, analiz sonucunda PKOS'ta kontrol gruba göre kas kütlelerinin artmış olduğu belirtilmiştir (13). Şu ana kadar var olan çalışmalarda kullanılan klasik appendiküler veya total kas kütle ölçümlerinden ziyade, vücut kas kütle ölçümünde güncel olarak kolay, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle kuadriseps kalınlığı ölçümü güncel çalışmalarda artık daha değerli kabul edilmektedir (14, 15). PKOS hastalarında ultrasonografi ile kuadriseps kas kalınlığı ölçümü değerlendirilmesi çalışması literatürde henüz yayınlanmamıştır.

Ergenlik döneminde literatürde PKOS'ta kas kuvvet ve kütlesini değerlendiren ilk çalışma olan bizim çalışmamızın amacı, PKOS'u olan ergenlerin vücut kütle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı ergenlerle quadriseps kas kuvveti ve kas kalınlığı açısından medikal tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması ve antropometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile kas kuvvet ve kütle ilişkisinin araştırılmasıdır. Kas kütle ve kuvvetinin, egzersiz performansı ve günlük yaşam aktivitelerindeki ve ayrıca metabolik hastalıkları önlenmesi ve etkili tedavi yönetiminde rolünün giderek tanınması gerçeğinden hareketle, PKOS'a bağlı kas-iskelet sistemi etkileniminin açığa kavuşturulmasının, hastalığın getirdiği metabolik ve üreme sorunlarının çözümlenmesine katkıda bulunacak hastalığa özgü etkili egzersiz programları geliştirilmesi anlamında çok katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

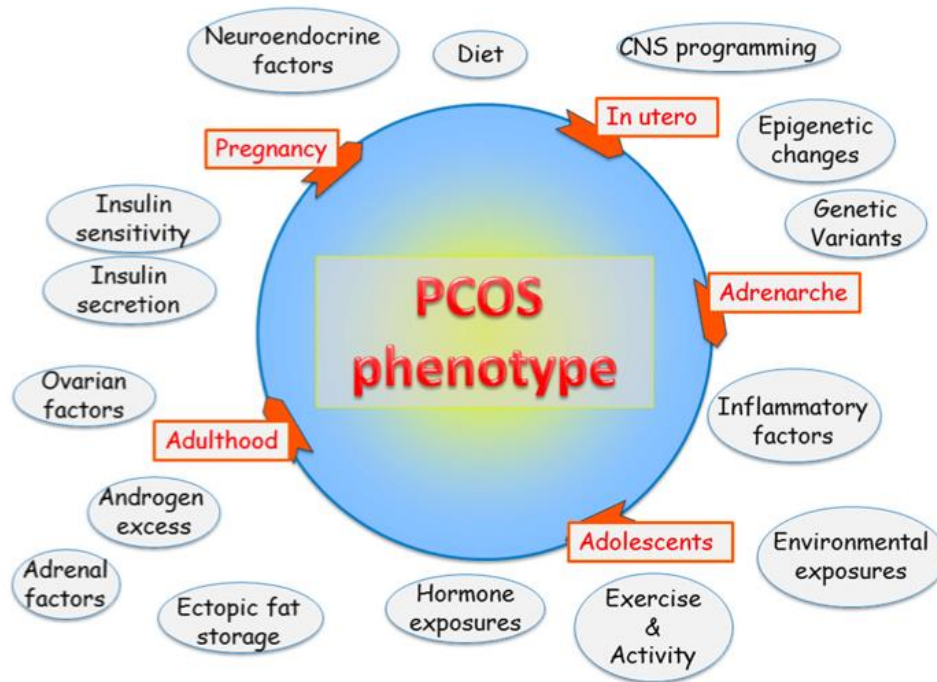
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS) Tanımı ve Tarihçe

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik hastalıktır. Sendrom ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından oligo-amenore ve polikistik overlerin olduğu, hirsutizm, akne ve obezitenin eşlik edebildiği bir sendrom olarak tanımlanmıştır (16). Etiyolojisinin halen netlik kazanmadığı, prevalansının %5-15 arasında değiştiği ailevi heterojen bir hastalıktır (17, 18). Genç kadınlarda kronik hiperandrojenik anovulasyonun ve infertilitenin en yaygın nedenidir (19). PKOS'ta görülen kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm gibi klinik semptomlar ergenlik döneminde ortaya çıkar. Hastalık, aynı zamanda metabolik sendromun sebep olduğu birçok komorbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür (20).

2.2. PKOS Patofizyolojisi

PKOS patofizyolojisinde sonuçta ovaryan steroidogenezin etkilendiği kalıtsal ve çevresel etkenler yer alır. Yıllar boyunca hastalığın net fizyolojik sebebine yönelik birçok hipotez öne sürülmüştür. Şu an için epigenetik ve çevresel faktörlerle etkilenen birden çok protein ve genin etkileşiminin PKOS fenotip gelişimine sebep olduğu kabul edilmektedir (Şekil 2.1) (21). Patofizyolojiyi çözümlmeye yönelik çalışmalar daha çok hayvan çalışmaları ve in vitro preklinik modeller üzerinden gerçekleştirilmektedir. Son yıllardaki klinik, deneysel ve genetik veriler ışığında PKOS'un patofizyolojisinde nöroendokrin sebeplerin de etkin rol aldığına vurgu yapılmaktadır (22).



Şekil 2.1. PKOS fenotipine etki eden faktörler. Selma Feldman ve ark., J Endocr Soc, 2019'dan alınmıştır.

2.2.1. Ovaryan ve/veya Adrenal Androjen Fazlalığı

PKOS, over ve/veya adrenal kaynaklı androjen üretiminin aşırı artışı ile karakterizedir. Steroidogenezin değişmesi ve hiperinsülinemi gibi faktörler bu artıştan sorumludur (7). PKOS'ta büyüyen ve uykudaki foliküller arasındaki dinamik dengeyi sağlayan androjenler, antimüllerian hormon (AMH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) arasındaki denge bozulmuştur ve bu da folikül büyümesinin duraklamasına neden olur (23). Artmış lüteinize edici hormon (LH), teka hücrelerinin androjen üretmesine neden olur, fakat FSH düzeyleri ve androjenlerin estradiole dönüşümü yetersizdir. Bu da dominant folikül oluşamamasına ve böylece kronik anovulasyona yol açar. PKOS'ta normal overdekinden farklı küçük, büyümesi durmuş küçük boyutta foliküller mevcuttur. Teka hücrelerinde artmış CYP17A ekspresyonu veya P450c17 aktivitesi sonucu androjen aktivitesi artış gösterir (24). DENND1A.V2 gen bölgesinin aşırı/fazla ifadesinin de teka hücrelerinden fazla androjen salınımına yol açtığı deneysel olarak gösterilmiştir (25). Ayrıca, PKOS'lu hastaların serum 11-oksijenlenmiş steroid düzeylerinin sağlıklı menopoz öncesi kadın popülasyona göre yüksek olduğu gözlenmiştir (26).

2.2.2. İnsülin Direnci/ Hiperinsülinemi

PKOS'lu hastalarda insülin direnci/hiperinsülinemi obeziteden ve androjen düzeylerinden bağımsız var olan bulgulardır (27). Zayıf yada normal kilodaki PKOS hastası, insülin direnci ile karşımıza gelebilir. PKOS'taki insülin direnci özellikle yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğerde olacak şekilde dokuya özeldir, adrenal bez ve yumurtalıktaki insülin duyarlılığı etkilenmemiştir (28). İnsülin, glukoz homeostazında, protein metabolizmasında ve lipogeneze önemli işlevi olan mitojenik bir hormondur. PKOS'lu hastaların daha yüksek oranda tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı riski vardır (29, 30). İnsülin, seks hormonu bağlayıcı globulinin karaciğerde üretimini azaltır ve böylece serbest androjen miktarı dolaşımda artmış olarak bulunur. İnsülin, LH ile sinerjistik olarak teka hücrelerinden androjen üretimini artırır (31), ovaryan P450c17 ve P450 enzimlerini ovaryan androjen üretimi için uyarır (32).

2.2.3. Nöroendokrin Değişiklikler

PKOS'lu hastalarda LH düzeyinin, LH pulse ve/veya amplitütünün, LH/FSH oranının arttığı, FSH düzeylerinin yetersiz olduğu, başka bir deyişle gonadotropin salınımının kontrol altında olmadığı gösterilmiştir (33). Artmış androjen düzeyleri, seks steroidlerinin GnRH/LH salınımını düzenleyici etkisini bozar (34). PKOS'lu kişilerde ayrıca GnRH nöronların ürünü olan Kisspeptin ve GABA sinyalizasyonunda değişiklikler olduğu gösterilmiştir (35, 36).

2.2.4. Genetik

PKOS'ta kalıtım, ikiz çalışmalarında %70 olarak gösterilmiştir (37). Kalıtsallığı tanımlayıcı en az 16 duyarlılık lokusu gösterilmiştir (38, 39).

2.2.5. Epigenetik

Epigenetik çalışmalarda, LH/koryogonadotropin reseptörünün hipometilasyonunun, LH pulsalarına duyarlılığı artırdığı, bunun da PKOS duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir (40).

2.2.6. Mikrobiyom

PKOS'lu kişilerde gastrointestinal sistemde mikrobiyoma ait tür sayısının azaldığı gösterilmiştir (41).

2.3. Ergenlerde Polikistik Over Sendromu Tanısı

Erişkin kadında PKOS tanısında Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Erişkin kadında PKOS tanısı için oligo-ovulasyon veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm veya ultrasonda PKOS morfolojisi kriterlerinden ikisinin olması gereklidir. Ayrıca bu bulgulara yol açabilecek diğer hastalıkların da ekarte edilmesi gerekmektedir. 2012 yılı itibarıyla Ulusal Sağlık Enstitüsü öncülüğünde PKOS çalıştayında erişkinde 4 tip PKOS fenotipi (A, B, C, D) belirlenmiştir (42, 43). Erişkin kadında PKOS tanısında kullanılan patolojik özellikler ergenlikte pubertal dönemde görülebilen fizyolojik değişiklikler olduğu için, ergenlik döneminde PKOS tanısında kriter belirlenmesi yönünde tartışmalar halen devam etmektedir. Polikistik over morfolojisi, menstrual düzensizlikler ve kistik akne ergenlikte görülebilen bu değişikliklerden bazılarıdır (44). Hipotalamo-hipofiz-over aksının ergenlerde tam olgunlaşmamasına bağlı hafif hiperandrojenemi, normalden daha uzun, ovulatuar olmayan sikluslar bu yaş döneminde gözlenebilir. PKOS hastalarında güncel tanı kriterleri içinde obezite, insülin direnci veya hiperinsülinemi yer almamaktadır (45-47). Ergenlik döneminde, erişkin kadında da olduğu gibi düzensiz menstruasyon ve/veya hiperandrojenizmle giden konjenital adrenal hiperplazi (özellikle non klasik 21-hidroksilaz eksikliği formu), tiroid hormon bozuklukları, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, steroid hormon ve androjenlerin ekzojen kullanımı, androjen salgılayan tümörler ve insülin direnci PKOS ayırıcı tanısında ekarte edilmesi gereken durumlardır (48, 49). PKOS tanısı ergenlik döneminde, Pediatric Endocrine Society 2015 tanı kriterlerine göre;

- a. Anormal uterin kanama paterni (yaşa veya jinekolojik yaşa göre anormal olması, semptomların 2 yıldan uzun sürmesi) ve
- b. Hiperandrojenizmin kanıtı (biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm) (erişkin normları üzerindeki sebat eden testosteron yüksekliği biyokimyasal hiperandrojenizm olarak tanımlanmaktadır) olması,

c. a ve b maddesindeki kriterleri karşılayan diğer hastalıklar dışlanarak konmaktadır (1).

2.3.1. Ergenlikte PKOS'ta görülen Klinik Özellikler

Hiperandrojenizm ergende, erişkinde olduğu gibi klinik ya da biyokimyasal olarak karşımıza çıkabilir. Erkek tipi kıvrık, aşırı kılınma anlamına gelen hirsutizmin ergende en sık sebebi PKOS'tur (50). Hirsutizm skorlamasında ergende erişkinden farklı olarak modifiye, yarı subjektif olan Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması kullanılır (51). Hirsutizmin skorunun 8'dan yüksek olması ırka göre değişiklik göstermekle birlikte, hirsutizmin varlığına işaret eder (52). Bu skorlama sistemine göre 8-15 arası hafif, 16-24 arası orta, 24'ün üzeri ağır hirsutizm olarak kabul edilmektedir (53). Hafif hirsutizmden farklı olarak orta-ağır hirsutizm, menarş sonrası dönemde androjen fazlalığının belirtisi olarak kabul edilebilir (54, 55). Serum androjen düzeyi ile hirsutizmin derecesi korele olmayabilir. Ayrıca, hirsutizm skorunun yüksek/düşük olması etnik ve genetik farklılıklardan etkilenebilir (56).

Akne, ergenlik döneminde sık görülen bir problemdir. Geçici olabileceği için her zaman hiperandrojenizm varlığını işaret etmez (57, 58). Topikal tedaviye dirençli, orta ve ağır inflamatuvar akne androjen yüksekliği açısından ileri araştırmayı gerektiren durumlardan biridir (1, 59). İzole akne ve alopesi ise ergenlik döneminde PKOS tanısında gerekli kriterlerden sayılmamaktadır (60).

Prematür adrenarji, sebat eden hiperandrojenemisi ve obezitesi de olan hastalar ileriki yıllarda PKOS gelişimi açısından takip edilmelidir (61).

PKOS tanısında ergenlik döneminde düzensiz adetler tek kriter olarak kabul edilmemelidir. Ergenlikte her ne kadar PKOS tanısına menarş sonrası iki yıla kadar devam eden adet düzensizliği işaret etse de, PKOS gelişmeden bile adetler menarş sonrası beş yılda düzensiz seyredebilir (62, 63). Ergen kızlarda düzensiz adet tanımı Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Ergen Kızlarda Düzensiz Adetin Tanımı

1. Menarş sonrası ilk yılda normaldir.
2. Menarş sonrası 1-3 yılda: <21 gün, >45 gün süren siklus
3. Menarş sonrası 3 yıl-perimenopoz: <21 gün veya >35 gün veya yılda 8'den az olan siklus
4. Menarş sonrası 1 yılda: 90 günden daha uzun süren siklus
5. 15 yaş sonrası veya telarştan 3 yıl sonra primer amenore

Teedo HJ, Misso ML, Costello MF ve ark, Fertil Steril 2018; 110: 364-379'dan alınmıştır.

Endokrin Society Derneği, ergenlik döneminde 45 günden uzun süren persistan oligomenoreyi PKOS tanısında zorunlu kılmaktadır (47). Androjen yüksekliğini düşündüren diğer menstrual bozukluklar; sekonder amenore (üç aydan daha uzun süredir adet olamama), pubertesi tamamlanmış olan kızda primer amenore varlığı ve anormal uterin kanama varlığıdır (21 günden daha sık adet olması veya adetlerin 7 günden uzun sürmesi) (64-67).

PKOS'ta biyokimyasal hiperandrojenizmi belirlemede total/serbest testosteron ölçümü en çok önerilen hormon parametresidir (68). Yüksek kalite likid kromatografi/tandem mass spektrometri (LC-MS/MS) testosteron düzeyini ölçmede en çok önerilen yöntemdir. Ergenlik döneminde bu yöntemle, siklusun foliküler fazında bakılan total testosteron düzeyinin 42 ng/dl (1,45 nmol/L)'nin üzerinde olması hiperandrojenizm olarak tanımlanmaktadır (69).

2.3.2. Ultrasonda Polikistik Overler: Polikistik Over Morfolojisi

Polikistik over morfolojisi, overlerin stromasında artış ve birden fazla periferik kist yerleşimi ile karakterizedir. “Androjen Fazlılığı- PKOS Topluluğu” kriterlerine göre yüksek çözünürlük teknolojisi ile transvajinal prob kullanarak tek over başına 20'den fazla folikül gelişimi genel olarak bu morfolojik görünümü tanımlamaktadır (70). Ergenlik döneminde artmış gonadotropin uyarımına bağlı artmış over volümü ve folikül gelişimi sonucu, overlerde multifoliküler over görünümü mevcuttur. Bu da ovaryan morfolojinin bu yaş grubunda değerlendirilmesini zorlaştırır. Yine ergenlik döneminde transvajinal prob kullanımı sorun yaratabilmektedir. Kısaca bu yaş

grubunda polikistik over morfolojisi anovulasyon veya metabolik bozukluklarla ilişkili değildir ve ultrasonografi yapılması gereksizdir (71).

2.3.3. PKOS-Biyomarkerlar

PKOS'ta tanısal biyobelirteç olarak dolaşımda veya overde özgül protein veya mikroRNA bakılması, antimüllerian hormon, testosteron/dihidrotestosteron oranlarının kullanımı ergenlik döneminde geçerli olarak kabul edilmemektedir (72-75).

2.3.4. PKOS-İnsülin Direnci ve/veya Hiperinsülinemi

Sıklıkla PKOS'lu kadınlarda sık görülmesine rağmen güncel PKOS klavuzlarına göre ergenlik döneminde insülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite, PKOS tanı kriterlerinden kabul edilmemektedir (76).

2.4. PKOS Tedavisi

PKOS semptomlarını kontrol almak için farmakolojik yaklaşımlar kullanılmaktadır (46). Şu an için PKOS tedavisinde ergenlik döneminde metformin ve kombine oral kontraseptifler kullanılmaktadır (76).

2.4.1. Eğitim ve Danışmanlık

Ergen hastalık hakkında eğitmek ve danışmanlık vermek çok önemlidir. Açık, net, anlaşılabilir şekilde bireye özgü duyarlılıkla uyarlanmış şekilde, PKOS hakkında ergene eğitim verilmelidir (77). Hastalık hakkında konuşurken, empati yaparak ergenin öz bakımını destekleyici ve akran desteğini ön plana çıkaran, fertilitate kaygılarını da azaltıcı bir danışmanlık vermek çok kıymetlidir (78).

2.4.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

PKOS hastalarının büyük bir oranda fazla kilolu/obez ya da kilo alma riski olması nedeniyle davranışsal değişiklikler, sağlıklı diyet, fiziksel aktivite olarak tanımlanan yaşam tarzı değişiklikleri ilk basamak yaklaşım olarak önerilmektedir (47). Beslenme düzenlenmesi ve yoğun egzersizin birlikte uygulandığı programın, ilaç

tedavisine oranla bazı randomize kontrollü çalışmalarda daha etkin olarak testosteron düzeylerini düşürdüğü, seks hormon bağlayıcı hormon düzeylerini artırdığı ve menstrual düzeni sağladığı gösterilmiştir (79-81). Haftada en az üç kez 60 dakika olacak şekilde planlanan orta-şiddetli fiziksel aktivite PKOS hastasına kilo alımının engellenmesinde ve sağlığın idamesinde önemli olduğu için yapılması yönünde teşvik edilmelidir (82). Ergenlerde kilo kaybının siklus düzenlenmesine ve gebelik sonuçlarına dair uzun dönem sonuçlarına dair yeterli çalışma yoktur (58). Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri yaşam tarzı değişiklikleri sonrası düzelebilir (47). Ergenlerde kalori kısıtlayıcı olarak hangi diyetin daha üstün olduğuna dair yeterli kanıt mevcut değildir. Sedanter yaşamın önüne geçilmesi, ergenin ekran (tablet, bilgisayar, mobil telefon) maruziyetinin günlük iki saate indirilmesi yönünde telkinlerde bulunulmalıdır. Yaşam tarzı değişikliklerinin hayata geçmesinde aile danışmanlığı verilmesi de davranış değişikliklerinin hayata geçmesinde çok önemli olduğu için gereklidir (83).

2.4.3. Metformin

PKOS'ta en çok üzerinde çalışılan insülin duyarlaştırıcı ajan olan metformin, 15-19 yaş arasındaki grupta bu endikasyonda lisanslı olmamasına rağmen kullanılmaktadır (84). Kısa dönem faydalı etkisi ergen yaş grubunda yapılan çalışmalarda daha çok aşırı kilolu ve obez grupta gösterilmiştir (85-88). 1000-2000 mg/gün standart kullanım dozudur. Farklı doz kullanımı ile ilgili yan etki sıklığı ve tedaviye uyumla ilgili bilgi kısıtlılığı halen devam etmektedir. Kombine oral kontraseptiflere ilave olarak vücut kütle indeksi (VKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$ olan, tip 2 DM riski olan grupta metformin kullanılabilir (77).

2.4.4. Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler (KOK), en güncel uluslararası kanıta dayalı klavuzlara göre, dikkatli bir şekilde PKOS tanısı konulan ergendeki menstrual düzensizlik ve/veya klinik hiperandrogenizmi tedavi etmede kullanılabilir (76). Tipik olarak etinil estradiol ve bir progestin içeren bu preparatların PKOS'lu ergenlerde kullanımında östrojen komponenti, seks hormon bağlayıcı hormon düzeylerini artırıp LH düzeylerini azaltarak serbest androjen indeksini azaltır, progestin komponenti

endometrial proliferasyonu baskılar, ayrıca düzenli olarak menstrual kanamayı sağlar. Yine, KOK akne ve hirsutizmi iyileştirebilir (45). Hangi tip ve hangi dozda östrojen, progestin veya bunların kombinasyonunun PKOS’lu yetişkin kadın ve ergende kullanılması gerektiğine dair kanıta dayalı bilgiler yetersizdir (52). Ergenlerde PKOS’ta tedavide iki yıldan daha uzun süreli KOK kullanılması ile ilgili bilgi yoktur (22).

2.4.5. Hirsutizm Tedavisi

PKOS’lu ergene hirsutizme yönelik tedavi seçeneği sunarken onun için hirsutizmin önemi ve beklentileri detaylı olarak irdelenmelidir (52). Güncel tedavi seçenekleri; fiziksel epilasyon yöntemleri (tıraşlama, ağda, koparma), topikal ilaçlar (eflornitin krem), ışık bazlı tedaviler (alexandrite, diot lazer ve yoğun dalga ışığı), KOK ve antiandrojenler (spironolakton, siproteron asetat ve flutamid)’dir (89-91).

2.4.6. Akne Tedavisi

Hafif vakalarda benzoil peroksit, topikal retinoid veya bu ikisinin kombinasyonu gibi topikal ajanlarla başlangıç tedavisi yapılabilir. Orta-ağır vakalarda ise makrolid gibi sistemik antibiyotik eklemek gerekir (92, 93). Yine bu ergenlerde KOK tedaviye eklenebilir (94). Ergenin psikososyal iyilik halini etkileyen, tedaviye yanıtın zayıf kaldığı ağır vakalarda dermatoloji danışımı alınmalıdır (7).

2.4.7. Ergenin Komorbiditeler Açısından Taranması

Ergenin aşırı kilolu olmasından bağımsız olarak PKOS’ta bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM gelişebilir (76). Azalmış yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon, bozulmuş yeme tutumu, yeme bozukluğu, beden algısı bozukluğu diğer görülebilecek komorbiditelerdir (6-8, 91).

2.4.8. Yetişkin Bakıma Geçiş

Bu süreci PKOS’lu ergenin hastalık, komorbiditeler, yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi tedavi ve uzun dönem takip ihtiyacı hakkında eğitilmesi olarak özetleyebiliriz (76, 77). PKOS’lu hastaların pratisyen hekimler, aile hekimleri, endokrinoloji ve

jinekoloji alanında uzmanlığı olan multidisipliner bir ekip ile takip edilmesi önerilmektedir (22).

2.5. PKOS ve İskelet Kası

İskelet kası üzerinden kan dolaşımındaki glukozun hücre içine alınması insülin aracılığı ile olur. Kas hücre membranı boyunca alfa ve beta subünitleri ile uzanan, intrinsik tirozin kinaz aktivitesi de olan insülin reseptörüne, insülinin bağlanması sonucu, glukoz transportu ile sonuçlanan sinyalizasyon kaskadı başlamış olur. PKOS'ta postreseptör düzeyinde in vivo olarak insülin sinyalizasyonunda defekt gösterilmiştir (95). Transkriptomik veriler ve klinik çalışmalara dayandırılarak, iskelet kasındaki metabolik bozukluğun PKOS'lu hastalarda insülin direncine sebep olduğu kabul edilmektedir. Hücre içi insülin sinyalizasyonundaki yollara ek olarak yağ oksidasyonu, mitokondrial disfonksiyon ve azalmış adinopektin düzeylerinin ve immunometabolizmadaki yer alan fonksiyonel olmayan yolların da PKOS'ta var olan insülin direncinin oluş mekanizmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (96, 97).

Primer androjenik hormon olarak kabul edilen testosteronun iskelet kası üzerindeki güçlü anabolik etkileri gösterilmiştir (2, 3). Yaşa bağlı sarkopeni ve zayıflık oluşmasında kabul gören nedenlerden birisi de testosteron düzeyindeki yaşla birlikte gözlenen düşmedir (98). Oligomenoreik veya amenoreik olan kadın atletlerde DXA ile yapılan, izometrik bacak kuvvetinin ölçüldüğü bir çalışmada, hiperandrojenik olan grupta daha anabolik vücut kompozisyonu, daha yüksek kas, yağsız vücut kitlesi ve yüksek performansın olduğu gözlenmiştir (99). Gözlemsel ve müdahale çalışmalarının güncel kanıtlarına bakıldığında, androjenlerin kas kütlesinde artışa yol açtığı yönünde güçlü kanıtlar vardır. Kas kuvveti ve kasın fiziksel fonksiyona etkileri konusunda tam netlik yoktur (4).

PKOS da biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizmle seyreden bir sendrom olduğu için, literatür incelendiğinde PKOS-iskelet kası mekanik kuvveti ve kütle ilişkisini irdeleyen sınırlı sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar gözlenmektedir:

Soyupek ve ark. (9) 2008 yılında yayımladıkları bir erişkin çalışmasında, Rotterdam tanı kriterlerine göre tanı konulmuş, yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 37 PKOS hastasını, 35 sağlıklı kontrol ile el fonksiyonları açısından kıyaslamışlardır. Dominant

elde el dianamometresi ile el kavrama ve ince kavrama kuvvet ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda PKOS grubunda testosteron düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen, gruplar arasında kas kuvvet ölçüm sonuçları açısından fark bulunmamıştır. Vücut kompozisyon analizleri DXA ile her iki grupta yapılmış, yağsız vücut kütlesi/yağ kütlesi oranı her iki grupta benzer bulunmuştur. Yine iki grup arasında katılımcıların fiziksel aktivite anket puanları açısından farklılık gözlenmemiştir.

Thomson ve arkadaşları (10) yayınladıkları bir erişkin çalışmada, 10 PKOS tanılı hastayı, 25-44 yaş aralığında, kilo ve günlük aktivite düzeyi eş 16 PKOS olmayan obez- aşırı kilolu hasta ile maksimal aerobik kapasite, maksimal izometrik ve izokinetik kuadriseps kas kuvveti açısından karşılaştırmışlardır. Maksimal aerobik kapasite, koşu bandı sırasında maksimal oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi ile analiz edilmiştir. İzometrik kas kuvveti, izokinetik dinamometre kullanılarak diz 90° fleksiyonda üç maksimal tekrar sonrası ortaya çıkan peak tork (PT) değeri ile, izokinetik kuvvet ise dize 120°/sn açısal hızda yaptırılan beş tekrarın sonunda ulaşılan PT değeri ile ölçülmüştür. Sonuçta PKOS grubunda total ve serbest testosteron düzeyleri anlamlı yüksek iken, iki grup arasında kardiyovasküler hastalık risk belirteçleri olarak kabul edilen bel çevresi, insülin, HOMA, lipidler, CRP ve glukoz değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İki grup arasında izokinetik, izometrik PT, maksimal aerobik kapasite değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma sonucunda benzer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine ve insülin direncine sahip, VKİ ve yaşla eşleştirilmiş PKOS hasta ve sağlıklı popülasyonda kas kuvveti ve aerobik kapasite açısından farklılık gözlenmemiştir.

2015 yılında Kogure ve arkadaşlarının (11) yayınladığı bir erişkin çalışmada, Rotterdam tanı kriterlerine göre düzenli fiziksel aktivitesi olmayan 40 PKOS tanısı alan hasta, 40 kontrol grubuna dahil edilen kadın ile metabolik parametreler, vücut kompozisyonu ve kas kuvveti açısından karşılaştırılmıştır. Yaş ve VKİ açısından fark olmayan iki grupta, yağsız tüm vücut kütlesine (yağsız vücut kütlesi/boy² ve apendiküler vücut kütlesi/boy²) DXA ile bakılmıştır. İki grup arasında yağsız vücut kütlesi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Obez PKOS, obez kontrol, normal kilolu kontrol grubunda yağsız vücut kütlesi/boy² ölçüm sonuçları VKİ ile korele bulunmuştur. Serum insülin ve HOMA-IR, yağsız vücut kütlesi/boy² ölçümleri ile sadece obez PKOS grubunda korele bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda serum

testosteron düzeyi, vücut kompozisyonu ölçüm sonuçları ile korele bulunmamıştır. Bu çalışmada dinamik kas kuvvet ölçümleri 1-repetitive maksimum (1-RM) testleri ile gerçekleştirilmiş; alt ekstremité kuvveti için dominant bacak ekstansiyonu, gövde için halter kaldırma ve üst vücut bölgesi için biceps kasma testi şeklinde yapılmıştır. Ayrıca, manuel Sammons Preston bulb dinamometresi ile izometrik el kavrama kuvveti analizi gerçekleştirilmiştir. 1-RM testi ile PKOS grubunda sadece gövde kas kuvveti ve dominant el kavrama kuvveti anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir. Yine 1-RM ile ölçülen kuvvet parametreleri bireylerin vücut ağırlığına normalize edildiğinde, PKOS hasta ve kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Bu kuvvet parametreleri bölgesel kas kütlelerine normalize edildiğinde ise PKOS hasta grubunda alt ekstremité kas kuvvetinin artmış olduğu gözlenmiştir. Metabolik parametrelere bakıldığında; HOMA-IR, halter kaldırma ve biceps kası kuvveti ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci kas kuvvet performansının belirleyicisi olarak bulunmamıştır. Androjenlerden testosteronun aksine androstenedion konsantrasyonlarının, bacak ekstansiyonu, bench press ve handgrip testlerinde kuvvetle ilişkili bulunduğu gözlenmiştir. Tüm egzersiz türlerinde VKİ, kas kuvvetinin öngörücüsü olarak gözlenmiştir.

Güzelce ve arkadaşlarının (12), 2019 yılında yayınladıkları erişkin çalışmasında, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan hasta, 32 yaş ve VKİ eş, sedanter sağlıklı kadın ile antropometrik, biyokimyasal ve hormonal ölçümler ve kas mekanik fonksiyonu analizi için alt ekstremité izokinetik dinamometre kullanılarak karşılaştırılmıştır. Total, bölgesel yağ, yağsız vücut kütlesi ve kemik mineral dansitesi TANİTA ile ölçülmüştür. Sonuçta PKOS hasta grubunda total ve biyolojik olarak kullanılabilen testosteron düzeylerinin anlamlı daha yüksek, insülin ve glukoz düzeylerinin, total ve bölgesel yağ ve yağsız vücut kütlelerinin. hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu bulunmuştur. Alt ekstremité fleksör ve ekstansör kasların 60°/sn açısal hızdaki normalize PT değerlerinin, normal kilodaki kadınlarda aşırı kilolu ve obez kadınlara göre anlamlı yüksek olduğu, hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermediği gözlenmiştir. PKOS grubunda 60°/sn açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyonda ortalama güç değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu değerler ile biyolojik olarak kullanılabilen testosteron düzeyleri arasında korelasyon gözlenmiştir.

Erişkinde “sarkopenik obezite” tanım olarak obeziteye bağlı kronik inflamasyon ve insülin direncinin kas kaybına yol açması ile sonuçlanan bir hastalıktır (100). Sarkopenik obezitenin patogeneğinde netlik olmamakla birlikte artmış visseral adipoziteden kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin protein yıkımı ve sarkopeni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (101, 102). İnsülin rezistansı da sarkopenik obeziteye neden olabilir ve iskelet kası yıkımını artırabilir (103). Yapılan çalışmalarda PKOS’un benzer şekilde metabolik değişikliklere bağlı kas kütlelerinde azalma yaptığı gösterilmiştir. Sarkopenik obezite her ne kadar ileri yaş ile ilişkili olsa da, PKOS’ta da VKİ-eş kontrollerine göre artmış visseral adipoz doku, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci olduğu için PKOS, ileri yaştan kaynaklanan sarkopenik obezitenin birçok benzer özelliğini taşımaktadır (104-106). PKOS’taki sarkopenik obezitenin prevelansını araştıran McBreaity ve ark.’nın (107) yaptığı bir erişkin çalışmasında, 18-35 yaş arasında 68 PKOS’lu kadın, 60 yaş-eş kontrol ile karşılaştırılmıştır. Her iki grupta vücut kompozisyonu DXA ile ölçülmüş olup, PKOS grubunda VKİ, bel çevresi, HOMA (homeostasis model assesment), HbA1C (hemoglobin A1C), hsCRP (high sensitive C-reaktif protein) düzeylerine bakılmıştır. Appendiküler iskelet kütle yüzdesi, bacak ve kolların kemik mineral yoğunluğu hariç yağsız doku kütlelerinin total vücut kütlelerine bölünüp 100 ile çarpılması ile hesaplanmıştır. Çalışmada, sarkopenik obezite, genç aynı cinsiyetteki kontrol grubuna göre ortalama 2 standart deviasyon altı appendiküler iskelet kütle yüzdesi olması ve %35’den fazla vücut yağ yüzdesi olması olarak tanımlanmıştır. Sonuçta PKOS grubunda %53, kontrol grubunda %24 hasta sarkopenik obez olarak bulunmuştur. PKOS’lu kadınların median appendiküler iskelet kas kütleleri % 23,8 (22,3-25,8) kontrol grubunun %30,4 (28,6-32,4) olarak saptanmıştır ($p<0.001$). PKOS grubunda appendiküler iskelet kası kütleleri ile HOMA, hsCRP ve HbA1C arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($p<0.001$).

Sarkopeniye ilginin son iki dekatta artması ile tanım yaşla ilişkin kas kütle ve fonksiyon kaybı olarak değişmiştir (108). Prevelansı farklı metodoloji, etnik grup, teşhis kriterine göre %10-%40 arasında değişir (109). Fiziksel kırılganlık, hareket kısıtlılığı ve erken ölümün öncüsü olması sebebiyle önemli bir toplum sağlığı problemidir (110). Sekizinci dekatta bireylerde kas kaybı ortalama %30’lara varabilir, çoğunlukla sarkopenide tip II kas liflerinin kaybı söz konusudur (111, 112). Tip II kas liflerinden oluşan kaslar daha güçlü kasılma yeteneğine ve vücut bölgelerini daha hızlı

hareket ettirme yeteneğine sahiptir (113). Kas kaybının tanımlanmasında appendiküler (üst ekstremité, alt ekstremité, pektoral kuşak ve pelvis kemikleri) kas kütlesi genellikle kullanılır (114). Ancak, tüm vücutta kas kaybı aynı şekilde gözlenmediği için bölgesel ölçüm yerine appendiküler ölçüm yanıltıcı olmaktadır (115). Kuadriseps kasları denge, yürüme ve diğer mobilitéye dayalı aktivitelerde çok önemlidir, tip II kas liflerinden zengindir ve yaşla kas kaybı diğer bölgesel kaslara göre daha sık ve erken başlar. Kuadriseps kaslarının kütlesinin ve fonksiyonunun ölçümü sarkopeni, dolayısıyla vücut yapı ve fonksiyonu hakkında daha hızlı bilgi verebilir (109-111). Bu durum, kas zayıflamasının önlenmesi ve müdahaleler için çok önemlidir. Yaşa bağlı kas kaybının ölçümünde DXA ile doğru ölçümün yapıldığı konusu net değildir (116). Yaşa bağlı kas kaybı genel vücut kaslarından ziyade, kuadriseps kaslarında meydana geldiği için DXA'nın öngörü eksikliği vardır (117, 118). Kas kuvveti ve performans testlerinin, total kas kalınlık ve kesit alanı ölçümünden ziyade, kuadriseps kas ölçümleri (kalınlık ve kesit alanı) ve performans testleri ile daha ilişkili olduğu yakın zamandaki çalışmalarda gösterilmiştir (110, (119). Bunlara ek olarak, alternatif vücut kompozisyonu ölçüm metodları olan bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografiye göre bölgesel ölçümlerde daha iyi olmasına karşı, artık ultrason kolay, ucuz, portabl, radyasyon içermemesi ve güvenli olması nedeniyle kuadriseps kas kalınlığını değerlendirmede geçerli-güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (120, 121).

2.5.1. Kas Kuvvet Ölçümü

Kas kuvvetinin, egzersiz performansı ve günlük yaşam aktivitelerindeki ve ayrıca hastalıkları önlemedeki rolü giderek tanınmaktadır (122). Çocuklarda ve adölesanlarda da kas kuvveti fiziksel performansın önemli bir etkenidir (123, 124). Pek çok çalışmada farklı ekstremité kas kuvveti ölçüm yöntemi tanımlanmış olmakla beraber, el kavrama kuvveti ve diz ekstansiyon ölçümü en sık yapılan kas kuvveti ölçümleridir (125-128). El kavrama kuvveti üst ekstremité kuvvetini, diz ekstansiyon kuvveti ise, alt ekstremité proksimal kas kuvvetini ölçmek için kullanılmaktadır (129). Kas kuvvetini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden ikisi sırasıyla el dinamometresi ve izokinetik dinamometre ile yapılan ölçümlerdir.

İzokinetik Dinamometre

İzokinetik kasılma dinamik kas kasılmasıdır ve hareketin hızı özel bir cihaz tarafından kontrol edilip sürdürülür. İzokinetik hareketler esnasında direnç, kas kapasitesini gösterir ve dolayısıyla mekanik avantajın en fazla olduğu noktada kas yüklenmeside en fazladır (130). İzokinetik dinamometrelerden, dinamik kas kasılmasının fonksiyonlarını gösteren tork, iş ve dayanıklılıkla ilgili ölçülebilir veriler elde edilebildiği için bu cihazlar, araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadırlar (131).

Tork, döndürme momentidir yani bir objeyi belli bir eksen etrafında döndüren kuvvetin ölçütüdür ve birimi Newton-metredir (Nm) (132). Peak tork (PT), belirlenen açısal hızda tüm eklem hareket açıklığı içerisinde test edilen kaslar tarafından açığa çıkartılan en yüksek tork değeridir (133). PT, kasın en yüksek kuvvet kapasitesini gösterir ve 1 maksimum izotonik kuvvet testine eşittir. Tüm parametreler içerisinde doğruluk oranı açısından altın standart olarak kabul edilmektedir, ve bu değer, fonksiyonel aktivitelerle daha ilişkilidir (134). Test protokolünde hız, test edilecek bölgeye ve ölçümün ne amaçla yapıldığına göre değişir. Hızlar 30°- 60°/sn düşük, 90°- 120°/sn orta, 180°- 300°/sn yüksek açısal hızda olarak kategorize edilmiştir ve güç ve kuvveti test etmek için düşük hızlar, dayanıklılığı test etmek için yüksek hızlar kullanılır (132,133).

2.5.2. Kas Kütlesi Ölçümü

Kesitsel çalışmalar, kas kuvveti ve performans testlerinin, toplam kas kütlesi ölçümlerinden daha ziyade, kuadriseps kas ölçümleri (kesit alanı ve kalınlık) ile daha iyi ilişkili olduğunu bildirmektedir (111). Sarkopeninin erken teşhisinde kuadriseps kas ölçümlerinin (yani hacim, kesit alanı veya kalınlık), appendiküler iskelet kası kütlesi ölçümünden daha değerli olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşünülmektedir (135). Bölgesel ölçümler için MRG ve BT, ultrasondan daha iyi olabilse de, her iki teknik de yaygın klinik uygulama için uygun değildir. Buna karşılık, ultrason ölçümleri kolay, hızlı, güvenli, taşınabilir, geçerli (sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) 0,92–0,99) ve güvenilir (ICC 0,88–0,97) olması nedeniyle özellikle kuadriseps kas kalınlığını ölçmek için bir alternatif olduğu kabul edilmektedir (14, 136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışmanın Yeri

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmanın gerçekleştirilmesi için KA-20083 karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Ergen Sağlığı Polikliniği'ne Eylül 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran yaşları 12-18 arasında değişen çalışmaya katılmaları için kendilerinden ve ailelerinden onam alınan PKOS tanısı almış olan 20 ergen çalışma grubunu, PKOS tanısı olmayan, düzenli adet gören ve hirsutizmi olmayan sağlıklı 20 ergen kontrol grubunu oluşturmuştur.

PKOS tanısı 2015 Pediatrik Endokrin Derneği'nin (Pediatric Endocrine Society) kriterlerine göre konulmuştur (18). Bu kriterler;

a. Anormal uterin kanama paterni (yaşa veya jinekolojik yaşa göre anormal olması, semptomların 2 yıldan uzun sürmesi) ve

b. Hiperandrojenizmin kanıtı (biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm olabilir) ve diğer buna neden olan durumların ekarte edilmesidir. Biyokimyasal hiperandrojenizm, total testosteron düzeyinin 42 ng/dl, klinik hiperandrojenizm ise modifiye Ferriman Gallwey skorunun 8 ve üstü olması olarak kabul edilmiştir.

Yağsız vücut kitlesini yansıtan kas kütlesi, kız ergenlerde erken puberte döneminde artmaya başlar. Bu artış menarşta pik yapar ve sonrasında kas kütlesi azalmaya başlar (137). Türk toplumunda menarş yaşı ortalaması $12,2 \pm 0,9$ yıl olarak saptanmış olduğu için (138), çalışmamızda katılımcılar kas kütlesinin belli bir doruk seviyesine ulaştığı, menarşın gerçekleştiği, puberte gelişimi Tanner evre 4 ve üzeri olan ergenlerden seçilmiştir.

PKOS grubu için çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 14-18 yaş aralığında olmak
2. Puberte evresi 4 ve üzeri olmak
3. PKOS tanısı almış olmak
4. İmza verip çalışmaya dahil olmaktır.

PKOS grubu için çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Düzenli antrenman veya spor katılımı olmak
2. Kronik sistemik hastalığı olmak
3. Endokrinolojik bozukluğu veya yeme bozukluğu tanısı olmak
4. Reçeteli (testosteron metabolizmasını etkileyen ilaç dahil) ya da reçetesiz ilaç kullanımı olmak
5. Zihinsel yetersizliği olmaktır.

Kontrol grubunda ise yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş, ergen sağlığı polikliniğine başvuran sağlıklı ergenler kontrol grubunu oluşturmuş olup dahil ve hariç olma kriterleri şu şekildedir;

Kontrol grubu için çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. PKOS tanısı almamak, düzenli adet görmek
2. Puberte evresi 4 ve üzeri olmak
3. 14-18 yaş aralığında olmak
4. İmza verip çalışmaya dahil olmak

Kontrol grubu için çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Hirsutizmi olmak
2. Kronik sistemik hastalığı olmak
3. Endokrinolojik bozukluğu, yeme bozukluğu olmak
4. Reçeteli (testosteron metabolizmasını etkileyen ilaç dahil) ya da reçetesiz ilaç kullanımı olmak
5. Zihinsel yetersizliği olmak
6. Düzenli antrenman veya spor katılımı olmaktır.

3.2. Çalışma Protokolü, Ölçümler ve Ölçekler

3.2.1. Antropometrik Ölçümler, Puberte ve Hirsutizm Değerlendirilmesi

PKOS tanılı 20 hasta ile VKİ eşleştirilmiş 20 sağlıklı ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Her katılımcının stadiometre ile boyu ve dijital tartı ile vücut ağırlığı ölçülmüş olup vücut ağırlığı (kg), boyun karesine (m^2) bölünerek VKİ (kg/m^2)

hesaplanmıştır. Tüm hasta katılımcıların bel çevresi (cm) ayakta durur pozisyonda umblikus çevresinden ölçülmüştür. Hasta grubundaki katılımcıların tansiyon ölçümleri yapılmıştır. Katılımcıların VKİ değerinin kaçınıcı persentilde olduğu, kronolojik yaşına ve cinsiyetine göre Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control, CDC) VKİ eğrileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme yöntemine göre 5. persentilin altındaki VKİ değerleri düşük vücut ağırlıklı, 5. ve 85. persentiller arasındaki VKİ değerleri normal vücut ağırlıklı, 85. persentil ve 95. persentil aralığındaki VKİ fazla kilolu ve 95. persentil üzerindeki VKİ obez olarak kabul edilmektedir(139). CDC verileri baz alınarak VKİ Z skoru hesaplaması yapılmıştır. Her katılımcının meme gelişimi ve pubik kıllanması değerlendirilerek puberte evrelendirilmesi Marshall-Tanner evreleme sistemine göre yapılmıştır(140) PKOS hasta grubundaki katılımcıların kıllanma skorları Modifiye Ferriman-Gallwey skalası kullanılarak hesaplanmıştır(51).

3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

Çalışma başlangıcında hastaların PKOS'a metabolik değişiklikleri değerlendirmek için 8 saat açlık sonrası sabah 8.00'da glukoz, insülin, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), total kolesterol, tam kan sayımı, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve PKOS tanısı ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanması amacıyla hormon tetkikleri; LH, FSH, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), prolaktin, 17 hidrokspirogesteron, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin bakılması için serum örnekleri alınmıştır. Kontrol grubundan örnek alınmamıştır.

3.2.3. Tedavi

PKOS tanısı konulan hastalara aşağıdaki şekilde tedavi yaklaşımı uygulanmıştır:

a. İlk planda tüm hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilmiştir. Obez olmayan PKOS hastalarına sağlıklı beslenme önerileri, obez hastalara ise kilo verdirici diyet önerilmiştir. Ayrıca tüm PKOS hastalarına standart haftada en az 3 gün 30-45 dk olacak şekilde yürüyüş, 15 dakika kemiklere yük bindirici, 15 dakika kas

kuvvetlendirici egzersiz önerilmiştir. Aylık olarak hastalar telefonla aranıp bu önerilerin hangilerine ve ne kadar uyduğu belirlenmiştir.

b. Tüm PKOS hastalarına medikal tedavi olarak menstrual siklusü düzenlemek amaçlı KOK tedavisi ya da ilaç kontrendikasyonu nedeniyle KOK kullanamayan hastalara sadece progestin içeren ilaç başlanmıştır. KOK olarak 0,15 mg levonorgestrel ve 0,03 mg etinil estradiol (Microgynon®) ya da 2 mg siproteron asetat ve 0.035 mg etinil estradiol kombinasyonu (Diane 35®), sadece progestin içeren ilaç olarak noretisteron (Primolut®) kullanılmıştır.

Tedavi verilen PKOS grubuna tedaviye bağlı metabolik ve hormonal değişimleri değerlendirmek amaçlı 6. ay sonunda tedavi kesilip biyokimyasal (açlık kan şekeri, insülin, tigliserit, HDL, LDL, total kolesterol, tam kan sayımı, üre, kreatinin, ALT, AST) ve hormonal tetkiler (LH, FSH, total testosteron) değerlerine tekrar bakılmıştır.

Homeostasis Model Assesment Index Insulin Resistance (HOMA-IR = [açlık insülini (uU/mL) x açlık plazma glukozu (mg/dL)]/405) ile hesaplanmıştır.

Glukoz, Hekzokinaz yöntemi ile Backman Coulter AU5800 cihazında ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total varyasyon katsayı (CV) yüzde değerleri (%) sırasıyla 0,5 ve 0,9 olarak bildirilmiştir. İnsulin, TSH, sT4 testleri kemilüminesans immunyöntem ile Backman Coulter AU680 cihazında ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total CV yüzde değerleri sırasıyla %2,1 ve % 3,1 ; %2 ve %3,5; %1,8 ve %5 olarak bildirilmiştir.

Trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol, AST, ALT, BUN testleri enzimatik-spektrofotometrik yöntem ile Backman Coulter AU680 cihazında ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total CV yüzde değerleri sırasıyla trigliserid için %0,7 ve %1,4 ; HDL için %0,6 ve %1,6; LDL için %1,3 ve %2,3 ; total kolesterol için %0,7 ve %1,1; AST için %0,5 ve %1,2; ALT için %0,6 ve %0,8; BUN için %1,1 ve %3,2 olarak bildirilmiştir. Kreatinin testi Jaffe metodu ile Backman Coulter AU5800 cihazında ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total CV yüzde değerleri sırasıyla %0,8 ve %1,6 olarak bildirilmiştir. Tam kan sayımı- Empedans, floresans akım sitometrisi, SLS (sodium lauril sülfat) algılama yöntemi ile Sysmex XN 9100 cihazında ölçülmüştür. 17OH progesteron LCMS yöntemi ile Shimadzu-8040 cihazında; HgA1C testi ise HPLC yöntemi ile Tosoh gl1 cihazında ölçülmüştür.

LH, FSH, total testosteron, estradiol, SHBG, DHEAS testleri yarışmasız immün yöntemle Siemens Advia Centaur XP cihazında ölçülmüştür. Ölçüm içi ve total varyasyon katsayısı yüzde (%) değerleri sırasıyla ≤ 5 ve ≤ 7 ; ≤ 5 ve ≤ 7 ; ≤ 8 ve ≤ 10 ; 2,3 ve 3,1; 2,6 ve 3,1; 3,9 ve 5,7 olarak bildirilmiştir.

3.2.4. İzokinetik Kas Kuvveti Değerlendirmesi

Tedavi öncesi 20 PKOS hastasına ve 20 kontrol grubundaki katılımcılara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda iskelet kas kuvvetini değerlendirmek için alt ekstremité için izokinetik kuadriseps, üst ekstremité için el dinamometresi ölçümü yapılmıştır. Altı aylık tedavi sonucunda ölçümler hasta grubunda tekrarlanmıştır. Katılımcıların dominant taraf kuadriseps kas kuvveti güvenilir ve geçerliliği olan Biodex System3 Pro (Biodex Medical Systems Shirley N.Y. 11967 USA) cihazı ile değerlendirilmiştir (141). Test öncesi katılımcılar uygulamayla ilgili bilgilendirilmiştir. Yürüme bandında düşük tempoda 5 dakika ısınma sonrası katılımcılar izokinetik cihazının koltuğuna kalça ve diz eklemi 90° fleksiyonda, ekstremitenin lateral femoral kondili dinamometrenin hareket merkezi izdüşümü alınarak pozisyonlanmış ve malleollerin 2 cm üstünden kayışla dinamometrenin hareketli kolunun distal ucuna yerleştirilmiştir. Kuvvet yayılımının önlenmesi ve stabilizasyonun sağlanması için uyluk ve gövde, dinamometrenin kayışlarıyla koltuğa sabitlenmiştir. Katılımcıların dominant taraf kuadriseps ve hamstring konsentrik kas kuvvetleri 60°/sn açısal hızda 5 tekrarlı, 180°/sn açısal hızda 15 tekrarlı ve her test arasında 60 saniye dinlenme süresi olacak şekilde değerlendirilmiş ve test sırasında katılımcılara “daha hızlı ve daha kuvvetli” yapmaları yönünde sözel motivasyon uygulanmıştır (131). Değerlendirme sonrasında her iki kas grubunun PT değerleri kaydedilmiştir. Genel bilgiler kısmında da değinildiği üzere ileri yaşa bağlı immobilizasyon ve kronik inflamasyonla giden hastalıklara bağlı en çok etkilenen, azalan kas kuvveti kuadriseps (diz ekstansiyonu) kuvveti olduğu için çalışma sonuçları birincil olarak bu analiz sonucuna göre değerlendirilmiştir.

3.2.5. El Kavrama Kuvveti Değerlendirmesi

Katılımcıların dominant taraf el kavrama kuvveti, yüksek geçerlilik ve güvenilirliği olan JAMAR hidrolik el dinamometresi (Baseline Hydraulic Hand dynamometer Irvington, NY, USA) ile değerlendirilmiştir (142, 143). Katılımcılar test için ayakta, ayaklar kalça genişliğinde açık, omuz eklemi tam addüksiyonda, dirsek eklemi 90° fleksiyonda ve el nötralde olacak şekilde pozisyonlanmış, katılımcılardan dinamometreyi tüm kuvvetleriyle sıkmaları istenmiştir. Test üç tekrarlı, her tekrar arasında 30 sn dinlenme süresi olacak şekilde uygulanmış ve değerler kg olarak kaydedilip maksimum değer analizlere alınmıştır (144, 145).

3.2.6. Ultrasonografik Ölçümler

Tedavi öncesi 20 PKOS hastasına ve 20 kontrol grubundaki katılımcılara, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda iskelet kas kalınlığını değerlendirmek amaçlı kas ultrasonografisi yapılmıştır. Kuadriseps kas kalınlığı 5-12 MHz lineer prob (Logiq P5, GE, Medical Systems, AD) kullanılarak ölçülmüştür. Tüm ultrason ölçümleri vücudun baskın el tarafında yapılmıştır. Ultrason görüntüleri kompresyon yapılmadan ve yeterli miktarda jel kullanılarak elde edilmiştir. Kuadriseps kas kalınlığı (rektus femoris üst fasyası ile femur periosteumu arasındaki mesafe), katılımcılar sırtüstü yatarken, spina anterior superior ile patella superior kutbu arasındaki %50 seviyesinde aksiyel görüntüde ölçülmüştür. Ölçümler kas iskelet ultrasonunda tecrübeli bir fizik tedavi uzmanı tarafından yapılmıştır. Altı aylık tedavi sonucunda ölçümler tekrarlanmıştır.

3.2.7. Adolesanlarda Fiziksel Aktivite Ölçeği

Adolesanlarda Fiziksel Aktivite Anketi (PAQ-A) 1997 yılında Kowalski ve ark. (146) tarafından oluşturulmuş bir ankettir (Ek- 4). Ortaöğretime devam eden 14-20 yaş aralığındaki öğrencilerin okul dönemi boyunca son yedi gün içindeki fiziksel aktive düzeylerini değerlendirmek üzere oluşturulmuştur. Anket, adolesanların verdiği cevapların 1-5 arasında puanlandığı 8 soru ve buna ek olarak geçen hafta boyunca fiziksel aktiviteye engel durumunu sorgulayan 9 sorudan oluşmaktadır. Toplam puan 9. sorunun dışındaki sorulara verilen yanıtların ortalaması hesaplanarak bulunur ve 1

(düşük yoğunlukta fiziksel aktivite) ile 5 (yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite) arasında puanlanmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Polat ve ark. (147) tarafından yapılmıştır (Cronbach alfa değeri: 0.86). PKOS hasta grubuna tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubuna çalışma başlangıcında fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek için bu anket uygulanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24 programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenlerde normal dağılıma göre ortalama (SS) ya da ortanca (minimum- maksimum), nitel değişkenlerde frekans-yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle araştırılmıştır. Sayısal değişkenler, normal dağılan verilerde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile gruplar arası ve grup içi değişim incelenmiştir. Başlangıç değerlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında, normal dağılan verilerde Student t testi, grup içi normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan verilerde gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testiyle, grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon testiyle yapılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki, verilerin normal dağılıp dağılmamasına göre sırasıyla Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Nitel değişkenler için ki-kare testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. PKOS ve Kontrol Grubunun Tedavi Başlangıcındaki Antropometrik Verileri

Çalışmada puberte evresi Tanner evre 4 yada 5 olup, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmi ve oligo/anovulasyonu olan 20 normal/fazla kilolu/obez PKOS hastasının verileri, kontrol grubunu oluşturan 20 yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş kontrol ergenin verileri ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda 18 (%90) kişide klinik, 10 kişide (%50) biyokimyasal hiperandrojenizm, 8 (%40) kişide hem biyokimyasal hem klinik hiperandrojenizm mevcuttu. Tablo 4.1’de hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı, dominant el ve puberte evresi açısından hasta sayı/yüzde dağılımları görülmektedir.

Tablo 4.1. PKOS ve Kontrol Grubunun Başlangıç Vücut Ağırlığı, Dominant el ve Puberte Evresi Açısından Karşılaştırılması.

	PKOS grubu (n=20)		Kontrol grubu (n=20)	P
Vücut Ağırlığı N (%)	Obez	5 (25)	5 (25)	0,721
	Fazla Kilolu	2 (10)	2 (10)	
	Normal	13 (65)	13 (65)	
Dominant El N (%)	Sağ	18 (90)	19 (95)	>0,999
	Sol	2 (10)	1 (5)	
Puberte Evresi (Meme/Pubik kılınma) N (%)	4/4	1 (5)	3 (15)	0,186
	4/5	3 (15)	0 (0)	
	5/4	1 (5)	0 (0)	
	5/5	15 (75)	17 (85)	

PKOS: Polikistik over sendromu.

Her iki grupta kilo dağılımına göre katılımcıların çoğunlukla normal kiloda [13 (%65)-13 (%65)] oldukları gözlenmiştir. PKOS grubunda dominant el kullanımı açısından 18 (%65) hastanın sağ elini, kontrol grubunda 19 (%95) katılımcının dominant olarak sağ elini kullandıkları gözlenmiştir. Puberte evresi açısından PKOS grubunda 15 (%75), kontrol grubunda 17 (%85) katılımcının meme/pubik kılınma evresinin Tanner evre 5 olduğu gözlenmiştir. Vücut ağırlığı (p=0,721), dominant el

($p=1,000$) ve puberte evresi ($p=0,186$) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 4.2.'de PKOS ve kontrol grubunun başlangıçtaki antropometrik değerleri gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, boy, kilo ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Başlangıç Antropometrik Değerlerinin Karşılaştırması.

	PKOS	Kontrol	P	Etki büyüklüğü
Yaş (yıl)	15,7±0,6	15,8±1,3	0,684	0,130
Kilo (kg)	60,8 (48,2-112,5)	58,5 (48-119)	0,892	0,021
Boy (cm)	163,5±6,6	163,0±6,5	0,821	0,072
VKİ (kg/m ²)	22,9 (17,9-39,7)	22,2 (17,6-39,2)	0,808	0,038
VKİ Z skoru	0,73±1,06	0,63±1,12	0,760	0,089

PKOS: Polikistik over sendromu, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi. Veriler ortalama±SS veya ortanca (min-maks) olarak gösterilmiştir.

4.2. PKOS Grubunun Diyet ve Egzersiz Önerilerine Uyum Düzeyi

Sonuçları

PKOS grubunda normal kiloda olan 13 kişiye sağlıklı beslenme önerileri ve egzersiz önerilmiştir. Bunların 4 (%30,7)'ü sağlıklı beslenme önerilerine uyduğunu, 9 (%69,3)'ü uymadığını belirtmiştir. Yine, PKOS grubunda normal kiloda olan 7 (%53,8) kişinin önerilen egzersiz programındaki yürüyüşe uyduğu, 6 (%46,2)'sının hiçbir egzersiz yapmadığı öğrenilmiştir.

PKOS grubunda obez ($n=5$) ve aşırı kilolu ($n=2$) olan 7 ergene kilo verdirici diyet ve egzersiz önerilmiştir. Bu grupta hiçbir hastanın diyet listesine ve egzersiz programına uymadığı öğrenilmiştir.

PKOS grubunda 6 (%30) kişiye 0,15 mg levonorgestrel ve 0,03 mg etinil estradiol içeren Microgynon®, 13 (%65) kişiye 2 mg siproteron asetat ve 0,035 mg etinil estradiol içeren Diane 35®, 1 (%5) kişiye noretisteron içeren Primolut® medikal tedavi olarak başlanmıştır. Hasta grubunda tüm katılımcıların ilaç tedavisini 6 ay boyunca düzenli kullandıkları gözlenmiştir.

4.3. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

PKOS grubunun medikal tedavi sonrası 6. ayda antropometrik ölçümleri tekrar edilmiştir. PKOS grubunun başlangıç ve 6. ay antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında, PKOS grubunda 6. ayda boy ($p=0,010$), kilo ($p=0,035$) ve VKİ ($p=0,030$)'nin istatistiksel anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması.

	0. ay	6. ay	P	Etki Büyüklüğü
Boy (cm)	163,5±6,6	163,9±6,6	0,010	0,640
Kilo (kg)	58,5 (48,0-119,0)	64,8 (50,9-109,1)	0,035	0,473
VKİ (kg/m ²)	22,9 (17,9-39,7)	23,2 (19,6-40,3)	0,030	0,486
VKİ Z Skoru	0,76 (-1,11-2,44)	1,0 (-0,0-2,4)	0,093	0,376

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

Veriler ortalama±SS veya ortanca (min-maks) olarak gösterilmiştir.

4.4. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Hormonal ve Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması

PKOS grubuna tedavi sonrası hastalığın metabolik ve hormonal kontrolünü değerlendirmek için 6. ayda tekrar ölçüm yapılmıştır. PKOS grubunda 6. ayda LDL ($p=0,001$), total kolesterol ($p<0,001$), trigliserid ($p=0,003$) ve HDL ($p=0,030$) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı, LH ($p<0,001$), FSH ($p=0,017$) ve total testosteron ($p=0,001$) değerlerinin azaldığı saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. ay Hormonal ve Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması.

	0. ay	6. ay	P	Etki Büyüklüğü
LDL (mg/dl)	106,0±24,5	132,4±27,6	0,001	0,891
Total kolesterol (mg/dl)	171,0±32,7	209,2±39,0	<0,001	1,028
LH (mIU/mL)	9,5±5,2	2,9±3,8	<0,001	0,938
FSH (mIU/mL)	5,3±1,9	3,4±3,0	0,017	0,606
Total testosteron (ng/dl)	45,7±21,7	29,1±13,3	0,001	0,890
AKŞ (mg/dl)	85,5 (66-105)	82,5 (68-102)	0,466	0,163
İnsülin (µIU/ml)	10,1 (5,6-50,7)	12,6 (5,0-34,2)	0,126	0,342
HOMA	2,4 (1,0-11,0)	2,7 (0,9-8,0)	0,204	0,284
Trigliserid (mg/dl)	79 (40-178)	121,5 (50-250)	0,003	0,668
HDL (mg/dl)	50,5 (36-88)	55,5 (40-77)	0,030	0,486
ALT (U/L)	15 (7-54)	15 (9-74)	0,099	0,369
AST (U/L)	16 (11-35)	19 (12-62)	0,222	0,273

Veriler ortalama±SS veya ortanca (min-maks) olarak gösterilmiştir.

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LH: Luteinize edici hormon, FSH: Folikül uyarıcı hormon, AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, SS: Standart sapma.

4.5. Çalışma Grubunun Kas Kuvvet ve Kalınlık Analiz Sonuçları

4.5.1. PKOS Grubu ile Kontrol Grubunun Başlangıç Kas Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması

PKOS grubuna dahil 20 katılımcı ile kontrol grubuna dahil 20 katılımcının çalışma başlangıcında üst ve alt ekstremitte kas kuvvetindeki değişimin değerlendirilmesi için izokinetik ve el dinamometresi ile ölçümleri yapılmış olup sonuçlar Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

PKOS grubu ve kontrol grubu arasında başlangıç fiziksel aktivite skoru, kuadriseps kas kalınlığı, izokinetik diz ekstansör kuvveti ve el dinamometre kuvvet analiz sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.5. PKOS ve Kontrol Grubunun Başlangıç Fiziksel Aktivite Skoru, Kas Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması.

	PKOS	Kontrol	P	Etki büyüklüğü
Fiziksel Aktivite Skoru (FAS)	2,18±0,81	1,99±0,80	0,461	0,291
Kuadriseps Kalınlığı (mm)	42,4±7,4	40,8±8,2	0,525	0,026
60° ekstansiyon PT (Nm)	93,2±29,1	94,5±25,5	0,889	0,002
60° fleksiyon PT (Nm)	44,3±17,1	43,0±11,2	0,774	0,006
180° fleksiyon PT (Nm)	37,7±14,5	38,8±10,7	0,791	0,007
El kavrama kuvveti (kg)	27,0±4,1	26,5±4,5	0,746	0,024
180° ekstansiyon PT (Nm)	54,1(32,2-107,5)	62,0(32,8-123,3)	0,402	0,133

Veriler ortalama±SS veya ortanca (min-maks) olarak gösterilmiştir.

PKOS: Polikistik over sendromu, FAS: Fiziksel Aktivite Skoru, PT: Peak tork, SS: Standart sapma.

4.5.2. PKOS Grubunun Çalışma Başlangıcı ve 6. Ay Kas Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması

PKOS grubunun, hastalığın tedavisine yönelik verilen oral kontrastif tedavi sonrası 6. ay değerlendirilmesinde, başlangıç ve 6. ay fiziksel aktivite skorları açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Aynı şekilde, tedavi sonrası, tedavi öncesi döneme göre kuadriseps kalınlığı ölçümlerinde anlamlı fark gözlenmedi. 6. ay sonunda yapılan izokinetik ve el dinamometre kuvvet analizlerine bakıldığında; 60° ekstansiyon (p=0,008), 60° fleksiyon (p=0,018) ve 180° ekstansiyon (p=0,001) kuvvet ölçümlerinde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel anlamlı artış saptanmış olup analiz sonuçları Tablo 4.6.'de gösterilmiştir (p<0.05).

Tablo 4.6. PKOS Grubunun Başlangıç ve 6. Ay Kuvvet ve Kuadriseps Kalınlık Parametrelerinin Karşılaştırılması

	0. ay	6. ay	P	Etki Büyüklüğü
FAS	2,18±0,81	1,91±0,72	0,105	0,381
Kuadriseps kalınlığı (mm)	42,42±7,36	43,76±8,12	0,117	0,367
60° ekstansiyon PT (Nm)	93,24±29,13	103,5±21,51	0,008	0,667
60° fleksiyon PT (Nm)	42 (16,9-83,3)	50,5 (29,7-169,6)	0,018	0,531
180° fleksiyon PT (Nm)	37,72±14,44	42,38±13,08	0,075	0,422
El kavrama kuvveti (kg)	29,9±4,2	27,8±3,9	0,096	0,392
180° ekstansiyon PT (Nm)	54,1(32,2-107,5)	65,15 (44,3-113,6)	0,001	0,729

Veriler ortalama±SS veya ortanca (min-maks) olarak gösterilmiştir.

FAS: Fiziksel Aktivite Skoru, PT: Tepe Tork.

4.5.3. PKOS Grubunda Tedavi Öncesi Antropometrik, Metabolik ve Hormonal Parametrelerin Kas Kuvvet ve Kalınlık Parametreleri ile İlişkisi

PKOS grubunda tedavi öncesi antropometrik, metabolik ve hormonal parametrelerin kas kuvvet ve kalınlık parametreleri ile ilişkisi değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

PKOS grubunda vücut ağırlığı ile kuadriseps kalınlığı ($r=0,462$, $p=0,040$), 60° ekstansiyon ($r=0,496$, $p=0,026$), 60° fleksiyon ($r=0,514$, $p=0,021$), 180° fleksiyon ($r=0,545$, $p=0,013$) kuvveti ve el kavrama ($r=0,475$, $p=0,034$) kuvveti ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

PKOS grubunda VKİ değeri ile kuadriseps kalınlığı ($r=0,672$, $p=0,001$), 60° ekstansiyon ($r=0,535$, $p=0,015$), 60° fleksiyon ($r=0,707$, $p<0,001$), 180° fleksiyon ($r=0,560$, $p=0,010$) kuvveti ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

PKOS grubunda VKİ Z-skoru ile kuadriseps kalınlığı ($r=0,697$, $p=0,001$), 60° ekstansiyon ($r=0,633$, $p=0,003$), 60° fleksiyon ($r=0,786$, $p<0,001$), 180° fleksiyon ($r=0,591$, $p=0,006$) kuvveti ölçümleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır.

PKOS grubunda başlangıç bel çevresi ile 60° fleksiyon ($r=0,527$, $p=0,036$) ve el kavrama kuvveti ($r=0,515$, $p=0,041$) arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır.

PKOS grubunda serum insulin düzeyi ile 60° ekstansiyon ($r=0,498$, $p=0,025$), 60° fleksiyon ($r=0,457$, $p=0,043$) ve 180° fleksiyon ($r=0,565$, $p=0,009$) kuvvet ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

PKOS grubunda HOMA-IR değeri ile 60° ekstansiyon ($r=0,615$, $p=0,004$), 180° ekstansiyon ($r=0,489$, $p=0,029$) ve el kavrama ($r=0,557$, $p=0,011$) kuvvet ölçümleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlenmiştir.

PKOS grubunda boy, hastalık süresi, kıllanma skoru ile kuadriseps kas kalınlığı, el kavrama kuvveti ve diğer kuvvet parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

PKOS grubunda açlık kan şekeri ve testosteron ölçümü değeri ile kuadriseps kalınlığı, el kavrama kuvveti ve diğer kuvvet parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. PKOS Grubunda Tedavi Öncesi Antropometrik, Metabolik ve Hormonal Parametrelerin Kas Kuvvet ve Kalınlık Parametreleri ile İlişkisi

		Kuadriseps Kalınlığı	60° ekstansiyon PT	60° fleksiyon PT	180° ekstansiyon PT	180° fleksiyon PT	El kavrama kuvveti
Kilo	r	0,462	0,496	0,514	0,334	0,545	0,475
	p	0,040	0,026	0,021	0,150	0,013	0,034
Boy	r	-0,374	0,012	-0,294	-0,080	0,021	0,388
	p	0,104	0,960	0,208	0,738	0,928	0,091
VKİ	r	0,672	0,535	0,707	0,414	0,560	0,222
	p	0,001	0,015	0,000	0,069	0,010	0,346
VKİ Z skor	r	0,697	0,633	0,786	0,395	0,591	0,236
	p	0,001	0,003	<0,001	0,084	0,006	0,312
Bel çevresi	r	0,494	0,336	0,527	0,159	0,409	0,515
	p	0,052	0,204	0,036	0,556	0,116	0,041
Hastalık süresi	r	0,080	-0,184	-0,223	-0,102	0,039	-0,320
	p	0,738	0,438	0,344	0,669	0,870	0,168
mFGS	r	0,352	0,094	0,294	0,242	0,100	-0,069
	p	0,128	0,694	0,209	0,303	0,674	0,773
AKŞ	r	-0,015	-0,041	-0,020	-0,076	0,077	0,048
	p	0,950	0,865	0,932	0,749	0,746	0,839
İnsülin	r	0,358	0,498	0,457	0,405	0,565	0,334
	p	0,121	0,025	0,043	0,077	0,009	0,151
HOMA-IR	r	0,354	0,615	0,420	0,489	0,414	0,557
	p	0,125	0,004	0,065	0,029	0,070	0,011
Testosteron	r	-0,230	-0,257	-0,233	-0,349	-0,153	0,217
	p	0,329	0,275	0,323	0,132	0,519	0,359

VKİ: Vücut kütle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, mFGS: Modifiye Ferriman Gallwey skoru, HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance.

4.5.4. PKOS Grubunun VKİ Değişiminin Kas Kuvvetleri ve Kuadriseps Kalınlığı Parametreleri Üzerine Etkisi

PKOS grubunda başlangıca göre tedavisi sonrası 6. ay kontrolde anlamlı artış sağlayan VKİ değişimi ile kas kuvvet değişimleri arasındaki ilişkisi incelenmiş ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. PKOS Grubunun 6. Ay Kontrolde Anlamlı Artış Sağlayan VKİ Değişimi ile Kas PT Değişimleri Arasındaki İlişkisi

		VKİ Değişimi
60°ekstansiyon PT değişimi	r	0,269
	p	0,251
60° fleksiyon PT değişimi	r	0,265
	p	0,259
180° ekstansiyon PT değişimi	r	0,113
	p	0,636

VKİ: Vücut kütle indeksi, PT: Pik tork.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PKOS'u olan ergenlerin sağlıklı ergenlerle üst-alt ekstremitte kas kuvveti ve kuadriseps kas kalınlığı karşılaştırılmış olup, antropometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışma, ergenlik döneminde PKOS'ta kas kuvvet-kütle ilişkisini tedavi öncesi ve sonrasında inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca vücut kompozisyonu/kas kütle analizinde artık daha geçerli-güvenilir kabul edilen, ultrasonla ölçülen kuadriseps kas kalınlığı analizinin PKOS'ta yapıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın en önemli sonucu, PKOS'ta 6 ay tedavi sonucunda alt ekstremitte kas kuvvet analizinde en önemli veri olarak kabul edilen 60° fleksiyon/ekstansiyon ve 180° ekstansiyon kuvvet ölçümlerinin anlamlı olarak artmış bulunmasıdır. Buna rağmen, 6. ay tedavi sonucunda kuadriseps kas kalınlık ölçümlerinde artış gözlenmemiştir. PKOS hasta grubunda tedavi öncesi kilo, VKİ ve Z-skoru ile kas kuvvet/kalınlık analizleri arasında pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. Buna ek olarak, tedavi başlangıcında insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile birçok kas kuvvet ölçümü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Biyokimyasal hiperandrojenizm göstergesi olan total testosteron düzeyi ile kas kuvvet ve kalınlık ölçümleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda PKOS ve kontrol ergen grubu olarak, vücut ağırlığının analiz sonuçları üzerindeki etkisini dışlamak için hastalar ile vücut kompozisyonu (obez/fazla kilolu/normal kilolu) ve pubertal evresi benzer kontroller alınmıştır. PKOS grubunda hasta grubu, ağırlıklı olarak normal kilolu (n=13) ergenlerden oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından farklılık gözlenmemiştir. Erişkin dönemde yapılan bu ilişkiyi irdeleyen çalışmalar (10, 12) bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta ve kontrol grubu yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş popülasyonlarda yapılmıştır. Örneğin, Thomson ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, sadece obez ve fazla kilolu (n=10) PKOS kadın hastada kas kuvveti ve aerobik egzersiz kapasitesini, yaş ve VKİ-eş sağlıklı kadınlarla (n=16) karşılaştırmıştır. Güzelce ve ark. (12) kas mekanik fonksiyonunun hormonal ve metabolik özelliklerini PKOS ve normal popülasyonda karşılaştırdıkları erişkin çalışmasında, hasta grubunda 19 normal kilolu/25 obez hastayı, kontrol grubundaki 16 normal kilolu/16 obez hasta ile karşılaştırmışlardır. Çalışmamızın hasta-kontrol grubunun VKİ, yaş ve pubertal evre benzer

popölasyonlardan oluşması bu iki faktörden oluşabilecek yanlış sonuç doğurabilecek analizlerin önüne geçmesi bakımından üstünlüğüdür.

Bu çalışmada üst ekstremitte kuvvet testi için katılımcılara uygulanan el dinamometresine hastaların dominant el kullanımı açısından bakıldığında, hasta grubunda %90 oranında, kontrol grubunda %95 oranında sağ el kullanımı olduğu gözlenmiştir. Soyupək ve ark. (9)'nın PKOS'ta el fonksiyonlarını araştırdıkları çalışmada 37 yaş-eşleştirilmiş hasta, 35 kontrol ile karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda birer hasta dışında dominant elin sağ el olduğu vurgulanmıştır. Kogure ve ark. (148)'nın PKOS'ta fiziksel performansı el kavrama kuvveti ile değerlendirdikleri başka bir çalışmada, 22 hastanın 9'unda, 40 kontrol katılımcının 11'inde dominant el kullanımının yine sağ el olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda dominant el kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir, bu da dominant el kullanım açısından ortaya çıkabilecek analiz farklılıklarını ortadan kaldıran çalışmamızın güçlü yanlarından biridir.

Çalışmamızda puberte evresi olarak hasta grubunda %75 ergenin, kontrol grubunda %85 ergenin Tanner evre 5 olduğu gözlenmiştir ve puberte evresi bakımından katılımcılar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Kas kütle artış doruğunu tamamlayan benzer puberte evresindeki ergenlerin çalışmaya dahil edilmesinin, kas gelişimindeki farklılıktan kaynaklanan çelişkili kas kuvvet ve kalınlık analiz değerlerinin ortaya çıkmasını engelleyen bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

PKOS'ta hastaların tedavisinde diyet etkisinin menstrual fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen araştırmalarında, Ornstein ve ark.'ları (80), 12-22 yaş grubunda 24 hastayı iki eşit gruba ayırmışlar, bir gruba 3 ay süre ile hipokalorik düşük yağlı, diğer gruba düşük karbohidratlı diyet vermişlerdir. Çalışma sonunda 16 hastanın (%67) çalışmayı tamamladığını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada Nidhi ve ark.'ları (149), 15-18 yaş aralığındaki 90 PKOS hastasını iki gruba ayırarak bir gruba 3 ay süre ile holistik yoga, diğer gruba günlük 1 saatlik fiziksel egzersiz yaptırmışlar ve sonuçta toplamda 18 hastanın (%25) çalışmayı yarıda bıraktığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda obez/aşırı kilolu hasta grubunda önerilen diyet ve egzersiz programına hastaların hiçbirinin uymadığı, normal kilolu hasta grubunda ise sadece %30,7'sinin sağlıklı beslenme önerilerine uyduğu, %53,8'inin yürüyüş yaptığı gözlenmiştir. Bizim

çalışmamızdaki diyet ve egzersiz uyumundaki düşük oranlar hasta takip süresinin literatürdeki çalışmalara göre daha uzun olmasından kaynaklanıyor olabilir.

PKOS'ta oral kontraseptifler en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Buna rağmen metabolik profil üzerine güvenilirlik ve etkileri henüz net bilinmemektedir. Çalışmamızda tedavi olarak kullanılan preparatlarda progestin olarak siproteron asetat (n=13), levonorgestrel (n=6) ve noretisteron (n=1) bulunmaktadır. PKOS hastalarında levonorgestrel içeren oral kontraseptiflerin diğer antiandrojenik progestinlerle klinik, hormonal ve metabolik parametreler üzerine etkisini araştıran çalışmalar başlanmış, çalışmanın boyutsal sonuçları halen yayınlanmadığı için sonuçları bilinmemektedir (150). Levonorgestrel içeren rahim içi sistemlerin PKOS'ta metabolik profil üzerine etkisini içeren çalışmalarda (151) ise bu sistemlerin kullanımının klinik ve metabolik parametreler üzerinde belirgin değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Literatürde sadece progestin içeren preparatların klinik ve metabolik parametreler üzerine etkisini inceleyen çalışma sınırlıdır. Ball ve ark'nın (152) yaptıkları çalışmada, yeni noretisteron içeren kontraseptif kullanıcılarında 6. ay sonunda hafif kilo artışı gözlenmiştir. Ayrıca, plazma glukoz düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmış, HOMA değerlerinde farklılık gözlenmemiştir. Lipid profiline bakıldığında, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde anlamlı olmayan düşüş, HDL kolesterolde ise anlamlı olmayan artış, gözlenmiştir. KOK'un metabolik profil üzerine etkisini inceleyen meta-analiz çalışmasında ise Amiri ve ark'ları (153), 3 ay-1 yıl arası kullanımında siproteron asetat veya 3. kuşak progestin içeren oral kontraseptiflerin etkisini araştırmışlardır. Oral kontraseptif kullanımının lipid profilinde farklı zamanlarda artışa yol açtığı (HDL, LDL ve trigliserid düzeylerinde), ancak VKİ, açlık kan şekeri, HOMA, açlık insülin ve kan basıncı gibi metabolik sonuçlarda değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Adolesan grupta Mastorakos ve ark'larının (154) yaptığı başka bir çalışmada ise 14-19 yaş aralığındaki bir grup (n=14) PKOS hastasına 0,15 mg desogestrel ve 0,030 mg etinil estradiol, diğer gruba (n=14) 2 mg siproteron asetat ve 0,035 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptif verilmiştir. Lipid profiline 3., 6., 9. ve 12. aylarda bakılmış ve her iki ilaç tedavisi sonucunda total kolesterol, LDL, HDL düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiş, VKİ ise her iki grupta benzer kalmıştır. Biz de çalışmamızda bu sonuçlara benzer şekilde, 6. ayda lipid profilinde anlamlı artış saptarken, açlık kan şekeri, insülin ve HOMA değerlerinde anlamlı değişiklik

saptamadık. Çalışmamızda hasta grubunda VKİ, 6. ay sonunda boy ve kilo ile birlikte anlamlı yükselmiş olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda çoğunlukla tedavide siproteron asetat içeren preparatlar kullanıldığı için, lipid profilindeki artış hastaların 6. ayda kilo almış olmasına ve/veya etinil estradiol ve siproteron asetat içeren oral kontraseptiflerin kullanımına bağlı olabilir.

Güncel PKOS rehberleri, her hastaya sağlıklı kiloya ulaşmak ve/veya korumak, olumsuz hormonal sonuçları ortadan kaldırmak, genel sağlığı ve yaşam kalitesini düzenlemek için sağlıklı beslenme yanında düzenli fiziksel aktivitenin önerilmesi gerektiğini belirtmektedir (52). Yüksek yoğunluklu egzersizin erişkin PKOS’lu hastalarda kilo kaybı olmaksızın insülin direncini azalttığı, kardiyometabolik profili düzelttiği gösterilmiştir (155). Ergenlik döneminde PKOS hastalarında egzersiz alışkanlıklarının değerlendirildiği çalışmalarda, Eleftheriadou ve ark.’ları (156) 35 hastayı, 46 kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Kendi geliştirdikleri anket ve yapılandırılmış bir görüşme ile fiziksel aktiviteyi değerlendirmişler ve hasta grubunda, kontrol gruba göre anlamlı bir şekilde fiziksel aktiviteye daha az katılım olduğunu, yine hasta grubunun daha az yoğunlukta ve sıklıkta fiziksel aktivite yaptığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, kontrol grubunda (%54) anlamlı oranda kız ergenin, PKOS grubuna göre (%8) egzersizin sağlık üzerine olumlu etkilerinden daha haberdar olduğu gözlenmiştir. Mizgier ve ark.’ları PKOS’lu ergenlerde diyet ve fiziksel aktivite alışkanlıklarını araştırdıkları çalışmalarında iş/okulda ve boş zamanlarda fiziksel aktiviteyi ölçekle değerlendirmişlerdir. Sağlıklı grubun yüksek yoğunluklu egzersizi, PKOS grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte, daha fazla yaptığı gösterilmiştir (157). Bizim çalışmamızda da ergenlik döneminde fiziksel aktiviteyi değerlendiren, geçerlilik ve güvenilirliği olan “Adolesanlarda Fiziksel Aktivite Anketi” kullanılmış ve PKOS grubunda fiziksel aktivite skorunun daha az olmakla birlikte, normal popülasyonla arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Çocuk sağlığı hekimleri, jinekolog ve aile hekimleri gibi sağlık profesyonellerinin PKOS tanısı olan ya da olmayan sağlıklı ergenle karşılaştıklarında ergeni yaşam tarzını değiştirmesi, diyet ve optimum fiziksel aktivite konusunda cesaretlendirmesi gerekliliğine inanmaktayız.

Çalışmamızın başlangıcında birincil hipotez olarak, PKOS grubunda artmış testosteron düzeyine bağlı olarak kas kuvvet ve kuadriseps kalınlık ölçümlerinde kontrol grubuna göre artış olabileceğini düşündük. Sonuçlara bakıldığında, çalışma

başlangıcında hasta ve kontrol grubu, benzer fiziksel aktivite skorları eşliğinde, kuadriseps kas kalınlığı, izokinetik kuadriseps ve el dinamometre kuvvet ölçümleri açısından benzer bulunmuştur. Androjenler iskelet kası üzerinde güçlü anabolizanlardır ve kas kütlelerinde artışa yol açtıkları yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur (158, 159). Kas kuvveti ve kasın fiziksel fonksiyona etkileri konusunda ise artış veya azalış yönünde çalışmalarda tam netlik yoktur (4). Kogure GS ve ark.'ları (160) düzenli fiziksel aktivitesi olmayan PKOS'lu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde, kas kuvveti ve kalınlığını değerlendirdikleri çalışmalarında, 18-27 yaş arası kadınlarda bench press, biceps-curl ve bacak ekstansiyonu ve el sıkma egzersizlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış gözlemiş, deri kıvrım kalınlığı ve DXA ile vücut kompozisyonunda hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark gözlememişlerdir. Bu çalışmada yazarlar, HOMA-IR ile kuvvet analizi arasında ilişki gözlemediklerini, hasta grubunda kuvvet artışının o grupta kontrol gruba göre yüksek olan androjen düzeyleri ile açıklanabileceğini ifade etmişlerdir. Bu yazarların yaptıkları daha fazla sayıda katılımcıyı aldıkları başka bir çalışmada (11), DXA ile yapılan yağsız vücut kütlesi açısından iki grup arasında yine anlamlı fark gözlenmemiştir. Yine burada da bir önceki çalışmadakine benzer kuvvet analizleri yapılmış ve PKOS grubunda sadece gövde kas kuvveti ve dominant el kavrama kuvveti anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir. PKOS'lu kadınlarda serum testosteron düzeyi, vücut kompozisyonu ölçüm sonuçları ile korele bulunmamıştır. Metabolik parametrelere bakıldığında; HOMA-IR, halter kaldırma ve biceps kasma egzersizlerinde kas kuvveti ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci kas kuvvet performansının belirleyicisi olarak bulunmamıştır. Androjenlerden testosteronun aksine androstendion konsantrasyonlarının, bacak ekstansiyonu, bench press ve el kavrama kuvveti testlerinde kuvvetle ilişkili bulunduğu gözlenmiştir. Tüm egzersiz türlerinde VKİ, kas kuvvetinin öngörücüsü olarak gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak, hasta ve kontrol grubu arasında, alt ekstremité kuvveti ve dominant el kavrama kuvveti parametreleri açısından fark bulunmazken, benzer sonuç olarak, iki grup arasında, yağsız vücut kütlelerinin ve vücut kompozisyonun göstergesi olan kuadriseps kalınlığı açısından da anlamlı fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da bir önceki anlatılan çalışmaya benzer şekilde VKİ, 60° ekstansiyon/fleksiyon ve 180° fleksiyon kuvveti ölçümleri ile ilişkili bulunmuş olup, testosteron düzeyleri ile kuvvet

ve kas kütlesi ölçümleri arasında ilişki bulunmamıştır. HOMA-IR, anlatılan çalışmaya benzer olarak 60°/180° ekstansiyon kuvveti ile ilişkili iken, farklı olarak insülin düzeyleri 60° ekstansiyon/ fleksiyon ve 180° fleksiyon kuvveti ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada PKOS grubunda hastaların A veya C fenotipinde olduğu söylenmekle birlikte, hangi fenotipin çalışmaya ne oranda katkıda bulunduğu belirtilmemiştir. Ayrıca çalışma kısıtlılığı olarak günlük fiziksel aktivite düzeyinin analiz edilmemiş olması belirtilmiştir. Literatürdeki PKOS hasta grubunda yüksek kas kuvveti saptanan diğer çalışmalarda da katılımcılara standardize edilmiş fiziksel aktivite değerlendirilmesi yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda testosteron düzeylerinin çok yüksek olmayışı, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizimli farklı fenotiplere dahil olan hastaların olması nedeniyle kuvvet/kalınlık analizleri hasta ve kontrol grup arasında farklı çıkmamış olabilir. Bu çalışmada ergenlerde standart bir fiziksel aktivite değerlendirilmesi ile iki grup arasında aktivite farklılığı olmadığı gösterilerek bu farklılığın doğurabileceği kas kuvveti ve kas kütlesi analiz sonuçlarının önüne geçilmiştir. Ayrıca ergenlik döneminde güncel kabul gören PKOS tanı kriterlerine göre hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bizim çalışmamızın kuvvet analiz sonuçlarına benzer şekilde Thomson ve ark. (10) yayınladıkları bir erişkin çalışmada, izokinetik dinamometre kullanarak 25-44 yaş aralığındaki 10 obez/fazla kilolu PKOS tanılı hastayı, yaş, kilo ve günlük aktivite düzeyi benzer 16 PKOS olmayan obez/fazla kilolu katılımcı ile maksimal aerobik kapasite, izometrik ve izokinetik kas kuvveti açısından karşılaştırmışlar ve anlamlı fark saptamamışlardır. İki grup arasında insülin, HOMA, lipidler ve glukoz değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bel çevresi kas kuvvet analizleri ile ters ilişkili iken, kas kuvvet parametreleri ile metabolik ve hormonal parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi, iki grubun kas kuvvet sonuçlarının benzer olması ve testosteron düzeylerinin hasta grupta kuvvetle ilişkili bulunmamış olması, halen literatürde tartışılan kas kuvvetini belirlemede hiperandrojenizmin belirleyici bir faktör olmayabileceğini düşündürebilir. Yukarıda anlatılan çalışmada yazarlar, daha yüksek seviyede insülin direncinin olduğu zayıf/normal kilodaki hastaların da dahil edildiği PKOS çalışmalarında, kuvvet parametrelerinin daha farklı çıkabileceğini öngörmüşlerdir. Bizim çalışmamızın bu önerilere benzer şekilde, toplamda daha fazla sayıda ve içerik olarak da normal gruptan

katılımcı da içermesi sonucu olarak insülin düzeyleri, 60° ekstansiyon/fleksiyon ve 180° fleksiyon kuvveti ölçümleri ile anlamlı ilişkili bulunmuş olabilir.

Güzelce ve ark. (12), PKOS tanısı alan 44 hastayı, 32 yaş ve VKİ-eş sedanter sağlıklı kadın ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, PKOS hasta grubunda testosteron düzeylerini anlamlı daha yüksek, insülin ve glukoz düzeylerini, TANİTA ile ölçülen total ve bölgesel yağsız vücut kütlelerini hasta ve kontrol grubunda benzer bulmuş ve izokinetik dinamometre ile ekstansiyon/fleksiyonda ortalama alt ekstremita kas gücü değerlerini ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca bu güç değerleri ile biyolojik olarak kullanılabilen testosteron düzeyleri arasında korelasyon gözlenmiştir. Çalışmamızda kronik hastalık, immobilizasyon ve yaş alma ile en çok etkilenen kas kuvvet parametresi, diz ekstansiyon kuvveti olduğu için (114, 115) sonuçların yorumunda en önemli kuvvet analiz sonucu olan diz ekstansiyon kuvveti baz alınmıştır. Üst ekstremita için ise pratik ve yoğun kullanılan yöntem olduğu için el kavrama kuvveti kullanılmıştır. Kas dokusu üzerinde, hastalık etkileniminin adolesan dönemde fazla olmaması nedeniyle kuvvet parametreleri bu nedenle etkilenmemiş olabilir sonucuna varılmıştır.

Testosteron kullanımının kas kuvveti ve kütlesi üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar gözlenmiştir. Kas protein anabolizmasını, dolayısıyla kas kütlesi ve kuvveti artışını destekleyen (158) çalışmaların yanında kuadriseps kas bölgesinde ve fiziksel performans testlerinde anlamlı farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (159). PKOS'ta gözlenen hiperinsülinizm, tip 1 iskelet kası liflerinin azalmasına, tip 2 liflerin artmasına sebep olur (161). Soyupek ve ark. (9) erişkin çalışmasında, yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 37 PKOS hastasını, 35 sağlıklı kontrol grubu ile dominant elde el dinamometresi ile el kavrama kuvveti, ve ince kavrama kuvvet ölçümleri için karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda gruplar arasında kas kuvvet ölçüm sonuçları açısından bizim çalışmamıza benzer şekilde fark bulunmamış, testosteron düzeyleri ile de kuvvet ölçümleri arasında ilişki bulunmamıştır. DXA ile yağsız vücut kütlesi/yağ kütlesi oranı her iki grupta benzer bulunmuştur. Yine iki grup arasında katılımcıların fiziksel aktivite anket puanları açısından farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmada yazarlar hasta grubunun sayısının yetersiz olması ve insülin direnci gibi parametrelerin kas kuvveti üzerindeki etkisinin araştırılmamış olmasını kısıtlılık olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda insülin

düzeyi ile 60° ekstansiyon/fleksiyon kuvveti ve 180° fleksiyon kuvveti ölçümleri arasında korelasyon gözledik. Literatürde orta ve ileri yaşta metabolik sendromu olan bireylerde, insülin direnci ile kas kuvveti azalması arasındaki pozitif ilişki “dinapenik obezite” olarak tanımlanan kas kuvvet ve kalitesindeki düşüş olarak tanımlanmıştır (162). PKOS hastalarının ileri yaşlarda insülin direnci ve tip 2 DM gibi hastalıklar geliştirmesi olasılığı yüksek olduğu için (162), bizim hasta grubumuzdaki insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyi ile kuvvet parametreleri arasındaki gözlenen pozitif ilişki, sonraki üreme çağında artan yaşa bağlı devam etmeyebilir.

PKOS'ta iskelet kas kütlesi miktarı, insülin-ilişkili glukoz alımı için anahtar role sahiptir ve kardiyometabolik regülasyon bozukluğu (insülin direnci ve tip 2 DM gibi) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (163). In vivo ve in vitro modellerde, PKOS'ta iskelet kası kütle değişikliğine bağlı, miyosit reseptörü düzeyinde ve/veya bağlanma sonrası süreçte insülin fonksiyon ve sinyal bozuklukları olduğu gösterilmiştir (164-166). PKOS'ta kas kütle değişikliği olabileceği, insülinin ana hedef organı olan miyosit ve adipositler düzeyinde insülin ilişkili glukoz alımının azaldığının çalışmalarda gösterilmesi ile de desteklenmektedir (165). Yine bu hastalıkta vasküler disfonksiyona bağlı karotid intima-media kalınlıklarının ve artmış kas sempatik sinir aktivitesine bağlı kas protein degradasyonunun kas kütlesinde olumsuz etki yapabileceği düşünülmektedir (167-169). Kazemi ve ark. (13)'nın yaptığı meta-analiz çalışmasında, PKOS'ta kas kuvvet ve kütlesi araştırılmıştır. PKOS'lu hastaların kontrole göre anlamlı yüksek total kas kütlesi olduğu gösterilmiştir. Bu meta-analize dahil edilen tüm çalışmalarda kas kütlesi ölçümünde DXA, bioelectrical impedance (BIA), dual-photon absorptiyometri (DPA) vb. yöntemler kullanılmıştır. Yine bu meta-analiz sonuçlarına göre total kas kütlesi ile total testosteron veya HOMA arasında korelasyon gözlenmemekle birlikte, VKİ ile total kas kütlesi arasında korelasyon gözlenmiştir. Bu çalışmada PKOS'ta kas kuvveti etkileniminin arttığı ya da azaldığı yönde çalışmaların olduğu, meta-analiz sonucunda bu konuda net bilgi verilemeyeceği, ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda yukarda bahsi geçen kas kütle ölçüm yöntemlerine göre günümüzde daha geçerli ve güvenilir olarak kabul edilen kuadriseps kas kalınlığı ölçümü yapılmış, benzer şekilde hasta ile kontrol grubu arasında kuadriseps kas kütle ölçümlerinde farklılık olmadığı gözlenmiş, kuadriseps kalınlığı VKİ ile korele bulunmakla birlikte, testosteron ve

HOMA ile korele bulunmamıştır. Daha geniş hasta grubunu baz alan yeni çalışmalar hasta ve kontrol grubu kas kütlesi açısından farklı sonuçlar ortaya çıkabilir.

Çalışmamızda ikinci hipotez, hasta grubunda testosteron maruziyetine bağlı artmış olabileceğini düşündüğümüz kas kuvvet analiz sonuçlarının, 6. ay tedavi sonucu azalan testosterona bağlı azalmış olabileceği idi. 6. ay sonunda, testosteron düzeyinin anlamlı azalmış olmasına rağmen, kas kuvvet analiz sonucu olarak baz aldığımız en önemli analiz sonucu olan 60° ve 180° diz ekstansiyonu kuvvetinin anlamlı artış gösterdiği, kuadriseps kalınlığının artmakla birlikte bu artışın anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca hasta grubunun 6. ayda boy, kilo ve VKİ'nin arttığı, metabolik parametreler olan HOMA ve insülinin istatistiksel anlamlı olarak artmadığı gösterilmiştir. İnsülin anabolik bir hormondur. İskelet kasına glukoz ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini artırıp, protein yıkımını azaltarak anabolik etki gösterir (170). Ayrıca kastaki yağ asidi oksidasyonunu azaltıp, hipoglisemi yapıcı etkisi üzerinden iştahı artırması sebebiyle de kas anabolizmasını indirekt olarak güçlendirebilir. İnsülin, iskelet kas lifinde satellit hücre üzerinde kendi reseptörüne bağlanarak insülin reseptör substratı (IRS) proteinlerinin fosforilasyonuna neden olur ve bu da protein sentezinin koordinatörü olan PI3K/Akt yolunu aktive eder. Bu süreç, herhangi bir egzersiz seansından sonra insülin uygulanarak geliştirilebilir, çünkü egzersizin kastaki insülin duyarlılığını 24-48 saate kadar arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle insülin, sporcular tarafından performans artırıcı ilaçlar arasında kullanılan ve hatta suistimal edilen ilaçlardan birisidir (171). Bizim çalışmamızda 6. ayda hastaların kas kuvvet parametrelerindeki artış, anlamlı artmamakla birlikte artış gösteren insülinin anabolik etkisinin sonucu olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda, tedavide çoğunlukla kullandığımız oral kontraseptif Diane 35® preparatının bileşeninde bulunan progesteron molekülü olan siproteron asetat'ın açlık insülin üzerine etkisini irdeleyen çalışmalarda, 3-6. ay gibi kullanım sürelerinde ilaçlara bağlı insülin düzeyinde hafif artış olabileceği ama bunun istatistiksel anlamlı olmadığı gösterilmiştir (153). İkinci sıklıkta kullandığımız oral kontraseptif olan Microgynon® preparatının bileşeninde bulunan progesteron molekülü olan levonorgestrel'in oral formunun açlık insülin üzerine uzun dönem etkisini inceleyen literatürde çalışma olmamakla birlikte, rahim içi formunun PKOS ve sağlıklı katılımcı grubunda metabolik profil üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda,

6., 12. ve 24. ay kullanımda insülin düzeyi üzerine anlamlı etki yapmadığı gösterilmiştir (151). Çalışmamızda da PKOS hasta grubunda 6. ayda insülin düzeylerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu çalışma PKOS'un kas kuvveti üzerine etkisini araştıran boylamsal bir çalışma olduğu, belli bir zaman diliminde tamamlanması gerekliliği, PKOS hasta grubunda 6 aylık tedavi sonrası kuadriseps kas kalınlığı ve kuvvet sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflendiği için çalışma ve kontrol grubunun değerlendirilmesinde katılımcı sayısı bu şekilde belirlenmiştir ve takipte tek ölçüm yapılmıştır. Literatürde kas dokusunda egzersizle en erken güç, sonra kuvvet ve en son olarak kütlenin arttığı yani morfolojinin değiştiği, immobilizasyonda ise yine önce güç, sonra kuvvet ve en son olarak kütlenin etkilendiği bilinmektedir (172, 173). Kuadriseps kuvvetlerinde tedavi ile artış olmasına rağmen kas kalınlığında anlamlı olmayan artışın, daha fazla hasta ve daha uzun dönem takiplerde saptanabileceğini düşünmekteyiz. Kuvvet ölçüm testlerinde, ölçümlerin aralıklarla tekrarlanması sonucu hasta kooperasyonun ve motivasyonunun artmasına bağlı olarak test ölçüm sonuçlarında iyileşme gözlenebilir. Buna 'öğrenme etkisi' denmektedir(174). Çalışmamızda hasta grubunda kas kuvvet parametrelerinin 6. ayda artmış olmasının öğrenme etkisi ile olabileceği düşünülmüş olmakla birlikte, 6. ayda kontrol grubuna da izokinetik testleri tekrarlanmadığı için kas kuvvet ölçümlerinde öğrenme etkisi ölçülememiştir. Ancak, literatürde bizim de çalışmamızda kullandığımız Biodex System3 Pro izokinetik dinamometre ölçümlerindeki öğrenme etkisini sağlıklı popülasyonda değerlendiren çalışmalarında, H. Lund ve ark.(175)'ları diz ekstansiyon ve fleksiyonda hastalarda bu dinamometre sisteminde öğrenme etkisinin olmadığını ve bu sistemin çok güvenilir olduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızın kontrol grubunda, başlangıçta ve 6. ayda biyokimyasal ölçümlerinin olmaması, testosteron düzeyi yüksek hasta sayısının sınırlı olması, hasta grubunda standart bir tedavinin olmaması diğer kısıtlılıklarıdır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu katılımcıları, kas kütlesinin belli bir doruk seviyesine ulaştığı puberte gelişimi Tanner evre 4 ve üzeri olan ergenlerden seçilmiştir. Hasta grubunda 6. ayda boy, kilo ve VKİ istatistiksel olarak artmış bulunmuştur. Her ne kadar ileri puberte evresindeki ergen grubu seçilmiş olsa da, 6 aylık bir sürede büyüme devam ettiği için kas kütlesi ve dolayısıyla kuvveti artmış

olabilir. VKİ değişiminin kas kuvvetinde artışa sebep olup olmadığını araştırmak için PKOS hasta grubunda başlangıca göre 6. ay tedavi sonunda VKİ'deki değişimin kuadriseps kası kuvveti değişimi ile ilişkisi incelenmiş ama anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamız ergenlik döneminde PKOS kas kuvveti ve kütle ilişkisini kesitsel ve tedavi sonucunu boylamsal değerlendiren literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Buna ilave olarak, PKOS'ta vücut kompozisyonunu kuadriseps kas ultrasonu ile değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızın hasta-kontrol grubunun VKİ, yaş ve puberte evresi benzer popülasyonlardan oluşması bu iki faktörden oluşabilecek yanlış analiz sonuçlarının önüne geçmesi bakımından üstünlüğüdür. Ayrıca, çalışmamızda ergenlik döneminde fiziksel aktiviteyi değerlendiren, geçerlik ve güvenilirliği olan “Adolesanlarda Fiziksel Aktivite Anketi” kullanılmış böylece katılımcı grupları arasında aktivite farklılığından kaynaklanan analiz sonuçlarının önüne geçilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, ergenlerde PKOS'ta 6. ay tedavi sonucunda alt ekstremitte diz ekstansör kuvvet ölçümlerinde anlamlı artış saptanmıştır. 6. ay tedavi sonucunda kuadriseps kas kalınlık ölçümlerinde ise artış gözlenmemiştir. Hasta grubunda tedavi öncesi antropometrik olarak kilo, VKİ ve Z-skoru ile kas kuvvet/kalınlık analizleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca, tedavi başlangıcında metabolik parametrelerden insülin ve HOMA-IR ile birçok kas kuvvet ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olup kas kalınlığı ile korelasyon gözlenmemiştir. Total testosteron düzeyi ile ise kas kuvvet ve kalınlık ölçümleri arasında ilişki gözlenmemiştir. Literatüre bakıldığında PKOS'un kas kütle ve kas fonksiyonunu etkileyip etkilemediğine ilişkin sorular, kanıtların yetersiz ve sonuçların çelişkili olması nedeniyle halen cevapsız kalmaktadır. PKOS-kas ilişkisini kesitsel ve daha uzun dönem irdeleyen daha geniş katılımcıların olduğu ergen/erişkin çalışmaları, hastalığa bağlı metabolik etkilenmenin, antropometrik ölçümlerdeki yaşa bağlı değişimin, tedavide kullanılan ilaçların kas kütlesi ve fonksiyonları üzerindeki etkisini daha ayrıntılı şekilde gösterebilir. PKOS'a bağlı kas kütle ve kuvvetlerindeki değişimin ortaya konması, endokrinolojik, reproduktif, psikolojik ve yaşam kalitesi gibi hastalığın bütüncül yönetiminde medikal tedaviye ek olarak hastalığa özel, bireysel egzersiz protokollerinin geliştirilmesi anlamında çok önem arz etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hasta grubunda dominant el kullanımı açısından 18 (%65) hastanın sağ elini, kontrol grubunda 19 (%95) katılımcının dominant olarak sağ elini kullandıkları gözlenmiştir.

2. Antropometrik ölçüm ($p>0,05$), yaş ($p=0,684$), dominant el ($p=1,000$) ve puberte evresi ($p=0,186$) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

3. Hasta grubunda %30 kişiye Microgynon®, %65 kişiye Diane 35®, %5 kişiye Primolut® medikal tedavi olarak başlanmış ve katılımcıların ilaç tedavisini 6 ay boyunca düzenli kullandıkları gözlenmiştir.

4. PKOS hasta grubunda 6. ayda boy ($p=0,010$), kilo ($p=0,035$) ve VKİ ($p=0,030$)'nin istatistiksel anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

5. Hasta grubunda 6 ay tedavi sonunda LDL ($p=0,001$), total kolesterol ($p<0,001$), trigliserid ($p=0,003$) ve HDL ($p=0,030$) değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

6. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında, başlangıç fiziksel aktivite skoru, kuadriseps kas kalınlığı ve izokinetik kuadriseps ve el dinamometre kuvvet analiz sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

7. Hasta grubunda başlangıç ve oral kontraseptif tedavi sonrası 6. ay fiziksel aktivite skorları açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

8. Hasta grubunda tedavi sonrası kuadriseps kas kalınlığı ölçümlerinde istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

9. Hasta grubunda 6. ay tedavi sonunda diz 60° ekstansiyon ($p=0,008$), 60° fleksiyon ($p=0,018$) ve 180° ekstansiyon ($p=0,001$) kuvveti ölçümlerinde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır.

10. Hasta grubunda 6. ay tedavi sonunda üst ekstremité kas kuvvet ölçümlerinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

11. Hasta grubunda kilo değeri ile kuadriseps kalınlığı ($r=0,462$, $p=0,040$), 60° ekstansiyon PT ($r=0,496$, $p=0,026$), 60° fleksiyon PT ($r=0,514$, $p=0,021$), 180° fleksiyon PT ($r=0,545$, $p=0,013$) ve el kavrama kuvveti ($r=0,475$, $p=0,034$) ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

12. Hasta grubunda VKİ ölçümü ile kuadriseps kalınlığı ($r=0,672$, $p=0,001$), 60° ekstansiyon PT ($r=0,535$, $p=0,015$), 60° fleksiyon PT ($r=0,707$, $p<0,001$), 180° fleksiyon PT ($r=0,560$, $p=0,010$) ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

13. Hasta grubunda VKİ Z-skoru ile kuadriseps kalınlığı ($r=0,697$, $p=0,001$), 60° ekstansiyon PT ($r=0,633$, $p=0,003$), 60° fleksiyon PT ($r=0,786$, $p<0,001$), 180° fleksiyon PT ($r=0,591$, $p=0,006$) ölçümleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır.

14. Hasta grubunda serum insulin düzeyi ile 60° ekstansiyon PT ($r=0,498$, $p=0,025$), 60° fleksiyon PT ($r=0,457$, $p=0,043$) ve 180° fleksiyon PT ($r=0,565$, $p=0,009$) ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır.

15. Hasta grubunda HOMA-IR değeri ile 60° ekstansiyon PT ($r=0,615$, $p=0,004$), 180° ekstansiyon PT ($r=0,489$, $p=0,029$) ve el kavrama kuvveti ($r=0,557$, $p=0,011$) ölçümü arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlenmiştir.

16. Hasta grubunda boy, hastalık süresi, kılınma skoru, ile kuadriseps kalınlığı, maksimum el kavrama kuvveti ve alt ekstremitte kuvvet parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

17. Hasta grubunda testosteron ölçümü değeri ile kuadriseps kalınlığı, el kavrama kuvveti ve alt ekstremitte kuvvet parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

18. Hasta grubunun 6. ay tedavi bitiminde yapılan kas kuvvet ve kuadriseps kalınlık analizleri kontrol grubunun ölçümleri ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

19. Hasta grubunda başlangıca göre tedavisi sonrası 6. ayda VKİ değişiminin, kas kuvvet değişimi ile ilişkisi incelenmiş ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

20. Hastalığa bağlı iskelet kas değişikliklerinin miktarının ve seyrinin belirlenmesi için ileri çalışmaların yapılması, sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından PKOS'a özgü gelecek kas-iskelet sistemini ilişkili metabolik ve üreme sağlığını koruyucu ve iyileştirici yönetim stratejileri geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2015;83(6):376-89.
2. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(1):1-7.
3. Woodhouse LJ, Gupta N, Bhasin M, Singh AB, Ross R, Phillips J, et al. Dose-dependent effects of testosterone on regional adipose tissue distribution in healthy young men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):718-26.
4. O'Connell MD, Wu FC. Androgen effects on skeletal muscle: implications for the development and management of frailty. *Asian journal of andrology*. 2014;16(2):203.
5. Eshre R, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(1):41-7.
6. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2002;156(6):556-60.
7. Jones GL, Hall JM, Lashen HL, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life among adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2011;40(5):577-88.
8. Guidi J, Gambineri A, Zanotti L, Fanelli F, Fava GA, Pasquali R. Psychological aspects of hyperandrogenic states in late adolescent and young women. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(6):872-8.
9. Soyupek F, Guney M, Eris S, Cerci S, Yildiz S, Mungan T. Evaluation of hand functions in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(10):571-5.
10. Thomson R, Buckley J, Moran L, Noakes M, Clifton P, Norman R, et al. Comparison of aerobic exercise capacity and muscle strength in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(9):1242-50.
11. Kogure GS, Silva RC, Picchi Ramos FK, Miranda-Furtado CL, Lara LAdS, Ferriani RA, et al. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(3):237-42.
12. Caliskan Guzelce E, Eyupoglu D, Torgutalp S, Aktoz F, Portakal O, Demirel H, et al. Is muscle mechanical function altered in polycystic ovary syndrome? *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;300:771-6.
13. Kazemi M, Pierson RA, Parry SA, Kaviani M, Chilibeck PD. Obesity, but not hyperandrogenism or insulin resistance, predicts skeletal muscle mass in

reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of 45 observational studies. *Obesity Reviews*. 2021;22(8):e13255.

14. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JS, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8(5):702-12.
15. Tsukasaki K, Matsui Y, Arai H, Harada A, Tomida M, Takemura M, et al. Association of muscle strength and gait speed with cross-sectional muscle area determined by mid-thigh computed tomography—a comparison with skeletal muscle mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *The Journal of frailty & aging*. 2020;9:82-9.
16. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(2):247. e1-. e11.
17. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(12):1223-36.
18. Lauritsen M, Bentzen J, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen L, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human reproduction*. 2014;29(4):791-801.
19. Rosenfield RL. The polycystic ovary morphology-polycystic ovary syndrome spectrum. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(6):412-9.
20. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2015;100(3):911-9.
21. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2017;107(6):1380-6. e1.
22. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(8):1545-73.
23. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2008;14(4):367-78.
24. Nelson VL, Legro RS, Strauss III JF, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Molecular endocrinology*. 1999;13(6):946-57.
25. Tee MK, Speek M, Legeza B, Modi B, Teves ME, McAllister JM, et al. Alternative splicing of DENND1A, a PCOS candidate gene, generates variant 2. *Molecular and cellular endocrinology*. 2016;434:25-35.
26. O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, Taylor AE, Quanson JL, Storbeck K-H, et al. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in

- polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(3):840-8.
27. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41(10):1257-66.
 28. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care*. 1988;11(6):500-5.
 29. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;65(3):499-507.
 30. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*. 2012;33(6):981-1030.
 31. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1991;72(1):83-9.
 32. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. 1981;108(4):1441-9.
 33. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-18.
 34. Thompson IR, Kaiser UB. GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;385(1-2):28-35.
 35. Brown RE, Wilkinson DA, Imran SA, Caraty A, Wilkinson M. Hypothalamic kiss1 mRNA and kisspeptin immunoreactivity are reduced in a rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Brain research*. 2012;1467:1-9.
 36. Moore AM, Prescott M, Marshall CJ, Yip SH, Campbell RE. Enhancement of a robust arcuate GABAergic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in a model of polycystic ovarian syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(2):596-601.
 37. Vink J, Sadrzadeh S, Lambalk C, Boomsma D. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):2100-4.
 38. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature genetics*. 2012;44(9):1020-5.
 39. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, Sisk R, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature communications*. 2015;6(1):1-13.

40. Wang P, Zhao H, Li T, Zhang W, Wu K, Li M, et al. Hypomethylation of the LH/choriogonadotropin receptor promoter region is a potential mechanism underlying susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2014;155(4):1445-52.
41. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(4):1502-11.
42. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). NIH EBMW Report Bethesda, National Institutes of Health. 2012;1:1-14.
43. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):6-15.
44. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(3):201. e1-. e5.
45. Reinehr T, Bosse C, Lass N, Rothermel J, Knop C, Roth CL. Effect of weight loss on puberty onset in overweight children. *The Journal of Pediatrics*. 2017;184:143-50. e1.
46. Group REASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction*. 2004;19(1):41-7.
47. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4565-92.
48. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroids*. 2012;77(4):342-6.
49. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):684-9.
50. Plouffe Jr L. Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2000;27(1):79-99.
51. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human reproduction update*. 2010;16(1):51-64.
52. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2018;33(9):1602-18.

53. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):1154-65.
54. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1105-20.
55. Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(6):1914-20.
56. Engmann L, Jin S, Sun F, Legro RS, Polotsky AJ, Hansen KR, et al. Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(5):493. e1-. e13.
57. Olutunmbi Y, Paley K, English III JC. Adolescent female acne: etiology and management. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2008;21(4):171-6.
58. Chang RJ, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2007;50(1):178-87.
59. Chen W-C, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermato-endocrinology*. 2009;1(2):81-6.
60. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2017;88:371-95.
61. Ibañez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(6):1599-603.
62. Metcalf MG, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in young women. *Journal of Biosocial Science*. 1980;12(3):345-52.
63. Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9(2):58-61.
64. Southam AL, Richart RM. The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1966;94(5):637-45.
65. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;16(2):263-72.
66. Van Hooff M, Voorhorst F, Kaptein M, Hirasings R, Koppelaar C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Human Reproduction*. 2004;19(2):383-92.

67. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(4):1537-43.
68. Escobar-Morreale H, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2012;18(2):146-70.
69. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, Repaci A, Di Dalmazi G, Zanotti L, et al. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on italian high-school students. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):1641-50.
70. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update*. 2014;20(3):334-52.
71. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, López P, Merino PM, Pérez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):702-6. e2.
72. Villarroel C, López P, Merino PM, Iñiguez G, Sir-Petermann T, Codner E. Hirsutism and oligomenorrhea are appropriate screening criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(8):625-9.
73. Münzker J, Hofer D, Trummer C, Ulbing M, Harger A, Pieber T, et al. Testosterone to dihydrotestosterone ratio as a new biomarker for an adverse metabolic phenotype in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):653-60.
74. Li L, Zhang J, Deng Q, Li J, Li Z, Xiao Y, et al. Proteomic profiling for identification of novel biomarkers differentially expressed in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. *PLoS One*. 2016;11(11):e0164538.
75. Sørensen AE, Wissing ML, Salö S, Englund ALM, Dalgaard LT. MicroRNAs related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Genes*. 2014;5(3):684-708.
76. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2017;88(6):371-95.
77. Costello M, Misso M, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad R, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Human reproduction open*. 2019;2019(1):hoy021.
78. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for

- quality of life. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2003;16(1):33-7.
79. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11):4299-306.
 80. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2011;24(3):161-5.
 81. Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(11):3533-40.
 82. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human reproduction update*. 2011;17(2):171-83.
 83. Carson V, Hunter S, Kuzik N, Gray CE, Poitras VJ, Chaput J-P, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2016;41(6):S240-S65.
 84. Wang T, McNeill A, Chen Y, Senderak M, Shankar R. Metformin prescription patterns among US adolescents aged 10–19 years: 2009–2013. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(2):229-36.
 85. Allen HF, Mazzoni C, Heptulla RA, Murray MA, Miller N, Koenigs L, et al. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2005;18(8):761-8.
 86. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(3):241-6.
 87. Al-Zubeidi H, Klein KO. Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(7-8):853-8.
 88. El Maghraby H, Nafee T, Guiziry D, Elnashar A. Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. *Middle East Fertility Society Journal*. 2015;20(3):131-7.
 89. Clayton W, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):986-92.

90. Somani N, Turvy D. Hirsutism: an evidence-based treatment update. *American journal of clinical dermatology*. 2014;15:247-66.
91. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(4).
92. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131(Supplement_3):S163-S86.
93. Mwanthi M, Zaenglein AL. Update in the management of acne in adolescence. *Current opinion in pediatrics*. 2018;30(4):492-8.
94. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(5).
95. Silva Dantas W, Gualano B, Patrocínio Rocha M, Roberto Grimaldi Barcellos C, dos Reis Vieira Yance V, Miguel Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
96. Stepto NK, Moreno-Asso A, McIlvenna LC, Walters KA, Rodgers RJ. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: unraveling the conundrum in skeletal muscle? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(11):5372-81.
97. Manti M, Stener-Victorin E, Benrick A. Skeletal muscle immunometabolism in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:573505.
98. O'Connell M, Tajar A, Roberts SA, Wu F. Do androgens play any role in the physical frailty of ageing men? *International journal of andrology*. 2011;34(3):195-211.
99. Rickenlund A, Carlström K, Jörn Ekblom B, Brismar TB, von Schoultz B, Hirschberg AL. Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea or amenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertility and sterility*. 2003;79(4):947-55.
100. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;904(1):437-48.
101. Chilibeck PD, Pérez-López FR, F Bodary P, Kang ES, Jeon JY. Adipocytokines, metabolic syndrome, and exercise. *Hindawi*; 2014.
102. Reid MB, Li Y-P. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory research*. 2001;2(5):1-4.
103. Lee SW, Youm Y, Lee WJ, Choi W, Chu SH, Park Y-R, et al. Appendicular skeletal muscle mass and insulin resistance in an elderly Korean population: the Korean social life, health and aging project-health examination cohort. *Diabetes & metabolism journal*. 2015;39(1):37-45.

104. Karabulut A, Yaylali GF, Demirlenk S, Sevket O, Acun A. Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(2):111-4.
105. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and sterility*. 2005;83(5):1454-60.
106. Zangeneh FZ, Naghizadeh MM, Masoumi M. Polycystic ovary syndrome and circulating inflammatory markers. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2017;15(6):375.
107. McBreaity LE, Chilibeck PD, Gordon JJ, Chizen DR, Zello GA. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for sarcopenic obesity: a case control study. *BMC endocrine disorders*. 2019;19(1):1-8.
108. Özçakar L, Kara M, Quittan M, Ata A, Michail X, Kaymak B. The need for an integrative musculoskeletal approach in sarcopenia: the ISarcoPRM kickstart. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020;56(4).
109. Mayhew A, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas P, De Souza R, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age and ageing*. 2019;48(1):48-56.
110. Reginster J-Y, Cooper C, Rizzoli R, Kanis JA, Appelboom G, Bautmans I, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28:47-58.
111. Barnouin Y, McPhee JS, Butler-Browne G, Bosutti A, De Vito G, Jones DA, et al. Coupling between skeletal muscle fiber size and capillarization is maintained during healthy aging. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8(4):647-59.
112. Lexell J, Henriksson-Larsen K, Sjöström M. Distribution of different fibre types in human skeletal muscles 2. A study of cross-sections of whole m. vastus lateralis. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1983;117(1):115-22.
113. Lieber R. The production of movement. *Skeletal muscle structure, function, and plasticity*. 3rd ed 2010. p. 93-140.
114. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*. 1998;147(8):755-63.
115. Ata AM, Kara M, Kaymak B, Özçakar L. "Zooming" in the Anterior Thigh Muscle for the Diagnosis of Sarcopenia. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(8):1878-9.
116. Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R. Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese: a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 Suppl 1:85-92.

117. Kara M, Kaymak B, Ata AM, Özkal Ö, Kara Ö, Baki A, et al. STAR-Sonographic Thigh Adjustment Ratio: A Golden Formula for the Diagnosis of Sarcopenia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(10):902-8.
118. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*. 2019;99(1):427-511.
119. Tsukasaki K, Matsui Y, Arai H, Harada A, Tomida M, Takemura M, et al. Association of Muscle Strength and Gait Speed with Cross-Sectional Muscle Area Determined by Mid-Thigh Computed Tomography - A Comparison with Skeletal Muscle Mass Measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *J Frailty Aging*. 2020;9(2):82-9.
120. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):702-12.
121. Berger J, Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Henriquez S, Leiva L, et al. Rectus femoris (RF) ultrasound for the assessment of muscle mass in older people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(1):33-8.
122. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(3):475-82.
123. Grosset JF, Mora I, Lambertz D, Pérot C. Voluntary activation of the triceps surae in prepubertal children. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2008;18(3):455-65.
124. Lambertz D, Mora I, Grosset J-F, Pérot C. Evaluation of musculotendinous stiffness in prepubertal children and adults, taking into account muscle activity. *Journal of applied physiology*. 2003;95(1):64-72.
125. Xue QL, Beamer BA, Chaves PH, Guralnik JM, Fried LP. Heterogeneity in rate of decline in grip, hip, and knee strength and the risk of all-cause mortality: the women's health and aging study II. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(11):2076-84.
126. Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, et al. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2010;29(5):586-91.
127. Bohannon RW. Dynamometer measurements of grip and knee extension strength: are they indicative of overall limb and trunk muscle strength? Perceptual and motor skills. 2009;108(2):339-42.
128. Bohannon RW. Are hand-grip and knee extension strength reflective of a common construct? Perceptual and motor skills. 2012;114(2):514-8.
129. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle & nerve*. 2012;46(4):555-8.
130. Baltzopoulos V, Brodie D. Isokinetic dynamometry: applications and limitations. *Sports medicine*. 1989;8:101-16.

131. Kannus P. Isokinetic evaluation of muscular performance. *International journal of sports medicine*. 1994;15(S 1):S11-S8.
132. Chan K-M, Maffulli N, Korkia P, Li RC. *Principles and practice of isokinetics in sports medicine and rehabilitation*: Williams & Wilkins Hong Kong; 1996.
133. Tuncer S. Fonksiyonel değerlendirmede izokinetik sistem kullanımı. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. 2000;1:657-64.
134. Davies GJ. *A compendium of isokinetics in clinical usage and rehabilitation techniques*: S & S Publishers; 1992.
135. Abe T, Loenneke JP, Thiebaud RS, Ogawa M, Mitsukawa N. Age-related site-specific muscle loss in the thigh and zigzag walking performance in older men and women. *Acta Physiol Hung*. 2014;101(4):488-95.
136. Berger J, Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Henriquez S, Leiva L, et al. Rectus femoris (RF) ultrasound for the assessment of muscle mass in older people. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(1):33-8.
137. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1991;20(1):1-14.
138. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(1):8-14.
139. Katzmarzyk PT, Janssen I, Morrison KM, Tremblay MS. Classification of overweight and obesity in children and adolescents. *CMAJ*. 2007;176(8):S27-S32.
140. Emmanuel M, Bokor BR. *Tanner stages*. 2017.
141. Drouin JM, Valovich-mcLeod TC, Shultz SJ, Gansneder BM, Perrin DH. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. *European journal of applied physiology*. 2004;91:22-9.
142. Guerra RS, Amaral TF, Sousa AS, Fonseca I, Pichel F, Restivo MT. Comparison of jamar and bodygrip dynamometers for handgrip strength measurement. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2017;31(7):1931-40.
143. Svantesson U, Nordé M, Svensson S, Brodin E. A comparative study of the Jamar® and the Grippit® for measuring handgrip strength in clinical practice. *Isokinetics and Exercise Science*. 2009;17(2):85-91.
144. Amo-Setién FJ, Leal-Costa C, Abajas-Bustillo R, González-Lamuño D, Redondo-Figuero C, Group ER. Factors associated with grip strength among adolescents: An observational study. *Journal of hand therapy*. 2020;33(1):96-102.
145. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*. 2011;40(4):423-9.

146. Kowalski KC, Crocker PR, Donen RM. The physical activity questionnaire for older children (PAQ-C) and adolescents (PAQ-A) manual. College of kinesiology, university of saskatchewan. 2004;87(1):1-38.
147. Polat EA, Güzel NA, Nihan K. Reliability, validity and cross-cultural adaptatiom of the Turkish version of the physical activity questionnaire for adolescents. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*.32(2):132-40.
148. Kogure GS, Ribeiro VB, Gennaro FGdO, Ferriani RA, Miranda-Furtado CL, Reis RMD. Physical performance regarding handgrip strength in women with polycystic ovary syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2021;42:811-9.
149. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Effect of yoga program on quality of life in adolescent polycystic ovarian syndrome: a randomized control trial. *Applied Research in Quality of Life*. 2013;8:373-83.
150. Amiri M, Nahidi F, Khalili D, Bidhendi-Yarandi R, Tehrani FR. Comparing the effects of oral contraceptives containing levonorgestrel with products containing antiandrogenic progestins on clinical, hormonal, and metabolic parameters and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: Crossover Randomized Controlled Trial Protocol. *JMIR research protocols*. 2017;6(9):e8631.
151. Ji L, Jin L, Shao Mj, Hu M, Xu J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system effects on metabolic variables in PCOS. *Gynecological Endocrinology*. 2023;39(1):2208667.
152. Ball M, Ashwell E, Gillmer M. Progestagen-only oral contraceptives: comparison of the metabolic effects of levonorgestrel and norethisterone. *Contraception*. 1991;44(3):223-33.
153. Amiri M, Tehrani FR, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism*. 2017;73:22-35.
154. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertility and sterility*. 2002;77(5):919-27.
155. Almenning I, Rieber-Mohn A, Lundgren KM, Shetelig Løvvik T, Garnaes KK, Moholdt T. Effects of high intensity interval training and strength training on metabolic, cardiovascular and hormonal outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Plos one*. 2015;10(9):e0138793.
156. Eleftheriadou M, Michala L, Stefanidis K, Iliadis I, Lykeridou A, Antsaklis A. Exercise and sedentary habits among adolescents with PCOS. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2012;25(3):172-4.
157. Mizgier M, Jarząbek-Bielecka G, Formanowicz D, Jodłowska-Siewert E, Mruczyk K, Cisek-Woźniak A, et al. Dietary and Physical Activity Habits in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-HAstudy. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3469.

158. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Gilkison C, Jiang J, Achacosa A, et al. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2002;282(3):E601-E7.
159. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(16):1647-59.
160. Kogure GS, Piccki FK, Vieira CS, Martins WdP, Reis RMD. Analysis of muscle strength and body composition of women with polycystic ovary syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2012;34:316-22.
161. Kreze Jr A, Hrnciar J, Dobakova M, Pekarová E. The polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Bratislavske Lekarske Listy*. 1997;98(10):555-8.
162. Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, Mariani S, Di Martino M, Catalano C, et al. The decline in muscle strength and muscle quality in relation to metabolic derangements in adult women with obesity. *Clinical Nutrition*. 2019;38(5):2430-5.
163. Yeung CHC, Au Yeung SL, Fong SSM, Schooling CM. Lean mass, grip strength and risk of type 2 diabetes: a bi-directional Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2019;62:789-99.
164. Højlund K, Glintborg D, Andersen NR, Birk JB, Treebak JT, Frøsig C, et al. Impaired insulin-stimulated phosphorylation of Akt and AS160 in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome is reversed by pioglitazone treatment. *Diabetes*. 2008;57(2):357-66.
165. Corbould A, Kim Y-B, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005;288(5):E1047-E54.
166. Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S, Chang RJ, Henry RR. Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):157-63.
167. Carmina E, Guastella E, Longo R, Rini G, Lobo R. Correlates of increased lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*. 2009;161(4):583-9.
168. Crouse III JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995;92(5):1141-7.
169. Stener-Victorin E, Jedel E, Janson PO, Sverrisdottir YB. Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009.

170. Biolo G, Fleming RD, Wolfe R. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(2):811-9.
171. Anderson LJ, Tamayose JM, Garcia JM. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018;464:65-74.
172. Zacharia E, Spiliopoulou P, Methenitis S, Stasinaki A-N, Zaras N, Papadopoulos C, et al. Changes in muscle power and muscle morphology with different volumes of fast eccentric half-squats. *Sports*. 2019;7(7):164.
173. Murat K, Kaymak B, Frontera WR, Ata AM, Ricci V, Timur E, et al. Diagnosing sarcopenia: functional perspectives and a new algorithm from ISarcoPRM. *Journal of rehabilitation medicine*. 2021;53(6).
174. Rousson V, Gasser T, Seifert B. Assessing intrarater, interrater and test–retest reliability of continuous measurements. *Statistics in medicine*. 2002;21(22):3431-46.
175. Lund H, Søndergaard K, Zachariassen T, Christensen R, Bülow P, Henriksen M, et al. Learning effect of isokinetic measurements in healthy subjects, and reliability and comparability of Biodex and Lido dynamometers. *Clinical physiology and functional imaging*. 2005;25(2):75-82.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Polikistik Over Sendromlu Ergenlerde Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		(KA-20083)			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI		HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRESİ		Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Altındağ / ANKARA		
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Orhan DERMAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI		Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ		Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ		FAZ 1	☐	
			FAZ 2	☐	
			FAZ 3	☐	
FAZ 4			☐		
Gözlemsel ilaç çalışması			☒		
Tıbbi cihaz klinik araştırması			☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları			☐		
İlaç dışı klinik araştırma			☐		
Diger ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	129.09.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	16.07.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	16.07.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARASTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromlu Ergenlerde Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	(KA-20083)

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 10.07.2020 İmza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/15-02 (KA-20083)	Toplantı Tarihi: 20.10.2020
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Orhan DERMAN'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Uzm. Dr. Ayşe Gül GÜVEN'in doktora tezi olan (KA-20083) kayıt numaralı ve "Polikistik Over Sendromlu Ergenlerde Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmaya ait yukarıda bilgileri verilen belge ve dokümanlar araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.	

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. Mutlu HAYRAN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım*	İmzası:
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Onkoloji Enstitüsü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Türkan ELDEN Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK	Çocuk Sağl. ve Hst. (Neonatoloji)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	KATILMADI
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEVECİ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet UĞUR	Biyo fizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Ortopedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	KATILMADI
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Diş Hekimliği F.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömer DİZDAR	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ali DÜZÖVA	Çocuk Sağl. ve Hst. (Nefrolojisi)	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	KATILMADI
Uzm. Dr. Pınar GÜNER	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Tuğba YILMAZ	Sivil Üye	Hacettepe Üniversitesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

EK 2. Orjinallik Ekran Çıktısı

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ERGENLERDE KAS KUUVETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 8	% 8	% 3	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

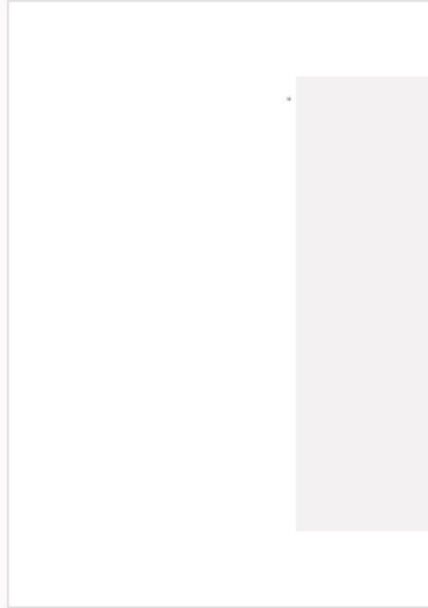
1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
2	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	prospektus.co İnternet Kaynağı	<% 1
7	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.turkjbiochem.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<% 1

EK 3. Dijital Makbuz**Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin **Turnitin**'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ayşe Gül Güven
Ödev başlığı: son
Gönderi Başlığı: POLİKİSTİK OVER SENDROMLU ERGENLERDE KAS KUWETİNİ...
Dosya adı: s_e_Gu_l_Gu_ven_tez_son_intihale_girecek_hali_word_5_s_ub...
Dosya boyutu: 530.8K
Sayfa sayısı: 47
Kelime sayısı: 11,699
Karakter sayısı: 81,087
Gönderim Tarihi: 05-Şub-2024 10:04ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2286763898



EK 4. Adölesanlarda Fiziksel Aktivite Ölçeği

Fiziksel Aktivite Anketi (Orta Öğretim)

Ad Soyad: _____

Yaş: _____

Sınıfı: _____

Cinsiyet: E _____ K _____

Öğretmeni: _____

Son 7 gündeki (geçen hafta) fiziksel aktivite düzeyinizi öğrenmeye çalışıyoruz. Bu, sizi terleten ya da bacaklarınızı yorgun hissettiren spor ya da dans olabileceği gibi nefes nefese kaldığınız kovalamaca, sıçrama, koşma, tırmanma gibi aktiviteler veya başka bir oyun olabilir.

Hatırlatma:

1. Doğru ya da yanlış cevap yoktur- Bu bir test değildir.
2. Lütfen tüm sorulara doğru ve mümkün olduğunca dürüst bir şekilde cevap verin- Bu çok önemlidir.

1. Boş zamanlarınızda fiziksel aktivite: Son 7 günde aşağıdaki aktivitelerden herhangi birini yaptınız mı? Eğer evetse, kaç kere yaptınız? (Her satırda bir yuvarlağı işaretleyin)

	Hiç	1-2	3-4	5-6	7 kez ya da daha çok
Atlama.....	☐	☐	☐	☐	☐
Kürek çekme / kano.....	☐	☐	☐	☐	☐
Paten kayma.....	☐	☐	☐	☐	☐
Kovalamaca.....	☐	☐	☐	☐	☐
Egzersiz amaçlı yürüyüş.....	☐	☐	☐	☐	☐
Bisiklete binme.....	☐	☐	☐	☐	☐
Hızlı yürüme ya da koşma.....	☐	☐	☐	☐	☐
Cimnastik.....	☐	☐	☐	☐	☐
Yüzme.....	☐	☐	☐	☐	☐
Masa tenisi	☐	☐	☐	☐	☐
Dans.....	☐	☐	☐	☐	☐

Amerikan futbolu.....	☐	☐	☐	☐	☐
Badminton.....	☐	☐	☐	☐	☐
Kaykay.....	☐	☐	☐	☐	☐
Futbol.....	☐	☐	☐	☐	☐
Halk oyunları.....	☐	☐	☐	☐	☐
Voleybol.....	☐	☐	☐	☐	☐
Tenis.....	☐	☐	☐	☐	☐
Basketbol.....	☐	☐	☐	☐	☐
Buz pateni.....	☐	☐	☐	☐	☐
Kayak.....	☐	☐	☐	☐	☐
Buz hokeyi.....	☐	☐	☐	☐	☐
Diğer:					
.....	☐	☐	☐	☐	☐
.....	☐	☐	☐	☐	☐

2. Son 7 günde beden eğitimi dersleri boyunca ne sıklıkla çok aktiftiniz (çok yorucu oyun, koşma, sıçrama, tırmanma) ? (Sadece bir tane işaretleyin)

Beden eğitimi dersine girmedim.....	☐
Neredeyse hiç.....	☐
Bazen.....	☐
Oldukça sık.....	☐
Her zaman	☐

3. Son 7 gün içinde *öğle arasında* (yemek yemenin yanı sıra) ne yaptınız? (Sadece bir tane işaretleyin)

Oturdunuz (konuşmak, kitap okumak, ödev yapmak).....	☐
Etrafta dolaştınız ya da ayakta durdunuz	☐
Koştunuz ya da çok az oynadınız.....	☐
Koştunuz ve biraz oynadınız.....	☐

Koştunuz ve çoğu zamanı oyun oynayarak geçirdiniz.....○

4. Son 7 gün içinde kaç gün *okuldan hemen sonra* çok aktif bir şekilde oyun oynadınız, dans ettiniz veya spor yaptınız? (Sadece bir tane işaretleyin)

Hiç.....○

Geçen haftada 1 kez.....○

Geçen haftada 2-3 kez.....○

Geçen haftada 4 kez.....○

Geçen haftada 5 kez○

5. Son 7 günde kaç *akşam* çok aktif bir şekilde spor yaptınız, dans ettiniz veya oyun oynadınız? (Sadece bir tane işaretleyin)

Hiç.....○

Geçen haftada 1 kez.....○

Geçen haftada 2-3 kez.....○

Geçen haftada 4-5 kez.....○

Geçen haftada 6-7 kez.....○

6. *Geçen hafta sonu*, kaç kez çok aktif bir şekilde spor yaptınız, dans ettiniz veya oyun oynadınız? (Sadece bir tane işaretleyin)

Hiç.....○

1 kez.....○

2-3 kez.....○

4-5 kez.....○

6 ya da daha fazla.....○

7. Aşağıdakilerden hangisi son 7 gündeki sizi en iyi tanımlar? Sizi tanımlayan 1 cevaba karar vermeden önce 5 maddeyi de okuyun.

A. Boş zamanlarımın tamamında ya da çoğunda çok az fiziksel efor gerektiren şeyler yaptım.....○

B. Boş zamanlarımda bazen (geçen haftada 1-2 kez) fiziksel aktivite yaptım (örneğin; spor yapmak, koşmak, yüzmek, bisiklet sürmek, aerobik yapmak).....○

C. Boş zamanlarımda sıklıkla (geçen haftada 3-4 kez) fiziksel aktivite yaptım.....○

D. Boş zamanlarımda oldukça sık (geçen haftada 5-6 kez) fiziksel aktivite yaptım.....○

E. Boş zamanlarımda çok sık (geçen haftada 7 kez ya da daha fazla) fiziksel aktivite yaptım.....○

8. Geçen haftanın her gününde ne sıklıkla fiziksel aktivite (spor yapmak, oyun oynamak, dans etmek, ya da herhangi başka fiziksel aktivite) yaptığınızı işaretleyin.

	Hiç	Çok az	Orta	Sık	Çok sık
Pazartesi.....○	○	○	○	○	○
Salı.....○	○	○	○	○	○
Çarşamba.....○	○	○	○	○	○
Perşembe.....○	○	○	○	○	○
Cuma.....○	○	○	○	○	○
Cumartesi.....○	○	○	○	○	○
Pazar.....○	○	○	○	○	○

9. Geçen hafta hasta mıydınız ya da normal fiziksel aktivite yapmanızı engelleyecek bir şey oldu mu? (İtane işaretleyin)

Evet.....○

Hayır.....○

Eğer evet ise, sizi engelleyen şey neydi? _____

9. ÖZGEÇMİŞ

