T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ADÖLESAN DÖNEMDE PCOS TANILI HASTALARDA OVER MORFOLOJİSİNİN VE TOTAL OVARYAN VOLÜMÜN ANDROJENLER VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hale Ağırman Tunç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul / 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ADÖLESAN DÖNEMDE PCOS TANILI HASTALARDA OVER MORFOLOJİSİNİN VE TOTAL OVARYAN VOLÜMÜN ANDROJENLER VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hale Ağırman Tunç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan Güraslan

2. Tez Danışmanı: Op. Dr. Nurşen Kurtoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul / 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca kapısını her çaldığımızda orda olan, eğitime verdiği önem nedeniyle Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ni tercih etme sebebim olan, çömezlikten bugüne kadar bizlere yalnızca bilgilendirmekle kalmayıp, doğru bilgiyi nasıl bulacağımızı öğreten, cerrahi bilgi ve becerileriyle kendisine hayran bırakan Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRASLAN Hocam' a

Kendi bilgi seviyesi yüksek olduğu gibi bizlere bunu aktarmak için uğraşan, bilmediğim her şeyi sorup öğrenebildiğim, tezimin her aşamasında büyük bir özveriyle bana yardımcı olan sevgili tez danışmanım Op. Dr. Nurşen KURTOĞLU' na;

Servisin bitmeyen işlerinde, doğumhanenin yoğunluğunda, gece uykusuz nöbetlerde, uzun süren zorlu ameliyatlarda hep birlikte olduğumuz uzman abi ablalarım, asistan arkadaşlarım, bu yola birlikte baş koyduğumuz ve her stresini yorgunluğunu birlikte çektiğimiz sevgili eşkıdemlerime;

Birlikte en çok eğlendiğim, onunlayken hep güldüğüm hayallerimi birlikte kurduğum acıklı şarkılarda birlikte ağladığım yanında hiçbir şeyin ardını arkasını düşünmediğim canım arkadaşım Ünal ÇAKIR'a

Gazi Üniversitesi' nin bana en büyük kazancı gördüğüm, mavi saçlı marjinal kız olarak tanıyıp sonra birçok ortak noktada buluşarak seçtiğim kız kardeşim olan hayalleri, vizyonu, başarıları ve duruşuyla gurur duyduğum bana tezimde en büyük destek veren, motive eden dostum Aysu İYİGÜN KABAKCI' ya üniversite yıllarında Ankara' daki abim dediğim Ertan KABAKCI' ya

Hep çok çalışmam gerekirken yanı başımda her ama her zaman olan, kahvemi meyvemi bile masama getiren, benim stres yükümü çekebilmek için haftalarca aylarca evden çıkmayan, saatlerce dertleştiğim sevdiğim biriciğim annemin benim için doğurduğu kız kardeşim Lale AĞIRMAN' a

Bizi zor şartlar altında büyütürken bir gün bile bıkmayan, sevgimi saygımı çocukları için yaptıklarına olan hayranlığımı minnetimi anlatamayacağım annem Ayşe AĞIRMAN' a;

Tanıştığım günden beri bana hayatın bambaşka güzel yönlerini gösteren, zorlu asistanlık yıllarımda birbirimizi görebilelim diye Bağcılar' ı diğer evi yapan, uykusuz günlerimde yorgun aç hallerimde beni toparlayan enerji veren, her boşluğumda hayatı kaçırmamam için fırsatlar yaratan bana güçlü kadın değil mutlu kadın olmayı öğreten, eşim Alperen TUNÇ' a sonsuz teşekkürler…

Dr. Hale Ağırman Tunç

İstanbul 2025

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TANIM VE ETİYOLOJİ 3
2.2. PATOFİZYOLOJİSİ 4
2.2.1. Gonadotropin Sekresyonu ve Fonksiyonu 4
2.2.2. İnsülin Mekanizması ve Obezite 5
2.2.3. Androjen Sekresyonu ve Aksiyonu 6
2.2.4. Anne Karnındaki Maruziyet 6
2.3. PCOS SEMPTOM, BULGULAR VE METOBOLİK ETKİLER 7
2.3.1. Hiperandrojenizm 7
2.3.1.1. Biyokimyasal Hiperandrojenizm 7
2.3.1.2. Klinik Hiperandrojenizm 7
2.3.2.Menstrual Düzensizlik ve Ovulatuar Disfonksiyon 8
2.3.3. Ultrasonda Polikistik Over Morfolojisi İzlenmesi 9
2.3.4. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus 9
2.3.5. Obezite Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar 10
2.3.6. Kanser Riski 10
2.3.7. İnfertilite 10
2.3.8. Psikososyal Etkiler 11

2.4. PCOS TANISI VE AYIRICI TANISI 11
2.4.1. Pcos Tanısı 11
2.4.1.1. Erişkinlerde Tanı 11
2.4.1.2. Adölesanlarda Tanı 14
2.4.2. Pcos Ayırıcı Tanısı 15
2.4.2.1. Hiperprolaktinemi 16
2.4.2.2. Tiroid Bozuklukları 16
2.4.2.3. Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi 16
2.4.2.4. Cushing Sendromu 16
2.4.2.5. İdiyopatik Hirşutizm 17
2.4.2.6. Androjen Sentezleyen Ovaryan ve Adrenal Tümörler 17
2.5. PCOS TEDAVİSİ 18
2.5.1. Hayat Tarzı Değişikliği 18
2.5.2. Kozmetik Yaklaşım 19
2.5.3. Metformin 19
2.5.4. Anti-Androjenler 20
2.5.5. COCP 21
2.5.6. Kombine Tedavi 21
2.5.7. İnositol 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇLAR 47
8. ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9. EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

EK 1:Bilgilendirilmiş Olur Formu ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

EK 2:Olgu Rapor Formu ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

EK 3:Etik Kurul Onayı..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

EK 4:Tez Onay Formu..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

SİMGELER VE KISALTMALAR

PCOS : Polycystic Ovary Syndrome

PCOM **:** Polycystic Ovarian Morphology

DM **:** Diyabetes Mellitus

GnRH **:** Gonadotropin Releasing Hormone

LH **:** Luteinizing Hormone

FSH **:** Follicle Stimulating Hormone

AMH **:** Anti Müllerian Hormon

IGF 1 **:** İnsülin Like Growth Factor

SHBG **:** Sex Hormone Binding Globuline

DHEA **:** Dihidroepiandrostenedion

DHEA-S **:** Dihidroepiandrostenedion Sülfat

mFG **:** Modifiye Ferriman-Galwey Skorlaması

TSH **:** Tiroid Stimulan Hormone

NCCAH **:** Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia

ACTH : Adrenocorticotropin Hormone

COCP **:** Combined Oral Contraceptive Pill

HOMA-IR **:** Homeostatic Model Assesment of İnsülin Resistance

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kadınlarda Polikistik Over Sendromunda Tanı Kriterleri. 3
Tablo 2. Revize 2003 Roterdam Kriterleri. 11
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri 26
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen olguların USG sonuçları 27
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen olguların hormonal profili 28
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen olguların metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları 28
Tablo 7. Tüm olgular içerisinde over hacmi ile sırasıyla; ilk menarş yaşından bu yana geçen süre, vücut kitle indeksi, ultrason ölçümleri, hormonal profil, metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri 29
Tablo 8. Tüm olguların ultrasonografik değerlendirmelere göre over hacimleri açısından yapılan karşılaştırmalar Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi. 31
Tablo 9. Periferal dizilimi olan olgular içerisinde stroma yüzey alanının over yüzey alanına oranının sırasıyla; ilk menarş yaşından bu yana geçen süre, vücut kitle indeksi, folikül sayısı, hormonal profil, metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri 32
Tablo 10. Periferal dizilimi olan olgular içerisinde ultrasonografik değerlendirmelere göre stroma yüzey alanının over yüzey alanına oranı açısından yapılan karşılaştırmalar 33
Tablo 11. Periferal dilizimi olan ve olmayan gruplara göre olguların sırasıyla; ilk menarş yaşından bu yana geçen süre, vücut kitle indeksi ve USG sonuçları 34
Tablo 12. Periferal dizilimi olan ve olmayan gruplara göre olguların hormonal profili açısından yapılan karşılaştırmalar 35
Tablo 13. Periferal dizilmi olan ve olmayan gruplara göre olguların metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları açısından yapılan karşılaştırmalar 36
Tablo 14. Tüm olgular içerisinde ilk menarş yaşından bu yana geçen süre ile sırasıyla; vücut kitle indeksi, ultrasonografik bulgular, hormonal profil, metabolik

ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri..... 37
Tablo 15. Ölçüm ve HP fazlarına göre olguların LH/FSH oranları açısından yapılan karşılaştırmalar..... 38
Tablo 16. Tüm olgular içerisinde homa indeksinin sırasıyla; vücut kitle indeksi, folikül sayısı, hormonal profil, metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri 39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PCOS'ta İnsülin Direnci Mekanizması. 6
Şekil 2. Adölesanlarda Adet Düzensizliği Tanımlaması 8
Şekil 3. PCOS'un Tanı Kriterleri ve Fenotipleri. PCOS hiperandrojenizm..... 12
Şekil 4. Ferriman Galwey Hirşutizm Skorlama Sistemi. 13
Şekil 5. Adölesan Tanı Kriterleri 14
Şekil 6. Hirşutizmli Hastaya Yaklaşım 17
Şekil 7. Over Hacmi ile Folikül Sayısı arasındaki ilişki 30
Şekil 8. VKİ ile S/A oranı arasındaki İlişki 33
Şekil 9. Periferal dizilimi olanlarla olmayanlar arasındaki medyan folikül sayısı 35

ÖZET

Amaç: PCOS (Polycystic Ovary Syndrome) klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin varlığı, adet düzensizliği ve polikistik over morfolojisi şeklinde izlenen, adölesan dönemde %6–18 prevalansla görülen önemli bir endokrin bozukluktur. PCOS bozulmuş obezite, insülin direnci gibi metabolik riskler taşır. Bu çalışmada adölesan tanı kriterinde yer almayan over morfolojisinin bu metabolik riskleri öngörmedeki yerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Biz çalışmamızda 30.11.2024-25.04.2025 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adölesan Polikliniği'nde gerekli klinik ve laboratuar incelemeleri sonrası PCOS tanısı alan 98 adölesan hasta değerlendirildi. Transabdominal USG ile over volümü ölçümü yapıldı. Ardından overlerin periferal dizilim varlığı ve yokluğuna göre hastalar 2 gruba ayrıldı ve periferal dizilim olanlarda over ve stroma yüzey alanı ölçümü yapıldı. S/A (Stroma yüzey alanının over yüzey alanına oranı) hesaplandı. Bu ultrason verileriyle (over volümü, periferal dizilim varlığı, over ve stroma yüzey alanı ölçümü), hastaların demografik bilgileri, menarş yaşı, mFG (modifiye Ferriman Galwey) skoru ve tanı sürecinde yol gösteren klinik bulgular ile laboratuvar sonuçlarının birbirleri ile olan ilişkileri ortaya konuldu. İnsülin direncinin belirlenmesi amacı ile laboratuvar parametrelerinden yararlanılarak HOMA indeksi kullanıldı. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Ultrasondaki morfolojik özellikler (over hacmi, periferal dizilimin olup olmaması, S/A oranı) ile hastaların LH/FSH, total testosteron gibi hormonal değerleri; insülin düzeyi, lipid düzeyi gibi metabolik değerler ve mFG, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) arasında korelasyon izlenmedi. İnsülin direnci ile over hacmi, periferal folikül dizilimi ve S/A oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşın, insülin direnci ile VKİ ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyonlar bulunurken ($p<0,001$), HDL kolesterol ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir korelasyon gözlendi ($p<0,01$). Ancak over hacmi ile over yüzey alanı, stroma yüzey alanı ve folikül sayısı arasında anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($p<0,0019$). VKİ ile S/A oranı arasında aynı yönlü,

anlamlı bir korelasyon bulundu (p=0,019). Diğer değişkenlerle S/A oranı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Periferal dizilimi olanların olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak folikül sayısı fazla izlenmiştir (p= 0,011). Total kolesterol düzeyinin, periferal dizilimi olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu belirtilmiştir (p=0,038). Total testosteron, prolaktin, progesteron ve HDL düzeyleri ile menarş sonrası geçen süre arasında anlamlı ve aynı yönlü korelasyonlar saptandı (p < 0,05).

Sonuç: Bu çalışmada, ultrasonda elde edilen morfolojik bulgular (over volümü, periferal dizilim varlığı, over ve stroma yüzey alanı ölçümü) ile hastaların takiplerinde görülen androjen ve insülin direnci arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Bu durum tanı alan hastalarda androjen seviyeleri ve insülin direnci seviyelerini öngörmede ultrason verilerinin yol gösterici olmadığını göstermektedir. Ancak daha geniş hasta gruplarında yapılacak uzun soluklu araştırmaların yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: PCOS, Adölesanlarda PCOS, morfoloji, over morfolojisi, over periferal dizilim

EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN OVARIAN MORPHOLOGHY, TOTAL OVARIAN VOLUME, ANDROGEN LEVELS, AND INSULIN RESISTANCE IN ADOLESCENT PATIENTS DIAGNOSED WITH PCOS

ABSTRACT

Aim: PCOS (polycystic ovarian syndrome) is one of the most common endocrine disorders based on the following three criteria: hyperandrogenism, oligo-anovulation, and detection of polycystic ovaries (PCO) based on ultrasound examination. PCOS prevalence is 8-13% in adolescent population. We aim to investigate the PCOM (polycystic ovarian morphology) role in predicting metabolic risks which is not included in diagnostic criteria while evaluating adolescent patients.

Materials and Methods: We assessed 98 adolescent patients diagnosed with PCOS following the necessary clinical and biochemical investigations at Adolescent Outpatient clinic of Bağcılar Research and Training Hospital between Novemver 30, 2024 and April 25, 2025. All patients underwent transabdominal ultrasonography to measure the total ovarian volüme and determine the presence of peripheral follicular pattern. In cases where the peripheral pattern was observed, the stromal and ovarian areas were also measured. These ultrasonographic findings were then compared with patients' demographis data, age at menarch, mFG (modified Ferriman-Gallwey) scores and clinical/laboratory information obtained during the diagnostic process. To assess insulin resistance, the HOMA index was calculated based on laboratory parameters. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: No significant association was observed between ultrasonographic features (ovarian volume, having peripheral follicular patern or not, S/A ratio) and the patients' hormonal levels like LH/FSH, total testosteron; metabolic levels like insulin levels, lipid levels and mFG, BMI. There was positive correlations between ovarian volume, ovarian area, stromal area, follicle numbers ($p<0,0019$). There was positive

correlations between BMI and S/A ratio (p=0,019). No significant association was observed between S/A ratio and other findings. Patients with peripheral distribution compared to those without had significantly higher follicle numbers (p= 0,011).Total cholesterol levels have been found statistically higher at peripheral distribution patern (p=0,038).There was positive correlations between duration from menarche to diagnosis and total testosterone, prolactin, progesterone, HDL levels (p < 0,05).

Conclusion: In this study, no correlation was found between the morphological findings obtained via ultrasonography (ovarian volume, presence of peripheral follicular pattern, and measurements of ovarian and stromal surface areas) and androgen levels or insulin resistance observed during follow-up. These results suggest that ultrasonographic findings are not predictive of androgen levels or insulin resistance in patients diagnosed with PCOS. However, long-term studies involving larger patient populations are thought to provide more insightful and guiding results.

Keywords: PCOS, Adolescent PCOS, morphology, ovarian morphology, peripheral ovarian pattern

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PCOS) reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur ve dünya çapındaki prevalansı %8-13'tür [1]. PCOS klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin varlığı, adet düzensizliği ve polikistik over morfolojisi ile karakterizedir [2]. Bu sendromda kronik anovulasyon ve androjen yüksekliği görülmekle birlikte, insülin rezistansı, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, tip 2 diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, subklinik ateroskleroz, vasküler disfonksiyon ve obezite gibi metabolik bozuklukların da riski artar [3].

Adölesan dönem Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 10-19 yaş aralığı olarak tanımlanmıştır ve adölesan dönemde %6–18 gibi bir oranla PCOS izlenmektedir [4] [5]. Adölesan dönemde PCOS tanısı koymak adölesan dönemin fizyolojik süreci (adet düzensizliği, akne, ultrasonografide polikistik over morfolojisi izlenmesi) ile yetişkin dönem PCOS tanı kriterlerinin örtüşmesi nedeniyle tartışmalı ve zordur [6]. Erişkinlerde tanı, Rotterdam kriterlerine göre konmaktadır ve tanı için üç kriterden en az ikisinin karşılanması gerekmektedir: klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo/anovulasyon, ultrasonda polikistik over morfolojisi (PCOM) [5]. Adölesanlarda ise bu kriterlerde yer alan PCOM fizyolojik olarak sık görülmesi nedeni ile tanıda kullanılmaz ve genellikle kendiliğinden kaybolur [7]. Adölesanlarda PCOS tanısı ise hiperandrojenemi ve oligomenorenin diğer nedenleri olan klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, prolaktin yüksekliği, tiroid bozuklukları gibi durumların dışlanması sonrası Rotterdam kriterlerine göre konmaktadır [5].

Adölesan tanı kriterlerinde yer almayan PCOM, artmış ovaryan volüm, over korteksinde inci tanesi gibi dizilmiş sayıca artmış küçük foliküller, ekojenitesi artmış ovaryan stroma olarak tanımlanabilir [8]. Son yıllarda ultrasonografi ile over morfolojisinde yeni parametreler belirlenmesi ve bu parametrelerin tanıda kullanılmasının geçerliliğini sorgulayan çalışmalar mevcuttur [9]. Aynı zamanda bu morfolojik belirteçlerin klinik açıdan önemini ortaya koymayı amaçlayan çalışmalar da sürmektedir

Adölesan dönemde PCOS tanısı konulmasında yol gösterici bir kılavuz olmamasına ek olarak tanı anında değerlendirilen parametrelerin şiddetine bakılarak klinik seyrin öngörülmesi ve bu öngörü ile hasta ve ailesini ileriye dönük bilgilendirmek zorluk teşkil etmektedir.

Bu çalışmada amaç; PCOS tanılı adölesanlarda total ovaryan volümü, folikül sayısı, over morfolojisi ve stromal yapının detaylı olarak değerlendirilmesi; bu parametrelerin hiperandrojenemi ve insülin direnci ile hormonal ve metabolik değerlerle ilişkisini ortaya koymak olarak belirlenmiştir. Böylelikle tanı anında hastanın klinik seyri hakkında fikir edinebilmek ve PCOS'un uzun dönem sonuçlarını öngörebilmek hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE ETİYOLOJİ

Polikistik over sendromu (PCOS) hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisiyle karakterize yaygın bir endokrin bozukluktur [10]. PCOS tek bir bulgu semptom ya da test ile tanımlanan bir hastalık olmayıp; konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi gibi diğer etiyolojiler dışlandıktan sonra tanımlanabilen bir sendromdur. İlk kez Stein ve Leventhal tarafından 1935'te bir sendrom olarak tanımlanmıştır [8]. Yıllar içinde başka tanımlamalardan sonra Rotterdam'da Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction, ESHRE) ile Amerika Üreme Tıbbı Derneği (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) tarafından 2003'te yeniden tarif edilmiş ve tanı kriterleri belirlenmiştir [5]. Yıllar içindeki PCOS tanı kriterleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kadınlarda Polikistik Over Sendromunda Tanı Kriterleri; PCOS'un yıllar içinde hangi kriterlerle hangi kurumlarca tanımlandığı belirtilmiştir [11].

Kadınlarda PCOS Tanı Kriterleri	Klinik veya Biyokimyasal Yüksek Androjen Düzeyi	Oligomenore veya Oligo-anovulasyon	Ultrasonda Polikistik Over Morfolojisi
Ulusal Kadın Sağlığı Derneği 1990	Evet	Evet	Geçerli değil
Rotterdam 2003	Evet	Evet (3 kriterden 2'si)	Evet
Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği 2006	Evet	Evet	Evet (3 kriterden 2'si)

Polikistik over sendromu (PCOS) reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur ve prevalansı %8-13'tür [1]. Irk ve etnik gruplara göre fenotipte değişkenlikler olsa da sendromun görülme sıklığı benzerdir [12]. Altta yatan nedeni net olarak bilinememektedir. Multifaktöryel, poligenik, çevresel ve ailesel faktörlerin PCOS gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [13].

Sendromun tanınması beraberindeki riskler (infertilite, anormal uterin kanama, endometriyal kanser, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar) açısından önem taşımaktadır [14]. Etkilenen kişiler yaşam boyu bu riskleri taşıdıkları için uzun dönem takip ve tedavi ile bu riskleri en aza indirmek hedeflerden biri olmalıdır. Özellikle adölesan dönemde bu risklerin önlenmesi, bireyin uzun vadede bu risklerden korunmasına olanak sağlayabileceğinden, özellikle dikkate alınması gereken bir durumdur.

2.2. PATOFİZYOLOJİSİ

PCOS'un patofizyolojisinde Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (Gonadotropin-releasing hormnone, GnRH) pulsatilitesinin bozulması, artmış Lutenizan Hormon (Luteinizining Hormone, LH) sekresyonu, yükselmiş androjen seviyesi, insülin rezistansı, obezite, kronik inflamasyon gibi multifaktöriyel olaylar yer alır [15]. GnRH pulsatilitesindeki bozulmayla menstrual düzensizlikler, anovulatuar sikluslar görülür. Hiperandrojenizm de anovulasyonun bir parçası olup klinik olarak kıllanma, akne, alopesi gibi sonuçlar doğurur [16]. İnsulin rezistansı ile birlikte bozulmuş glikoz toleransı beraberinde obeziteyi ve tip 2 diyabetes mellitus (DM)'u getirir. Bu endokrinolojik ve metobolik durumlar sonrasında bütünüyle kardiyovasküler hastalıklara yol açabilir. Patogenezi tam açıklanamamakla birlikte birçok yolak vardır , aşama aşama ele alınacaktır.

2.2.1. Gonadotropin Sekresyonu ve Fonksiyonu

Ovulatuar menstrual döngü hipotalamo-hipofizer aks ve overlere bağlı kompleks bir düzendir. Hipotalamusta GnRH salgılanır, bu GnRH da pulsatilitesine göre hipofizde LH veya FSH salgılanmasını sağlar. Ovaryan hormonlar da GnRH pulsatilitesini etkiler. PCOS'ta LH amplitüdü artar, GnRH' ya abartılı LH yanıtı olup FSH düzeyi görece azalır [17]. Bu artmış LH, teka hücrelerinden androjen üretilmesini

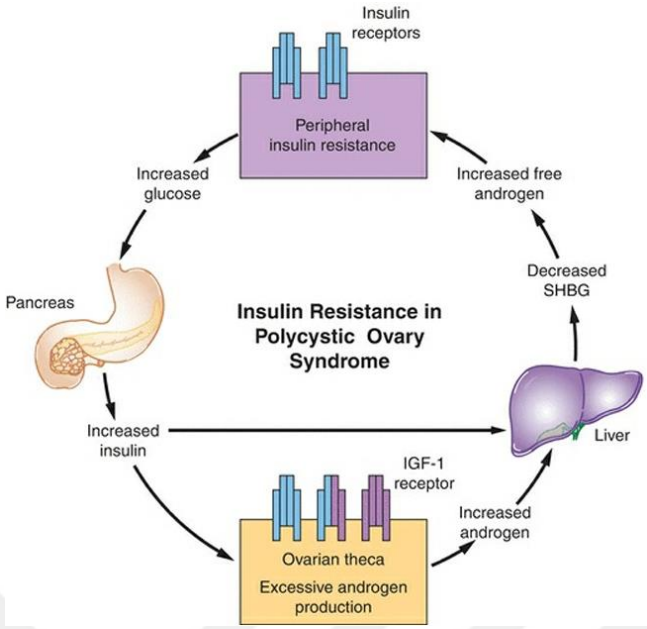
sağlar ancak FSH yeterli olmadığından androjenler östradiole çevrilemez ve kronik anovulasyon olur [18].

AMH (Anti-Müllerian Hormone) granuloza hücrelerinden sentezlenir ve dominant folikül ve gelişen folliküller arasındaki dengede önemli bir rol alır [19]. PCOS'ta yeni folikül gelişimi olur ancak matürasyonunu tamamlayamadan 2-10 mm'lik boyutlardayken foliküller arrest olur, hiperplastik teka hücreleriyle çevrelenir sonrasında da artmış olan LH nedenli luteinize olurlar. Bu da PCO morfolojisinin temelini oluşturur [20]. LH/FSH düzeyi artar, LH düzeyi artarken FSH düzeyinin azalmasının nedeni GnRH pulsatilitesinin artması, artmış androjenin periferal aromatizasyonuyla artmış östron konsantrasyonunun negatif feedbackidir [21]. GnRH agonistleri tedavide kullanıldığında LH ve testosteron düzeylerini azalttığının gözlemlenmesiyle artmış LH stimülasyonunun PCOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını söyleyebiliriz [22].

2.2.2. İnsülin Mekanizması ve Obezite

İnsulin direnci ve hiperinsülinemi adipoz dokunun yoğunluğundan bağımsız olarak %53-76 gibi bir prevalansla PCOS'ta sık görülen yaygın bir metobolik bozukluktur [23]. PCOS'luların % 35' inde bozulmuş glikoz toleransı % 7-10' unda tip 2 DM görülür [24]. Özellikle pubertede, artmış büyüme hormonu ve IGF-1 (İnsülin like growth factor)'in etkisiyle geçici bir hiperinsülinemi ve insülin sensitivitesinde azalma izlenir [20]. Hem insülin hem IGF-1 LH ile birlikte sinerjistik olarak overlerde teka hücrelerinden androjen sentezini artırır [17]. Ayrıca insülin karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) üretimini azaltır ve böylelikle biyoaktif serbest testosteron düzeyi artmış olur (Şekil 1).

Kilo alımı ve insülin duyarlılığı PCOS'un değiştirilebilen risk faktörleridir [25]. Obezitenin kendisi insülin rezistansı ve hiperinsülinemiyle ilgilidir, çoğu PCOS hastası obez veya fazla kiloludur ve prevalansı coğrafyaya ve etnik kökene göre değişir [26]. Ancak zayıf kadınlarda da PCOS görülür, yalnızca zayıf olmalarına rağmen vücut yağ oranları, bel-kalça oranları aynı VKİ (vücut kitle indeksi)'de olan kadınlara göre artmıştır [27].



Şekil 1. PCOS'ta İnsülin Direnci Mekanizması [28].

2.2.3. Androjen Sekresyonu ve Aksiyonu

Hiperandrojenizm temel olarak overlerden fazla androjen üretiminden kaynaklı olup, az miktarda sürrenal bezlerden ve fazla yağ dokudan kaynaklıdır. LH, hiperinsülinemi, artmış teka hücre volümüyle birlikte büyümüş over stroması, ovaryen androjen üretimini artıran mekanizmalardır [29]. Sürrenal bezlerden androstenedion, DHEA (Dihidroepiandrostenedion) ve DHEA-S (Dihidroepiandrostenedion Sülfat) gibi androjenlerin üretimi artar, ancak birçok incelemeye rağmen mekanizması net açıklanamamıştır. PCOS'lu kadınlarda androstenedionun %60'ı overlerden kalanı sürrenal bezden kaynaklı iken, testosteronun %60'ı overden kalanı androstenedionun periferal dönüşümünden kaynaklıdır [30].

2.2.4. Anne Karnındaki Maruziyet (ya da bebeklikten puberteye gibi)

PCOS'lu annelerin kızlarında erişkin dönemdeki PCOS'lulara nazaran daha erken metobolik ve endokrin problemler başlar [31]. Gelişmekte olan folikül sayısını gösteren AMH PCOS'lu annelerin kızlarında daha yüksek bulunmuştur [32]. PCOS'lu annelerin kızları puberteye girdiklerinde onlarda: LH hipersekresyonu, artmış androjen düzeyi ve artmış over volümleri izlenmiştir [33]. Tüm bunlar, PCOS'un yaşam boyu taşıdığı risklerden birinin,

gelecekteki kuşaklarda da PCOS gelişme olasılığını artırması olabileceğini gösterebilir.

2.3. PCOS SEMPTOM, BULGULAR VE METOBOLİK ETKİLER

2.3.1. Hiperandrojenizm

2.3.1.1. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

Oligo-amenoreik PCOS'luların çoğunda biyokimyasal hiperandrojenizm olur ve SHBG'ye bağlı olmayan serbest formdaki testosteron tanıdaki en sensitif biyomarkerdır [34]. Biyokimyasal hiperandrojenizmin tespitinde total testosteron, serbest testosteron, ek test gerektiğinde de androstenedion ve DHEA kullanılır [35]. Serum androjen ölçümü; düşük testosteron seviyelerine hassas ölçüm yapılamaması, benzer yapıdaki diğer steroid moleküllerinin ölçümü etkilemesi, testosteronun SHBG'ye ve diğer proteinlere bağlanması, standart referans aralıklarının belirlenememiş olması gibi teknik zorluklar içerir [20]. Bu sebeplerle genel bir eşik değer verilemez, kliniğin kendi lokal laboratuarlarının eşik değerleri kabul edilir.

2.3.1.2. Klinik Hiperandrojenizm

Kadınlarda hiperandrojenizmin klinik bulguları arasında hirşutizm (erkek tipi dağılım paterninde terminal kalın kıllar izlenmesi), akne, kadın tipi saç dökülmesi vardır ve %60-70 oranında izlenir [36]. Erişkinlerde olduğu gibi adölesanlarda da klinik androjenizm aynı bulgularla izlenir.

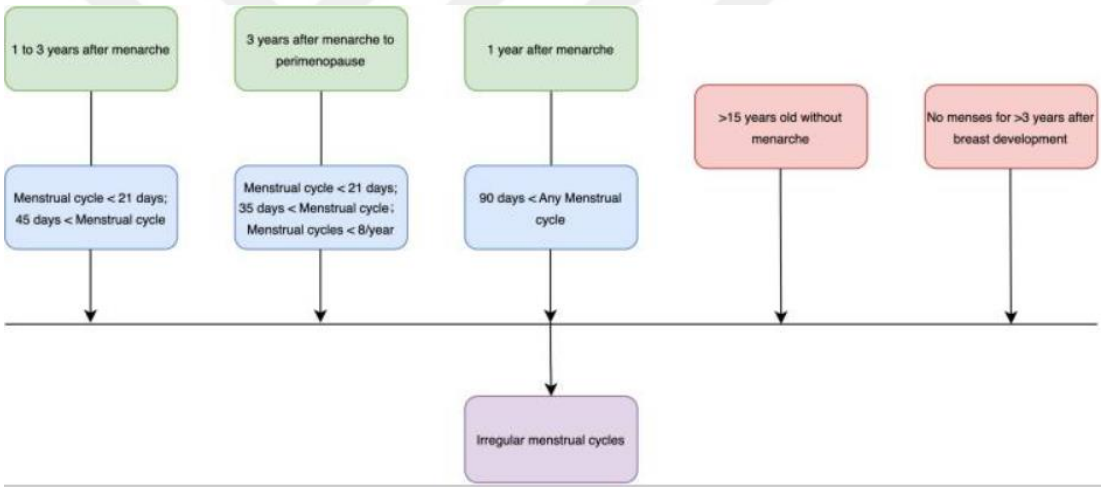
Adölesanlardaki hirşutizmin en sık sebebi PCOS'tur [20]. Hirşutizmin derecesi arasında etnik ve genetik farklılıklar izlenebilir [37]. Hirşutizm seviyesi ölçülmesinde mFGS (Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi) altın standarttır [38].

Akne adölesan dönemin geçici olan sık görülen bir problemidir [20]. Orta veya ileri derecede inflamasyon izlendiğinde, topikal tedaviye yanıtsız olduğunda hiperandrojenizm nedenli olduğu düşünülebilir [20]. Alopesi ise çok nadirdir ve adölesanlarda çok çalışılmamıştır [39].

2.3.2.Menstrual Düzensizlik ve Ovulatuar Disfonksiyon

Erişkinlerde normal mestrual siklus 21-35 günde bir olarak kabul edilip genelde 28 günde birdir. PCOS'ta menstrual disfonksiyon oligo-amenore 35 günden fazla siklus arası veya yılda 8 siklustan daha az adet görme olarak tanımlanabilir. Menstrual düzensizlikler ovulatuar disfoksiyonun göstergesi kabul edilebilir [38].

Adölesanlarda menarştan sonraki yıla göre menstrüal düzensizlik tanımı değişiklik gösterir (Şekil 2). Menarştan sonraki ilk 2 yıl adet düzensizliği görülmesi olağandır [40]. Oligomenorenin sebebi her zaman hiperandrojenizm olmayıp, yaşa göre beklenen bir anovulasyon olabilir. Menarştan sonraki ilk yıl siklusların %85'i, üçüncü yıl %59'u, altıncı yıl ise %25'i anovulatuardır [20].



Şekil 2. Adölesanlarda Adet Düzensizliği Tanımlaması: Menarştan 1–3 yıl sonra: Adet Siklusu < 21 Gün veya > 45 Gün; Menarştan 3 yıl sonradan perimenopozal döneme kadar : Menstrual siklus < 21 gün veya > 35 gün, veya < 8 yılda 8 siklus; Menarştan 1 yıl sonra: Herhangi bir menstrual siklus > 90 gün; 15 yaşına gelip menarşın olmaması ; Meme gelişiminden 3 yıl sonra hala menarş olmaması [35].

Adölesanlarda PCOS düşünmek için oligomenorenin persiste etmesi, ayrıca; hiperandrojenizm düşünmek için de primer amenore veya sekonder amenore (3 aydan fazla süredir adet olmama) olması gerekir [41].

2.3.3. Ultrasonda Polikistik Over Morfolojisi İzlenmesi

Artmış ovaryan volüm, over korteksinde inci tanesi gibi dizilmiş sayıca artmış küçük foliküller , ekojenitesi artmış ovaryan stroma PCOM olarak tanımlanır[8]. Güncel kabul edilen standardize tanım ise 2003'te Roterdam'da belirlendiği gibi : 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül izlenmesi veya ovar hacminin > 10 cm^3 olmasıdır [42].

Erişkinlerde PCOM transvajinal pelvik ultrasonografi ile tespit edilir ve tanıda anlamlıdır. Ancak PCOM izlenmesi her zaman PCOS demek değildir. Androjenizmi olmayan normal adet döngülü kadınların %30-50'sinde PCOM izlenebilir [43]. PCOM adölesanlardaysa genelde cinsel aktif olmadıkları için transabdominal ultrasonografiyle gözlenir ve fizyolojik olabilir [44]. Over hacmi ve folikül sayısı pubertede yaşla birlikte artar, adölesan dönemde ve genç yaşlarda ultrasonografide çok sayıda küçük foliküller izlenir [43]. Yaş daha da ilerledikçe de over volümü ve folikül sayısı azalır [45]. Bu nedenle yaşa göre PCOM tanımlamaları değişebilir [46]. Güncel bilgiler ışığında adölesanlarda fizyolojik olarak yıllar içinde değişen over morfolojisinin bu nedenlerle tanıda yeri yoktur.

2.3.4. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

İnsülin direnci, insülinin glikozu optimal düzeyde hücrelere transportunu sağlayamamasıdır. İnsülin direnci oldukça yani insüline duyarlılık azaldıkça kompansatuar olarak pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonu artar. PCOS'lularda basal insülin düzeyi artmıştır [31] ancak glukozu normal seviyede tutmak için yeterli olamaz. Sonuç olarak bu durum, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar nedenli mortalitenin öncüsü olur [47].

PCOS'ta olan insülin direnci mekanizması diğer durumlardaki (obezite ilişkili, tip 2 DM) mekanizmadan biraz farklıdır. İnsülin direnci sistemik metabolik olaylarda olurken, insülin anabolik mekanizmasını sürdürür [48]. PCOS'lu kadınlarda kendisiyle aynı yaş ve kilodaki sağlıklı kadınlara oranla 8 yıl içinde tip2 DM görülme oranı 5 kat artmış olarak bulunmuştur [49].

PCOS'luların %50-70'inde VKİ'larından bağımsız olarak insülin direnci izlenir [23]. Aynı şekilde adölesan dönemdeki PCOS'lularda da bozulmuş glukoz

tolerası ve tip2 DM yüksek oranda izlenebileceğinden genç yaşta bu durum daha da önem arz etmektedir [50].

2.3.5. Obezite Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Aynı yaştaki sağlıklı kadınlara oranla PCOS' lu kadınlarda yağ doku bağımlı insülin direnci ve obezite prevalansı daha yüksektir [51]. PCOS' lularda obezite oranı her ne kadar yüksek olsa da %40-50'si obez değildir [52]. Aynı VKİ' daki kadınlar arasında PCOS olanlarda kardiyovasküler hastalık riski daha yüksek gözlenmiştir [53].

Amerika'da PCOS'luların %70' inde dislipidemi gözlenir [54]. Armış LDL, hipertrigliseridemi, yüksek kolesterol seviyesi, azalmış HDL şeklinde izlenen bu dislipidemi de atersklerozun temelini oluşturur. Sonuç olarak PCOS' lularda aynı yaş ve VKİ'lilerle kıyaslandığında koroner arter kalsifikasyonu, subklinik damar hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar daha sık görülür [31].

2.3.6. Kanser Riski

Ovulatuar disfonksiyon ve beraberinde hiperöstrojenemi, obezite, hiperinsülinemi endometrial hiperplazi ve hatta endometriyal kanser gibi endometriyal proliferatif patolojilerin gelişmesine neden olabilir [55]. Zaten bilindiği üzere anovulatuar sikluslar endometrial hiperplaziye neden olabilir. Endometrial kanser riski, PCOS'lu kadınlarda normal fizyolojiye sahip kadınlara kıyasla üç kat fazla görüldüğü tespit edilmiştir [56].

2.3.7. İnfertilite

PCOS'taki infertilitenin en temel nedeni anovulasyondur [57]. Özellikle PCOS olup aynı zamanda; obez olan, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemisi olan kadınlarda oosit gelişim problemi ve devamında infertilite ihtimali daha yüksektir [58]. PCOS nedenli olan androjen yüksekliği ve/veya insülin direnci folikül ve oositin gelişimini etkiler [59] hatta olası gebelikte de düşük oranları artmıştır [60]. Adölesanlarda, ileride gelişebilecek infertilite riskine karşı önlem alınabilmesi açısından bu durumun bilinmesi önemlidir; zira aileler özellikle bu konuda endişe duymakta ve bilgilendirilmek istemektedir.

2.3.8. Psikososyal Etkiler

PCOS'lu kadınlarda duygu durum bozuklukları , depresyon (%26-40), anksiyete (%11.6), yeme bozuklukları (%23.3) sık gözlenmektedir [61]. Bu semptomları sendromun beraberinde getirdiği kıllanma, kilo artışı gibi kozmetik nedenlere ve infertiliteye bağlayabiliriz [62]. Ayrıca androjen seviyesiyle depresyon arasında da anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır [63].

10-17 yaş arasındaki VKİ≥ 85 persentilde 704 kişinin incelendiği TODAY çalışmasında adölesanların %17'sinde klinik olarak anlamlı düzeyde artmış depresyon semptomları izlenmiştir [64]. Aynı şekilde başka bir çalışmada PCOS'lu adölesanlarda, PCOS'un kendinin sebep olduğu obeziteyle birlikte yine depresyon bulguları yüksek bulunmuştur [65].

2.4. PCOS TANISI VE AYIRICI TANISI

2.4.1. Pcos Tanısı

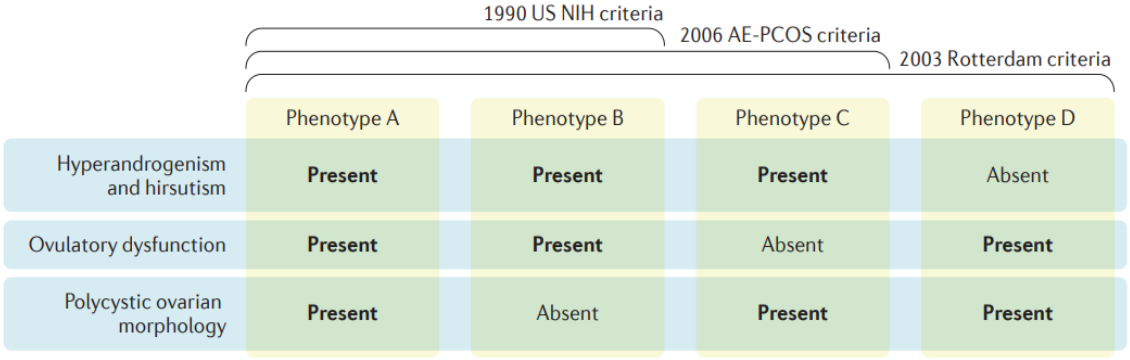
PCOS' u değerlendirirken hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve ultrasonda PCOM gibi PCOS bulgularının varlığı gösterilmelidir. Bu değerlendirme yapılırken PCOS bulgularının varlığı ele alındığı gibi benzer bozukluklar da dışlanmalıdır.

2.4.1.1. Erişkinlerde Tanı

Tanı için üç temel tanı kriteri vardır. Bunlar; hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon, PCOM'dur. Roterdam kriterlerine göre bu üç kriterden ikisinin olması tanı koydurur (Tablo 2). Üç kriterden hepsine ya da hangi iki tanesine sahip olduğuna göre de PCOS Fenotiplendirmesi yapılır (Şekil 3).

Tablo 2. Revize 2003 Roterdam Kriterleri : 3 kiterden en az 2'sinin varlığı ve bunlara sebep olabilecek diğer bozuklukların (Konjenital Adrenal Hiperplazi, Androjen Salgılayan tümörler, Cushing Sendromu) dışlanması ile tanı konur [5].

1. Oligo ve/veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin ispatı
3. Polikistik Over Morfolojisi



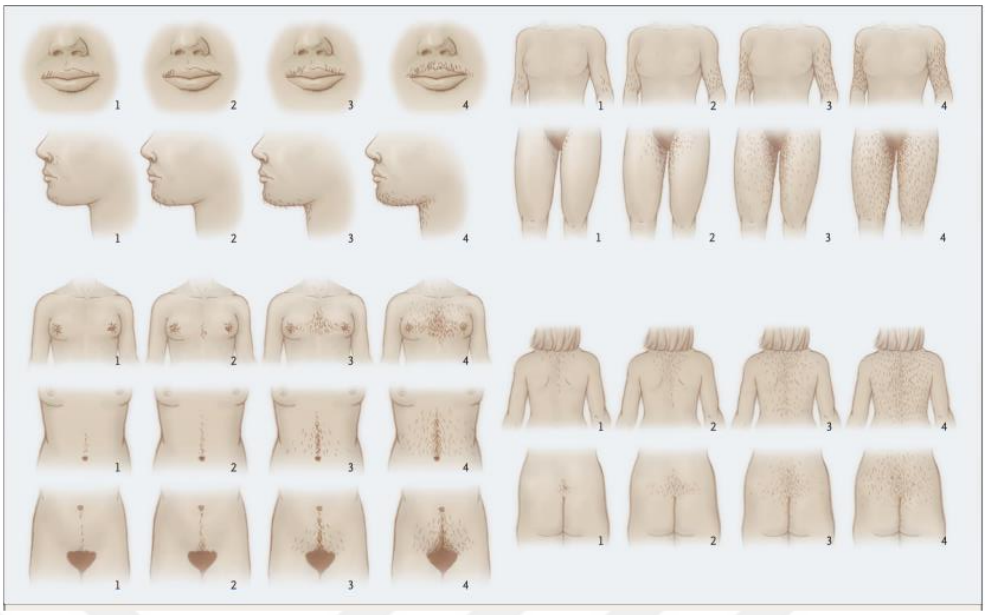
Şekil 3. PCOS'un Tanı Kriterleri ve Fenotipleri. PCOS hiperandrojenizm (biyokimyasal veya klinik) ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi şeklinde olan üç kriterin varlığı veya yokluğuna göre A' dan D'ye kadar dört farklı fenotipte sınıflandırılmıştır. Sadece A Fenotipinde tüm kriterler yer alır. Mevcut tanı kriterlerinin her biri, Polikistik Over Sendromu (PCOS) için daha az ya da daha fazla sayıda fenotip içermektedir.AE-PCOS: Androjen Excess-PCOS Society; NIH: National İnstitutes of Health [10].

Oligo-anovulasyon:

35 günden fazla siklus arası veya yılda 8 siklustan daha az adet görmesi oligomenore olarak tanımlanıp, oligo-anovulasyonun göstergesidir.

Hiperandrojenizm:

Klinik olarak hiperandrojenizmin en önemli göstergesi olan hirşutizm mFG skorlama sistemiyle ölçülür (Şekil 4). İlk 1961'de Ferriman Galwey Skorlama sistemi ile 11 vücut bölgesindeki kıllanma seviyesi tanımlanmış olup zamanla klinik pratikte modifiye Ferriman Galwey Sistemi (Ön kol ve bacak çıkarılarak 9 vücut bölgesi tanımlanmış) kullanılmıştır [23].



Şekil 4. Ferriman Galwey Hirşutizm Skorlama Sistemi: 9 androjene en duyarlı vücut bölgesindeki kıllanma seviyesi 0(hiç kıl olmaması)'dan 4(belirgin şekilde virilize kıl miktarı)'e kadar olacak şekilde tanımlanmıştır. 8 ve üzeri skor alması tanı koydurucur [129].

Biyokimyasal olarak hiperandrojenizm androjen seviyesinin kanda ölçümüyle belirlenir. Ölçülebilen çok çeşitli androjen çeşitleri vardır. Bunlardan en sık kullanılan ve anlamlı kabul edilen serbest testosteron seviyesinin ölçümüdür [5]. PCOS'luların küçük bir kısmında da DHEA-S (Dihidroepiandrostenedion sülfat) yüksekliği görülür [5]. Diğer androjenlerin ölçülmesi de ayırıcı tanı yapılmasında anlamlıdır. Kandaki androjen seviyeleri için genel geçer bir alt/üst limit belirlenememiştir, çoğu kılavuz o bölgenin laboratuarı tarafından belirlenen referansların kabul edilmesini önerir [66].

Polikistik Over Morfolojisi;

PCOM, 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül izlenmesi veya ovar hacminin > 10 cm^3 olması şeklinde tanımlanabilir [42]. PCOM bu şekilde objektif birkaç tanımlamanın dışında aynı zamanda subjektif bir tanımlamadır ve stromal ekojenitenin artmış izlenmesi, inci tanesi gibi perifere dizilmiş foliküllerin izlenmesi de PCOM düşündürür.

Ölçüm mümkünse transvajinal ultrasonla adetinin 3-5. Günü arasında yapılmalıdır. Over volümü ölçümü elipsoid formüle göre hesaplanır (0.5 x uzunluk x

genişlik x kalınlık) [67]. Folikül sayısı ölçülürken de hem longitudinal hem de antero-posterior kesitlerde ölçülmeli, folikül çapı da iki çapın ortalaması alınarak belirlenmelidir [5].

2.4.1.2. Adölesanlarda Tanı

Adölesan dönemde PCOS tanısı koymak erişkin dönemdekine göre daha farklı, PCOS semptomlarının adölesan dönemin kendi fizyolojsine benzemesi nedeniyle de daha zordur. Tanı kriteri olarak başka etiyolojik nedenle açıklanamayan menstrual düzensizlik/ovulatuar disfonksiyon ve hiperandrojenizm olması kabul edilir, PCOM tanı kriterlerinde yer almaz [68]. Adölesan dönem için 2003 Roterdam Kriterleri kullanılmazken farklı farklı rehberlerler oluşturulmuştur, birkaçı (Şekil 5)'te gösterilmiştir.

Criteria Definition	Witchel S et al. 2015	Ibanez L et al. 2017	Pena AS et al. 2020
Menstrual Irregularity Ovulatory dysfunction	Menstrual cycles < 20 days and >45 days two years post-menarche	Irregular cycles two years post-menarche	Strict definition according to time post-menarche Irregular cycles are normal 1st year post-menarche Menstrual cycles < 21 and >45 days 1–3 years post-menarche Menstrual cycles < 21 days and >35 days 3 years post-menarche (<8 cycles per year)
	Menstrual cycles > 90 days 1 year post-menarche	Menstrual cycles > 90 days 1 year post-menarche	Menstrual cycles > 90 days 1 year post-menarche
	Primary amenorrhea by 15 years or after 2–3 years post thelarche	Primary amenorrhea in girls that completed puberty	Primary amenorrhea by 15 years or after 3 years post thelarche
Hyperandrogenism	Clinical: moderate to severe hirsutism (no definition provided) and/or persistent acne unresponsive to topical therapy Rarely alopecia Biochemical: confirmation test in girls with hyperandrogenism Persistent elevation of total testosterone and/or free testosterone A single androgen test two standard deviations above the mean for the assay	Clinical: progressive hirsutism and/or moderate to severe acne unresponsive to topical therapy (severe cystic acne) Rarely alopecia Biochemical: confirmation test in girls with hyperandrogenism using high quality assays. No clear cut off for testosterone given	Clinical: hirsutism defined as modified Ferriman Gellway score. 4–6 and/or severe acne Rarely alopecia Biochemical: In females with irregular cycles yet without hyperandrogenism testosterone, free testosterone of free androgen index can assist with diagnosis. No cut offs given

Şekil 5. Adölesan Tanı Kriterleri [68].

Şekil 5' te görüldüğü gibi adölesan dönem menstrüel düzensizliği tanımlamak için daha spesifik tanımlamalar gerekir. Tablodakilere ek olarak Amerika Pediatri Akademisi ve ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) menarştan sonra 45 günden fazla süren menstrual siklusların persiste etmesini oligomenore olarak kabul eder [69]. Menarştan 3 yıl sonra çoğu adölesan erişkin dönem menstrual siklus düzenine ulaştığı kabul edilir ve zaten bu yüzden yine Şekil 5'te görüldüğü gibi menarştan 3 yıl sonraki oligomenore tanımlaması erişkin döneminkiyle aynıdır.

Klinik hiperandrojenizmin göstergesi olan akne ve kadın tipi saç dökülmesi tanı kriterlerinde yer almazken, hirşutizm yer alır ve seviyesi adölesan dönemde de mFG skorlama sistemi ile ölçülür. Anormal kabul edilen sınır ≥4 ila ≥6 arasında değişkendir [6]. PCOS tanılı adölesanların %60-70'ninin mFG skoru 6'nın üstü, %50'sinin mFG skoru 8'in üstü bulunmuştur [70].

Adölesan dönemin biyokimyasal hiperandrojenizm ölçüm kriterleri erişkin döneminkiyle benzerdir. Normal androjen seviyelerini belirlemek zordur çünkü peripubertal yıllarda hormon konsantrasyonları değişkendir. Birçok çalışmadan çıkarılan sonuca göre testosteron > 33 ng/dL (1.15 nmol/L), androstenedion > 11.45 ng/mL (40 nmol/L) alt limitleri % 63.2–78.2 oranınında spesifik % 84.4–93.7 oranında sensitif bulunmuştur [68]. Yine de çoğu kılavuz adölesan dönemde de o bölgenin laboratuvarı tarafından belirlenen referansların kabul edilmesini önerir [66].

2.4.2. Pcos Ayırıcı Tanısı

PCOS tanısı diğer kronik anovulasyona sebep olabilecek durumların (primer tiroid hastalıları, hiperprolaktinemi gibi) ve hiperandrojenizme sebep olabilecek durumların (Konjenital Adrenal Hiperplazi,Cushing Sendromu gibi dışlanması sonrası konmalıdır. Adölesan dönemde ayırıcı tanıda her ne kadar düşünülmesi gereken bir çok hastalık olsa da unutulmamalıdır ki bunlar nadirdir, en sık görülen adölesanın fizyolojik anovulasyonudur. Adölesanın fizyolojik anovulasyonundan PCOS'u ayırmanın da tek kesin yöntemi erişkin döneme PCOS'un taşınmasıdır [71].

Detaylı anamnez ve fizik muayene sonrası ultrasonografi ve bazal hormon seviyelerine bakılarak tanıya gidilir. Temel olarak tiroid fonksiyon testleri, prolaktin, total testosteron, serbest testosteron, DHEAS (Dihidroepiandrstenedion Sülfat) sabah erken 17OHP (17 Hidroksiprogesteron) (Diurnal ritimle salgılandığı için sabah saat 8:00'de ölçülmesi önerilir) seviyesi ve mümkünse bu testler menstrüel siklusun foliküler fazında ölçülmelidir. Ayrıca FSH, LH ve amenoresi olan her cinsel aktif kadında olması gerektiği gibi betaHCG istenmelidir [72]. Açlık lipid paneli, açlık insülin ve glukoz seviyesi ölçülmesi de metobolik sendrom ve DM'nin erken tanısı için PCOS şüpheli veya tanılı hastalarda önerilir [71].

2.4.2.1. Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi menstrual disfonksiyonla çok ilgilidir ve sekonder amenorenin en sık sebebidir [28]. Ayrıca hiperprolaktineminin hirşutizmle de ilgisi olduğu düşünülür [73]. Hiperprolaktineminin adrenal bezlerden androjen sentezini artırdığı gösterilmiştir [74]. Ancak yine de prolaktinoma nedenli hirşutizm sık değildir. Bu nedenlerle menstrual disfonksiyonun sık nedenlerinden biri olan hiperprolaktinemi ovulatuar disfonsiyon düşünülen tüm kadınlarda ekarte edilmelidir

2.4.2.2. Tiroid Bozuklukları

Tiroid bozuklukları menstrüel düzensizlikle yakından ilgilidir. Hipotirodizmde kıllarda kalınlaşma görülür ama bu kalınlaşma bir hirşutizm değildir [75]. Tiroid bozuklukları ovulatauar disfonksiyona sebep olduğu gibi oluşabilecek gebelikte de çocuğun gelişiminde kötü sonuçlar doğurabilirler [76]. Tiroid disfonksiyonu kadınlarda sık görülür ve tüm anovulatuar kadınlarda dışlanmalıdır. TSH (Tiroid Stimulan Hormon) ekartasyonda ilk basamak testtir [28].

2.4.2.3. Klasik Olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi

PCOS'u en sık düşündüren hastalıktır ve hiperandrojenik anovulasyonların yaklaşık %5' ini oluşturur [71]. NCCAH (Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia) taraması önerir. NCCAH ve PCOS'un oligo-amenore, hirşutizm, hiperandrojenizm, akne, infertilite gibi birçok ortak bulguları vardır.

21-Hidroksilaz (21-OH) Eksikliği NCCAH'ın en sık formudur. Tanısı 17-OHP seviyesinin ölçülmesiyle konur. 17OHP seviyesi 2 ng mL'nin üstündeyse ACTH (Adrenocorticotropin Hormone) uyarı testi yapılmalıdır [77]. Test sonrası 17-OHP seviyesi 10 ng mL'nin üzerinde olursa 21-OH Eksikliğine bağlı NCAH düşünülür [78].

2.4.2.4. Cushing Sendromu

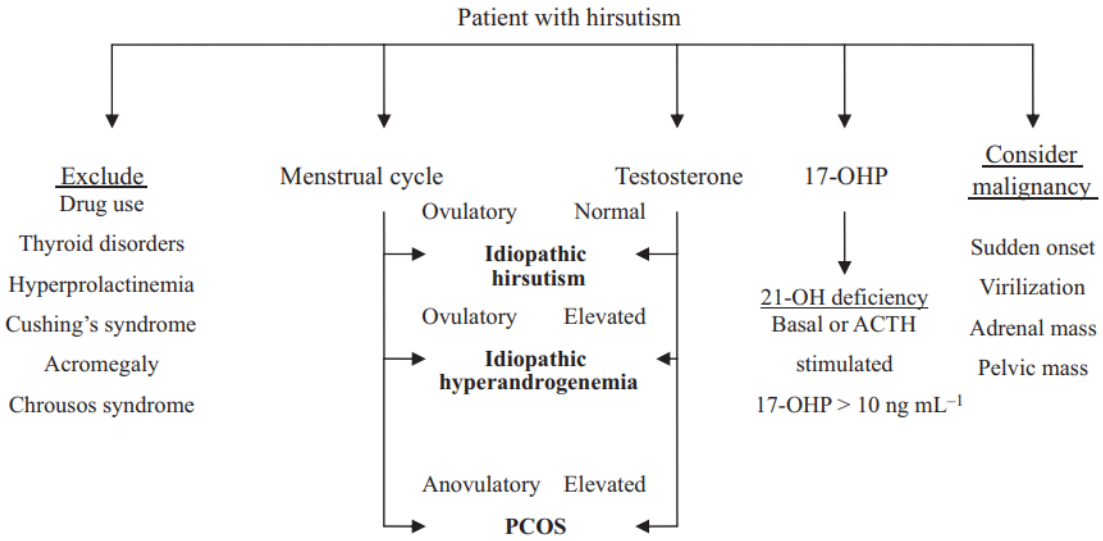
Cushing Sendromu adrenal bezlerden kortizol sentezinin artması sonucu olur ve ACTH bağımlı (Hipofiz bezinden ya da ektopik bir ACTH üreten tümör kaynaklı) ya da ACTH bağımsız (adrenal adenomlar, ekzojen glukokortikoid tedavisi kaynaklı) olabilir. Cushing Sendromu'nda güçsüzlük, kas zayıflığı, mor strialar,

hiperpigmentasyon gibi cilt bulguları, hipertansiyon, kognitif bozukluklar görülür. Ayrıca obezite, diyabetes mellitus, adet düzensizliği gibi bulguların da görülmesiyle birlikte bu sendrom PCOS ayırıcı tanısında yer alır. Tanısı, gece 1 mg deksametozen verilip sabah saat 8.00 kortizol seviyesinin ölçüldüğü Deksametazon Süpresyon Testi uygulanarak konur [28].

2.4.2.5. İdiyopatik Hirşutizm

Hirşutizmi olup belirgin bir androjen fazlalığı veya endokrin bozukluğu olmayan, düzenli menstrual siklusu olan kadınlarda idiyopatik hirşutizm düşünülür. Hirşutizmli hastaya yaklaşım (Şekil 6)' da gösterilmiştir. İdiyopatik Hirşutizmin nedeni net anlaşılamamış olmakla birlikte patofizyolojisinde 5alfa redüktaz aktivitesinin veya reseptörünün fonksiyonun artmış olması yer alır [79].

Bazı hastalarda hiperandrojenizm vardır ancak over morfolojisi normal, adetleri de düzenlidir. Bu durum İdiyopatik Hiperandrojenemi olarak adlandırılır [80].



Şekil 6. Hirşutizmli Hastaya Yaklaşım [75].

2.4.2.6. Androjen Sentezleyen Ovaryan ve Adrenal Tümörler

Androjen sentezleyen tümörler hirşutizmin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken ancak görece az rastlanan durumlardır. Bu tümörler ovaryan ya da adrenal bez kaynaklı olurlar. Testosteron seviyesi 200 ng/dL' nin üstünde olduğunda

şüphelenilmelidir ve ultrasonografiye ek olarak bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme de alınmalıdır [80]. Yüksek şüphe halinde 48 Saatlik Düşük Doz Deksametazon Supresyon Testi yapılabilir. Test sonrası testosteron baskılanamamışsa %100 sensitivite %88 spesifiteyle adrenal/ovaryan androjen sentezleyen tümörleri nontümoral hiperandrojenizmlerden ayırır [81].

Tüm bu bilgiler ışığında, adölesan dönemde hastaların tanı alması ve düzenli takibe alınması, yalnızca PCOS'un kendi etkileri açısından değil, aynı zamanda eşlik edebilecek metabolik hastalıkların önüne geçilebilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır. Bu dönemde saptanan klinik ve biyokimyasal bulgular, ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek sorunlar için öngösterci olabilir. Bu nedenle, adölesan bireylerde erken değerlendirme ve izlem ve tedavi uzun vadede kritik bir rol üstlenmektedir.

2.5. PCOS TEDAVİSİ

2.5.1. Hayat Tarzı Değişikliği

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi diyet, egzersiz, kilo verme, gibi hayat tarzı değişiklikleri ilk basamak tedavi olarak önerilebilir. Çalışmalar, hayat tarzı değişikliğinin PCOS'un hem kıllanma adet düzensizliği gibi klinik semptomlarını hem de androjen seviyesi gibi laboratuvar değerleri üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir [82]. Ek bir fayda olarak hayat tarzı değişikliği kolesterol, LDL, insülin seviyelerini de düşürerek metobolik fayda da sağlar [83].

%2-5 arası kilo kaybında ovulatuar fonksiyonların geri geldiği %5' ten fazla kilo kaybında infertilite oranlarında azalma gebelik sonuçlarında iyileşme, over volümünde azalma olduğu gösterilmiştir [35]. Yapılan bir kohort çalışmasında hedef kiloya ulaşmanın PCOS hastalarının üçte birinde tamamen iyileşme olduğunu göstermiştir [84]. Fazla kilosu olan PCOS' lularda hayat tarzı değişikliğinin odak noktası kilo vermekken normal kilodaki PCOS' lularda da amaç olası kilo alımını engellemektir [38].

Son rehberlerde ilk basamak tedavi diyet odaklı tedavi yaklaşımıdır ancak etkisi kanıtlanmış bir diyet içeriği yoktur [38]. Genel olarak kişinin kendine uygun sağlıklı beslenme biçimi önerilse de Akdeniz diyeti, kanser önleyici, obezite önleyici, antiinflamatuar özellikleriyle öne geçmektedir [85]. Obezite ve kronik inflamasyonla

ilişkili olan PCOS'ta oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltıcı bir mantığı olan Akdeniz diyetinin faydalı olabileceği düşünülür. Üç aylık bir randomize kontrollü çalışmada Akdeniz diyeti ile beslenen PCOS'lu adölesanlarda kolesterol seviyesinde, insülin direncinde anlamlı bir azalma gösterilmiştir [86]. Ketojenik diyet Akdeniz diyetine alternatif olarak düşünülebilir. Bir başka çalışmada ketojenik diyet ile 12 hafta takip edilen PCOS'lu hastalarda anlamlı bir VKİ düşüşü, insülin direncinde azalma, LH/FSH oranında azalma, testosteron seviyesinde azalma izlenmiştir [87].

Hayat tarzı değişikliğinin komponentlerinden biri olan egzersiz de PCOS tedavisinde ilk basamaktır [38]. Diyette olduğu gibi egzersizde de belirli bir tip veya seviye belirlenmemiştir. Kılavuzlar adölesanlarda günde 60 dk orta-yüksek şiddette aktivite ve haftada en az üç defa kuvvet egzersizi önerir [38]. Adölesanlarda daha baskın olmak üzere hastalarda diyete ve egzersize uyum konusunda problemler yaşanmaktadır. Bu nedenle adölesan hastalar için ebeveynlerin de farkındalığı ve alışkanlıklarındaki değişiklikler tedavide başarıyı doğrudan etkilemektedir [88].

2.5.2. Kozmetik Yaklaşım

PCOS'un önemli bir klinik bulgusu olan hirşutizm kozmetik bir sorundur. Bölgesel olarak da tedavisinde kimyasal epilasyon, cımbızla alma, ağartma, ağda, tıraş ve lazer epilasyon yer almaktadır. Lazer hariç diğer yöntemler geçicidir. Bu geçici lokal tedavilerin yanında androjen sentezini baskılama ve periferal androjeni bloke etme, kıl foliküllerinin gelişimini, akne ve saç dökülmesi gibi diğer dermatolojik semptomların önüne geçer [10].

2.5.3. Metformin

Metformin glukoneogenezi inhibe edip, insulin direncini düşürüp yağ sentezini azaltan bir insülin duyarlılaştırıcı ajandır [89]. Metformin PCOS tedavisi için lisanslı bir preparat olmamasına rağmen PCOS'lu adolesanlarda son 10 yıldır kullanılmaktadır [90]. PCOS'lu hastalarda hiperinsülinemi, beraberinde artmış androjenler ve ovulasyonun inhibe olması görülür. Metformin insülin sensitivitesini artırarak, insülin seviyelerini düşürür. Böylelikle androjen üretimi azalır, ovulatuar fonksiyonlar düzelir [35].

Son kılavuzlara göre fazla kilolu veya obez olan PCOS' lu adölesanlarda COCP (Combined Oral Contraceptive Pills, Kombine Oral Kontraseptif Haplar)'lere karşı intolerans veya kontraendikasyon olabiliceğinden metformin tek başına menstrual siklusu düzenlemede tek medikasyon olabilir [38]. Nazari ve arkadaşlarının 30 PCOS'lu adölesan üzerinde yaptığı bir çalışmaya göre günlük 500 mg metformin verilerek tedavi edilen 30 PCOS'lu adölesan hastada tedaviden 6 ay sonra HDL'nin arttığı, açlık glukozunun azaldığı, insülin seviyesinin azaldığı, trigliserid ve LDL'nin azaldığı gözlenniştir [91].

Metformin PCOS tedavisinde kullanılarak androjen seviyesini her ne kadar düşürdüğü gösterilmişse de hirşutizm üzerindeki etkisi anlamlı değildir [92]. Bu nedenle metforminin tek başına hirşutizm tedavisi için kullanımı önerilmez [38]. Metformin monoterapi olarak PCOS' ta önerileckse günde 1 adet 500 mg olarak başlanıp 1-2 haftada bir artırılarak maksimum 2 grama çıkılacak şekilde kullanımı önerilir [38].

2.5.4. Anti-Androjenler

Anti-androjenler arasında farklı çalışma mekanizmalarıyla; spironolakton, flutamid, siproteron asetat, finasterit gibi ilaçlar yer alır. Spironolakton ve flutamid over ve adrenal bezlerden androjen sentezini azaltır, spironolakton, flutamid ve siproteron asetat androjen reseptörlerine kompetetif olarak bağlanıp androjenin bağlanmasını engelleyerek biyolojik etkinliği azaltır; finasterit ise 5 alfa redüktaz enzimini inhibe ederek testosteronun daha aktif form olan dihidrotestosterona periferal dönüşümünü azaltarak androjenik aktiviteyi azaltır [93]. Spironolakton erişilebilirlik ve güvenlik açısından en sık kullanılanıdır, günde 25 mg' dan başlanıp günde 200 mg' a kadar yükseltilebilir [20]. Flutamit bazı ülkelerde ulaşılabilir olmamakla birlikte günde 250 mg üstü kullanımlarda hepatotoksisite yaptığı görülmüştür, günde kiloya 1 mg olarak kullanılması önerilir ve bu dozda hepatotoksisite yapmadığı gösterilmiştir [94].

Anti-androjenler menstrual siklusu ve metobolik durumu metformine göre daha iyi düzenler [95]. Plaseboya göre hirşutizmi de anlamlı ölçüde azaltırlar [96]. Anti-androjeler COCP ile kombine edildiklerinde COCP'lerin tek başına kullanımına

göre hirşutizm üzerinde çok daha etkili olurlar ancak hepatotoksiste nedenli bu önerilmez [97].

2.5.5. COCP

COCP (Combined Oral Contraceptive Pills) içinde temelde östrojen ve progesteron bulunan ilaçlardır. İçindeki östrojen hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksa negatif feedback ile GnRH'yı baskılar, böylelikle LH ve FSH seviyeleri düşer. Sonuç olarak folikül olgunlaşması ve ovulasyonu engellenir, androjen sentezi azalır. Östrojen aynı zamanda SHBG sentezini artırarak serbest androjen düzeyini azaltır. Progestinler de 5 alfa redüktazın aktivitesini azaltarak DHT (dihidrotestosteron) üretimini azaltır.

Son kılavuzlara göre hem PCOS riski altında olanlarda hem de PCOS tanılı hastalarda COCP ile hirşutizm tedavisi ve menstrual siklus düzenlemesi önerilir [66]. COCP içindeki etinilestrojen miktarının PCOS semptomlarını hafifletmede fark yaratmadığı gözlenmiştir ancak bilindiği üzere COCP'ler içindeki östrojen içeriği nedeniyle venöz tromboemboli riskini artırdığı için düşük doz östrojen içerikli COCP'ler tedavide önerilir [35]. 35mcg etinilestradiol-siproteronasetat kombinasyonu kılavuzların önerdiği kombinasyondur [98].

2.5.6. Kombine Tedavi

Bu zamana kadar bahsedilen tedavilerin bazılarını kombine olarak vermek birkaç mekanizmayla sinerjistik bir şekilde tedavi edici olabilir. Hayat tarzı değişikliği ilk basamak tedavi iken buna ek olarak COCP kullanımı kandaki androjen miktarını da azaltarak daha kolay bir uyumla adölesanlarda tedavi yaklaşımı olabilir.

Metformin ve COCP sinerjistik bir şekilde biri insülin seviyesini azaltarak diğeri ovaryan androjen sentezini azaltarak etki etmesiyle uygun bir kombinasyon olarak düşünülebilir [99]. Bir çalışmada PCOS hastalarında COCP ve metforminin birlikte kullanımının diğer ilaçların tek başına kullanımına göre androjen seviyelerini azaltmada, insülin rezistansını azaltmada, menstrual siklusu düzenlemede daha etkin olduğu görülmüştür [100]. Yeterli kanıt olmasa da son kılavuzlar VKİ $\geq$ 30 kg/m² veya bozulmuş glikoz toleransı olan metabolik riski yüksek PCOS'lu adölesanlarda metformin ile COCP kombinasyonunu önerir [66].

2.5.7. İnositol

Inositol, vücutta MI (Myoinositol) ve DCI (D-Chiro-İnositol) formlarında bulunan, birçok metabolik yolakta rol alan siklik polioldür. İnositol insülin duyarlılaştırıcı etkisi ile PCOS'lu adölesanlarda tedavide kullanılır [101]. 573 hastanın dahil olduğu bir metaanalizde inositol verilen hastaların HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment of İnsülin Resistance) skorunun kontrol gruba göre daha çok iyileştiği, östrojen seviyesinin de yükseldiği gösterilerek inositolün PCOS'lu hastaların insülin rezistansında ve düşük östrojen nedenli semptomlarda fayda sağlayacağı düşünülmektedir [102]. Bazı çalışmalar ışığında PCOS'lu adölesanların tedavisinde MI/DCI oranının 40:1 olması optimal kabul edilmiştir [103].

PCOS erişkinde ve adölesanlarda hem endokrin hem metabolik etkileriyle önem arz eden bir sendromdur. Adölesan dönemse, erişkinliğe geçiş dönemi olmasının yanı sıra jinekolojik yaşamın da başlangıcıdır. Erişkin dönem jinekolojik sorunlar için daha aydınlatılmış bir dönemken adölesan dönem halen araştırmalara açıktır. PCOS'u bu açıdan değerlendirdiğimizde adölesan dönemdeki tanısını ve tanı anındaki bulguların değerlendirilmesini araştırmaya değer gördük. Özellikle de erişkinde tanı kriterinde yer alırken adölesan dönemde tanı kriterinde yer almayan over morfolojisini detaylı bir şekilde incelemek istedik. Adölesan dönemde PCOS tanısı koyarken değerlendirdiğimiz geniş parametrelere over morfolojisini de ekleyip bu parametrelerle morfolojinin ilişkisini inceledik. Böylelikle kişinin hem o dönem hem de ilerleyen yaşlardaki metabolik durumuyla over morfolojsinin yol gösterici olup olmayacağını tespit edebilmeyi umuyoruz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adölesan Polikliniği'ne 30.11.2024-25.04.2025 tarihleri arasında, adet düzensizliği ve/veya kıllanma şikayetiyle başvuran ve Jinekoloji Polikliniği'nden PCOS şüphesiyle Adölesan Polikliniği'ne yönlendirilen 10-19 yaş arası 254 hastayı değerlendirildi. İlk başvuruda ön değerlendirme sonrası PCOS açısından şüpheli olan, daha önce PCOS tanısı veya tedavisi almadığından emin olunan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, ebeveynleri tarafından onam formu imzalandı. PCOS açısından şüpheli olup oligomenoreik olan hastalar spontan adetleri sonrası erken foliküler fazda (adetin 3-5. günü), amenoreik hastalar ise rastgele bir günde 8-12 saatlik açlık sonrası saat 08:30'da poliklinikte değerlendirildi. Hastalardan demogrofik bilgileriyle birlikte menarş yaşı, adet düzeni gibi sorularla detaylı bir anamnez alındı, hormon profili değerlendirilmesi amacı ile kan tetkikleri istendi ve transabdominal USG ile over morfolojisi değerlendirilidi. Hastaların menarş yaşı sorularak tanı için menarştan beri geçen süre hesaplandı. Kıllanma seviyesi mFG'ye göre belirlendi. PCOS tanısının konulmasında güncel 2003 Rotterdam kriterleri kullanıldı [5].

Hastaların anamnezinde adet düzensizliği jinekolojik yaşa göre değerlendirilerek oligomenore olarak tanımlandı [68]. Bu tanımlama sonrası hastaların 51 tanesi oligomenoreik olarak değerlendirilmedi.

Hormon profilinin değerlendirilmesi için en uygun zaman olan erken foliküler fazda kan değerleri görüldü [5]. Oligo-amenore nedenli istenmesi gereken ilk basamak değerler olan beta-HCG (human chorionic gonadotropin) tiroid stimülan hormon (TSH), prolaktin (PRL) başta olmak üzere östradiol (E2), folikül stimülan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), progesteron, 17-OH (17 Hidroksi) Progesteron, biyokimyasal hiperandrojenizmi göstermek için total testosteron, ve $DHSO_4$ (Dedihroepiandrstenedion sülfat) istendi. PCOS'ta insülin direnci gibi metabolik bozukluklar olabileceğinden hastanın metabolik düzeyini belirlemek için boy kilo ölçümü yapıldı ve açlık insülin, açlık glikoz, HBA_1C (Hemoglobin A_1C) , total kolesterol, trigliserid, HDL (High Density Lipoprotein)Kolesterol, LDL (Low Denstiy Lipoprotein) Kolesterol istendi [104]. İnsülin direncini göstermek için açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak HOMA INDEX (The Homeostasis Model Assessment of

Insulin Resistance) hesaplandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların 11 tanesi PRL yüksekliği (>25 ng/ml) nedenli, 9 tanesi TSH yüksekliği (>5 mIU/L) nedenli çalışmadan çıkartıldı. Androjen seviyelerinin eşik değerlerini belirlemede hastane laboratuvarının sınırları baz alınmıştır, bunun nedeni, literatüre bakıldığında androjen seviyesi için eşik değerinin farklı nedenler ile net bir verinin olmaması ve sirkadiyen ritm içinde değişik seviyelerde ölçülebilmesidir [105]. Ovulasyon olup olmadığını test etmek için 17-OHP ve progesteron seviyesi ölçülmüştür. Tanıda kullanılan androjen seviyesi üst sınırda olan 13 hasta gerekli değerlendirmeler yapılmak üzere pediatrik endokrinoloji bölümüne konsülte edildi ve 13 hastadan 10 hastada diğer tanıların ekarte edilmesi sonrası çalışmaya dahil edildi.

USG muayenesi kan tetkikleri ile aynı gün içerisinde yapıldı. Hastaların cinsel aktif olmaması nedeniyle mesane dolumunun iyi olduğundan emin olunmasının ardından USG transabdominal olarak yapıldı. Ultrason konvex TA prob 6.5 MHz transabdominal Samsung USG ile tek bir kişi tarafından yapıldı. En iyi izlenebilen over seçilerek görüntülemeye devam edildi. Sol overin değerlendirilmesinde genellikle rektumun ampullası nedenli görüş zorluğu olduğundan sağ over değerlendirilerek ölçümler yapıldı [106]. Over hacmi; elipsoid formüle göre 0.5x(D1XD2XD3) D1: uzun çap D2: anteroposterior çap D3: transverse çap hesaplanarak yapıldı [107]. Folikül dizilim paterni PCOM' da olabileceği gibi perifere inci gibi dizilmiş foliküller şeklinde izlendiğinde periferik dizilim paterni olarak kategorize edildi ve over ile stroma yüzey alanı ölçüldü. Ardından PCOM izlenenler (periferal dizilim patern) ve izlenmeyenler (yaygın yerleşim paterni) olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Overin yüzey alanı, en geniş kesit düzleminde overin dış konturlarının manuel olarak çizilerek, stroma yüzey alanı ise stroma (ortadaki daha hiperekoik alan) periferinde folikülleri dışarda bırakıp manuel olarak çizilerek ölçülüp stromal alan/total alan S/A oranlandı. FNPO (Folikül Number Per Ovary, Bir Overdeki Folikül Sayısı) not edildi. Erken foliküler fazda çağrılanlarda dominant folikül izlenmemekle birlikte rastgele çağrılan hastalarda dominant folikül izlendiğinde hasta 1 ay sonra tekrar çağırılarak ölçüm yapıldı. Overinde 3 cm ve üstü kist saptanan 3 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Kıllanma seviyesi mFG'ye göre aynı kişinin değerlendirmesiyle hesaplandı. Kıllanma seviyesi ölçülürken kıllarını ağda gibi yöntemlerle geçici veya lazer gibi

yöntemlerle kalıcı şekilde almış kıl kökleri görülemeyen hastalarda mFG şekilli şablonu hastaya gösterilerek, hastadan eski halini değerlendirmesi istenerek hasta ile birlikte skorlandı. mFG skorunda hangi limiti kullanacağımız etnik kökene göre değişebileceğinden tartışma konusu olması nedeniyle geleneksel kabul gören 8 değeri yerine Türkiye'nin Akdeniz ülkesi olması nedeniyle alt limit olarak 6 belirlendi [38]. mFG skoru düşük olup aynı zamanda kan androjen seviyesi düşük olan 49 hasta PCOS tanısı almayıp çalışmadan çıkartıldı.

Son üç ay içinde veya halen OKS kullanan hastalar, son üç ay içinde insülin duyarlılaştırıcı ilaç kullanan hastalar, hiperandrojenemiye sebep olabilecek ilaç kullanan veya hiperandrojeneminin sebebi başka hastalık nedenli olan hastalar, diyabet olan hastalar, 19 yaş üstü hastalar ve daha önce PCOS tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hastalardan USG ölçümü için sonradan çağrılanlardan 21 tanesi başvurmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Elimizde kalan 98 hastayla tanı sürecinde halihazırda ölçmüş olduğumuz değerlerle çalışma tamamlanmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student's t testiyle incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik verilerin analizlerinde Süreklilik Düzeltmeli $\chi 2$ testi kullanıldı. Öte yandan sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkinin büyüklüğü ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri

Min: Minimum, 25p: 25.yüzdelik, 75p: 75.yüzdelik, Maks: Maksimum.

	Ortalama	Std.Sapma	Min	25p	Medyan	75p	Maks
Yaş (yıl)	16,3	1,5	13,0	15,0	16,0	17,0	19,0
Menarş yaşı (yıl)	12,4	1,3	9,0	11,8	12,0	13,0	16,0
İki yaş arasındaki fark (yıl)	3,9	1,5	1,0	3,0	4,0	5,0	8,0
Boy uzunluğu (cm)	161,7	6,3	144,0	158,0	162,5	165,0	180,0
Vücut ağırlığı (kg)	66,9	14,2	42,0	55,8	65,0	75,3	108,0
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	25,5	4,9	15,4	21,4	25,1	29,0	39,3

Tablo 3'te çalışmaya dahil edilen 98 olgunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. Olguların yaşları 13 ile 19 arasında değişmekte olup, medyan yaş 16'dır. Medyan menarş yaşı 12 olarak bulunmuş, menarştan bu yana geçen medyan süre ise 4 yıl olarak saptanmıştır (aralık: 1–8 yıl). Olguların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25,5 ± 4,9 kg/m² olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen olguların USG sonuçları

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik), ** ortalama ± standart sapma veya *** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. HP Fazı: Hormon Profili Ölçüm Fazı

	n=98
Ultrason Ölçüm fazı	
Rastgele bir zamanda	69 (%70,4)
Erken foliküler faz	29 (%29,6)
Hangi over?	
Sağ	68 (%69,4)
Sol	30 (%30,6)
Over hacmi (cm^3) *	9,11 (7,04-11,24)
Periferal dizilim	
Yok	50 (%51,0)
Var	48 (%49,0)
Over yüzey alanı (cm^2)	6,36±1,91
Stroma yüzey alanı (cm^2)	2,92±1,21
Stroma / Over oranı **	0,46±0,12
HP fazı	
Rastgele bir zamanda	41 (%41,8)
Erken foliküler faz	57 (%58,2)
Folikül sayısı ***	16 (8-32)

Tablo 4' te tüm olgulara ait ultrason bulguları sunulmuştur. Olguların %29,6'sında erken foliküler fazda USG ölçümü yapılmıştır. İncelenen 98 overin 68'i (%69,4) sağ overdir. Medyan over hacmi 9,11 cm^3 olup, 25–75. persentil aralığı 7,04–11,24 cm^3'tür. Olguların %49'unda periferal folikül dizilimi izlenmiştir. Bu olgular içinde, stroma yüzey alanının over yüzey alanına oranı (S/A oranı) ortalama 0,46 ± 0,12 olarak belirlenmiştir. Medyan folikül sayısı 16 olup, bu sayı 8 ile 32 arasında değişmektedir. Ayrıca, hormonal ölçümler (HP Fazı) olguların %58,2'sinde erken foliküler fazda yapılmıştır.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen olguların hormonal profili

Min: Minimum, 25p: 25.yüzdelik, 75p: 75.yüzdelik, Maks: Maksimum.

	Ortalama	Std.Sapma	Min	25p	Medyan	75p	Maks
Total testosteron (ng/mL)	0,39	0,11	0,14	0,31	0,38	0,44	0,84
17-OHP (mcg/L)	1,44	0,86	0,60	0,86	1,21	1,68	5,10
DHEA-S (mcg/dL)	258,0	109,6	68,6	181,7	239,8	323,9	674,4
FSH (IU/L)	5,93	1,39	1,36	5,03	6,00	6,82	9,12
LH (IU/L)	10,91	7,15	0,96	6,04	9,37	14,87	36,18
LH/FSH	1,86	1,17	0,17	1,06	1,60	2,44	6,32
TSH (mIU/L)	2,30	1,13	0,52	1,60	2,09	2,94	8,30
PRL (ng/mL)	14,5	6,2	4,5	10,6	13,7	16,8	39,4
E_2 (ng/L)	59,8	43,1	16,2	37,0	48,6	63,2	338,0
Progesteron (mcg/L)	1,10	1,54	0,20	0,57	0,77	1,05	12,14

Tablo 5'te hastaların hormonal profillerine ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen olguların metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları

Min: Minimum, 25p: 25.yüzdelik, 75p: 75.yüzdelik, Maks: Maksimum.

	Ortalama	Std.Sapma	Min	25p	Medyan	75p	Maks
Ferriman Gallwey skoru	8,8	5,0	0,0	5,0	8,0	11,3	23,0
Açlık insülin (mU/L)	15,9	9,0	0,9	9,6	14,4	18,9	44,6
Açlık glukoz (mg/dL)	94,7	8,9	76,5	88,4	93,4	99,0	117,7
Homa indeksi	3,78	2,35	0,20	2,15	3,21	4,66	12,40
HBA1C (%)	5,40	0,25	4,90	5,20	5,40	5,60	6,20
Total kolesterol (mg/dL)	165,1	29,4	94,0	143,8	161,5	180,3	273,0
LDL (mg/dL)	92,1	26,1	43,4	72,0	90,2	106,0	193,2
HDL (mg/dL)	56,4	13,9	30,9	45,2	55,1	65,3	98,0
Trigliserid (mg/dL)	84,6	43,5	32,0	54,0	71,0	103,5	286,0

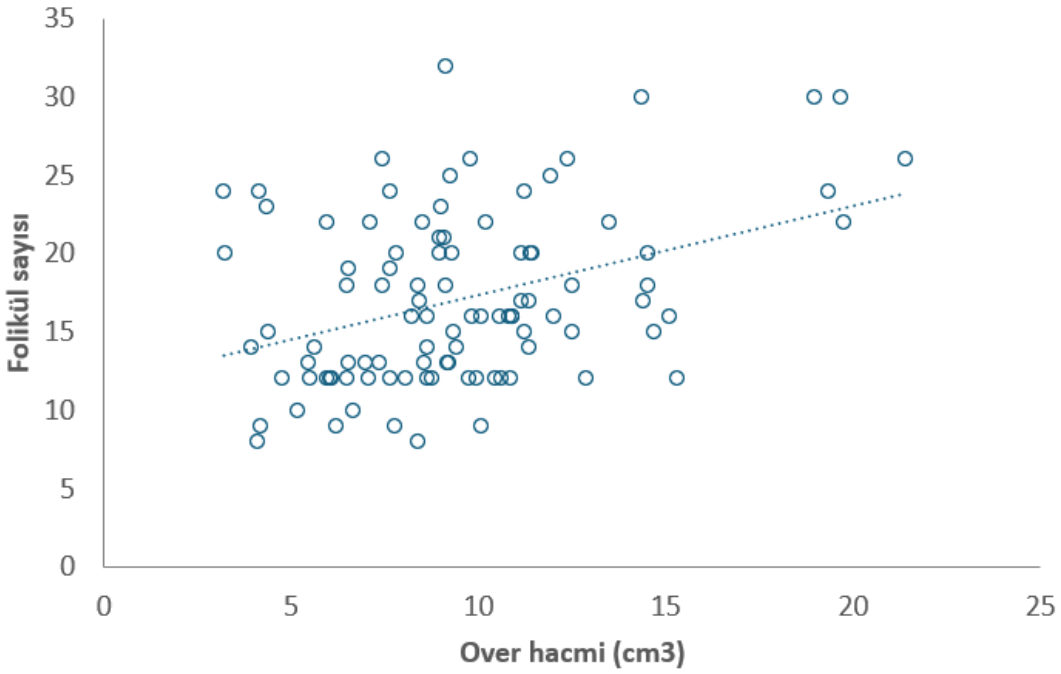
Tablo 6' da hastaların metabolik ölçümleri ve Ferriman-Gallwey skorlarına ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır.

Tablo 7. Tüm olgular içerisinde over hacmi ile sırasıyla; ilk menarş yaşından bu yana geçen süre, vücut kitle indeksi, ultrason ölçümleri, hormonal profil, metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

[A] Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

	n	Korelasyon katsayısı	p-değeri [A]
İlk menarştan bu yana geçen süre (yıl)	98	-0,051	0,620
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	98	0,079	0,439
Over yüzey alanı (cm^2)	48	0,590	**<0,001**
Stroma yüzey alanı (cm^2)	48	0,587	**<0,001**
Stroma / Over oranı	48	0,129	0,381
Folikül sayısı	98	0,319	**<0,001**
Total testosteron (ng/mL)	98	0,113	0,269
17-OHP (mcg/L)	98	-0,040	0,698
DHEA-S (mcg/dL)	98	0,011	0,912
FSH (IU/L)	98	0,036	0,727
LH (IU/L)	98	0,050	0,627
LH/FSH	98	0,031	0,765
TSH (mIU/L)	98	-0,070	0,496
PRL (ng/mL)	98	-0,031	0,762
E_2 (ng/L)	98	0,099	0,331
Progesteron (mcg/L)	97	0,046	0,658
Ferriman Gallwey skoru	98	0,070	0,496
Açlık insülin (mU/L)	98	-0,060	0,560
Açlık glukoz (mg/dL)	98	-0,097	0,341
Homa indeks	98	-0,063	0,541
HBA1C (%)	98	0,002	0,982
Total kolesterol (mg/dL)	98	0,136	0,181
LDL (mg/dL)	98	0,024	0,817
HDL (mg/dL)	98	0,007	0,946
Trigliserid (mg/dL)	98	0,133	0,192

Tablo 7' de tüm olgular için over hacmi ile menarştan itibaren geçen süre, VKİ, ultrason bulguları, hormonal ve metabolik parametreler ile Ferriman-Gallwey skoru arasındaki korelasyonlar sunulmuştur. Over hacmi ile over yüzey alanı ve stroma yüzey alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). Benzer şekilde, over hacmi ile folikül sayısı arasında da anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($r = 0,319$, $p < 0,001$) (Şekil 7). Diğer değişkenlerle ve homa indeksle over hacmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 7. Over Hacmi ile Folikül Sayısı arasındaki ilişki

Tablo 8. Tüm olguların ultrasonografik değerlendirmelere göre over hacimleri açısından yapılan karşılaştırmalar Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi.

	n	Over hacmi (cm^3)	p-değeri [A]
Ultrason Ölçüm fazı			0,646
Rastgele bir zamanda	69	9,11 (7,06-11,31)	
Erken foliküler faz	29	9,00 (6,80-10,61)	
Hangi over?			0,152
Sağ	68	8,84 (6,74-10,91)	
Sol	30	10,00 (8,01-11,95)	
Periferal dizilim			0,712
Yok	50	9,06 (7,09-11,14)	
Var	48	9,11 (6,68-11,41)	
HP fazı			0,175
Rastgele bir zamanda	41	9,31 (7,65-11,72)	
Erken foliküler faz	57	8,98 (6,60-11,03)	

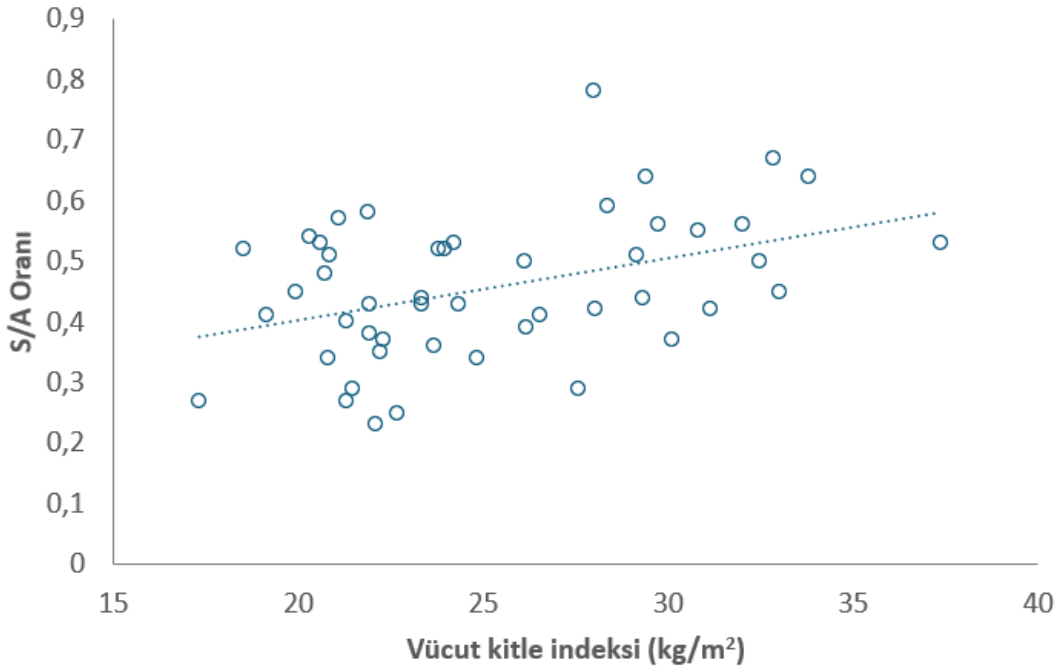
Tablo 8' de, ultrason ölçüm fazı, over lokalizasyonu, periferal dizilimin varlığı ve hormonal ölçüm fazına göre over hacimleri karşılaştırılmış; bu değişkenler ile over hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir birliktelik saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 9. Periferal dizilimi olan olgular içerisinde stroma yüzey alanının over yüzey alanına oranının sırasıyla; ilk menarş yaşından bu yana geçen süre, vücut kitle indeksi, folikül sayısı, hormonal profil, metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

[A] Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

	n	Korelasyon katsayısı	p-değeri [A]
İlk menarştan bu yana geçen süre (yıl)	48	-0,204	0,164
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	48	0,336	**0,019**
Folikül sayısı	48	0,066	0,655
Total testosteron (ng/mL)	48	0,051	0,729
17-OHP (mcg/L)	48	0,268	0,066
DHEA-S (mcg/dL)	48	0,267	0,067
FSH (IU/L)	48	-0,042	0,779
LH (IU/L)	48	-0,105	0,476
LH/FSH	48	-0,092	0,533
TSH (mIU/L)	48	-0,049	0,739
PRL (ng/mL)	48	-0,009	0,952
E_2 (ng/L)	48	-0,144	0,328
Progesteron (mcg/L)	48	0,047	0,752
Ferriman Gallwey skoru	48	0,071	0,631
Açlık insülin (mU/L)	48	0,063	0,673
Açlık glukoz (mg/dL)	48	0,269	0,065
Homa indeks	48	0,102	0,492
HBA1C (%)	48	-0,114	0,440
Total kolesterol (mg/dL)	48	0,039	0,794
LDL (mg/dL)	48	-0,112	0,448
HDL (mg/dL)	48	-0,065	0,659
Trigliserid (mg/dL)	48	0,230	0,115

Tablo 9' da periferal dizilimi olan olgular için S/A oranı ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar verilmiştir. VKİ ile S/A oranı arasında aynı yönlü ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0,336$, $p = 0,019$) (Şekil 8). Diğer tüm değişkenler ve homaindeks ile S/A oranı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).



Şekil 8. VKİ ile S/A oranı arasındaki İlişki

Tablo 10. Periferal dizilimi olan olgular içerisinde ultrasonografik değerlendirmelere göre stroma yüzey alanının over yüzey alanına oranı açısından yapılan karşılaştırmalar

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. [A] Student's t testi.

	n	S/A oranı	p-değeri [A]
Ultrason Ölçüm fazı			**0,049**
Rastgele bir zamanda	32	0,48±0,11	
Erken foliküler faz	16	0,41±0,12	
Hangi over?			0,070
Sağ	36	0,44±0,13	
Sol	12	0,50±0,06	
HP fazı			0,460
Rastgele bir zamanda	18	0,47±0,10	
Erken foliküler faz	30	0,45±0,13	

Tablo 10' da, ultrason ölçüm fazlarına göre S/A oranları karşılaştırılmış ve rastgele bir zamanda ölçüm yapılanlara göre erken foliküler fazda ölçüm yapılan

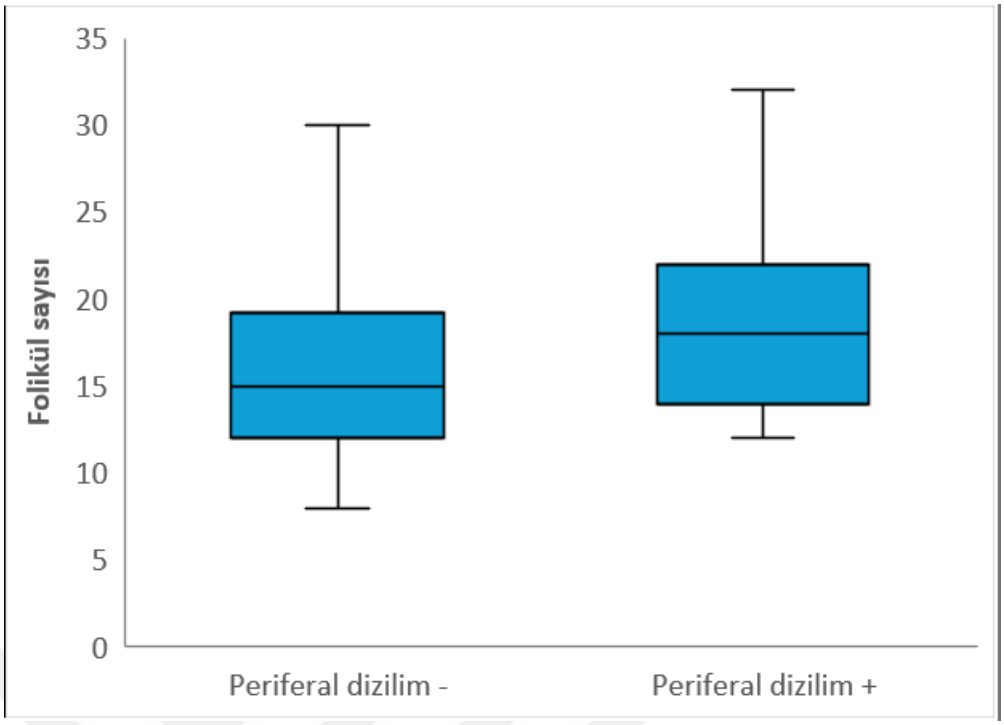
olgularda bu oranın anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p = 0,049). Over lokalizasyonu ve hormon ölçüm fazları açısından ise S/A oranlarında anlamlı fark gözlenmemiştir (p = 0,070 ve p = 0,460).

Tablo 11. Periferal dilizimi olan ve olmayan gruplara göre olguların sırasıyla; ilk menarş yaşından bu yana geçen süre, vücut kitle indeksi ve USG sonuçları

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik), ** ortalama ± standart sapma veya *** medyan (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi, [B] Student's t testi, [C] Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi.

	Periferal dizilim yok (n=50)	Periferal dizilim var (n=48)	p-değeri
İlk menarştan bu yana geçen süre (yıl) *	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,645[A]
Vücut kitle indeksi (kg/m²) **	25,8±5,1	25,2±4,7	0,590[B]
Ultrason Ölçüm fazı			0,566[C]
Rastgele bir zamanda	37 (%74,0)	32 (%66,7)	
Erken foliküler faz	13 (%26,0)	16 (%33,3)	
Hangi over?			0,336[C]
Sağ	32 (%64,0)	36 (%75,0)	
Sol	18 (%36,0)	12 (%25,0)	
HP fazı			0,517[C]
Rastgele bir zamanda	23 (%46,0)	18 (%37,5)	
Erken foliküler faz	27 (%54,0)	30 (%62,5)	
Folikül sayısı ***	15 (8-30)	18 (12-32)	**0,011**[A]

Tablo 11' de periferal dizilimi olan ve olmayan gruplar arasında menarş sonrası geçen süre, VKİ ve ultrason verileri karşılaştırılmış; folikül sayısı hariç anlamlı bir fark bulunmamıştır. Periferal dizilimi olmayanlara göre periferal dizilimi olanların medyan folikül sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p = 0,011) (Şekil 9).



Şekil 9. Periferal dizilimi olanlarla olmayanlar arasındaki medyan folikül sayısı

Tablo 12. Periferal dizilimi olan ve olmayan gruplara göre olguların hormonal profili açısından yapılan karşılaştırmalar

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi, [B] Student's t testi.

	Periferal dizilim yok (n=50)	Periferal dizilim var (n=48)	p-değeri
Total testosteron (ng/mL) *	0,36 (0,31-0,42)	0,41 (0,31-0,48)	0,079[A]
17-OHP (mcg/L) *	1,18 (0,86-1,78)	1,23 (0,85-1,62)	0,570[A]
DHEA-S (mcg/dL) *	225,6 (177,0-326,4)	260,5 (190,5-328,9)	0,408[A]
FSH (IU/L) **	5,84±1,49	6,01±1,29	0,552[B]
LH (IU/L) *	8,84 (5,07-13,35)	10,21 (6,91-16,20)	0,303[A]
LH/FSH *	1,57 (0,92-2,55)	1,64 (1,12-2,39)	0,619[A]
TSH (mIU/L) *	2,20 (1,70-2,63)	1,88 (1,40-3,07)	0,369[A]
PRL (ng/mL) *	14,1 (11,0-17,3)	12,5 (10,0-16,4)	0,396[A]
E_2 (ng/L) *	45,9 (36,5-57,3)	49,3 (37,7-67,7)	0,634[A]
Progesteron (mcg/L) *	0,69 (0,52-1,09)	0,85 (0,62-1,02)	0,500[A]

Tablo 12' de hormonal profiller açısından periferal dizilimi olan ve olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir. Hormonal profil parametrelerinin hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 13. Periferal dizilmi olan ve olmayan gruplara göre olguların metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları açısından yapılan karşılaştırmalar

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) veya ** ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi, [B] Student's t testi.

	Periferal dizilim yok (n=50)	Periferal dizilim var (n=48)	p-değeri
Ferriman Gallwey skoru *	7,0 (4,0-10,3)	8,0 (6,0-12,8)	0,079[A]
Açlık insülin (mU/L) *	15,1 (9,6-19,6)	14,0 (9,7-18,9)	0,755[A]
Açlık glukoz (mg/dL) *	95,1 (89,8-100,1)	92,5 (88,0-98,1)	0,298[A]
Homa indeks *	3,55 (2,13-4,65)	3,13 (2,16-4,69)	0,594[A]
HBA1C (%) *	5,35 (5,20-5,53)	5,40 (5,30-5,60)	0,237[A]
Total kolesterol (mg/dL) **	159,0±24,3	171,3±33,1	**0,038**[B]
LDL (mg/dL) **	89,3±23,7	94,9±28,3	0,285[B]
HDL (mg/dL) **	54,0±1,3	59,0±15,9	0,077[B]
Trigliserid (mg/dL) *	70,0 (51,8-101,3)	77,5 (55,0-104,5)	0,422[A]

Tablo 13' te metabolik ölçümler ve Ferriman-Gallwey skorları açısından periferal dizilimi olan ve olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir. Periferal dizilimi olanlar ile olmayanlar arasında da homa indeks yönüden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,594$). Metabolik ölçümler açısından yalnızca total kolesterol düzeyinin, periferal dizilimi olan olgularda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir ($p = 0,038$).

Tablo 14. Tüm olgular içerisinde ilk menarş yaşından bu yana geçen süre ile sırasıyla; vücut kitle indeksi, ultrasonografik bulgular, hormonal profil, metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

[A] Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

	n	Korelasyon katsayısı	p-değeri [A]
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	98	-0,193	0,058
Over hacmi (mm^3)	98	-0,051	0,620
Over yüzey alanı (cm^2)	48	0,025	0,868
Stroma yüzey alanı (cm^2)	48	-0,093	0,528
Stroma / Over oranı **	48	-0,204	0,164
Folikül sayısı	98	0,017	0,869
Total testosteron (ng/mL)	98	0,243	**0,016**
17-OHP (mcg/L)	98	0,141	0,167
DHEA-S (mcg/dL)	98	0,053	0,604
FSH (IU/L)	98	0,099	0,330
LH (IU/L)	98	0,055	0,592
LH/FSH	98	0,072	0,483
TSH (mIU/L)	98	0,096	0,346
PRL (ng/mL)	98	0,248	**0,014**
E_2 (ng/L)	98	0,163	0,109
Progesteron (mcg/L)	98	0,244	**0,016**
Ferriman Gallwey skoru	98	0,023	0,824
Açlık insülin (mU/L)	98	0,003	0,978
Açlık glukoz (mg/dL)	98	-0,095	0,352
Homa indeks	98	-0,025	0,805
HBA1C (%)	98	0,021	0,834
Total kolesterol (mg/dL)	98	0,180	0,076
LDL (mg/dL)	98	0,156	0,125
HDL (mg/dL)	98	0,254	**0,012**
Trigliserid (mg/dL)	98	0,034	0,743

Tablo 14' te, menarş sonrası geçen süre ile VKİ, ultrason bulguları, hormonal ve metabolik ölçümler ile Ferriman-Gallwey skorları arasındaki korelasyonlar verilmiştir. Total testosteron, prolaktin, progesteron ve HDL düzeyleri ile menarş sonrası geçen süre arasında anlamlı ve aynı yönlü korelasyonlar saptanmıştır ($p < 0,05$). İncelenen diğer tüm özellikler ve homa indeksi ile menarş sonrası geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 15. Ölçüm ve HP fazlarına göre olguların LH/FSH oranları açısından yapılan karşılaştırmalar

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. [A] Mann Whitney U testi.

	n	LH/FSH	p-değeri [A]
Ultrason Ölçüm fazı			**0,023**
Rastgele bir zamanda	69	1,78 (1,18-2,56)	
Erken foliküler faz	29	1,36 (0,59-2,05)	
HP fazı			**0,009**
Rastgele bir zamanda	41	2,08 (1,40-3,08)	
Erken foliküler faz	57	1,41 (0,91-2,14)	

Tablo 15'te, ölçüm ve hormonal fazlara göre LH/FSH oranı karşılaştırılmıştır. Erken foliküler fazda ölçüm yapılan olgularda, rastgele bir zamanda ölçüm yapılanlara kıyasla LH/FSH oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0,023$). Erken foliküler fazda hormonal ölçüm yapılan olgularda, rastgele bir zamanda ölçüm yapılanlara kıyasla LH/FSH oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0,009$).

Tablo 16. Tüm olgular içerisinde homa indeksinin sırasıyla; vücut kitle indeksi, folikül sayısı, hormonal profil, metabolik ölçümleri ve Ferriman Gallwey skorları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

[A] Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

	n	Korelasyon katsayısı	p-değeri [A]
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	98	0,516	**<0,001**
Folikül sayısı	98	-0,085	0,405
Total testosteron (ng/mL)	98	0,089	0,385
17-OHP (mcg/L)	98	0,111	0,275
DHEA-S (mcg/dL)	98	0,149	0,143
FSH (IU/L)	98	-0,288	**0,004**
LH (IU/L)	98	0,036	0,725
LH/FSH	98	0,162	0,111
TSH (mIU/L)	98	0,355	**<0,001**
PRL (ng/mL)	98	0,053	0,605
E_2 (ng/L)	98	0,017	0,868
Progesteron (mcg/L)	98	0,172	0,091
Ferriman Gallwey skoru	98	-0,021	0,840
HBA1C (%)	98	0,336	**<0,001**
Total kolesterol (mg/dL)	98	0,091	0,374
LDL (mg/dL)	98	0,193	0,056
HDL (mg/dL)	98	-0,380	**<0,001**
Trigliserid (mg/dL)	98	0,390	**<0,001**

Tablo 16' da homa indeks ile VKİ, ultrason bulguları, hormonal ve metabolik ölçümler ile Ferriman-Gallwey skorları arasındaki korelasyonlar verilmiştir. Vücut kitle indeksi, TSH, HbA1c ve trigliserid düzeyleri ile homa indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyonlar saptanmıştır ($p<0,001$).

Öte yandan FSH ve HDL kolesterol ile homa indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyonlar görüldü ($p<0,01$). İncelenen diğer tüm özellikler

ile homa indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Son olarak Ferriman-Gallwey skoru ile total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r = 0,010$, $p = 0,924$).

5. TARTIŞMA

PCOS ilişkili uzun dönem metabolik risklerin önüne geçebilmek için PCOS tanısını erken dönemde koyabilmek ve bu sayede erken önlem alabilmek oldukça önemlidir. Adölesanlarda ve erişkinlerde tanıda benzer kriterler kullanılmaktadır, buna ek olarak adölesanlarda, PCOM' un tanıda yerinin olmaması, halen tartışmalı bir konudur. [5]. PCOM, sağlıklı adölesanların %36.2'sinde fizyolojik olarak izlenebilmektedir [108]. Bu çalışmada ise tanı kritlerine göre PCOS tanısı alan adölesan hastaların %49'unda PCOM izlenmiştir. Güncel kılavuzlar sensitive ve spesifitesi düşük olması nedenli menarştan sonraki 8 yıla kadar over morfolojisini gözleyebilmek amaçlı ultrason muayenesi önermemektedir [38]. Ancak, over morfolojisi ile insülin direnci, lipid profili, VKİ gibi metabolik hastalık risk faktörlerini öngörmemizi sağlayabilecek birçok parametrenin ilişkini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle PCOS tanılı adölesanların tanısında ve takibinde metabolik hastalık risklini öngörebilmek adına ultrason hala yerini korumaktadır.

PCOM geneli 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla sayıda folikülün olması veya over hacminin>10 cm^3 olması [42], subjektif olarak da stromal ekojenitenin artması ile beraber, inci tanesi gibi perifere dizilmiş foliküllerin izlenmesi olarak tanımlanabilir. Bu stromal ekojenite, ovaryan androjenik fonksiyonun olduğu alan olarak kabul görmektedir, bu ekojenitenin artması androjen üretiminin arttığını gösterebilir [109]. Adölesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada S/A oranının 0.32 ve üzeri görülmesi hiperandrojeneminin göstergesi olabileceği gösterilmiştir [110]. Biz çalışmamızda androjen düzeyleri ve insülin direnci ile S/A oranında bir korelasyon görmezken VKİ ile S/A oranı arasında aynı yönlü ve anlamlı bir korelasyon saptadık ($r = 0,336$, $p = 0,019$) ve S/A hesapladığımız hastalarda bu oran 0,46±0,12 idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasından ultrason verilerine bakılarak, perifere dizilmiş halde foliküller izlenen hastalar (n=48) ve yaygın dağılım paterni izlenen hastalar (n=50) olarak iki grup halinde değerlendirildi ve periferik dizilime sahip olan hastalarda stromal ekojenite de değerlendirildi. İki grup arasında folikül dizilim paternine göre diğer hormonal, mFG skoru, insülin direnci ve metabolik parametreler ve arasında anlamlı bir fark izlenmezken, başka bir çalışmada hastaların bu çalışmadaki gibi A (perifere dizilmiş dağılım paterni) ve B (yaygın dağılmış patern)

olarak gruplandırılması sonrası, insülin direnci olanlarda B paterninin izlenme oranının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür [111]. Tip A paterninde over volümü, tip B paternine göre daha yüksek bulunmuştur [111]. Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında over volümü arasında anlamlı bir fark izlenmezken, periferal dizilimi olan hasta grubunda medyan folikül sayısının diğer gruba oranla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p = 0,011$).

Adölesanlarda PCOS yönetiminin zorluklarından biri tanı konmada yaşanan gecikmedir [112]. Tanıda yaşanan gecikmenin nedenleri arasında oligomenore, hiperandrojenizm, akne gibi PCOS semptomlarının puberteye geçiş döneminde yaşanan fizyolojik değişimlerin bir kısmı ile örtüşmesi, ailelerin bu nedenlerle geç başvuruda bulunması sayılabilir. Bu çalışmaya dahil edilen ve PCOS tanısı alan 98 hastanın tanıda gecikme süresi incelendiğinde, menarştan sonra tanı koyma süresinin maksimum 8 yıl, ortalama ise 3,9 yıl olduğu görüldü. 2024 yılında yapılan başka bir retrospektif çalışmada ise obez adölesanlarda tanının geciktiği gösterilmiştir [113] Bu çalışmada tanı süresi ile VKİ (vücut kitle indeksi) arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.058$). Ancak tanı süreci geciktiğinde hastaların total testosteron düzeyinin istatistiksel anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ($p< 0,05$).

Literatüre bakıldığında over volümü ile metabolik ve hormonal parametrelerin incelendiği birçok çalışma görülmektedir. 2016 yılında erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada LH/FSH oranı arttıkça total antral folikül sayısı ve total ovaryan volümün arttığı, biyokimyasal metabolik parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmazken kolesterol seviyesi ve VKİ'nin anlamlı bir şekilde arttığı izlenmiştir [114]. 2023 yılında 100 tane PCOS tanılı erişkin hasta ile yapılan bir başka çalışmada over volümü ile total testosteron, LH/FSH oranı ve açlık insülin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur [115]. Bu çalışmada PCOS tanılı adölesanların ortalama over hacmi 9,11 cm^3 bulunmuş olup, over hacminin artışı ile insülin direnci ve diğer parametreler (hormonal, metabolik ve Ferriman Gallwey skoru) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Hastaların hormon profili incelenirken; tetkikler amenoreik hasta grubunda rastgele bir zamanda, oligomenoreik hasta grubunda ise erken foliküler fazda yapılmıştır. Hastaların LH/FSH oranı ortalama 1,86 bulunmuştur ve over volümü,

metabolik ve hormonal profil ile LH/FSH oranı arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. Ancak LH/FSH oranı, bu fazlara göre kıyaslandığında rastgele bir zamanda 2.08 olan oranın, erken foliküler fazda 1.41 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı (p=0.009) olduğu görülmüştür. Bu nedenle amenoreik hasta grubunda hormonal ölçümler rastgele bir günde yapılıyorken, oligomenoreik gruba erken foliküler fazda yapılabildiğinden standardizasyon sağlanabilmesi için ölçüm fazının ayrıca belirtilmesinin anlamlı olacağı kanaatine varılmıştır.

Fizyolojik olan overler ile PCOM ayrımını yapmada rol oynayan FNPO ve OV (over volümü) parametrelerin eşik değerleri ile ilgili günümüzde bir konsensus bildirilmemiştir ve farklı değerler literatürde mevcuttur [8]. 2003'te Balen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PCOM için anlamlı kabul edilen FNPO sınırı 12 olup, Rotterdam tanı kriterlerinde hala bu sayı eşik değer olarak kabul edilmektedir [116]. Ancak literatürü incelediğimizde FNPO'nun 19 ve 26 şeklinde belirlendiği görülmektedir [117],[118]. Bu çalışmamızda adölesan PCOS tanılı hastalarda FNPO en yüksek 32 olarak ölçülmüş olup, ortalama FNPO değeri 16 olarak hesaplanmıştır. Over volümü artışı ile beraber folikül sayısının korele bir şekilde arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür (r:0.319, p<0.001). Bir başka çalışmada ise bu bulguları destekler nitelikte olup, stromal ekojenite ve yüzey alanının tanıdaki sensitivitesinin düşük olduğu, FNPO ve OV değerlerinin beraber ölçülmesinin tanıda spesifitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir [119].

PCOS geri döndürülebilir, önemli ölçüde ektopik yağlanma nedenli olan metabolik bir durum olarak değerlendirilebilir [120]. Project Viva adlı çalışmada PCOS' lu adölesanların vücut yağlanmasının çocukluk çağında başlamış olduğu ve adölesan yaşa kadar geçen sürede yağlanmanın arttığı gözlenmiştir [121]. PCOS' un patofizyolojisinde ve ilerlemesinde yağlanmanın önemini vurgulayan, hatta merkezine koyan bu çalışma ile birlikte obezite ve insülin direncinin PCOS'taki yeri bir kez daha vurgulanmaktadır. Biz bu çalışmamızda over morfolojisi ile hastaların metabolik profileri arasındaki ilişki ve/veya ileride oluşabilecek metabolik problemlerin öngörülebilirliği arasındaki ilişki varlığı veya yokluğunu göstermeyi hedefledik. Aralarında korelasyon olması halinde de metabolik problemleri ön görüp gerekli taramaların atlanmaması hedeflendi. Ancak yapılan tetkikler ile elde edilen veriler sonrasında VKİ, insülin düzeyi, lipid parametreleri ile over morfolojisine yönelik

yapılan ultrason bulguları arasında herhangi bir korelasyon olmadığı ortaya konmuştur. Ancak bu veriler arasından metabolik parametreler arasından yalnıza total kolesterol düzeyinin, periferal dizilimi olan olgularda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ($p = 0,038$). Bu bilgiler bize göstermektedir ki adölesan grupta PCOS tanısı alan hastalarda yapılacak geniş populasyonlu ve uzun takip süresi içerecek olan çalışmalar ile adölesan popülasyonda over morfolojisi ile hormonal ve metabolik profil parametrelerinin daha etkin kullanımı ile hem tanı konmasında daha etkin yöntemler ortaya konabilir hem de ilerleyen yıllarda gelişebilecek endokrin, metabolik veya jinekolojik komplikasyonları öngörülebilir.

2014 yılında adölesanlarda yapılan bir çalışmada hirşutizm skoru yüksek olan hastalarda testosteron seviyelerinin de yüksek olduğu izlenmiştir [122]. Bu çalışmamızda verilerin incelenmesi sonrası hirşutizm skoru ile total testosteron, DHEAS, insülin direnci ve diğer parametreler arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Hirşutizm skoru ile androjen seviyeleri arasında korelasyon görülmeyen başka çalışmalar da literatür de mevcuttur[37].

Adölesan dönemde PCOS tanısı alan hastalarda insülin direnci PCOS tanısından bağımsız olarak menstrual düzensizlikle ilişkili görülmüştür. [123]. Biz bu çalışmamızda adölesan PCOS tanılı hasta grubunda total ovaryan volüm ile insülin direnci ilişkisini HOMA indeksi hesaplayarak ortaya koymayı amaçladık. Over morfolojisi parametreleri ultrasonografi ile incelendi ve over hacmi, periferal dizilimin olup olmaması, S/A oranı ile insülin direnci arasında ilişki varlığı/yokluğu incelendi. İnsülin direnci ile over hacmi, periferal dizilimin olup olmaması, S/A oranı arasında bir ilişki saptamadık. Ancak VKİ, HBA1c ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyonlar saptanmaz ($p<0,001$) iken, HDL kolesterol ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyonlar görülmüştür ($p<0,01$). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada insülin direnciyle over volümü, FNPO, S/A arasında bir ilişki gösterilmemesi, her ne kadar adölesan fizyolojisi erişkinlerden farklı olarak değerlendirilebilse de sonuçlar bu bulguları destekler niteliktedir [123]. Geniş hasta popülasyonlu çalışmalar ile insülin direnci ve over morfolojisi ilişkisi hala araştırılmaya devam etmektedir.

PCOS tanısı alan hastalarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda birçok hastada gözlenen kısmi aşırı yağ dokusu artışının insülin direncine sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak VKİ normal ve/veya normal altı olan PCOS tanılı hastalarda da kontrol sağlıklı gruba kıyasla artmış insülin direnci olduğu gösterilmiştir [124]. Bozulmuş glukoz toleransı genellikle asemptomik olduğu için riskli hastalarda taranarak saptanabilir. PCOS tanısı alan hastalar bozulmuş glikoz toleransı ve devamında gelişebilecek insülin direnci ve tip 2 DM için risk oluşturması sebebiyle tarama önerilebilecek bir gruptur [125]. İnsülin direncini öngörmek için PCOM bu çalışmada insülin direnci ile ilişkili bulunamamıştır. Ancak adölesanlarda PCOS tanısı almış olmanın insülin direnci şüphesi oluşturması nedeni ile insülin direnci taramasına devam edilmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

2017'de yapılan bir metanalize göre obez adölesanlarda normal kilolu adolesanlara göre trigliserid, leptin, açlık insülin, HDL, testosteron düzeyleri yüksek tespit edilmiştir [126]. Obezite PCOS' un metabolik semptomlarını ağırlaştırdığı söylenebilir. Aynı metaanalizde PCOS tanısı alan obez adölesanlar ile PCOS olmayan obez adölesanlar kıyaslanmış ve PCOS tanısı olanlarda testosteron seviyesi, açlık insülin düzeyi, LDL düzeyini anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir [126]. Başka bir çalışmada 66 PCOS tanılı adölesan hastada obezite ile açlık glukoz seviyeleri arasında ilişki görülmezken, obez olanlarda açlık insülin seviyeleri istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur [127]. Adölesanlarda, obezite ve PCOS istatiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir [128]. Bu ilişki, obez hastaların PCOS tanısından bağımsız olarak, obezite ilişkili semptomlar ve genel olarak sağlık açısından değerlendirmek için hastaneye başvurularıyla ilişkilendirilebilir [128]. Normal kilolu adölesanlar ise genel olarak sağlıklı bireyler olarak değerlendirilebileceklerinden PCOS olasılığı ancak bariz klinik bulgular olunca gündeme gelmekte, bu durum da ileri tetkiklerin gecikmesine ve atlanmasına yol açabilmektedir. Bu çalışmada hastaların ortalama VKİ 25.5, açlık glukoz düzeyleri ise 94,7 olarak ölçülmüştür. VKİ ve açlık glukoz düzeyleri artışı ile açlık insülin düzeyi , HBA1C, total kolesterol, LDL, trigliserid düzeyleri korele izlenmemiştir. PCOS şüpheli hastaların değerlendirilmesinde VKİ bağımsız olarak (VKİ normal üstü olan hastalarda daha kuvvetli şüphe duyulması kaydı ile) PCOS açısından şüphe duyulması ve aynı düzeyde araştırmalara tabii tutulmasını ve taranması önerilebilmektedir.

Adölesan dönemde PCOS erken tanısı konması, yaşam boyu oluşabilecek risklerin önüne geçilebilmesi ve erişkin dönem takibine geçiş sağlanabilmesi açısından zaman kazandırıcıdır [126].

6. SONUÇLAR

Adölesan hasta grubunda PCOS tanısının erken ve doğru şekilde konması ileride gelişecek metabolik hastalıkların erken tespiti ve kontrol altına alınması açısından önem teşkil etmektedir. Adölesan yaş grubunda tanı kriterinde yer almayan over morfolojisi metabolik hastalıkları şu an için öngörmede faydalı bulunmasa da folikül sayısı ve VKİ ile ilişkisi önemini korumaktadır. Bu nedenle adölesan PCOS tanılı hasta grubunda over morfolojisinin ve total ovaryen volümün androjen ve insülin direnci ile ilişkisinin ortaya konması, bu sonuçlar ile metabolik hastalarıkların öngörülmesinde rol oynayıp oynamadığının gösterilmesi önem teşkil etmektedir.

Kliniğimizde PCOS tanısı alan hastalarda hormon profili, metabolik parametreler ve ultrason tetkiki ile over hacmi, periferal dizilimin olup olmaması, S/A oranı değerlendirildiğinde; over morfolojisi ile hormon profili ve metabolik parametreler arasında herhangi bir korelasyon olmadığı görülmektedir. Ancak over morfolojisinin uzun dönem takiplerde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni özellikle folikül sayısı ile VKİ ilişkisinin anlamlı bulunmasıdır, ancak folikül sayısı eşik değerinin belirlenmesi amacı ile geniş popülasyonlu çalışmalar ile eşik değeri belirlenmesi önem teşkil etmektedir. Bunlara ek olarak VKİ her ne kadar yüksek olması ile PCOS ihtimalini arttırsa da, VKİ düşük veya normal düzeyde olan hasta grubunda da insülin direnci ve PCOS sıklıkla görülebilmektedir. Bunlara ek olarak insülin direnci ile over hacmi, periferal dizilimin olup olmaması, S/A oranı arasında bir ilişki saptanmamıştır. VKİ, HBA1c ile insülin direnci arasında ilişki saptanmaz iken, HDL kolesterol ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyonlar görülmüştür.

Bu çalışmamızda adölesan dönem için tanı kriterinde yer almayan polikistik over morfolojisinin hastanın kliniği açısından yol gösterici olup olamayacağınn gösterilmesi amaçlandı. Verilerimiz sonucunda overlerin boyutu ve morfolojisiyle hastaların androjen seviyesi, mFG skoru, insülin düzeyi, lipid düzeylerinin öngörülmesi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ancak parametrelere bakıldığında, özellikle periferal dizilim varlığında stroma yüzey alanının over yüzey alanına oranının ve folikül sayısının anlamlı sonuçlar verebileceği görülmüştür. Mevcut literatürde insülin direnci ile over morfolojisi arasında net bir ilişki

bildirilmemiş olsa da, geniş hasta popülasyonlarıyla yürütülen devam eden çalışmalar bu olası ilişkiyi araştırmaya devam etmektedir.

7. KAYNAKÇA

[1] K. M. Hoeger, A. Dokras, and T. Piltonen, “Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment,” Mar. 01, 2021, *Endocrine Society*. doi: 10.1210/clinem/dgaa839.

[2] R. Azziz *et al.*, “Polycystic ovary syndrome,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 2, no. 1, p. 16057, Aug. 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.57.

[3] H. S. Randeva *et al.*, “Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome,” *Endocr Rev*, vol. 33, no. 5, pp. 812–841, Oct. 2012, doi: 10.1210/er.2012-1003.

[4] S. B. Christensen *et al.*, “Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents,” *Fertil Steril*, vol. 100, no. 2, pp. 470–477, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.001.

[5] “Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group”, doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.

[6] A. S. Peña *et al.*, “Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline,” *BMC Med*, vol. 18, no. 1, p. 72, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.

[7] A. M. Fulghesu, E. Canu, L. Casula, F. Melis, and A. Gambineri, “Polycystic Ovarian Morphology in Normocyclic Non-hyperandrogenic Adolescents,” *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 34, no. 5, pp. 610–616, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.jpag.2021.02.004.

[8] D. Dewailly *et al.*, “Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society,” *Hum Reprod Update*, vol. 20, no. 3, pp. 334–352, May 2014, doi: 10.1093/humupd/dmt061.

[9] A. M. Fulghesu, M. Ciampelli, C. Belosi, R. Apa, V. Pavone, and A. Lanzone, “A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio.”

[10] R. Azziz *et al.*, “Polycystic ovary syndrome,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 2, no. 1, p. 16057, Aug. 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.57.

[11] A. S. Peña and M. Metz, “What is adolescent polycystic ovary syndrome?,” *J Paediatr Child Health*, vol. 54, no. 4, pp. 351–355, Apr. 2018, doi: 10.1111/jpc.13821.

[12] T. Baba, “Polycystic ovary syndrome: Criteria, phenotypes, race and ethnicity,” Jan. 01, 2025, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/rmb2.12630.

[13] H. Kobayashi, S. Matsubara, C. Yoshimoto, H. Shigetomi, and S. Imanaka, “A Comprehensive Review of the Contribution of Mitochondrial DNA Mutations and Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome, Supported by Secondary Database

Analysis," Feb. 01, 2025, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/ijms26031172.

[14] H. Ding *et al.*, "Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome," Oct. 20, 2021, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fendo.2021.741764.

[15] M. S. B. Silva and R. E. Campbell, "Polycystic Ovary Syndrome and the Neuroendocrine Consequences of Androgen Excess," in *Comprehensive Physiology*, Wiley, 2022, pp. 3347–3369. doi: 10.1002/cphy.c210025.

[16] H. Islam, J. Masud, Y. N. Islam, and F. K. M. Haque, "An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options," 2022, *SAGE Publications Ltd*. doi: 10.1177/17455057221117966.

[17] S. K. Blank, C. R. McCartney, and J. C. Marshall, "The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome," *Hum Reprod Update*, vol. 12, no. 4, pp. 351–361, Aug. 2006, doi: 10.1093/humupd/dml017.

[18] M. Lebbe and T. K. Woodruff, "Involvement of androgens in ovarian health and disease," Dec. 2013. doi: 10.1093/molehr/gat065.

[19] L. Webber *et al.*, "Formation and early development of follicles in the polycystic ovary," *The Lancet*, vol. 362, no. 9389, pp. 1017–1021, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)14410-8.

[20] L. Ibáñez *et al.*, "An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence," *Horm Res Paediatr*, vol. 88, no. 6, pp. 371–395, 2017, doi: 10.1159/000479371.

[21] J. S. E. Laven, "Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility," *Human Reproduction*, vol. 16, no. 7, pp. 1359–1364, Jul. 2001, doi: 10.1093/humrep/16.7.1359.

[22] F. J. Hayes, A. E. Taylor, K. A. Martin, and J. E. Hall, "Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist as a Physiologic Probe in Polycystic Ovary Syndrome: Assessment of Neuroendocrine and Androgen Dynamics [1]," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 83, no. 7, pp. 2343–2349, Jul. 1998, doi: 10.1210/jcem.83.7.4925.

[23] C. M. DeUgarte, A. A. Bartolucci, and R. Azziz, "Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment," *Fertil Steril*, vol. 83, no. 5, pp. 1454–1460, May 2005, doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.070.

[24] "Polycystic Ovary Syndrome," *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 14, pp. 1397–1399, Oct. 2016, doi: 10.1056/NEJMc1610000.

[25] A. D. de Loos, G. Jiskoot, A. Beerthuizen, J. Busschbach, and J. Laven, "Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS," *Eur J Endocrinol*, vol. 186, no. 1, pp. 53–64, Jan. 2022, doi: 10.1530/EJE-21-0669.

[26] S. S. Lim, M. J. Davies, R. J. Norman, and L. J. Moran, “Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis,” *Hum Reprod Update*, vol. 18, no. 6, pp. 618–637, Nov. 2012, doi: 10.1093/humupd/dms030.

[27] M. Goyal and A. Dawood, “Debates regarding lean patients with polycystic ovary syndrome: A narrative review,” Jul. 01, 2017, *Medknow Publications*. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_77_17.

[28] “ L. Speroff and M. A. Fritz, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.,” 2011.

[29] V. L. Nelson *et al.*, “The Biochemical Basis for Increased Testosterone Production in Theca Cells Propagated from Patients with Polycystic Ovary Syndrome,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, no. 12, pp. 5925–5933, Dec. 2001, doi: 10.1210/jcem.86.12.8088.

[30] M. I. Cedars, K. A. Steingold, D. de Ziegler, P. S. Lapolt, R. J. Chang, and H. L. Judd, “Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction,” *Fertil Steril*, vol. 57, no. 3, pp. 495–500, Mar. 1992, doi: 10.1016/S0015-0282(16)54890-0.

[31] M. O. Goodarzi, D. A. Dumesic, G. Chazenbalk, and R. Azziz, “Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis,” *Nat Rev Endocrinol*, vol. 7, no. 4, pp. 219–231, Apr. 2011, doi: 10.1038/nrendo.2010.217.

[32] N. Crisosto *et al.*, “Anti-Müllerian Hormone Levels in Peripubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, no. 7, pp. 2739–2743, Jul. 2007, doi: 10.1210/jc.2007-0267.

[33] T. Sir-Petermann *et al.*, “Metabolic and Reproductive Features before and during Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no. 6, pp. 1923–1930, Jun. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-2836.

[34] S. Hahn *et al.*, “Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome,” *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, vol. 45, no. 2, Jan. 2007, doi: 10.1515/CCLM.2007.031.

[35] Y. Zhang, K. Yang, T. Fan, D. Zheng, and H. Liu, “Diagnosis and Treatment of Adolescent Polycystic Ovary syndrome: A Review,” 2025, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/IJWH.S506498.

[36] J. P. Christ and M. I. Cedars, “Current Guidelines for Diagnosing PCOS,” Mar. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/diagnostics13061113.

[37] L. Engmann *et al.*, “Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype,” in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Mosby Inc., May 2017, pp. 493.e1-493.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.003.

[38] H. J. Teede *et al.*, "Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome," *Human Reproduction*, vol. 33, no. 9, pp. 1602–1618, Sep. 2018, doi: 10.1093/humrep/dey256.

[39] P. M. Merino, E. Codner, and F. Cassorla, "A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence," *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, vol. 55, no. 8, pp. 590–598, Nov. 2011, doi: 10.1590/S0004-27302011000800013.

[40] S. F. Witchel *et al.*, "The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence," *Horm Res Paediatr*, vol. 83, no. 6, pp. 376–389, 2015, doi: 10.1159/000375530.

[41] S. Franks, "Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood," *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 16, no. 2, pp. 263–272, Jun. 2002, doi: 10.1053/beem.2002.0203.

[42] A. H. Balen, J. S. E. Laven, S.-L. Tan, and D. Dewailly, "Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions," *Hum Reprod Update*, vol. 9, no. 6, pp. 505–514, Nov. 2003, doi: 10.1093/humupd/dmg044.

[43] J. G. Bentzen, J. L. Forman, T. H. Johannsen, A. Pinborg, E. C. Larsen, and A. N. Andersen, "Ovarian Antral Follicle Subclasses and Anti-Müllerian Hormone During Normal Reproductive Aging," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, no. 4, pp. 1602–1611, Apr. 2013, doi: 10.1210/jc.2012-1829.

[44] E. Codner *et al.*, "Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents," *Fertil Steril*, vol. 95, no. 2, pp. 702-706.e2, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.015.

[45] A. C. de Kat *et al.*, "Back to the basics of ovarian aging: A population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline," *BMC Med*, vol. 14, no. 1, Oct. 2016, doi: 10.1186/s12916-016-0699-y.

[46] H. J. Kim, J. M. Adams, J. A. Gudmundsson, G. Arason, C. T. Pau, and C. K. Welt, "Polycystic ovary morphology: age-based ultrasound criteria," *Fertil Steril*, vol. 108, no. 3, pp. 548–553, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.005.

[47] R. S. Legro, A. R. Kunselman, W. C. Dodson, and A. Dunaif, "Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women [1]," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, no. 1, pp. 165–169, Jan. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.1.5393.

[48] A. Corbould, H. Zhao, S. Mirzoeva, F. Aird, and A. Dunaif, "Enhanced Mitogenic Signaling in Skeletal Muscle of Women With Polycystic Ovary Syndrome," *Diabetes*, vol. 55, no. 3, pp. 751–759, Mar. 2006, doi: 10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0453.

[49] M. Y. Boudreaux, E. O. Talbott, K. E. Kip, M. M. Brooks, and S. F. Witchel, "Risk of T2DM and impaired fasting glucose among pcos subjects: Results of an 8-year follow-

up," *Curr Diab Rep*, vol. 6, no. 1, pp. 77–83, Jan. 2006, doi: 10.1007/s11892-006-0056-1.

[50] M. R. Palmert, C. M. Gordon, A. I. Kartashov, R. S. Legro, S. J. Emans, and A. Dunaif, "Screening for Abnormal Glucose Tolerance in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, no. 3, pp. 1017–1023, Mar. 2002, doi: 10.1210/jcem.87.3.8305.

[51] B. O. Yildiz, E. S. Knochenhauer, and R. Azziz, "Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, no. 1, pp. 162–168, Jan. 2008, doi: 10.1210/jc.2007-1834.

[52] R. Azziz *et al.*, "The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report," *Fertil Steril*, vol. 91, no. 2, pp. 456–488, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.

[53] E. O. Talbott, J. V. Zborowski, J. R. Rager, M. Y. Boudreaux, D. A. Edmundowicz, and D. S. Guzick, "Evidence for an Association between Metabolic Cardiovascular Syndrome and Coronary and Aortic Calcification among Women with Polycystic Ovary Syndrome," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 11, pp. 5454–5461, Nov. 2004, doi: 10.1210/jc.2003-032237.

[54] R. S. Legro, A. R. Kunselman, and A. Dunaif, "Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome," *Am J Med*, vol. 111, no. 8, pp. 607–613, Dec. 2001, doi: 10.1016/S0002-9343(01)00948-2.

[55] B. Chittenden, G. Fullerton, A. Maheshwari, and S. Bhattacharya, "Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review," *Reprod Biomed Online*, vol. 19, no. 3, pp. 398–405, Jan. 2009, doi: 10.1016/S1472-6483(10)60175-7.

[56] J. A. Barry, M. M. Azizia, and P. J. Hardiman, "Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis," 2014, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/humupd/dmu012.

[57] "Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome," *Human Reproduction*, vol. 23, no. 3, pp. 462–477, Mar. 2008, doi: 10.1093/humrep/dem426.

[58] E. Carmina, M. C. Chu, R. A. Longo, G. B. Rini, and R. A. Lobo, "Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Influences the Findings of Abnormal Metabolic and Cardiovascular Risk Parameters," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, no. 5, pp. 2545–2549, May 2005, doi: 10.1210/jc.2004-2279.

[59] S. C. Foong, D. H. Abbott, M. A. Zschunke, T. G. Lesnick, J. L. Phy, and D. A. Dumesic, "Follicle Luteinization in Hyperandrogenic Follicles of Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing Gonadotropin Therapy for *in Vitro* Fertilization," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, no. 6, pp. 2327–2333, Jun. 2006, doi: 10.1210/jc.2005-2142.

[60] L. Tian, H. Shen, Q. Lu, R. J. Norman, and J. Wang, "Insulin Resistance Increases the Risk of Spontaneous Abortion after Assisted Reproduction Technology Treatment," *J*

Clin Endocrinol Metab, vol. 92, no. 4, pp. 1430–1433, Apr. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-1123.

[61] E. Hollinrake, A. Abreu, M. Maifeld, B. J. Van Voorhis, and A. Dokras, "Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome," *Fertil Steril*, vol. 87, no. 6, pp. 1369–1376, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.039.

[62] L. G. Cooney, I. Lee, M. D. Sammel, and A. Dokras, "High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis," *Human Reproduction*, vol. 32, no. 5, pp. 1075–1091, May 2017, doi: 10.1093/humrep/dex044.

[63] C. L. Weiner, "Androgens and Mood Dysfunction in Women: Comparison of Women With Polycystic Ovarian Syndrome to Healthy Controls," *Psychosom Med*, vol. 66, no. 3, pp. 356–362, May 2004, doi: 10.1097/01.psy.0000127871.46309.fe.

[64] B. J. Anderson *et al.*, "Depressive symptoms and quality of life in adolescents with type 2 diabetes: Baseline data from the TODAY study," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 10, pp. 2205–2207, Oct. 2011, doi: 10.2337/dc11-0431.

[65] J. Benson *et al.*, "Depression in Girls With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome and/or Type 2 Diabetes," *Can J Diabetes*, vol. 44, no. 6, pp. 507–513, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.jcjd.2020.05.015.

[66] H. J. Teede *et al.*, "Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 108, no. 10, pp. 2447–2469, Sep. 2023, doi: 10.1210/clinem/dgad463.

[67] M. Swanson, E. E. Sauerbrei, and P. L. Cooperberg, "Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries," *Journal of Clinical Ultrasound*, vol. 9, no. 5, pp. 219–222, Jun. 1981, doi: 10.1002/jcu.1870090504.

[68] A. S. Peña, E. Codner, and S. Witchel, "Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review," Aug. 01, 2022, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/diagnostics12081931.

[69] "ACOG Committee Opinion No. 349: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 108, no. 5, pp. 1323–1328, Nov. 2006, doi: 10.1097/00006250-200611000-00059.

[70] P. Kocaay, Z. Siklar, S. Buyukfirat, and M. Berberoglu, "The Diagnostic Value of Anti-Müllerian Hormone in Early Post Menarche Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome," *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 31, no. 4, pp. 362–366, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.jpag.2018.02.126.

[71] R. L. Rosenfield, "The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents," Dec. 01, 2015, *American Academy of Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2015-1430.

[72] R. L. Rosenfield, "Puberty and its disorders in girls.," *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 20, no. 1, pp. 15–42, Mar. 1991.

[73] P. Hagag, I. Hertzianu, A. Ben-Shlomo, and M. Weiss, “Androgen suppression and clinical improvement with dopamine agonists in hyperandrogenic-hyperprolactinemic women.,” *J Reprod Med*, vol. 46, no. 7, pp. 678–84, Jul. 2001.

[74] R. J. Schiebinger, G. P. Chrousos, G. B. Cutler, and D. L. Loriaux, “The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects.,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 62, no. 1, pp. 202–9, Jan. 1986, doi: 10.1210/jcem-62-1-202.

[75] K. Unluhizarci, G. Kaltsas, and F. Kelestimur, “Non polycystic ovary syndrome–related endocrine disorders associated with hirsutism,” *Eur J Clin Invest*, vol. 42, no. 1, pp. 86–94, Jan. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02550.x.

[76] G. P. Redmond, “Thyroid dysfunction and women’s reproductive health.,” *Thyroid*, vol. 14 Suppl 1, pp. S5-15, 2004, doi: 10.1089/105072504323024543.

[77] C. Moran *et al.*, “21-Hydroxylase–deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, no. 6, pp. 1468–1474, Dec. 2000, doi: 10.1067/mob.2000.108020.

[78] J. Young, V. Tardy, A.-B. de la Perrière, A. Bachelot, and Y. Morel, “Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism,” *Ann Endocrinol (Paris)*, vol. 71, no. 1, pp. 14–18, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.ando.2009.12.009.

[79] R. Azziz, E. Carmina, and M. E. Sawaya, “Idiopathic hirsutism.,” *Endocr Rev*, vol. 21, no. 4, pp. 347–62, Aug. 2000, doi: 10.1210/edrv.21.4.0401.

[80] K. Unluhizarci, C. Gokce, H. Atmaca, F. Bayram, and F. Kelestimur, “A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue.,” *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 112, no. 9, pp. 504–9, Oct. 2004, doi: 10.1055/s-2004-821307.

[81] G. A. Kaltsas *et al.*, “The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women.,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 6, pp. 2634–43, Jun. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-020922.

[82] S. S. Lim, S. K. Hutchison, E. Van Ryswyk, R. J. Norman, H. J. Teede, and L. J. Moran, “Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome,” Mar. 28, 2019, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/14651858.CD007506.pub4.

[83] S. Abdolahian *et al.*, “Effect of lifestyle modifications on anthropometric, clinical, and biochemical parameters in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis,” *BMC Endocr Disord*, vol. 20, no. 1, May 2020, doi: 10.1186/s12902-020-00552-1.

[84] R. Pasquali *et al.*, “Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome,” *Eur J Endocrinol*, vol. 164, no. 1, pp. 53–60, Jan. 2011, doi: 10.1530/EJE-10-0692.

[85] M. Dalamaga *et al.*, “Adherence to the Mediterranean diet is an independent predictor of circulating vitamin D levels in normal weight and non-smoker adults: an observational cross-sectional study,” *Int J Food Sci Nutr*, vol. 72, no. 6, pp. 848–860, Aug. 2021, doi: 10.1080/09637486.2021.1878488.

[86] A. Foscolou, P. Papandreou, A. Gioxari, and M. Skouroliakou, “Optimizing Dietary Habits in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Personalized Mediterranean Diet Intervention via Clinical Decision Support System—A Randomized Controlled Trial,” *Children*, vol. 11, no. 6, Jun. 2024, doi: 10.3390/children11060635.

[87] A. Paoli, L. Mancin, M. C. Giacona, A. Bianco, and M. Caprio, “Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome,” *J Transl Med*, vol. 18, no. 1, Feb. 2020, doi: 10.1186/s12967-020-02277-0.

[88] H. Oude Luttikhuis *et al.*, “Interventions for treating obesity in children,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Jan. 2009, doi: 10.1002/14651858.CD001872.pub2.

[89] T. Mason, S. Alesi, M. Fernando, E. Vanky, H. J. Teede, and A. Mousa, “Metformin in gestational diabetes: physiological actions and clinical applications,” *Nat Rev Endocrinol*, vol. 21, no. 2, pp. 77–91, Feb. 2025, doi: 10.1038/s41574-024-01049-w.

[90] T. Wang, A. M. McNeill, Y. Chen, M. Senderak, and R. R. Shankar, “Metformin prescription patterns among US adolescents aged 10-19 years: 2009-2013,” *J Clin Pharm Ther*, vol. 41, no. 2, pp. 229–236, Apr. 2016, doi: 10.1111/jcpt.12379.

[91] T. Nazari, R. Bayat, and M. Hamedi, “Metformin therapy in girls with polycystic ovary syndrome: a self-controlled clinical trial.,” *Arch Iran Med*, vol. 10, no. 2, pp. 176–81, Apr. 2007.

[92] T. Bridger, S. MacDonald, F. Baltzer, and C. Rodd, “Randomized Placebo-Controlled Trial of Metformin for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome,” *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 160, no. 3, p. 241, Mar. 2006, doi: 10.1001/archpedi.160.3.241.

[93] H. F. Escobar-Morreale, “Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment,” *Nat Rev Endocrinol*, vol. 14, no. 5, pp. 270–284, May 2018, doi: 10.1038/nrendo.2018.24.

[94] F. de Zegher and L. Ibáñez, “Low-dose flutamide for hirsutism: into the limelight, at last,” *Nat Rev Endocrinol*, vol. 6, no. 8, pp. 421–422, Aug. 2010, doi: 10.1038/nrendo.2010.119.

[95] M. A. Ganie, M. L. Khurana, M. Eunice, M. Gulati, S. N. Dwivedi, and A. C. Ammini, “Comparison of Efficacy of Spironolactone with Metformin in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: An Open-Labeled Study,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 6, pp. 2756–2762, Jun. 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031780.

[96] M. A. Ganie *et al.*, “Improved Efficacy of Low-Dose Spironolactone and Metformin Combination Than Either Drug Alone in the Management of Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Six-Month, Open-Label Randomized Study,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, no. 9, pp. 3599–3607, Sep. 2013, doi: 10.1210/jc.2013-1040.

[97] S. Alesi *et al.*, “Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials,” *EClinicalMedicine*, vol. 63, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102162.

[98] G. Rena, E. R. Pearson, and K. Sakamoto, “Molecular mechanism of action of metformin: Old or new insights?,” Sep. 2013. doi: 10.1007/s00125-013-2991-0.

[99] M. Luque-Ramírez, L. Nattero-Chávez, A. E. Ortiz Flores, and H. F. Escobar-Morreale, “Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis,” *Hum Reprod Update*, vol. 24, no. 2, pp. 225–241, Mar. 2018, doi: 10.1093/humupd/dmx039.

[100] E. Fraison *et al.*, “Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome,” Aug. 14, 2020, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/14651858.CD005552.pub3.

[101] M. Nordio, S. Basciani, and E. Camajani, “The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios.,” *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 23, no. 12, pp. 5512–5521, Jun. 2019, doi: 10.26355/eurrev_201906_18223.

[102] L. Zeng and K. Yang, “Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis,” *Endocrine*, vol. 59, no. 1, pp. 30–38, Jan. 2018, doi: 10.1007/s12020-017-1442-y.

[103] F. Facchinetti *et al.*, “Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances,” *Trends in Endocrinology & Metabolism*, vol. 31, no. 6, pp. 435–447, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.tem.2020.02.002.

[104] M. Rizzo and K. Berneis, “Lipid Triad or Atherogenic Lipoprotein Phenotype: A Role in Cardiovascular Prevention?,” *J Atheroscler Thromb*, vol. 12, no. 5, pp. 237–239, 2005, doi: 10.5551/jat.12.237.

[105] W. Rosner, R. J. Auchus, R. Azziz, P. M. Sluss, and H. Raff, “Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, no. 2, pp. 405–413, Feb. 2007, doi: 10.1210/jc.2006-1864.

[106] A. M. Fulghesu, E. Canu, L. Casula, F. Melis, and A. Gambineri, “Polycystic Ovarian Morphology in Normocyclic Non-hyperandrogenic Adolescents,” *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 34, no. 5, pp. 610–616, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.jpag.2021.02.004.

[107] L. F. Orsini, S. Venturoli, R. Lorusso, V. Pluchinotta, R. Paradisi, and L. Bovicelli, “Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease,” *Fertil Steril*, vol. 43, no. 5, pp. 709–714, May 1985, doi: 10.1016/S0015-0282(16)48552-3.

[108] E. Codner *et al.*, “Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents,” *Fertil Steril*, vol. 95, no. 2, 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.015.

[109] D. Dewailly *et al.*, “Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women,” *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 41, no. 5, pp. 557–562, Nov. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01818.x.

[110] A. M. Fulghesu *et al.*, “Ultrasound in polycystic ovary syndrome the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study,” *Human Reproduction*, vol. 22, no. 9, pp. 2501–2508, Jun. 2007, doi: 10.1093/humrep/dem202.

[111] C. Alviggi *et al.*, “The distribution of stroma and antral follicles differs between insulin-resistance and hyperandrogenism related polycystic ovarian syndrome,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 8, no. MAY, May 2017, doi: 10.3389/fendo.2017.00117.

[112] S. F. Witchel, H. J. Teede, and A. S. Peña, “Curtailing PCOS,” Jan. 01, 2020, *Springer Nature*. doi: 10.1038/s41390-019-0615-1.

[113] Y. Hasegawa *et al.*, “Impact of the difference in diagnostic criteria for adolescent polycystic ovary syndrome excluding polycystic ovarian morphology,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 50, no. 8, pp. 1289–1294, Aug. 2024, doi: 10.1111/jog.15975.

[114] C.-H. Park and S. Chun, “Association between serum gonadotropin level and insulin resistance-related parameters in Korean women with polycystic ovary syndrome,” *Obstet Gynecol Sci*, vol. 59, no. 6, p. 498, 2016, doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.498.

[115] S. Afrine, J. A. Haque, M. S. Morshed, H. Banu, A. Hossain, and M. A. Hasanat, “Ovarian volume is more closely related to the different manifestations of polycystic ovary syndrome than follicle number per ovary,” *Clin Exp Reprod Med*, vol. 50, no. 3, pp. 200–205, 2023, doi: 10.5653/cerm.2023.05897.

[116] A. H. Balen, J. S. E. Laven, S.-L. Tan, and D. Dewailly, “Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions,” *Hum Reprod Update*, vol. 9, no. 6, pp. 505–514, Nov. 2003, doi: 10.1093/humupd/dmg044.

[117] D. Dewailly *et al.*, “Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries,” *Human Reproduction*, vol. 26, no. 11, pp. 3123–3129, Nov. 2011, doi: 10.1093/humrep/der297.

[118] M. E. Lujan *et al.*, “Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume,” *Human Reproduction*, vol. 28, no. 5, pp. 1361–1368, May 2013, doi: 10.1093/humrep/det062.

[119] J. P. Christ *et al.*, “Follicle number, not assessments of the ovarian stroma, represents the best ultrasonographic marker of polycystic ovary syndrome,” *Fertil Steril*, vol. 101, no. 1, 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.001.

[120] L. Ibáñez and F. de Zegher, “Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome,” May 01, 2023, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.molmed.2023.02.006.

[121] R. C. Whooten *et al.*, “Associations of childhood adiposity and cardiometabolic biomarkers with adolescent pcos,” *Pediatrics*, vol. 153, no. 5, May 2024, doi: 10.1542/peds.2023-064894.

[122] P. Pinola *et al.*, "Anti-Müllerian hormone: Correlation with testosterone and oligo- Or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study," *Human Reproduction*, vol. 29, no. 10, pp. 2317–2325, Oct. 2014, doi: 10.1093/humrep/deu182.

[123] A. Mansour *et al.*, "Ovarian volume, not follicle count, is independently associated with androgens in patients with polycystic ovary syndrome," *BMC Endocr Disord*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12902-022-01224-y.

[124] A. Dunaif, K. R. Segal, W. Futterweit, and A. Dobrjansky, "Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome." [Online]. Available: http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/38/9/1165/357088/38-9-1165.pdf

[125] S. A. Arslanian, V. D. Lewy, and K. Danadian, "Glucose Intolerance in Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Roles of Insulin Resistance and-Cell Dysfunction and Risk of Cardiovascular Disease*," 2001.

[126] L. Li, Q. Feng, M. Ye, Y. He, A. Yao, and K. Shi, "Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: A meta-analysis," *J Obstet Gynaecol (Lahore)*, vol. 37, no. 8, pp. 1036–1047, 2017, doi: 10.1080/01443615.2017.1318840.

[127] C. A. Flannery, B. Rackow, X. Cong, E. Duran, D. J. Selen, and T. S. Burgert, "Polycystic ovary syndrome in adolescence: Impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI," *Pediatr Diabetes*, vol. 14, no. 1, pp. 42–49, Feb. 2013, doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00902.x.

[128] S. B. Christensen *et al.*, "Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents," *Fertil Steril*, vol. 100, no. 2, pp. 470–477, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.001.

[129] R. L. Rosenfield, "Hirsutism," *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 24, pp. 2578–2588, Dec. 2005, doi: 10.1056/NEJMcp033496.