



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ
ADOLESANLARDA FARKLI TEDAVİ MODALİTELERİNE
KLİNİK YANIT, HASTA UYUMU VE MEMNUNİYETİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze Taşkiran

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ
ADOLESANLARDA FARKLI TEDAVİ MODALİTELERİNE
KLİNİK YANIT, HASTA UYUMU VE MEMNUNİYETİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze Taşkiran

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan Güraslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	32
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	49
KAYNAKÇA.....	50

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecime başladığım ilk günden itibaren eğitimimiz için elinden gelenin fazlasını yaptığına her gün şahit olduğum, bizler için mükemmel bir eğitici olmanın yanı sıra, hekimlik uygulamaları, hasta yaklaşımı, etik değerler yönünden eksiksiz bir rol model olan, hakkını ödeyemeyeceğimiz tez danışmanım, eğitim sorumlumuz, saygıdeğer hocam Prof.Dr.Hakan Güraslan'a,

Cerrahi vizyonumun gelişmesine büyük katkı sağlayan, kanıta dayalı tıpta günceli her zaman takip edip, bilimsel bilginin gücünü sahada etkin kullanımıyla bizlere her zaman örnek olan, hem hocam hem de abim olduğunu bana gönülden hissettiren kıymetli başasistanımız Doç.Dr.Tolga Karacan'a,

Tezimin planlanma süreci başta olmak üzere tüm tez sürecim boyunca her ihtiyacım olduğunda benden yardımlarını esirgemeyen değerli ablam Op.Dr.Nurşen Kurtoglu Aksoy'a,

Tezimin istatistik çalışmalarında bana yol gösteren ve kıymetli vaktini ayıran sevgili meslektaşım, güzel arkadaşım Uzm.Dr.Zeynep Meva Altaş'a,

İhtisas eğitimim boyunca doğumhane, poliklinik, servis ve ameliyathane birimleri başta olmak üzere hastanemizde beraber çalışma fırsatı bulduğum ve her birinden mutlaka bir şeyler öğrenmiş olduğum tüm hocalarıma, uzman abi ablalarıma, asistan doktor arkadaşlarıma, ebe, hemşire, sekreter, anestezi teknikeri ve personel arkadaşlarıma/büyüklerime,

Asistanlığın en zor kısımlarından olan ilk servis çömezliğinden, son dört yılın rekor sezaryen sayısına ulaştığımız en zorlu nöbetime kadar klinikteki çoğu zorlu anımda ve tez sürecimde yanımda olarak bana destek olan biricik eşkıdemim Dr.Besime Sözbilir Başak'a, asistanlık sürecinin bana kazandırdığı en değerli dostlarımdan olan, ilerlemekte zorlandığımız her an birbirimize kılavuzluk ettiğimiz, acı-tatlı tüm zamanlarımda varlıkları bana mutluluk veren canım eşkıdemlerim Dr.Handenur Ateş ve Dr.Pelin Dilara Arslan'a,

Yoğun bir merkezde, zorlu bir asistanlık sürecinde ihtiyacım olan her an telefonun ucunda olduklarını bildiğim tüm dostlarıma,

Asistanlık eğitimi öncesinde Pertevniyal Lisesi ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hocalarım başta olmak üzere beni yetiştiren, hayatıma dokunan tüm hocalarıma,

Hayattaki en büyük şansım ve tüm başarılarımdan mimarı olan, her günümü varlıklarına şükrederek geçirdiğim canım annem, canım babam ve canım kardeşimden oluşan minik ve dünyalara bedel aileme içten ve sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Gamze Taşkiran

SİMGELER VE KISALTMALAR

3β-HSD	: 3 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz
17OHP	: 17 Hidroksi Progesteron
β-HCG	: β -human chorionic gonadotropin
AMH	: antimüllerian hormon
AES	: androgen excess society
ACTH	: adrenokortikotropik hormon
CYP 450	: sitokrom P 450
DHEA	: dehidroepiandrosteron
DHEAS	: dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: diabetes mellitus
FGS	: Ferriman-Gallwey Skor
FOH	: fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm
FSH	: folikül stimulan hormon
IGFs	: insulin like growth factors
HbA1c	: hemoglobin A1c
GnRH	: gonadotropin releasing hormone
GnRHa	: gonadotropin releasing hormone agonist
H6PDH	: heksoz-6-fosfat dehidrogenaz
HMKDF	: hasta memnuniyeti kısa değerlendirme formu
HSD11B1	: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1
IGF-1	: insulin-like growth factor 1
KAH	: konjenital adrenal hiperplazi
KOK	: kombine oral kontraseptif
LH	: luteinizan hormon
MRG	: manyetik rezonans görüntüleme
NIH	: national institutes of health
OGTT	: oral glukoz tolerans testi
PCOM	: polycystic ovarian morphology

PKOS	: polikistik over sendromu
SHBG	: sex hormone binding globulin
VTE	: venöz tromboemboli
VKİ	: vücut kitle indeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Adolesanlarda PKOS tanı kriterleri

Tablo 2: Adolesanlarda PKOS'un ayırıcı tanıları

Tablo 3: Katılımcıların demografik bilgileri

Tablo 4: Okula devam edip etmeme durumuna göre güncel şikayetlerin değerlendirilmesi

Tablo 5: Tedaviye uyulan süreye göre şikayetlerin persiste etme oranları

Tablo 6: Hirsutizmin KOK önerilen grupta tedaviye uyuma göre değişimi

Tablo 7: KOK kullanımıyla menstrüel düzensizlik persistansının ilişkisi

Tablo 8: Egzersiz önerilen grupta kilo kaybı oranları

Tablo 9: PKOS tanı ve tedavi sürecinde çocuk endokrinoloji branşından faydalanılmasına göre semptom gerilemeleri, KOK tedavisine uyum ve uygulanan tedavi süresinin değişimi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Hirşutizm değerlendirmesinde kullanılan Ferriman-Gallwey Skarlama Sistemi
- Şekil 2: Polikistik over sendromunun patofizyolojisi
- Şekil 3: Overde steroid sentez basamakları
- Şekil 4: PKOS semptomlarıyla başvuran adolesanlarda tanıda ilk yaklaşım
- Şekil 5: Testosteron artışı saptanan adolesanlarda ayırıcı tanı testleri
- Şekil 6: Hiperandrojenemi ayırıcı tanısında deksametazon supresyon testinin kullanımı
- Şekil 7: Okul hayatına ilişkin bilgiler
- Şekil 8: Ebeveynlerin eğitim düzeyleri
- Şekil 9: Hastaların PKOS tanı kriterleri yönünden değerlendirilme sonuçları
- Şekil 10: Başvuru esnasındaki FGS puanlamaları
- Şekil 11: Başvuru esnasında FGS puanı 8 ve üzeri olanların çalışma esnasındaki FGS puanlamaları
- Şekil 12: Başvuru esnasındaki şikayetlerin dağılımı
- Şekil 13: Araştırma esnasında yapılan şikayet sorgusu
- Şekil 14: Önerilen tedavilerin dağılımı
- Şekil 15: Hasta tarafından kullanılan/uygulanan tedavilerin dağılımı
- Şekil 16: Önerilen tedavinin hastalar tarafından uygulanma süresi
- Şekil 17: Adolesan jinekoloji polikliniğinde PKOS tanı ve tedavi süreci yürütülen hastaların tanı ve tedavi planlama süreçlerinde çocuk endokrin branşı konsültasyonu istem oranları
- Şekil 18: Hasta Memnuniyeti Kısa Değerlendirme Formu ölçek puan sonuçları

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kadınlarda görülen en sık endokrinopati olan polikistik over sendromu (PKOS), ilk belirtileri genellikle adolesan dönemde görülen bir hastalıktır. Bu çalışmada PKOS tanılı adolesan hastaların tedaviye yanıt düzeylerini belirlemek, önerilen tedavi çeşitlerine uyum ve adolesan jinekoloji polikliniğinde aldıkları hizmetten memnuniyet oranlarını saptamak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif tipte gözlemsel tanımlayıcı araştırma olarak planlanan bu araştırmaya, Ekim 2021 – Ekim 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi adolesan jinekoloji polikliniğinde PKOS tanı süreçleri tamamlanıp tedavileri planlanmış olan 44 adet hastadan çalışmaya ebeveynlerinin onayıyla dahil olmayı kabul eden 40 hasta katılmıştır. Önerilen tedaviler, başvuru şikayetleri, başvuru boy ve kilo bilgileri hastane kayıtlarından tespit edilmiş olup, yüz yüze anket yöntemiyle ebeveynlerinin gözetiminde adolesan hastalara anketler uygulanmıştır. Anket içeriğinde hastaların hangi tedavileri, ne kadar süre kullandıkları, tedavi öncesi ve sonrası şikayet ve semptomlarda regresyon olup olmadığı ve Hasta Memnuniyeti Kısa Değerlendirme Formu (HMKDF) mevcuttur. Veriler SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics 23 Software) paket programıyla analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların %20'si ($n=8$) kendilerine önerilen tedaviyi hiç uygulamadıklarını belirtirken, 6 aydan uzun süre boyunca tedavi uygulayanların oranı yalnızca %10'dur ($n=4$). PKOS tedavi önerilerine uyum oranları KOK'ta %83,3 ($n=25$), egzersiz ve diyet önerisinde %36,8 ($n=7$), progesteronda %100 ($n=5$), metforminde %66,7 ($n=2$) ve lazer epilasyonda %42,9 ($n=3$) olarak hesaplanmıştır. 3 ay ve daha fazla tedaviyi sürdüren grupta çocuk endokrin branşı desteği alınma oranı %65,2 ($n=15$) iken, tedaviyi eksik süre uygulayanlarda bu oran %23,5'tir ($n=4$) ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$).

Sonuç: Sonuçlarımız adolesan grupta PKOS tedavisine uyum oranlarının belirgin şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Tedavide başarı ancak hasta uyumunun sağlanması ile elde edilebilir. Kontrol aralıkları sıklaştırılarak hastaların tedavi uyumları artırılabilir. Multidisipliner adolesan PKOS kliniklerinin yaygınlaştırılması gerekmektedir. Tedavi yöntemleriyle ilgili endişelerin giderilmesi ve tedaviye aralıksız devamın sağlanması için hasta ve ebeveyne açık ve anlaşılır bilgiler verilmelidir.

Anahtar kelimeler: adolesan, polikistik over sendromu, tedavi uyumu, tedavi yanıtı

ABSTRACT

Introduction and Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women and it is a disease that its first symptoms are usually seen in adolescence. In this study, it was aimed to determine the response levels to the treatment, compliance to treatment types, and the satisfaction rates from the adolescent gynecology outpatient clinic at adolescent patient with PCOS.

Materials and Methods: This study, which was planned as a prospective observational descriptive study, consisted of 44 patients whose PCOS diagnosis processes were completed and their treatment was planned in the Adolescent Gynecology Outpatient Clinic of Istanbul Bagcilar Training and Research Hospital, Health Sciences University, between October 2021 and October 2022. 40 patients accepted to participation. Past medical records were collected, and questionnaires were applied to adolescent patients by face-to-face survey method. The questionnaire includes which treatments the patients use, for how long, whether there is a regression in complaints and symptoms before and after the treatment, and the Patient Satisfaction Short Evaluation Form. Data were analyzed with SPSS Statistics 23 Software package program and $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit.

Results: While 20% of the participants ($n=8$) stated that they never applied the recommended treatment, the rate of those who applied treatment for more than 6 months was only 10% ($n=4$). Compliance rates with PCOS treatment recommendations were 83.3% ($n=25$) in COC, 36.8% ($n=7$) in exercise and diet advice. The rate of receiving pediatric endocrine support was 65.2% ($n=15$) in the group who continued treatment for 3 months or more ($p=0,009$).

Conclusion: Our results showed that the compliance rates to PCOS treatment were significantly low in the adolescents. Treatment compliance of patients can be increased by increasing the frequency of control intervals. The number of multidisciplinary adolescent PCOS clinics need to be increased. Detailed information should be given to the patient and parents in order to eliminate concerns about treatment methods and to ensure uninterrupted continuation of treatment.

Keywords: adolescent, polycystic ovary syndrome, response to treatment, treatment compliance

GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda menstrüel düzensizliklerin ve hiperandrojenizmin başlıca sebebi olan polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağda kadınlarda en sık görülen endokrin problemidir ve hastalar genellikle geç tanı almaktadır (1–3). PKOS'un patofizyolojik zemininin intrauterin döneme kadar dayandığı, ilk belirtilerinin perimenarşyal dönemde ortaya çıktığı ve klinik tablonun menarştan sonraki birkaç yıl içerisinde tamamlandığı düşünülmektedir (4). Adolesan dönemde menstrüel düzensizlik, hiperandrojeneminin önemli bir göstergesidir ve yetişkin dönemde PKOS gelişimi ile adolesan dönemdeki menstrüel düzensizliğin ilişkisi olduğu bilinmektedir (5). Endokrin bir hastalık belirtisi olmaksızın menstrüel düzensizlik görülen adolesanlarda yetişkin dönemde menstrüel düzensizlik persistansı %50 oranında görülmekteyken, anovulatuvar siklus bulgularına ek olarak hirsutizm gibi hiperandrojenemi bulguları olanların neredeyse tamamında yetişkin dönemde PKOS görülmektedir (6).

PKOS hastalarında obezite görülme oranı belirgin olarak artmıştır (literatürde %30 ile %70 arası prevalansı değişmektedir) (7). Obezite; hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksı bozması, oosit kalitesini azaltması ve endometrial reseptiviteyi etkilemesi nedeniyle infertilite riskini artırır (8). Ayrıca daha önceleri yetişkin hastalığı olarak görülen tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi hastalıkların çocukluk dönemde görülme riski de obeziteye bağlı olarak artar (9). Obezitenin kontrol altına alınması, tüm bu ilişkili riskler için de önemli bir müdahaledir.

Yetişkin dönemde PKOS ile bağlantılı olduğu bilinen durumlar infertilite, metabolik sendrom, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve endometrium kanseri olarak sıralanabilir (10). Ovulatuvar disfonksiyonun endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri ile ilişkisi vardır; PKOS tedavisinde kullanılan kombine oral kontraseptiflerin ovulatuvar disfonksiyonu engelleyerek endometrium kanserine karşı koruma sağlayacağı düşünülmektedir (11). Hem belirtilen çocukluk çağı komorbiditeleri için önlem almak hem de yetişkin dönemde PKOS nedeniyle gelişme ihtimali artan önlenebilir patolojilere karşı hastayı korumak amacıyla PKOS'a erken müdahale etmek önemlidir. Adolesan dönem, belirtilerin ilk olarak bu yaş grubunda baş göstermesi nedeniyle PKOS'un saptanma ve kontrol altına alınma fırsatının doğduğu en erken dönemdir.

Tanı alma süreci uzadıkça, PKOS'lu hastalarda anksiyete ve depresyon semptomlarının arttığı ve normal popülasyona oranla yaşam kalitelerinin düşük olduğu

bilinmektedir (12,13). Erken tanı sayesinde hastaların yaşam kalitesinde artış ve metabolik komplikasyonlar için düzenli taramalara daha yüksek katılım oranları sağlanabilir (14).

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser gibi kronik hastalıkların önlenmesinin, hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde arttıran ve sağlık sisteminde maliyeti önemli ölçüde azaltan bir müdahale olduğu bilinmektedir; bu durum “sekonder koruma” olarak adlandırılır. Sekonder korumada amaç, hastalık veya bir durumu, belirgin semptomlar ortaya çıkmadan, başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği erken evrede tespit etmektir (15). PKOS hastaları birer sekonder korunma adayıdır.

Kılavuz önerilerine hekim düzeyinde tam uyum sağlansa bile hastalığın ve komplikasyonlarının kontrol altına alınması doğrudan hastanın tedavi uyumu ile ilgilidir (16). Anghel ve arkadaşları, tedavilerin etkililiklerine yönelik yapılan çalışmalarda mutlaka tedaviye uyum oranlarının da gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir (17). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmiş ülkelerde kronik hastalıklara sahip olan hastalarda tedavi uyumu yalnızca %50 seviyelerindedir (18). Dolayısıyla semptomatik tedavinin ön planda olduğu kronik bir hastalık olan PKOS için birçok tedavi seçeneği mevcut olmasına rağmen bu tedavilerde başarılı olunması, yalnızca hastaların tedaviye uyum sağlamasıyla beklenebilecek bir sonuçtur. PKOS tedavisine uyumla ilgili mevcut çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Parker ve arkadaşlarının PKOS tedavisine uyumla ilgili yayınladıkları bir sistematik derlemede, konuyla ilişkili olabilecek 360 çalışmanın taranması sonucunda yalnızca 14 çalışmada tedaviye uyum oranlarının değerlendirildiği görülmüştür ve bunlardan sadece 1 tanesi adolesan çalışmasıdır (16).

Çoğunlukla adolesan dönemde pediatrik endokrinologlar tarafından tanı ve tedavi süreçleri yönetilmekte olan PKOS, adolesan jinekolojinin ana konularından birisidir. Ancak adolesan jinekoloji poliklinikleri üniversite hastaneleri gibi sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır. Bu çalışmada adolesan jinekoloji polikliniklerinde PKOS tanısı ile takip ve tedavi süreçleri planlanmış olan hastaların tedaviye yanıt düzeylerini belirlemek, önerilen tedavi çeşitlerine uyum ve adolesan jinekoloji polikliniğinde aldıkları hizmetten memnuniyet oranlarını saptamak hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

ADOLESANLARDA POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN TANIMI VE TANI KRİTERLERİ

Polikistik over sendromu; sıklıkla ilk belirtileri adolesan dönemde baş gösteren, ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm temelli bir patolojidir. Kadınlarda infertilitenin en sık sebebidir (19). PKOS'un etiyolojisi net bilinmemekle beraber hastalığın oluşmasında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir (3). Klinik bulgular şu şekilde sıralanabilir:

- Hiperandrojenizme bağlı bulgular (akne, hirsutizm)
- Menstrüel düzensizlik
- Unilateral veya bilateral polikistik over görünümü
- Obezite ve insülin rezistansı

Bu bulguların tamamının bulunması PKOS hastalarında nadiren karşılaşılan bir durumdur. PKOS'ta klinik prezentasyon çok çeşitlidir ve klinik bulgular her hasta için değişkenlik gösterir. Hirsutizm, tedaviye dirençli inflamatuvar akne, menstrüel düzensizlik veya obezite gibi semptomlardan biri veya birkaçı ile başvuran tüm adolesanlar PKOS tanısı akılda tutularak değerlendirilmeli ve gerekli görülmesi halinde tetkik edilmelidir. Çünkü olası bir PKOS durumunda hayat boyu artmış metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık ve endometrial karsinom riski söz konusudur (20).

Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm genellikle PKOS'taki androjen fazlalığının ana kaynağıdır ve dolayısıyla hirsutizm, anovulasyon, polikistik over görünümü gibi klinik sonuçların temel sebebidir (3). Bu ovaryan disfonksiyon, anormal ovaryan steroidogenez ve follikülogenez ile karakterizedir; böylelikle klinik olarak androjen fazlalığı ve anovulasyona yol açar.

Yetişkin grupta rutin kullanılan PKOS kriterleri adolesan grup için birkaç sebepten dolayı yanıltıcı olabilir. Bu sebepler; adolesanlarda fizyolojik anovulatuvar sikluslar nedeniyle menstrüel düzensizliklerin sık olması, gelişme döneminde hirsutizm ve aknenin görülme sıklığının PKOS haricinde de artması, anovulatuvar

sikluslar esnasında testosteron seviyesinin yükselmesine bağlı olarak adolesanda androjen seviyeleri için net bir normal aralık belirlenmesinin zor oluşu ve polikistik ovaryan morfolojinin adolesanlarda fizyolojik olarak da sıklıkla görülebilmesi olarak sıralanabilir.

Adolesan grupta PKOS tanı kriteri olarak kullanımında konsensus sağlanan iki parametre; başka bir etiyolojik nedenle açıklanamayan persistan ovulatuvar disfonksiyon (kronolojik ve jinekolojik yaşa göre değerlendirilir) ve klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulgularının olmasıdır (Tablo 1). PKOS tanısını koyabilmek için geç başlangıçlı KAH, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümör varlığı gibi hiperandrojenemiye neden olan diğer patolojilerin dışlanmış olması gerekmektedir. Tanı kriterleri için bazı tartışmalı durumlar vardır. Bunlar ovulatuvar disfonksiyon için belirlenmiş olan bir veya iki yıllık süre ile hirsütizme alternatif olarak aknenin de klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak sayılabilesidir. Ovulatuvar disfonksiyon normal fizyolojik düzen sağlanana kadar mevcut olabileceği için menarş sonrası ilk 1-2 yıllık süreye karşı çıkan grup bunu tanı kriteri olarak kullanmasa dahi bu bireylerin PKOS açısından riskli bireyler olduğu görüşünü kabul etmektedirler (21). Hirsütizm ve akne yokluğunda anovulatuvar siklusa obezitenin eşlik ediyor oluşunun bir intrinsik ovaryan hiperandrojenizm bulgusu olarak kabul edilerek tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağı henüz tartışmalıdır.

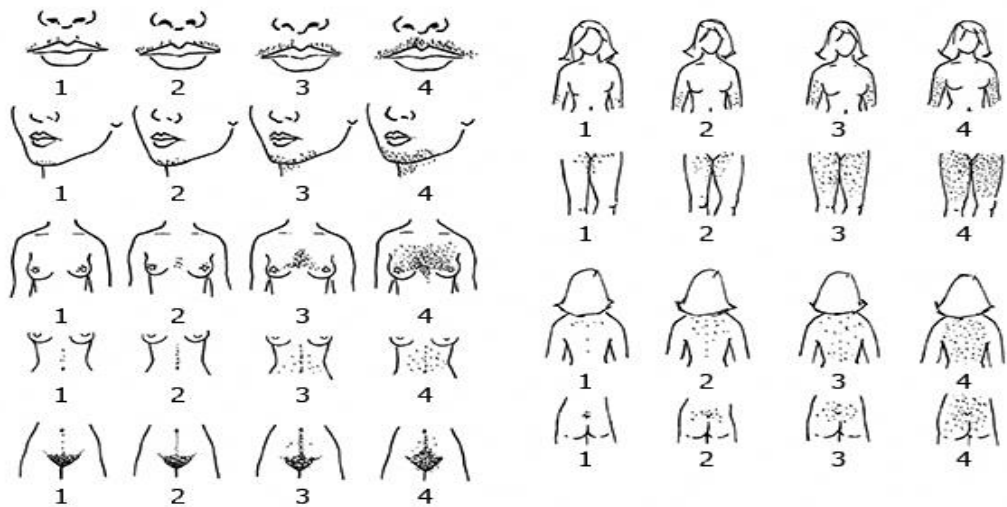
Tablo 1: Adolesanlarda PKOS tanı kriterleri ⁽²²⁾
1. Ovulatuvar disfonksiyon olarak değerlendirilebilecek menstrüel düzensizlik
• Kronolojik veya jinekolojik yaşa göre değerlendirilir
• 1 veya 2 yıldır semptomların persiste etmesi söz konusudur
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
• Hirsütizm (klinik hiperandrojenizm)
• Serum total veya serbest testosteron artışı (biyokimyasal hiperandrojenizm)
<i>*Adolesan grupta PKOS tanısı için bu iki maddenin birlikte sağlanması şartı aranır.</i>

ADOLESANLARDA POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Adolesanlarda PKOS kaynaklı şikayetlerin başlıcaları hirsütizm, topikal tedaviye dirençli akne, menstrüel düzensizlik, akantozis nigrikans ve obezitedir. Hastaların menstrüel düzensizlik veya kütanöz hiperandrojenizm bulguları olup olmadığı konusunda farkındalığı düşük olabilir. Bu nedenle olası PKOS klinik bulguları her hasta için sorgulanmalıdır. Obezite ve insülin rezistansının PKOS ile yakın ilişkisi olmasına rağmen hastaların yarısı normal vücut ağırlığına sahiptir (22).

Hirsütizm: Anormal miktarda erkek tipi kıllanma şeklinde ifade edilen kıllanma artışıdır, Ferriman-Gallwey Sistemi ile skorlanır (Şekil 1). Bu skorlama sisteminde androjen artışına en hassas olan 9 vücut bölgesindeki kıllanma artışı 0 (hiç kıllanma artışı yok) ile 4 (belirgin şekilde artmış virilizasyon) puan arasında puanlanır. 1-7 puan arası fokal hirsütizm olarak değerlendirilir ve normal ile normalin varyantı olarak kabul edilir. 8 puan ve üzeri ise yaygın hirsütizm olarak değerlendirilir ve patolojiktir. Bu puan sınırları Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre belirlenmiştir; Doğu Asyalılar için normalin üst sınırı daha düşükken, Akdeniz ırkları için üst sınır daha yüksektir. Vücut kıllarında olgunlaşma puberte boyunca sürer, menarş sonrası ilk iki yıl içerisinde (yaklaşık 15 yaş civarında) genellikle yetişkin düzeyine ulaşır (23).



Şekil 1: Hirsütizm değerlendirmesinde kullanılan Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi⁽²²⁾

Hastaların şikayetçi olduğu, Ferriman-Gallwey Skoru (FGS) normal olan lokal kıllanma artışları yaygın kozmetik şikayetlerdendir fakat hirsutizm olarak değerlendirilmez. Aynı zamanda hirsutizm ile hipertrikoz da birbirine karıştırılmamalıdır. Hipertrikoz durumunda vücutta yaygın cılız, kısa boylu, açık reklı tüylenme mevcuttur; genetik zeminde gelişebildiği gibi bazen de kortikosteroid, fenitoin, diazoksid, siklosporin gibi ajanların kullanımına bağlı görülebilir. Hipertrikozda kılların dağılımı nonseksüel bir patern gösterir, vücutta yaygın veya alın ile omuz bölgesinde belirgin şekilde dağılım görülebilir. Bu patolojik görünüm androjen artışından etkilense de esas sebebi androjen fazlalığı değildir (22).

Hirsutizm, androjen fazlalığı veya menstrüel düzensizlik olmaksızın da görülebilir. Bu durum “idiopatik hirsutizm” olarak adlandırılır (24). İdiopatik hirsutizimli vakalar klinik olarak takip edilmelidir. Hirsutizm derecesinin artması, klinik tabloya akne, menstrüel düzensizlik gibi durumların eklenmesi halinde hiperandrojenizm açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir. Yetişkin dönemde infertiliteyle başvuran idiopatik hirsutizm vakalarında PKOS araştırması mutlaka yapılmalıdır.

Akne: Hiperandrojeneminin kütanöz bulgularından bir diğeri de aşırı akne oluşumudur. Adolesan dönemde akne her ne kadar fizyolojik olarak görülse de, PKOS’lu adolesanlarda akne prevalansının PKOS’lu olmayan gruba göre 2.8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (25). Kabul görmüş standart bir akne skorlaması sistemi bulunmamaktadır. Adolesan dönemde yüz bölgesinde 10 adetten fazla komedonal akne görülmesi veya ciddi inflamatuvar reaksiyonun görüldüğü akne lezyonlarının bulunması hiperandrojenemiye düşündürür ve bu durumda androjen seviyelerini baskılayan hormonal tedavi planlanır (26).

Diğer kütanöz bulgular: Hiperandrojenizmin diğer nadir bulguları alopesi (erkek tipi veya kadın tipi olabilir), sebore, hiperhidrozis ve hidradenitis suppurativa olarak sıralanabilir (27).

Anovulasyon: Adolesanlarda fizyolojik anovulasyon görülebilmesi nedeniyle patolojik anovulasyonu saptamak gecikebilmektedir. Klinisyenler bu grupta menstrüel siklus değişkenliğinin sınırları hakkında sıklıkla şüpheyne düşmektedir. Her yaş grubu için 19 günden kısa ve 90 günden uzun sikluslar anormal kabul edilmektedir. Menarş

sonrası ilk yılda adolesanların %75'inde siklus uzunluğu 21 ile 45 gün arasında değişmektedir ve 4.jinekolojik yaşta %95'inde siklus süresi 21-38 gün aralığı hedefine ulaşmaktadır (28). Düzenli aralıklı siklusların oranı, matür ovulatuvar siklus oranına göre adolesanlarda daha yüksektir (29). Bu nedenle çoğu anovulatuvar sikluslu adolesan aslında asemptomatiktir çünkü 21-45 gün arasında değişen sürelerde menstrüel kanamaları menarştan itibaren dahi görülmektedir (13). Serumda hormonal değişiklikleri incelendiğinde anovulatuvar fakat düzenli aralıklı siklusa sahip olan bu adolesanların immatür siklik foliküler gelişimlerinin olduğu, implantasyon ve gebelik için gereken progesteronu üretebilecek korpus luteum oluşumlarının yetersiz olduğu görülmektedir (29).

- **Menstrüel disfonksiyon çeşitleri: (21)**

- Primer amenore: 15 yaşına kadar menarşın görülmemesi veya meme gelişiminin başlangıcından 3 yıl sonrasına kadar adet görülmemesi
- Sekonder amenore: önceleri menstrüasyonun görülmüş olduğu adolesanda 90 günden uzun süreyle menstrüasyon görülmemesi
- Oligomenore: menarş sonrası ilk 5 yılda üç alt gruba ayrılır.
 - ✓ 0-1. *Jinekolojik yaşlarda:* yılda 6 periyoddan az görülmesi (periyodlar arası süre genellikle >60 gündür)
 - ✓ 1-3. *Jinekolojik yaşlarda:* yılda 8 periyoddan az görülmesi (periyodlar arası süre genellikle >45 gündür)
 - ✓ 3. *Jinekolojik yaştan perimenapoza kadar:* yılda 9 periyoddan az görülmesi (periyodlar arası süre genellikle >38 gündür)
- Aşırı miktarda anormal uterin kanama: adolesanda 3 gruba ayrılır (30).
 - ✓ Fazla sıklıkta kanama: 21 günden daha kısa aralıklarla görülen kanamadır.
 - ✓ Uzamış kanama: 7 günden uzun süren kanamadır.
 - ✓ Ağır uterin kanama: hayat kalitesini, fiziksel ve sosyal aktiviteyi, duygusal durumu etkileyecek düzeyde pedleri dolduran kanamadır. Bu kanama çeşidinde 2 saatten daha kısa aralıklarla ped değiştirme ihtiyacı duyulması, 1 cm'den daha büyük pıhtıların pedde izlenmesi sıktır.

Aşırı kanama fonksiyonel (koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon vs.) veya yapısal (polip vs.) olabilir. PKOS ve koagülopatiler, adolesanda hastane yatışı gerektiren anormal uterin kanama etiyolojilerinin başlıcalarıdır (31). Anovulatuvar durumlarda yoğun uterin kanamanın sebebi, yetersiz progesteron varlığında östrojene maruziyeti sonucu gelişen hiperplastik endometriumun dökülmesidir. Bu da genellikle immatür veya anovulatuvar sikluslar nedeniyle uzayan foliküler faz kaynaklıdır.

Semptomatik adolesan anovulasyonu yaklaşık 1/3 oranında persiste eder (6). Hiperandrojenik adolesanlar için anovulasyonun persiste etme riski daha yüksektir. Hiperandrojenizmin klinik bulgularına sahip olmayan anormal uterin kanamalı hastaların yarısında androjen seviyeleri artmış olarak görülmüştür (32). Bu hastaların yarısında fizyolojik adolesan anovulasyonu olduğu ve hiperandrojeneminin gerilediği saptanırken diğer yarısında devam eden hiperandrojenik menstrüel problemlerin başlıca sebebinin PKOS olduğu düşünülmektedir. Hirsutizm gibi klinik hiperandrojenizm bulgularının olduğu durumlarda hiperandrojenik oligo-anovulasyonun %80 oranında 3 yıldan uzun süreyle persiste ettiği saptanmıştır (33). Artmış serbest testosteron seviyeleri ve dökümanente fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmin olduğu adolesan PKOS vakalarının takiplerde yetişkin dönemlerinde de PKOS'un persiste etmesi söz konusudur (24). Özetle, menarş sonrası ilk yıl dahil siklusların 19 günden kısa veya 90 günden uzun sürmesi her koşulda anormal kabul edilmektedir.

PKOS tanısı almış olup kombine oral kontraseptif (KOK) başlanmış olan adolesanlarda jinekolojik maturasyon sağlandıktan sonra (örneğin lise mezuniyeti sonrası) hiperandrojenik anovulasyonun persiste edip etmediğini belirlemek için medikasyona yaklaşık 3 ay ara verilerek tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

Polikistik Over Görünümü: Adolesanda polikistik over görünümünün PKOS tanısına katkısı sınırlıdır, tanı kriterleri arasında yer almamaktadır.

Metabolik problemler: Obezite ve insülin rezistansının klinik bulguları PKOS ile yakından ilişkilidir fakat bunlar diagnostik kriterler arasında yer almamaktadır (34). İnsülin rezistansının klinik bulguları arasında akantozis nigricans, metabolik sendrom, uyku apnesi ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının reversible bir erken formu olan hepatik steatoz yer almaktadır. Steroidogeneizde disregülasyona ve aşırı androjen

üretimine neden olmasından dolayı insülin rezistansı PKOS patogeneğinde rol oynayan önemli faktörlerdendir.

- Obezite: PKOS'lu hastaların yaklaşık yarısında obezite görülmektedir (prevelans literatürde %30 ile %75 arasında değişkenlik göstermektedir) (7). Kadınlarda en sık görülen obezite ilişkili endokrin sendrom PKOS'tur. Adolesanlarda da yetişkinde olduğu gibi santral obezite, bel çevresinin ≥ 88 cm olduğu durumdur (35).
- İnsülin rezistansı: PKOS'ta insülin rezistansı, obeziteden bağımsız olarak görülen bir durumdur. İnsülin rezistansının metabolik etkileri PKOS'lu adolesanlarda sık görülür ve obezite ile bu etkiler şiddetlenir (36). PKOS hastalarında insülin rezistansının temellerinin adolesan dönemde atıldığı düşünülmektedir. Bu kişiler glukoz intoleransı açısından risk altındadır ve hastalarda Tip 2 diyabete benzer şekilde pankreatik beta hücre disfonksiyonu görülebilmektedir. Zamanla glukoz toleransı bozulur ve PKOS'lu kadınların yaklaşık %10'unda 40 yaşından itibaren Tip 2 DM görülür (37). İnsülin rezistansının farklı klinik prezentasyon çeşitleri mevcuttur:
 - *Akantozis nigricans*
 - *Metabolik sendrom*: İnsülin direncinin öncülük ettiği abdominal obezite, dislipidemi, kardiyak problemler, glukoz intoleransı veya DM ve hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların görüldüğü bir endokrinopatidir (38). Adolesanda tanı koymak için patolojik sınırlar net değildir. PKOS'lu adolesanlarda yaklaşık %25 oranında metabolik sendroma rastlanır ve bunun obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (39). Dislipidemi prevelansı ise adolesanda genellikle düşüktür fakat obezitenin derecesi, insülin rezistansı ve hiperandrojenizm düzeyi ile ilişkilidir (40).
 - *Diabetes mellitus*: İnsülin rezistansı ile beraber pankreatik beta hücrelerinin insüline yanıtının azalması Tip 2 DM ile sonuçlanır. 11-21 yaşlar arası obez ve PKOS tanılı 493 adolesanlarda yapılan bir çalışmada 23 hastada PKOS tanısından ortalama 1.8 yıl sonra Tip 2 DM geliştiği görülmüştür (41). PKOS ve obezitenin beraber varlığında diabet gelişme riski 18 kat artmaktadır (35).

- *Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu:* Obstrüktif uyku apnesi, PKOS tanılı obez adolesanlarda yapılan çalışmalarda metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur (42). Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının derecesi, hastalarda saptanan metabolik sendrom kriterlerinin sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Doğrudan PKOS için bir risk faktörü oluşturmayan bu patoloji, metabolik sendrom ve insülin rezistansı riskini artırması yönünden PKOS ile bağlantılıdır (3).
- *Hepatik steatoz:* Aşırı alkol alımının olmadığı durumda hepatik yağ oranının %5'in üzerinde oluşu olarak tanımlanır. Aşırı yağ depolanması sonucu gelişir. Obez adolesanlarda yapılan çalışmada PKOS tanılı olan grupta hepatik steatoz görülme oranı %49 iken, diğer grupta bu oran %14 olarak hesaplanmıştır (43). PKOS tanılı obez adolesanlarda hepatik steatoz görülmesi, intestinal flora değişiklikleriyle ilişkilidir (44).

Psikolojik Problemler: Adolesanlarda PKOS, depresif semptomlarla ve diğer psikolojik sorunlarla ilişkilidir. 28 adolesanla yapılan bir vaka serisinde majör depresyon oranlarının PKOS'lu grupta, kontrol grubuna oranla belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Fiziksel görünümünden memnun olmama durumu, depresif duygu duruma meyili arttırabilir. Literatürde PKOS tanılı kadınlarda yeme bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu ile, gelecek kuşaklarındaki bireylerde otizm spektrum bozukluğu görülme riskinin arttığını ispatlayan çalışmalar mevcuttur (46).

ADOLESANLARDA POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN

AYIRICI TANILARI

Menarş sonrası dönemde hiperandrojenizmin başlıca sebebi PKOS olmasına rağmen hiperandrojenizme yol açabilecek başka durumlar da mevcuttur. Klinik prezentasyonlarının PKOS ile benzerlik gösterebilmesi nedeniyle ayırım yapmak zorlayıcı olabilir. Ayırıcı tanı için ultrason bulguları ve laboratuvar testlerinden yararlanılır (3). PKOS semptomlarıyla başvuran hastalarda değerlendirilmesi gereken ayırıcı tanıları aşağıdaki gibi sıralanabilir (Tablo 2):

Tablo 2: Adolesanlarda PKOS'un ayırıcı tanıları ⁽²²⁾
Fizyolojik anovulasyon
Fonksiyonel gonadal hiperandrojenizm
PKOS – primer fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (PKOS'un yaygın formu)
Sekonder fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm
• Virilizan konjenital adrenal hiperplazi
• Adrenal rest tümörler
• Şiddetli insülin rezistansı sendromları
• Akromegali
• Epilepsi / Valproik asit tedavisi
Ovaryan steroidogenezin bloklanması
Seksüel gelişim bozuklukları
Gebelikle ilişkili hiperandrojenizm
Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm
PKOS – primer fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (PKOS'un nadir bir formu)
Virilizan konjenital adrenal hiperplazi
Glukokortikoidlerle kontrol altına alınabilen diğer nedenler
• Prolaktif fazlalığı
• Kortizon redüktaz eksikliği
• Belirgin dehidroepiandrosteron sülfotransferaz eksikliği
Glukokortikoidlerle kontrol altına alınamayan nedenler
• Cushing sendromu
• Glukokortikoid rezistansı
Periferik androjenin aşırı üretimi
Obezite
İdiopatik hiperandrojenizm
Portohepatik şant
Virilizan tümörler (adrenal veya ovaryan)
Androjenik ilaçlar (ör: ekzojen androjenik steroidler, valproik asit)

- ❖ **Fizyolojik anovulasyon:** Adolesanlarda menstrüel düzensizliğin en sık sebebidir. Persiste etmeyen hiperandrojenemi ve anovulasyon durumunda vakaların yaklaşık dörtte birini bu grup oluşturur.
- ❖ **Virilizan konjenital adrenal hiperplazi (KAH):** Kortikosteroid sentezi için gerekli olan adrenokortikal enzim aktivitesinde otozomal resesif kalıtılan bir eksiklik olmasından kaynaklanır. Non-klasik (geç başlangıçlı) KAH, adolesanda androjen fazlalığının ikinci en sık nedenidir. Hiperandrojenik kadınlarda görülme sıklığı dünya çapında %4.2'dir. Bu oran bölgelere göre %0.1 ile %10 arasında değişim göstermektedir (47). Non-klasik KAH genellikle hafif düzeyde 21-hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanır ve klasik KAH'taki ambigu genital durumuna non-klasik KAH'ta rastlanmaz. Hastalarda prematür pubarş, adolesan veya yetişkin dönemde hirsutizm görülmesi, anovulasyon gibi problemlerle karşılaşılabilir. Etkilenen kişilerde polikistik over görünümü olabilir ve serum luteinizan hormon (LH) düzeyleri artabilir. Tanı, serum 17-hidroksiprogesteron seviyelerinin artışıyla öngörülebilir. Tedavide glukokortikoid replasmanı esastır (48). 21-hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanan Klasik KAH neredeyse her zaman infant döneminde tanı alır. Konjenital virilizasyon nedeniyle ambigu genital ile prezente olur ve tuz kaybı nedeniyle krizler görülebilir. Hastalarda adolesan dönemde menstrüel düzensizlik, hirsutizm, klitoromegali gibi PKOS benzeri semptomlar görülebilir. Ekstraovaryan androjen fazlalığı sonucu KAH'ta polikistik over görünümü olabilir (48). KAH'ta androjen artışının olmadığı durumda adrenal progesteron fazlalığı, LH pulsatilitesini etkileyerek ovaryan disfonksiyona neden olabilir (49). PKOS'a benzeyen diğer KAH formları:
 - 3 β -HSD (HSD3B2) eksikliği, kız çocuklarında infant dönemde kortizol ve aldosteron eksikliği semptomları ve hafif ambigu genital görünümüyle prezente olur. Hafif bir tablo olması nedeniyle yenidoğan dönemindeki KAH taramalarında saptanamayabilir. Tanı alamamış hastalarda adolesan dönemde prematür pubarş, akne, hirsutizm, menstrüel düzensizlikler gibi PKOS benzeri androjen fazlalığı semptomları görülebilir. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyelerinin aşırı artışı durumunda tanıda akla gelmelidir (50). Adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi sonrası 17-hidroksipregnenolon seviyelerinin ortalamadan >10 standart sapmada

olması tanı koydurur (51). DHEAS ve 17-hidroksipregnenolon seviyelerindeki daha düşük artışlar genellikle PKOS'a bağlı primer fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm kaynaklıdır.

- 11β-hidroksilaz (CYP11B1) eksikliği, konjenital virilizasyon kaynaklı ambigus genitaleye hipertansiyonun eşlik ettiği durumdur.

❖ **Adrenal steroid metabolizmasıyla ilgili olan konjenital hastalıklar:**

Glukokortikoid rezistansı, glukokortikoid reseptör sinyal yolağındaki defektlerden kaynaklanır, ACTH bağımlı adrenal hiperandrojenizmin, negatif kortizol geribildirimindeki eksiklik ve bunun sonucunda aşırı ACTH üretiminin görüldüğü nadir bir konjenital formudur (52).

Kortizon redüktaz eksikliği, kortizolün periferik metabolizmasında defektin bulunduğu nadir bir otozomal resesif hastalıktır (53). Periferik dokularda kortizondan kortizol üretimindeki defektin kompanse edilebilmesi için ACTH üretiminin artması gerekir. Bu patoloji, 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (HSD11B1) eksikliğinden kaynaklanabileceği gibi, daha yaygın olarak kortizon redüktaz enziminin kofaktörü olan heksoz-6-fosfat dehidrogenaz (H6PDH) eksikliğinden kaynaklanır. H6PDH eksikliğinden kaynaklanan duruma “belirgin kortizon redüktaz eksikliği” adı verilir (54).

Belirgin DHEA sülfotransferaz eksikliği, DHEA metabolizmasındaki bir genetik defektten kaynaklanır, kortikosteroid sekresyonunu etkilemez. Hastalarda prematür pubarş, hiperandrojenik anovulasyon ve iskelet gelişiminde gerilik görülür (55).

- ❖ **Cushing sendromu:** Adrenal hiperplazi mevcudiyeti nedeniyle Cushing Sendromu'nda nadiren de olsa hiperandrojenik anovulasyon ve polikistik over görünümüne rastlanabilir (56).

- ❖ **Virilizan tümörler:** Adrenallerin veya overlerin virilizan tümörleri, hiperandrojenizmin nadir sebeplerindendir fakat yarısından çoğunun malign olması nedeniyle problematiktirler (57). Çoğu vakada bu tümörlerin varlığında hızlı şekilde gelişen hirsutizm, temporal kellik, ses kalınlaşması ve klitoromegali gibi virilizan semptomlar bulunur. Cushingoid değişiklikler ve abdominal veya pelvik kitleler de diğer bulgulardandır. Bu tümörlerin azınlık bir kısmı ise hafif hiperandrojenizm karakteristiğine sahiptir ve PKOS'u taklit edebilir. Virilizasyon, koryonik gonadotropin bağımlı ovaryan kistlerden androjen hipersekresyonuna bağlı olarak gebelik döneminde görülebilir (58).

- ❖ **Ovaryan steroidogenezin bloklanması:** Ovaryan steroidogenez basamaklarında blok olması durumunda belirgin polikistik over görünümünün olduğu ve LH seviyelerinin yükseldiği bir hiperandrojenizm tablosu gelişir (59).
- ❖ **Hiperprolaktinemi:** Serum prolaktin seviyesinin 25 ng/ml'den fazla oluşu genellikle PKOS harici açıklanabilir bir sebepten kaynaklıdır ve en sık karşılaşılan sebep hipofiz adenomudur (60). Hiperandrojenik kadınların %40'ında hiperandrojenizm görülür ve hiperandrojenizm görülenlerin yaklaşık %85'inde galaktore mevcuttur. Hirşutizm, galaktore ve amenorenin birlikte görüldüğü duruma Forbes-Albright sendromu denir (bazı hastalarda ek olarak polikistik over görünümü de olabilir) (61). Prolaktin artışının adrenal androjen üretimi ve androjen metabolizması üzerindeki multiple etkileri sonucu hiperandrojenizm görülebilir.
- ❖ **İnsülin rezistansı:** Artmış insülin seviyelerinin overler ve adrenal bezlerdeki steroidogenik enzimlerin aktivitesini arttırarak PKOS'u şiddetlendirdiği düşünülmektedir. İnsülin reseptör mutasyonu kaynaklı konjenital diabetes mellitus veya lipodistrofi gibi durumlar, PKOS ile birliktelik gösterir (62). Psödo-Cushing sendrom ve psödo-akromegalik gigantizm gibi glukokortikoid ve çocukluk çağı büyüme hormonunun aşırı üretiminin olmamasına rağmen, klinik olarak bu hormonların fazlalığını taklit eden hastalıklarda görülen PKOS tablosuyla da insülin rezistansı ilişkilidir. Bu tablolarda insülin rezistansı semptomları sıklıkla PKOS semptomlarından önce gelişir (63). Tip 1 Diyabet ve Tip 2 DM gibi insülin rezistansının hafif formları da PKOS ile ilişkilidir (64).
- ❖ **Akromegali:** Hipofizer büyüme hormonunun aşırı salınımı sonucu gelişen durumdur. Büyüme hormonunun artışı, insülin-benzeri büyüme hormonunu (IGF-1) arttırır; bunun sonucunda da overlerde ve adrenal bezlerde steroidogenik enzimlerin aktivitesi artar. Böylece PKOS için zemin hazırlanmış olur (65).
- ❖ **Tiroid disfonksiyonu:** Seksüel hormon metabolizmasını etkileyerek menstrüel düzensizliğe neden olur. Ayrıca hipotiroidi, overde multikistik değişiklikler ve sex hormon-binding globulin (SHBG) seviyelerinde azalmaya neden olur. PKOS durumunda otoimmün tiroidit prevelansının da attığı düşünülmektedir (66).

- ❖ **İlaçlar:** Anabolik steroidler kadınlarda virilizasyona neden olabilir ve virilizan tümörlere benzer etki gösterebilir, polikistik over görünümüne neden olabilirler. Valproik asit direkt olarak sitokrom P450c17'yi kodlayan steroidogenik CYP17 geninin transkripsiyonunu arttırarak serum testosteron düzeylerini yükseltir. Bu nedenle epilepsi de ilaç tedavisi kaynaklı PKOS ile ilişkilendirilebilir (67).
- ❖ **Seksüel gelişim bozuklukları:** İnternal ve eksternal genitalde gelişim bozukluklarıyla karakterizedir.
- ❖ **Portosistemik şant:** Portosistemik şanta bağlı gelişen portal hipertansiyonun bir komplikasyonu olarak PKOS fenotipi gözlemlenebilir (68). Bu durumda hiperandrojenizmin sebebi, bozulmuş hepatik dehidroepiandrosteron (DHEA) sülfatasyonu sonucu testosteron üretiminde kullanılan DHEA artışı ve postprandial hipoglisemi ile ovaryan hiperandrojenizme sebep olan hiperinsülinemidir (69).
- ❖ **İdiopatik hiperandrojenizm:** Hiperandrojenik hastaların yaklaşık %8'inde ovaryan veya adrenal sebepli bir patoloji bulunamaz. Bu grubun çoğunda sebebin obezite olabileceği düşünülmektedir. Fakat obezite bazen de hiperandrojenik anovulasyona neden olur ve kilo kontrolü ile semptomlar geriler (70). Steroidlerin periferik metabolizmasında herediter defekt oluşunun da idiyopatik hiperandrojenizme neden olabileceği düşünülmektedir.

ADOLESANLARDA PKOS'UN ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Kadınlarda PKOS, anovulatuvar semptomların ve hiperandrojenizmin başlıca sebebidir (3). İnfertilite, metabolik sendrom, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve endometrium kanseri gibi durumlar için risk artışına neden olduğundan PKOS tanısı hayat boyu önem taşır (10).

ETİYOLOJİ:

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide birlikte rol oynadığı, genellikle pubertede hedef gonadotropin seviyelerine ulaşıldığında semptom veren bir patolojidir. Patogenezinde 'Çift-vuruş' hipotezinin var olduğu düşünülmektedir: bu hipoteze göre öncelikle konjenital dönemde programlanıp sonrasında provakatif bir faktörle desteklenerek hastalık ortaya çıkmaktadır (2). Konjenital faktörler herediter

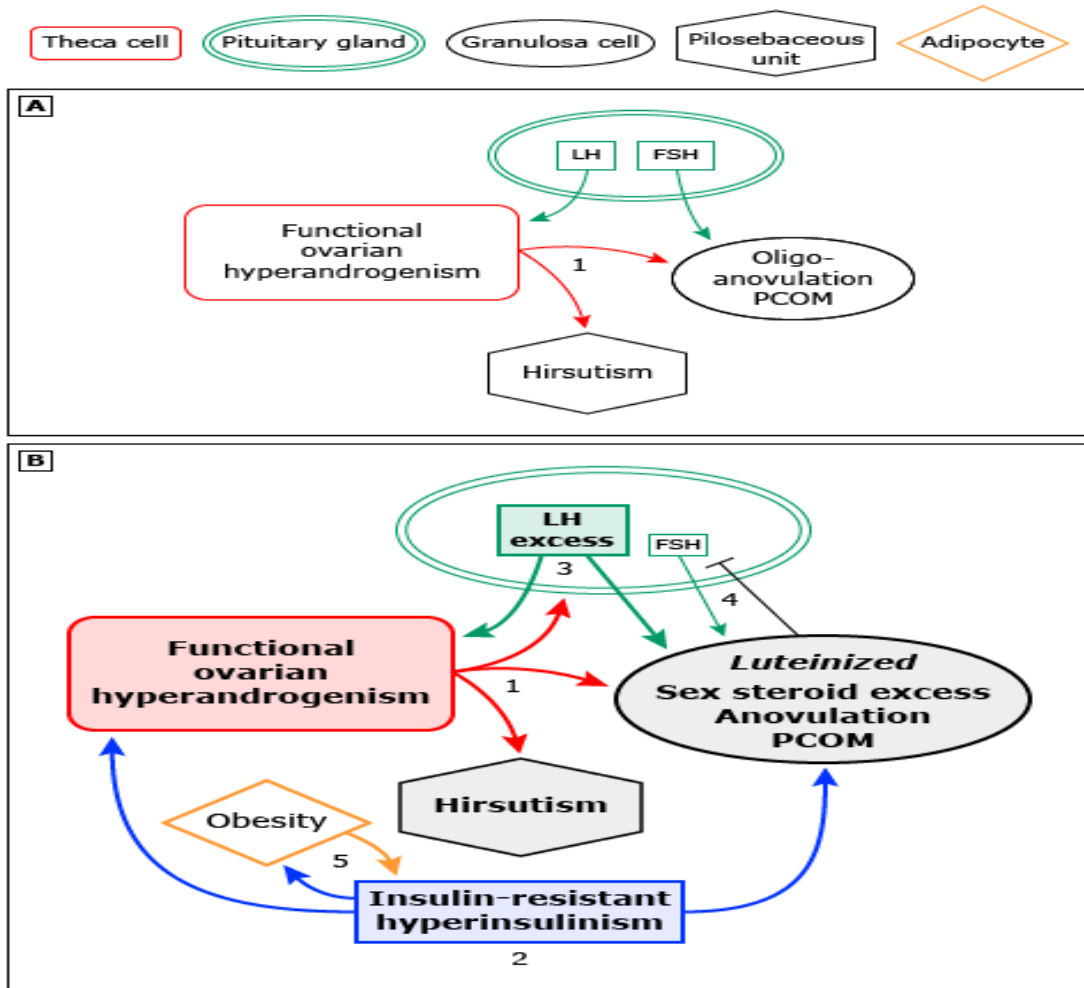
veya kazanılmış (maternal androjenler kaynaklı veya fetüsü etkileyen beslenme bozukluğu kaynaklı gibi) olabilir. Provakatif faktör ise genellikle insülin rezistansı ile buna bağlı kompansatuar hiperinsülinizmdir. Bu kompleks etkileşimler farklı oranlarda aktarılan bir otozomal dominant paterni düşündürür. Monokoryonik monoamniotik ikizlerde yapılan çalışmalara göre PKOS vakalarının %70'in üzerinde bir oranda kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir (71). PKOS etiyolojisinde rol oynayan başlıca bileşenler şunlardır:

- Maternal PKOS: Annesinde PKOS görülen kız çocuklarında PKOS'un görülme ihtimali artmıştır. PKOS'lu kız çocuklarının %25'inin annelerinde de PKOS saptanmıştır (35).
- Polikistik ovaryan morfoloji (PCOM): Bu morfolojik görünümün otozomal dominant kalıtıldığı düşünülmektedir (72). 35 adolesan PKOS vakasının aileleriyle yapılan çalışmada çoğu adolesanın PKOS semptomları bulunmaksızın PCOM görünümüne sahip annelerinin olduğu veya metabolik sendromlu bir ebeveynlerinin olduğu saptanmıştır (35). PCOM saptanan fakat belirgin PKOS semptomlarına sahip olmayan kadınların yaklaşık yarısında biyokimyasal ovaryan androjenik disfonksiyon saptanmıştır ve bu kadınların PKOS açısından genetik olarak taşıyıcı olabilecekleri düşünülmektedir (2).
- Hiperandrojenemi: Testosteron ve SHBG seviyeleri kadınlarda kalıtsal özellikler taşır (73). PKOS vakalarının kız kardeşlerinin yaklaşık yarısında serum testosteron seviyeleri artmıştır fakat bu kız kardeşlerden yarısında menstrüel düzensizlik görülürken, kalan yarısı asemptomatiktir (74). Bu veriye bakıldığında diğer predispozan faktörlerin yokluğunda hiperandrojeneminin tek başına ovaryan disfonksiyona sebep olmayabileceği görülmektedir. PKOS tanılı kişilerin birinci derece erkek yakınlarında da adrenal steroidlerde ve serum LH düzeyinde artış saptanmıştır (75).
- Metabolik sendrom: Bu sendrom ve başlıca komponentlerinden olan insülin rezistansı ve obezitenin herediter özellikte olduğu bilinmektedir. Kalıtsal aktarılan defektif insülin sekresyonu da PKOS'la ilişkili durumlardandır. PKOS'lu hastaların birinci derece yakınlarında metabolik sendrom sıklığının arttığı saptanmıştır (2). PKOS ile ilişkili genlerin obezite, tip 2 DM ve erkeklerde görülen androjenik alopesi durumlarında da mevcut olduğu görülmüştür (76).

- Genetik varyasyon: GNAS1 mutasyonundan kaynaklanan McCune-Albright sendromunda PKOS prevalansının arttığı gösterilmiştir (77). PKOS'lu kadınlarda endometriumdaki proto-onkojenik genlerde upregülasyon ve lökosit telomerlerinde kısalma bildirilmiştir (2). PKOS'taki genetik varyasyonlara dair birçok çalışma mevcuttur.
- Epigenetik değişiklikler: PKOS'lu kadınların dokularında sitozin-guanin üzerinde anormal metilasyonlar saptanmıştır. Bu durum gen ekspresyonunu değiştirir ve çevresel maruziyete bir örnek teşkil eder (78).
- İntrauterin alan: PKOS tanılı olan ve olmayan annelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada androjen reseptörü, leptin, leptin reseptörü ve adiponektin reseptörünü kodlayan genlerin DNA metilasyonunda farklılıklar olduğu görülmüştür. Metforminle tedavi edilen PKOS'lu hastaların çocuklarında ise bu metilasyon farklılıklarının saptanmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle PKOS etiolojisinde intrauterin çevrenin etkili olduğu düşünülmektedir (79).
- Konjenital virilizasyon: KAH gibi konjenital virilizan hastalıklarda PKOS semptomları görülebilir (2). Tedavi edilmemiş Non-klasik KAH vakalarında hiperandrojenizme belirgin insülin rezistansı eşlik eder (80). PKOS'lu annelerin çocuklarında, anogenital mesafe ve indeks parmak ile dördüncü parmağın oranı gibi androjen artışından etkilenebilecek parametrelerin, inutero androjen maruziyetinden etkilendiği gösterilmiştir (81).
- Fetal nütrisyonel problemler: Fetüste beslenme bozukluğu görülmesi, yetişkin dönemde metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Düşük doğum ağırlığının PKOS için bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır (82). Tersine, doğum ağırlığının normalden fazla olmasıyla PKOS arasında ilişkinin bulunduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (83).
- Diğer risk faktörleri: Bisfenol A gibi hormon düzensizliğine yol açabilecek ajanlar PKOS'u şiddetlendirebilir. PKOS'lu hastalarda Bisfenol A düzeyleri daha yüksek bulunmuş olsa da PKOS gelişiminde rolü olup olmadığına dair kanıt bulunmamaktadır (84).

PATOGENEZ:

PKOS tanılı kadınların yaklaşık %90'ında overlerde bozulmuş androjenik fonksiyon saptanmaktadır (3). Vakaların yarısında insülin rezistansı, obezite veya LH artışı bulunmaktadır. Bu nedenle PKOS patofizyolojisinde başlıca rol oynayan faktörün, insülin rezistant hiperinsülinizmin eşlik ettiği ovaryan hiperandrojenizm olduğu düşünülmektedir. LH artışı ve obezite ise, altta yatan ovaryan hiperandrojenizm ve insülin rezistansına bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu parametrelere bağlı olarak geliştirilen patofizyoloji şeması aşağıdaki gibidir (Şekil 2) :



Şekil 2: Polikistik over sendromunun patofizyolojisi (85)

Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (FOH): PKOS'un temelini oluşturan, vakaların çoğunu açıklayan durumdur. FOH'un klinik yansımada hirsütizm, oligo-anovulasyon ve polikistik ovaryan morfoloji mevcuttur. PKOS'lu kadınların birçoğunda ovaryan hiperandrojenizmin kaynağı overin kendisidir. Vakaların küçük

bir kısmında over dışı kaynaklardan üretilen aşırı androjen sonucu anovulasyon ve polikistik over görünümü oluşur.

İnsülin rezistansı, kompensatuar hiperinsülinizm ve obezite: PKOS tanılı hastaların yarısında kompensatuar hiperinsülinemisinin görüldüğü insülin rezistansı bulunur. İnsülin artışının overler üzerindeki etkisi LH ile sinerjistik şekilde çalışarak androjen üretimini arttırmak ve granüloza hücrelerinin erken lüteinizasyonuna neden olmaktır. İnsülin bu yollarla hiperandrojenizmi şiddetlendirir, PCOM'a ve anovulasyona neden olur. Aynı zamanda insülin rezistant hiperinsülinemi durumunda yağ dokuda artış meydana gelir, bu da insülin rezistant durumu alevlendirir.

LH fazlalığı: Hiperandrojenemi durumunda hipotalamus düzeyinde progesteron kaynaklı negatif feedback'i etkileyerek, buna sekonder LH artışına neden olur. Aslında LH artışı tek başına ovaryan hiperandrojenizme sebep olmaz çünkü overler normal şartlarda LH'nin yüksek seviyelerine karşı koruyucu bir desensitizasyon mekanizmasına sahiptir. Bu mekanizma hiperinsülinemi durumunda devreden çıkar ve overlerde LH yanıtı artarak fazla androjen üretimi görülür.

Bu temel parametrelerden baskın olanın değişimine göre PKOS'un farklı tiplerindeki patofizyolojisi şu şekilde detaylandırılabilir:

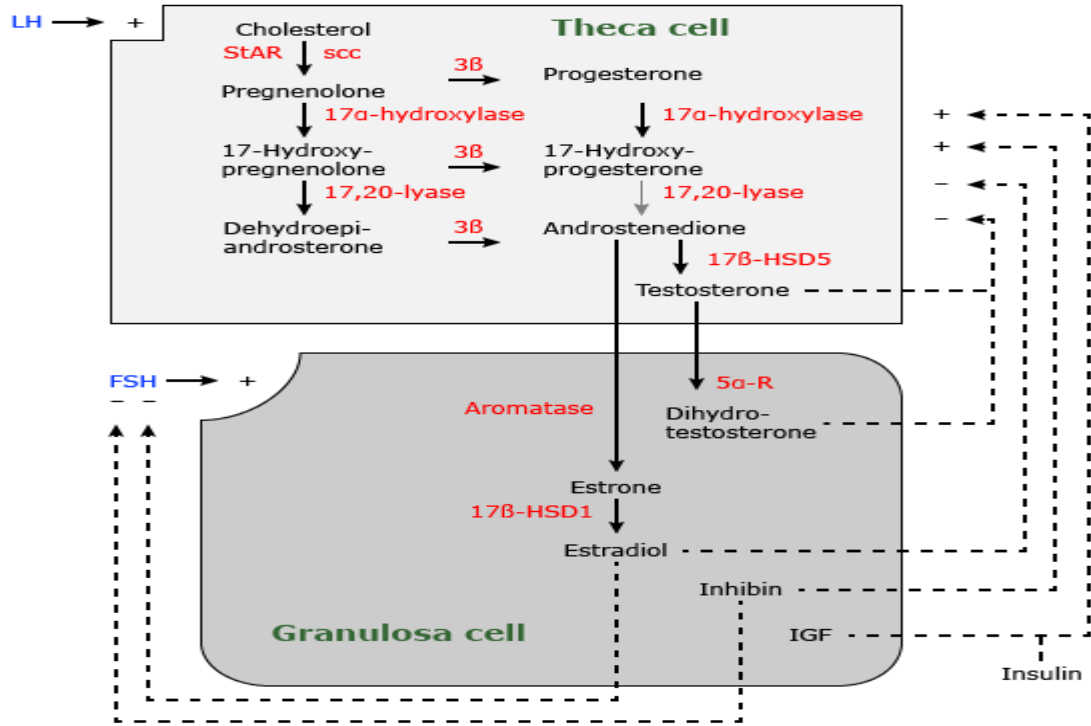
❖ **Primer fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm:** FOH, PKOS vakalarının %90'ından sorumludur (3). Dolaşımda aşırı miktarda bulunan androjenler ciltte kıl kökü ve yağ dokuya etki ederek, hirsütizm ve akne gibi PKOS semptomlarının oluşumuna neden olur. Overdeki aşırı androjenik ortam ise granuloza hücrelerinde disfonksiyona neden olarak oligo-anovulasyona ve PCOM'a neden olur. FOH, tipik ve atipik olmak üzere iki gruba ayrılır. Tipik FOH, vakaların 2/3'ünü oluşturur. Bu hastalarda gonadotropin releasing hormon agonisti (GnRHa) veya human koryonik gonadotropin ile sağlanan LH reseptör stimülasyonuna aşırı bir 17-hidroksiprogesteron (17OHP) yanıtı görülür. Bu yanıt, sitokrom P450c17 fonksiyonunda disregülasyonun kanıtıdır. Aynı zamanda tipik FOH durumunda deksametazon supresyon testine de anormal yanıt görülür (85). Atipik FOH'ta ise normal 17OHP yanıtı görülürken, deksametazon supresyon testine yanıt yine anormaldir.

- Teka hücrelerinde steroidogenezin disregülasyonu: PKOS'taki steroid sekresyon paternine bakıldığında, kolesterolden androjen ve östrojen

üretile yolağın tümünde bir aşırı aktivite artışı söz konusudur. Temel artış ise sitokrom P450c17 fonksiyonunda disregölasyon sonucu gelişen 17OHP artışıdır. Sitokrom P450c17, 17-hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitetlerinin her ikisine de sahiptir; 17,20 liyaz enzimi, androjen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamaktır (86). Androjen, östrojen üretimi için gereklidir ve optimal fertilitenin sağlanmasında rol oynar (87). Fakat aşırı androjen üretimi, ovaryan folikül gelişimini olumsuz etkiler. Gelişimin antral folikül basamağında LH uyarısıyla teka hücrelerinden androjen üretimi, folikül stimulan hormon (FSH) uyarısıyla granüloza hücrelerinden östrojen üretimi sağlanır (Şekil 3). Normal şartlarda teka hücrelerinde androjen üretimi, granüloza hücrelerinden üretilen östrojenle koordineli şekilde gerçekleştirilir. Bu koordinasyon, endokrin mekanizmalar yerine otokrin ve parakrin mekanizmalarla intraovaryan sağlanır. Overde LH yanıtı, upregölasyon ve downregölasyon süreçleriyle kontrol edilir. Artmış LH seviyelerinin olduğu durumda LH reseptör-binding bölgelerinde desensitizasyon gelişmesiyle (homolog desensitizasyon) ve androjenlerle östrojenlerin P450c17 aktivitesini inhibe etmesiyle downregölasyon meydana gelmiş olur. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs) ve inhibin başta olmak üzere granüloza hücre faktörleri ise P450c17 aktivitesini arttırarak downregölasyonu dengeler. Bu intraovaryan denge, yağ dokunun özelleşmiş monositik hücrelerinden ve intestinal alandan salınan insülin ve proinflatuar sitokinlerle bozulabilir. PKOS'ta teka hücrelerinden androjen üretiminin downregölasyonunda problem vardır, overler LH uyarısına aşırı yanıt verirler.

- Granüloza hücrelerinde disfonksiyon: Granüloza hücreleri androjenden östrojen üreterek, peptid ve büyüme faktörleri salgılayarak folikül ve oosit gelişimini regüle eder (88). Androjenler primordial foliküllerin primer foliküle dönüşmesini uyarır, antral folikül gelişiminin ilk basamağı budur. Sonrasında ise granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptör ekspresyonunu indükleyerek luteinizasyon sürecini başlatırlar. Böylece granuloza hücrelerinde LH'a yanıt olarak progesteron üretilir ve preovulatuar folikül üretimi başlar. PKOS'ta yüksek androjen seviyeleri çok sayıda antral folikülün gelişimini uyarır (3). Bu uyarı

artışının temel sebebi granüloza hücrelerinin artmış proliferasyonudur. Anti-müllerian hormon (AMH), gelişmekte olan küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. PKOS'taki AMH artışının sebebi de granüloza hücre proliferasyonudur. Androjenler aynı zamanda folikülün prematür luteinizasyonuna da sebep olur, bunun sonucunda granüloza hücre luteinizasyonu geç foliküler faz yerine mid-foliküler fazda gerçekleşir. Böylece foliküler maturasyon arresti gelişir ve dominant folikül oluşamaz, ovulasyon gerçekleşmez (89). Bu sayede oluşan çok sayıda immatür antral foliküller, PKOS'a özgü polikistik over görünümüne neden olur. Bazen de intraovaryan alanın intrinsik düzenlenmesinde defekt olması nedeniyle granüloza hücre disfonksiyonu görülebilir. Bunun sonucunda granüloza hücrelerinden inhibin B gibi androjen üretiminde stimülasyona neden olan maddeler üretilir.



Şekil 3: Overde steroid sentez basamakları (85)

- ❖ **İnsülin rezistan hiperinsülinizm:** Obezite ile orantılı olmak zorunda değildir (90). Adolesan dönemde görülen PKOS vakalarında genelde hafif düzeyde insülin rezistansı görülür. PKOS etiyolojisinde insülin rezistansının majör rol

oynadığı vakalar genelde şiddetli insülin rezistansının görüldüğü vakalardır. Hiperinsülinemi, PKOS patofizyolojisinde rol oynayan primer extraovaryan faktördür. İnsülinin etkileri dokuya özgüdür; overler, karaciğer ve yağ doku hiperinsülinemiden olumsuz etkilenir ve steroidogenez bozulur. Bunun sonucunda obezite, akantozis nigrigans gibi değişimler ortaya çıkar. İnsülin artışı; ovaryan teka hücrelerinin duyarlılığını arttırarak LH üretimine karşı androjen üretimi yanıtını arttırır, 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 5 aktivitesiyle testosteron oluşumunu da arttırır, LH reseptörlerinin erken uyarılmasına neden olarak prematür luteinizasyon ve buna bağlı folikül matürasyon arrestine neden olur. Hiperinsülinemi tedavisi hiperandrojenizm tablosunu geriletse de PKOS semptomlarını tamamen düzeltemez (91). Hiperandrojeneminin de hiperinsülinemiye neden olabileceği savunulmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde ekzojen androjene ek olarak obezojenik diyetle beslenen deneklerde insülin rezistansı izlenmiştir (92).

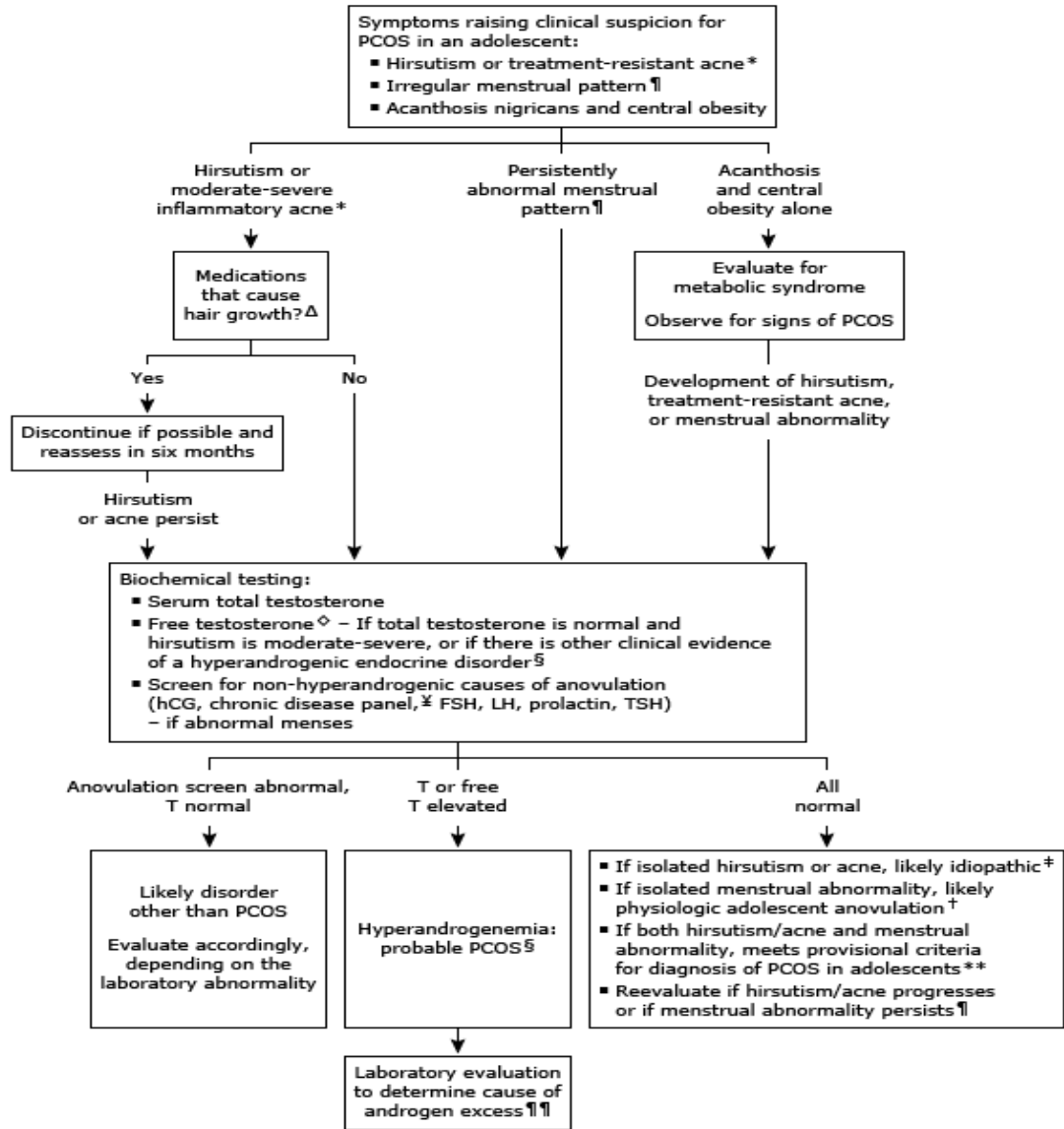
- ❖ **Gonadotropin anormallikleri:** Steroidojenik enzimlerin ekspresyonu için LH gereklidir. Bu nedenle PKOS, gonadotropin bağımlı bir ovaryan hiperandrojenizm tablosudur. LH'ı baskılayan her türlü tedavi ovaryan hiperandrojenizmi de baskılar. Artmış LH seviyeleri başlangıçta FSH seviyelerini baskılar, bu da PKOS tanısında kullanılan yol gösterici laboratuvar tetkiklerindendir. Fakat LH artışı PKOS vakalarının yalnızca yarısında görülür (3).
- ❖ **Obezite:** PKOS tanılı hastaların yaklaşık yarısı obez iken, obez olmayanlarınsa en az üçte birinde abdominal yağ artışı mevcuttur. İnsülin adipogenezi aktive ederken lipolizi ise inhibe eder. Bu etki, hiperinsülinemi tablosunun hakim olduğu PKOS durumunda obezite görülmesini açıklayabilir (93). Aynı şekilde obezitenin kendisi de insülin rezistansına neden olarak FOH şiddetini arttırabilir.
- ❖ **Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH):** FOH vakalarının yaklaşık %25-50'sinde görülür. Primer FAH, ACTH'a 17-ketosteroid yanıtının artışı olarak kendini gösterir. FAH'ta adrenal zona retikularis steroidogenezinde disregülasyon mevcuttur ve bu durum teka hücrelerindeki disregülasyonla eşdeğerdir (94). Hiperinsülinizmin de FAH'ı şiddetlendirdiği düşünülmektedir (95).

- ❖ **Sekonder fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm:** KAH gibi virilizan hastalıklar hiperandrojenik anovulasyona neden olabilir. Valproik asit gibi antiepileptikler sitokrom P450c17'yi kodlayan steroidogenik CYP17 geninin transkripsiyonunu arttırarak hiperandrojenik anovulasyon ve PCOM'a yol açabilir.



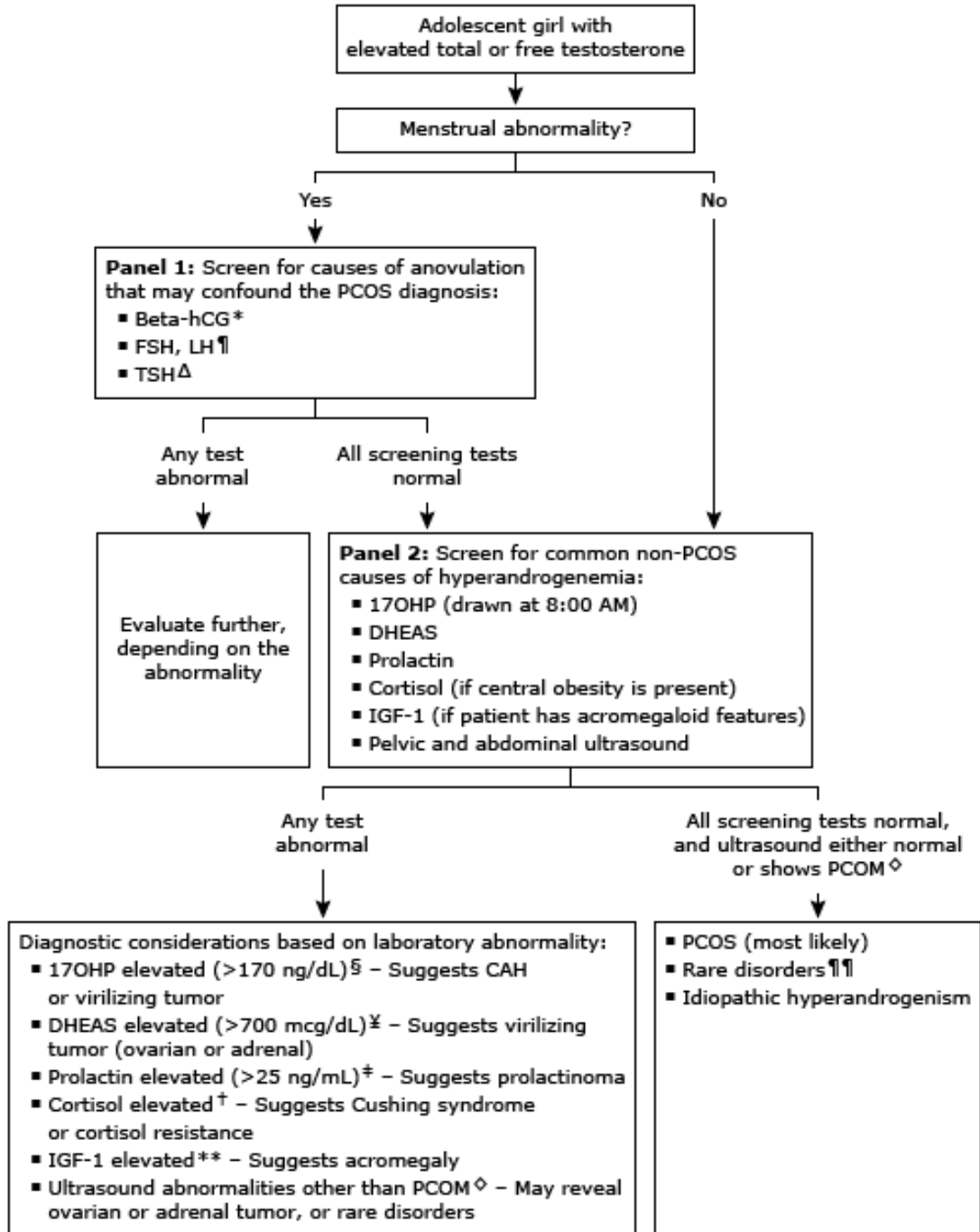
ADOLESANLARDA PKOS'UN TANISAL AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS'lu hasta değerlendirmesi öncelikle menstrüel düzensizlik, hirsutizm veya diğer hiperandrojenizm bulguları, akantozis nigricans gibi semptom ve bulguların gözden geçirilmesiyle başlar. Bunların sorgulanmasından sonra hiperandrojenemi taraması için başta serbest ve total testosteron olmak üzere laboratuvar testlerinin uygulanması basamağına geçilir (Şekil 4). Hiperandrojenemi taramasının güvenilir sonuçlar vermesi için hastanın test öncesi en az 2-3 ay süreyle kombine oral kontraseptif (KOK) gibi bir ajan kullanmıyor olması, tetkik numunesini sabah 08:00'da vermesi ve menstrüel siklusun 4.gününde olması idealdir.



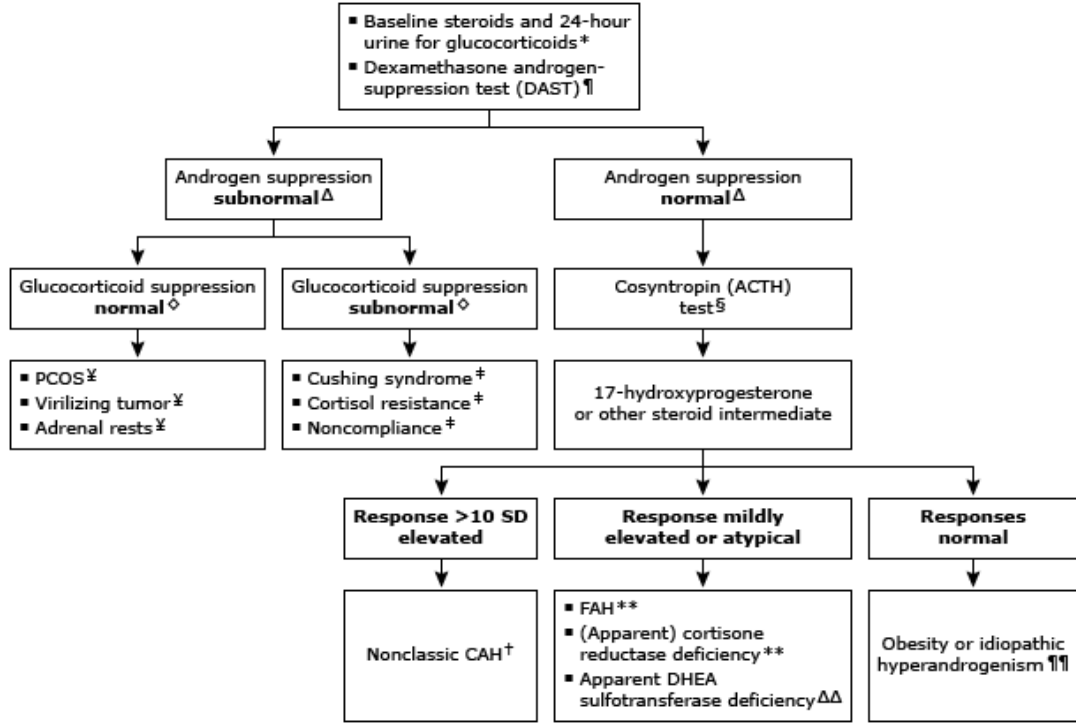
Şekil 4: PKOS semptomlarıyla başvuran adolesanlarda tanıda ilk yaklaşım ⁽⁹⁶⁾

Testosteron miktarında artış olması PKOS lehinedir fakat diğer hiperandrojenemi sebepleri ekarte edilmelidir, bunun için ek laboratuvar testleri istenir (Şekil 5). Olası anomaliler ve yer kaplayan tümöral lezyonlar için adrenal bezlere ve overlere yönelik ultrasonografi önerilir.



Şekil 5: Testosteron artışı saptanan adolesanlarda ayırıcı tanı testleri ⁽⁹⁶⁾

Bu tetkiklerle nadir virilizan hastalıklar gözden kaçabilir. Bu nedenle tümör veya konjenital hastalık gibi bir şüphe varlığında deksametazon supresyon testi gibi ileri testler önerilir (Şekil 6).



Şekil 6: Hiperandrojenemi ayırıcı tanısında deksametazon supresyon testinin kullanımı⁽⁹⁶⁾

PKOS şüphesi ile değerlendirilen hastalar mutlaka glukoz toleransı ve diğer metabolik sendrom kriterleri açısından da taranmalıdır. Tip 2 DM gelişme riski PKOS hastalarında daha yüksek olduğu için tetkiklere açlık kan şekeri, hemoglobin A1c (HbA1c) eklenmeli ve mümkünse oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır (97). Menstrüel düzensizlik varlığında beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) testiyle mutlaka gebelik ekartasyonu yapılmalıdır. Anovulasyona neden olabilecek kronik hastalıkların taranması için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, çölyak antikorları gibi tetkikler uygulanmalıdır. FSH ve LH ölçümleri istenmelidir. PKOS'ta her zaman olmamakla beraber LH seviyelerinde bir miktar artış ve FSH seviyelerinde bir miktar azalma beklenir. FSH'ta belirgin artış olması primer hipogonadizmi düşündürürken, LH ve FSH'ın düşük görülmesi sekonder hipogonadizm belirtisidir. Prolaktin düzeyi ölçülerek hiperprolaktinemi taraması yapılmalıdır. Hiperprolaktinemi, gonadotropin eksikliğine neden olarak menstrüel düzensizliğe yol açar. Aynı zamanda hiperprolaktinemi durumunda %40 oranında

androjen fazlalığı görülür ve bu hastaların birçoğunda galaktore mevcuttur (61). Tiroid disfonksiyonunda da menstrüel düzensizlik görülebilir, bu nedenle tiroid fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Hipotiroidizm durumunda, PKOS tanısını güçleştirecek olan düşük SHBG, saçlarda kabalaşma, multikistik over görünümüne rastlanabilir. Hipertiroidizmde ise SHBG ve dolayısıyla total testosteron artabilir (96).

Testosteron seviyeleri yüksek saptanan her hastada hiperandrojeneminin detaylı araştırılması yapılırken 17OHP düzeyi mutlaka ölçülmelidir (57). 17OHP, 21-hidroksilaz eksikliği sonucu görülen non-klasik KAH vakaları için iyi bir tarama testidir. Diüurnal adrenal steroid sekresyonundan etkilendiği için test saati 08:00 olmalıdır. 17OHP seviyelerinin 170 ng/dL'nin üzerinde olması non-klasik KAH'ı düşündürür, ACTH uyarı testi ile tanı kesinleştirilir. PKOS, tümör varlığı ve ovulasyon durumlarında da 17OHP yükselebilir. PKOS vakalarının %20'sinde 17OHP seviyeleri yüksek bulunmuştur (98). Olası bir ovülasyonun ekartasyonu için eş zamanlı progesteron bakılması da önerilir. Adrenal tümör araştırması için DHEAS ölçümü önerilir. Fakat DHEAS yüksekliğinin en sık sebebi PKOS'tur (99). Androstenedion ölçümünü tanı basamağında kullanan klinisyenler olmasına rağmen tanı değeri sınırlıdır (100).

Santral obezitesi bulunan hiperandrojenik hastalara Cushing Sendromu ekartasyonu için serum kortizol testi yapılır. Adrenal hiperplazi veya tümör gibi etiyolojilerden kaynaklanan endojen Cushing sendromunda, adrenal bezlerden testosteron üretimi artar. Örneklerin gün ortasında alınması önerilir (101).

Ultrason: PKOS şüpheli adolesanda ultrasonun rolü esasen PKOS harici etiyolojileri dışlamaktır. Bu yaş grubunda fizyolojik olarak overler polikistik görünümde ve normalden büyük boyutta olduğu için bu ultrason bulgusundan tanıda yararlanılmaz, tanı kriterleri arasında PCOM yer almaz (102). Adolesanlarda transvajinal ultrasonun kullanımı sınırlıdır, bu nedenle antral folikül sayımı suboptimaldir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan bir çalışmada adolesanda normal antral folikül sayısının her bir over için 17 ile 25 arasında değiştiği, over boyutu için üst sınırın da 14 ml olduğu saptanmıştır (103).

ADOLESANLARDA POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN TEDAVİSİ

Adolesanlarda PKOS tedavisi semptomlara yöneliktir. Menstrüel düzensizlik, akne ve kıllanma artışı gibi kütanöz hiperandrojenizm şikayetleri, insülin rezistansı ve buna bağlı obezite gibi klinik problemlerin çözümü hedeflenerek tedavi planlanır (82).

İlk tercih edilen ajanlar genellikle KOK grubudur. Çünkü bu grup hem menstrüel düzensizliğe hem de hiperandrojenemi semptomlarına etki eder (104). Eğer hirsutizm şikayetleri KOK'lar ile gerilemezse, antiandrojen ilaçlar ve epilasyon gibi seçenekler devreye girer (57). Obez veya kilo fazlası olan hastalar için ilk önerilmesi gereken tedavi yaşam tarzı değişikliğidir (105). Kilo kontrolü ile bozulmuş glukoz toleransı veya lipid profilinin düzelmediği, KOK kullanımına karşı olan hastalar için metformin tedavisi seçeneği mevcuttur.

Adolesanda PKOS'un optimal tedavi süresi ile net veriler bulunmamaktadır; jinekolojik matürite (menarştan 5 yıl sonra) sağlanana dek veya obezite varlığında normal kilo sınırlarına inene kadar tedavinin devamı güncel öneriler arasındadır (82). Jinekolojik matürite sağlandıktan sonra KOK tedavisine ara vererek yetişkin kriterlerine göre hastanın PKOS tanısını karşılayıp karşılamadığı tekrar gözden geçirilmelidir.

PKOS'a bağlı menstrüel düzensizlik adolesan grupta hem psikososyal sorunlar nedeniyle hem de kronik anovulasyonun endometrial hiperplaziye neden olarak endometrium kanseri riskini arttırması ihtimalinden dolayı tedavi edilmelidir. KOK'larda yer alan progestinler, karşılanmamış östrojene bağlı gelişen endometrial hiperplaziyi önler. Adolesanlarda PKOS'a bağlı ovulatuvar disfonksiyon nedeniyle aşırı kanama sonucu kritik düzeylere varan anemi gelişebilir; KOK ve progestin içeren ajanlarla bu problem çözülebilir. Hirsutizm ve akne gibi kütanöz hiperandrojenizm bulgularında ajanların üç hedefi vardır. Bu üç hedef; androjen üretimini azaltmak, androjenlerin SHBG'e bağlanmasını arttırarak serumdaki seviyelerini azaltmak, kıl folikülü gibi hedef organlarda androjen aktivitesini bloklamak şeklinde sıralanabilir. KOK'lar gonadotropinleri baskılayarak ovaryan aktiviteyi sınırlar, böylece overden testosteron üretimi azalır. Ayrıca KOK tedavisiyle DHEAS seviyeleri bir miktar azalır ve içeriğindeki östrojen sayesinde serum SHBG seviyeleri artar. Androjen seviyesinin azalmasına bağlı olarak cılız tüylerin terminal kıllara dönüşmesi engellenir. Çoğu PKOS'lu hastada 3 aylık KOK tedavisiyle epilasyon ihtiyacı yarı yarıya azalırken

aknelerde de belirgin gerileme görülür (82). KOK tedavisine yanıtız hiperandrojenemi durumunda androjenin reseptöre bağlanmasını engelleyen antiandrojenik tedavi uygulanır.

Kombine oral kontraseptifler: Yan etkiler açısından hastanın risk altında olduğu düşünölmüyorsa genellikle en az 30 mcg etinil östradiol içeren preperatlar kullanılır. Obez grup başta olmak üzere 20 mcg ve altında etinil östradiol içeren KOK çeşitleri, kemik kütesini desteklemede yetersiz kalabilir ve düzensiz menstrüasyonu kontrol etmede başarısız olabilir (106). Metabolik risklerden dolayı genellikle antiandrojenik veya minimal androjenik etkili progestinler içeren KOK'lar tercih edilir. Fakat yaygın kullanılan KOK'lar arasında androjenik veya metabolik etkiler açısından fark bulunmamıştır (107). Menstrüel düzensizlikler genellikle KOK tedavisinin başlangıcından 18-21 gün sonrasında kontrol altına alınır. Yine aynı sürede androjen seviyelerinde de düşüş beklenir.

- Drospirenon: spironolakton analoğu bir progestindir, antiandrojenik ve antimineralokortikoid etkiye sahiptir. Etinil östradiolle kombinlenerek KOK'ları meydana getirirler. Natriüretik etkisinden dolayı diğer KOK'larda görölen sıvı retansiyonu minimaldir (108). Drospirenon içeren KOK'larda venöz tromboemboli (VTE) riski norgestimat içerenlere göre %50 daha fazla olmasına rağmen total risk düşüktür (57).
- Norgestimat: güçlü bir progestindir, androjenik etkisi belirgindir, akne şikayeti ön planla olan PKOS vakalarında kullanılır. 35 mcg etinil östradiolle kombine edilir.

KOK kullanımında sınırlılıklar:

- KOK'lar venöz tromboemboli riskini artırır (109). Bu risk doza, kullanım süresine ve KOK'un içerdіđi progestin jenerasyonuna göre değişiklik gösterir. Fakat bu risk, tek başına gebeliğe bağlı artan VTE riskinden daha fazla değildir (29). PKOS varlığında KOK'ların faydaları, potansiyel VTE riskine üstün gelmektedir.
- 30-40 mcg etinil östradiol içeren KOK'lar, trombotik olaylara bağlı inme ve myokardial enfarktüs riskini yaklaşık 1.5-2 kat artırır (110). Total risk ise yılda

100.000 kişide 10-20 vaka kadar düşüktür ve KOK'un içerdiği progestin çeşidinden bağımsızdır.

- Gelişmeyi inhibe edebilmesinden ötürü perimenarşial dönemdeki kısa boylu kız çocuklarında KOK reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.
- Antimineralokortikoid özellikte bir progestin içermeyen KOK'lar su ve tuz tutulumunu arttırarak hipertansiyona neden olabilir (111).
- Semptomları kısa sürede gerileyen hasta kontrole gelmeyi erteleme davranışı sergileyebilir.
- Gebelik istemi olan hastalarda kullanılamaz.

Progestinler:

Siklik oral progestinler: Genellikle yaşça daha küçük olan adolesanlarda tercih edilirler. Hiperandrojenizmin klinik bulgularının olmadığı durumlarda menstrüel düzensizlikler için kullanılırlar. Aynı zamanda KOK için kontraendikasyonu olan hastalarda da öne çıkan tedavi ajanıdır. Mikronize progesteron, medroksiprogesteron asetat, noretindron bu grubun örnekleridir; her siklusta 7-10 gün kullanılırlar. Kontrasepsiyon sağlamazlar. Endometrial proliferasyonu inhibe ederek etki gösterirler. Hirsutizmde faydasızdırlar (112). Depresif moda eğilim gibi mod değişiklikleri, şişkinlik, meme dokusunda ağrı gibi yan etkilere neden olabilirler (113).

Depo progestinler: Kontrasepsiyon amaçlı 3 ay aralıklarla intramüsküler uygulanırlar. Yüksek progestajenik etki ile gonadotropinleri baskırlar fakat PKOS'taki hiperandrojenizm durumu, bu baskılama etkilerini antagonize edebilir (114). Bu nedenle PKOS'lu hastalarda kontrasepsiyon amaçlı kullanımlarında dikkatli olunmalıdır.

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonistleri: KOK'u tolere edemeyen, otoimmün insülin rezistansına bağlı PKOS vakaları gibi vakalarda over fonksiyonunu baskılamak için veya KOK'lara ve diğer antiandrojen tedavilere yanıtızsız ciddi hiperandrojenemisi olan hastalarda kullanılabilir (57). GnRH agonisti kullanan hastalarda vajinal lubrikasyonu ve uzun dönemde kemik mineral dansitesini bozmamak adına östrojen ve siklik progestinlerle add-back tedavi uygulanmalıdır.

Fotoepilasyon: Dermal papillaların termal yıkımı ile hirsutizmde kalıcı bir etki gösteren lazer tedavisidir (57). Birkaç seansta kıl yoğunluğunu %30'dan fazla azaltmaktadır. Açık ten rengi ve koyu kıl rengi olanlarda sonuçlar daha olumludur.

Glukokortikoidler: Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm düşünülen PKOS vakalarında kullanılır (3). Fakat ovulasyon ve hirsutizm üzerindeki etkileri uyumsuzdur (115). Bu nedenle düşük dozlarda ve endokrin uzmanlarının kontrolünde, birkaç aydan daha uzun süreli olmayacak şekilde verilmelidir.

Diğer antiandrojen tedaviler:

- Spironolakton: KOK'larla kombine şekilde hirsutizmde etkilidir. Maksimum etki sağlaması için ortalama 9-12 ay süre gerekir.
- Siproteron asetat: Antiandrojenik etkili bir progestindir, etinil estradiolle kombine şekilde kullanılır. Hepatotoksik etkisinden dolayı öncelikli tercih edilen ajanlardan değildir (116).

Kilo verme: Obez PKOS hastalarında hafif ovaryan disfonksiyon varlığında kilo kontrolü ilk önerilen tedavidir (26). Düşük karbonhidrat veya düşük yağ içerikli diyet önermek yerine bunların her ikisini de içeren dengeli diyetlerle daha yüksek tedavi başarı oranları sağlanabilmektedir (105). Kilo kaybıyla anovulasyon problemi çözülebilmeye rağmen genellikle hirsutizme faydası minimaldir (57). Obez PKOS vakalarında bariatrik cerrahi sonrası hirsutizm, düzensiz menstrüasyon ve hiperandrojenemide düzelmeler olduğu saptanmıştır (70). Bu vakaların atipik PKOS çeşitlerinden biri olan obeziteye bağlı PKOS grubuna ait oldukları düşünülmektedir (117). Adolesanda bariatrik cerrahi yalnızca çok yüksek vücut kitle indeksi (VKI) olan hastalara ve bu konuda özelleşmiş ileri basamak merkezlerde uygulanmalıdır (105).

Metformin: PKOS'lu adolesanlarda obezite ve insülin rezistansı varlığında tek başına yaşam tarzı değişikliği ile kilo kontrolünün sağlanamadığı durumlarda KOK tedavisine eklenebilir. Aynı zamanda tedavide tek hedef ovulasyonu sağlamaksa veya hasta KOK kullanmak istemiyorsa yaşam tarzı değişikliğiyle beraber yalnızca metformin kullanılabilir (26). Metforminin insülin konsantrasyonunu düşürmek, ovulasyonu desteklemek, androjen seviyelerini %20 kadarıyla düşürmek gibi etkileri vardır fakat hirsutizme etkileri sınırlıdır (118).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 09/01/2023 tarih ve 25 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Prospektif tipte gözlemsel tanımlayıcı araştırma olarak planlanmış olan bu araştırmaya, Ekim 2021 – Ekim 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi adolesan jinekoloji polikliniğinde PKOS tanı süreçleri tamamlanıp tedavileri düzenlenmiş olan, çalışmaya dışlanma kriterlerini taşımayan adolesan hastaların tamamının dahil edilmesi planlanmıştır. Medikal kayıtların taranması sonucu belirtilen tarihlerde, belirtilen özelliklerde 44 adet hasta olduğu saptanmıştır. 44 hastadan çalışmaya ebeveynlerinin onayıyla dahil olmayı kabul ederek katılan hasta sayısı 40'tır. Güncel çalışmalarda adolesan yaş aralığı genişletilmiştir; önceleri 10-19 yaş aralığı olarak kabul edilen adolesan dönem için kabul edilen yeni aralık 10-24 yaş aralığıdır (119). Bizim çalışmamıza katılan adolesanların yaşları 14 ile 18 arasında değişmektedir. Menarş sonrası ilk 2 yıl boyunca semptomatik olsalar dahi PKOS tanısı koymadan önce izlem önerildiğinden (21) yaş alt sınırimız 14'tür (medikal kayıtlara bakıldığında adolesan jinekoloji polikliniğimizde PKOS tanısı alan en küçük hastamız 14 yaşındadır). Hirsutizm değerlendirmesi için şikayeti olan hastalarda modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması (FGS) kullanılmıştır. Başvuru esnasındaki FGS verileri hastane kayıtlarından alınmış olup, çalışma esnasında güncel FGS değerleri tekrar hesaplanmıştır. Üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırt, bel, alt ve üst karın, kolların ve bacakların iç tarafları toplam dokuz anatomik bölgenin kıl yoğunluğu 0-4 puan arasında puanlandırılmıştır. Toplam skoru 8 ve üzeri olanlarda hirsutizm tanısı koyulmuştur. Ebeveynlerinin ve kendilerinin yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamlarının alınması sonrası anketler uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Tedavi sürecinde dış merkezden tedavi desteği almış olmak
- Tedavi başlanması sonrası gebelik durumu oluşmuş olmak
- Geç başlangıçlı KAH, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümör varlığı gibi hiperandrojenemiye neden olan durumlardan birine sahip olmak
- İlk başvuru esnasında son 3 ay içerisinde KOK kullanım öyküsü olması

Hastalara önerilen tedaviler, başvuru şikayetleri, başvuru boy ve kilo bilgileri hastane kayıtlarından tespit edilmiş olup, yüz yüze anket yöntemiyle ebeveynlerinin gözetiminde adolesan hastalara anketler uygulanmıştır. Anket içeriğinde hastaların hangi tedavileri, ne kadar süre kullandıkları, tedavi öncesi ve sonrası şikayet ve semptomlarda (menstrüel düzensizlik, akne, hirsutizm bulguları, saç dökülmesi, obezite) regresyon olup olmadığına yönelik sorular mevcuttur. Anket sonunda Şen E. ve arkadaşları tarafından Türkçe validasyon çalışması yapılmış olan “Hasta Memnuniyeti Kısa Değerlendirme Formu (HMKDF)”, validasyon çalışması sahiplerinden gerekli yazılı onay alındıktan sonra uygulanarak hastaların adolesan jinekoloji polikliniğindeki tanı ve tedavi süreçlerindeki memnuniyet düzeyleri ölçülmüştür (120). Ölçeğin 1., 2., 4. ve 7. maddeleri 0= Çok memnun, 1= Memnun, 2=Ne memnun ne memnuniyetsiz, 3=Memnuniyetsiz, 4=Çok memnuniyetsiz, 3. ve 6. maddeleri 0=Kesinlikle katılıyorum, 1=- Katılıyorum, 2=Emin değilim, 3=Katılmıyorum, 4=Kesinlikle katılmıyorum ve 5. maddesi ise 0=Her zaman, 1=Çoğu zaman, 2=Yarı yarıya, 3=Bazen, 4=Hiçbir zaman şeklinde değerlendirilmektedir. Altıncı soru ters kodlanmaktadır. Ölçekten toplam puan alınmakta olup HMDKF puanı, 0-10 arasındaysa çok memnun, 11-18 puan arasındaysa memnun, 19-26 arasındaysa memnuniyetsiz ve 27-28 puanı ise çok memnuniyetsiz olarak değerlendirilmektedir.

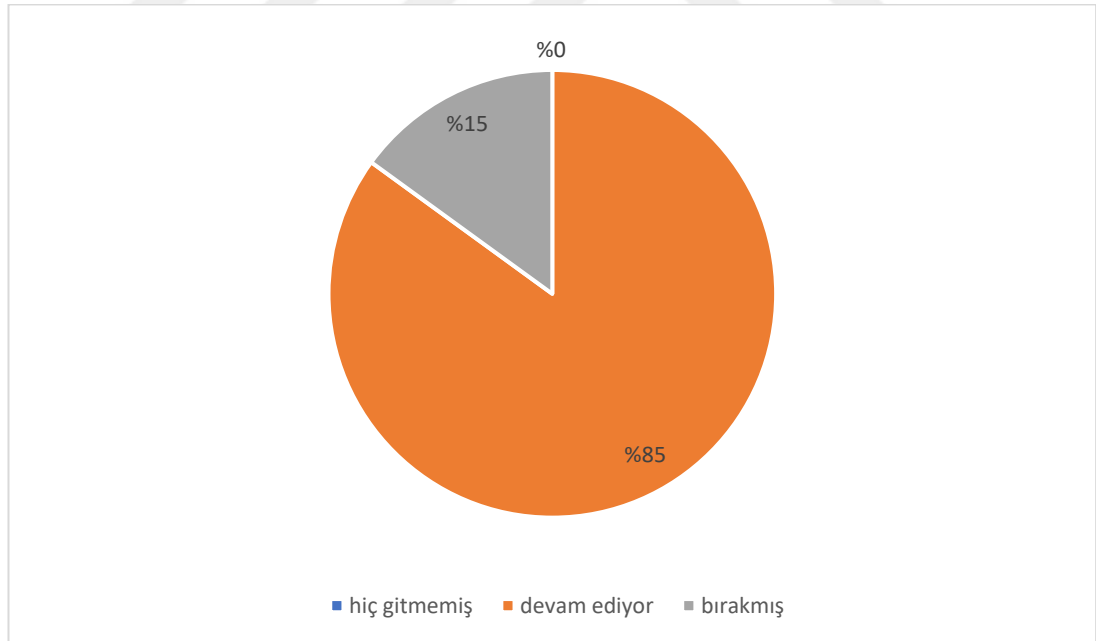
Veriler SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics 23 Software) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri verilmiş olup, sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Nominal değişkenlerin karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare / Fisher’s Exact test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 3: Katılımcıların demografik bilgileri

	Medyan	Minimum	Maximum
Güncel Yaş	17	14	18
Menarş Yaşı	13	9	15
Kardeş Sayısı	3	1	6
Başvuru Esnasındaki VKİ	23,5	16	41
Güncel VKİ	23,4	15,6	42,9

Çalışmaya katılan 40 hastanın yaş ortalaması 17 (min:14 – max:18) olarak hesaplanmıştır. Menarş yaş ortalamasının 13 (min:9 – max:15), ortalama toplam kardeş sayısının 3 (min:1 – max:6), başvuru esnasındaki VKİ ortalamasının 23.5 (min:16 – max:41.01) ve güncel VKİ ortalamasının 23.45 (min:15,6 – max:42,9) olduğu görülmüştür.



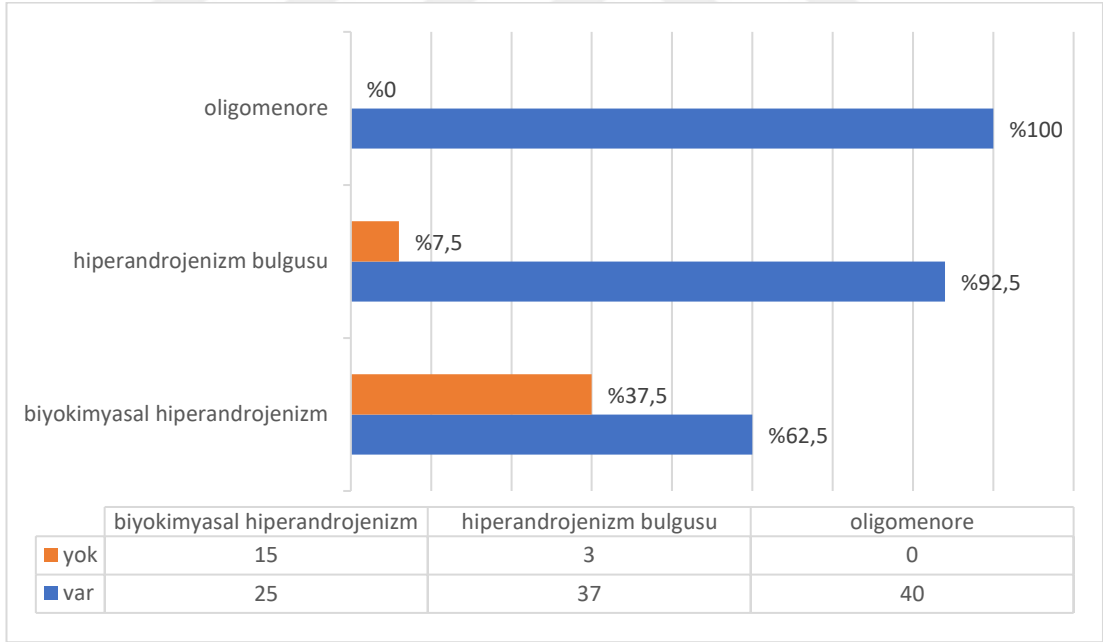
Şekil 7: Okul hayatına ilişkin bilgiler

Katılımcılardan %85'i (n=34) okula devam etmektedir. Okulu bırakma oranı %15 (n=6) iken, okula hiç gitmemiş olan katılımcı bulunmamaktadır.



Şekil 8: Ebeveynlerin eğitim düzeyleri

Hastaların aile eğitim düzeylerine yönelik yapılan değerlendirmede anne ve babaların eğitim düzeylerinin çoğunlukla ilköğretim düzeyinde olduğu görülmüştür. Annelerin %52,5'i (n=21), babaların %55'i (n=22) ilköğretim mezunudur.

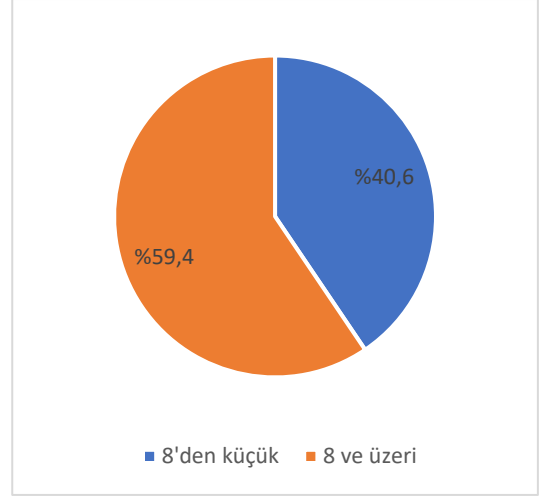


Şekil 9: Hastaların PKOS tanı kriterleri yönünden değerlendirilme sonuçları

PKOS tanı kriterleri yönünden ilk poliklinik başvurularında değerlendirilip tetkik edilen hastalardan tamamında (n=40) oligomenore mevcuttur. Kütanöz hiperandrojenizm bulgusu olanların oranı %92,5 (n=37) iken, tetkikler sonucunda biyokimyasal hiperandrojenemi saptananlar %62,5 (n=25) oranındadır.

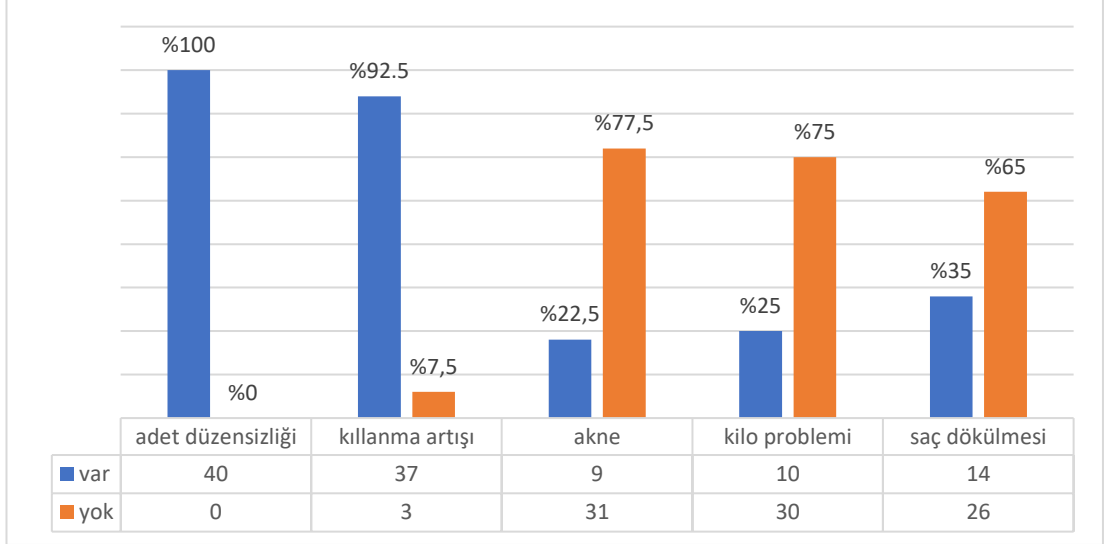


Şekil 10: İlk başvuru esnasındaki FGS puanlamaları



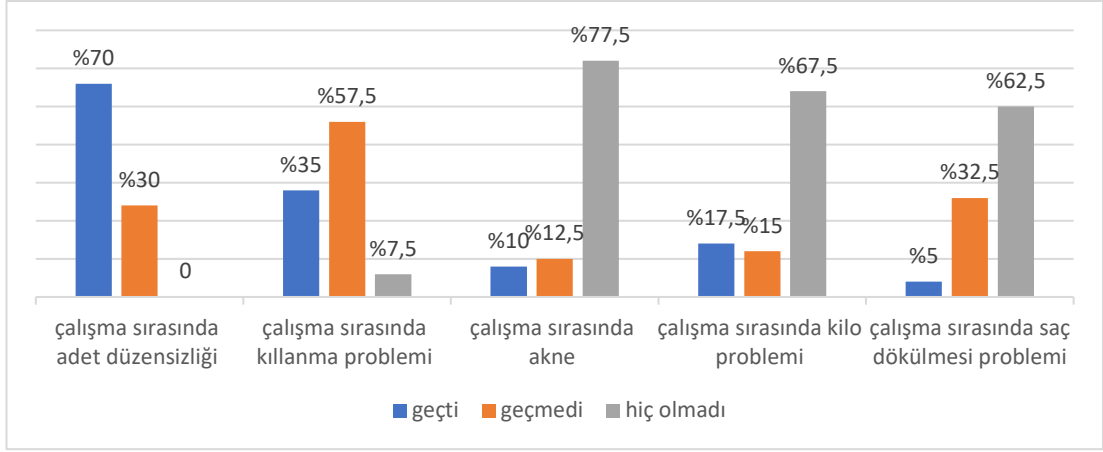
Şekil 11: Başvuru esnasında FGS puanı 8 ve üzeri olanların çalışma esnasındaki FGS puanlamaları

İlk poliklinik değerlendirmelerinde Ferriman Gallway Skoru 8 puan ve üzeri hesaplanan hastaların oranı %92,5 (n=37) iken, tedavi önerileri sonrası bu 37 hastanın %40'ında FGS skorunun 8 puanın altına indiği gözlemlenmiştir.



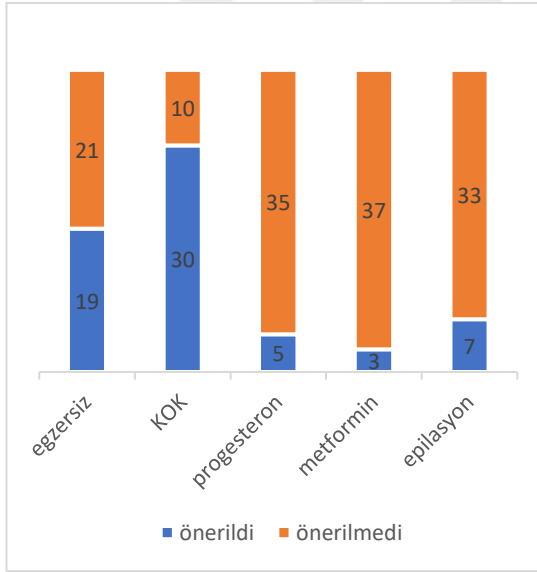
Şekil 12: Başvuru esnasındaki şikayetlerin dağılımı

Başvuru esnasındaki şikayetlerine yönelik sorgulamada hastaların tamamında (n=100) adet düzensizliği, %92,5'inde kıllanma artışı şikayetleri mevcutken; akne, kontrolsüz kilo artışı, saç dökülmesi gibi şikayetlere görece daha az rastlanmıştır.

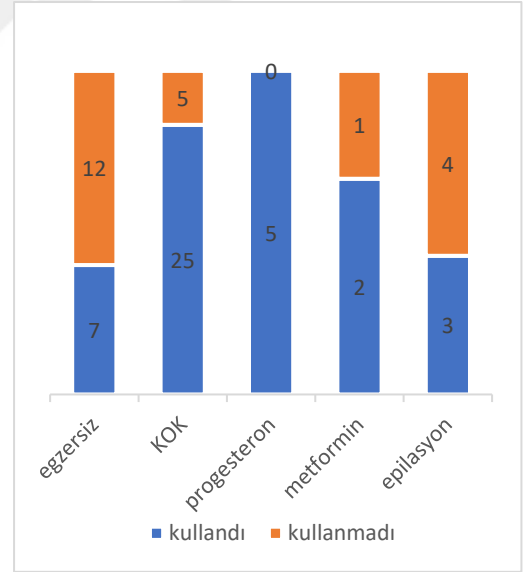


Şekil 13: Araştırma esnasında yapılan şikayet sorgusu

Çalışma esnasında devam etmekte olan şikayetleri sorgulandığında hastaların %70'i (n=28) adet düzensizliğinin, %35'i (n=14) ise kılınma artışı şikayetinin gerilediğini bildirmiştir. Tanı alıp tedavileri düzenlenmesine rağmen 40 hastadan oligomenore şikayeti persiste eden %30 (n=12) oranında, hirsutizm problemi persiste eden %57,3 (n=23) oranında hasta bulunması dikkat çekicidir.

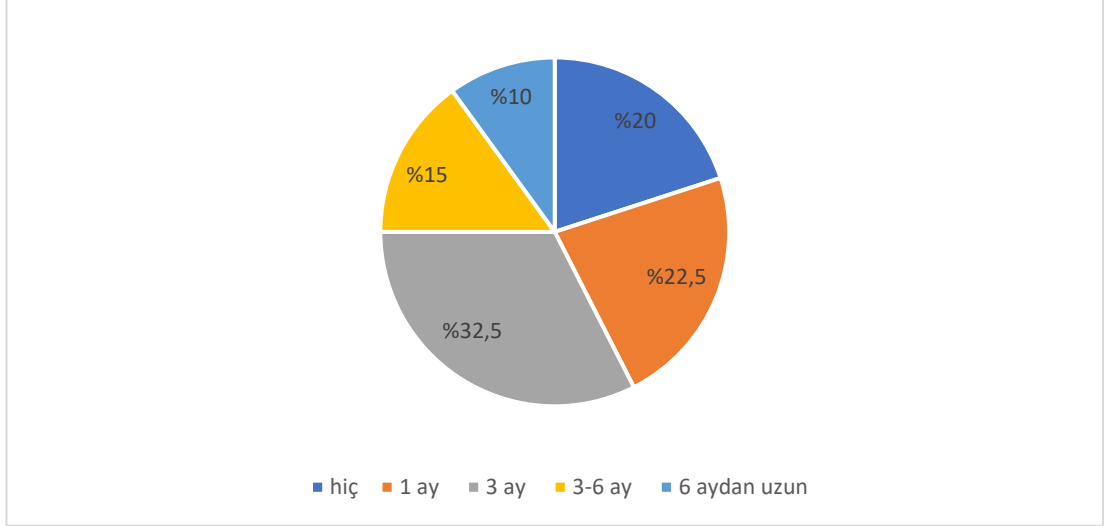


Şekil 14: Önerilen tedavilerin



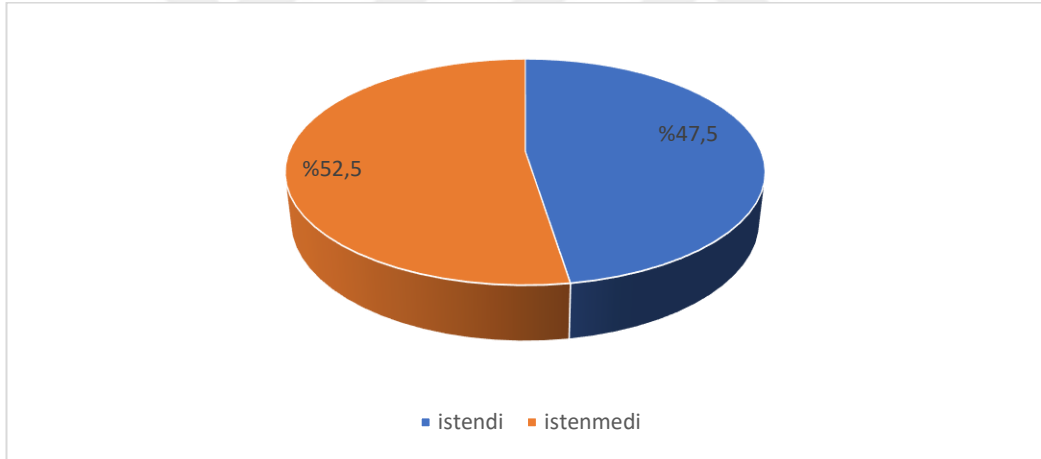
Şekil 15: Hasta tarafından kullanılan/uygulanan tedavilerin dağılımı

Tanı süreçleri tamamlandıktan sonra PKOS tanısı koyulan 40 adolesan hastanın %75'ine (n=30) KOK, %47,5'ine (n=19) egzersiz ve diyet, %12,5'ine (n=5) progesteron, %17,5'ine (n=7) epilasyon önerilmiştir. Tedavi önerilerine uyum oranları KOK'ta %83,3 (n=25), egzersiz ve diyet önerisinde %36,8 (n=7), progesteronda %100 (n=5), metforminde %66,7 (n=2) ve lazer epilasyonda %42,9 (n=3) olarak hesaplanmıştır.



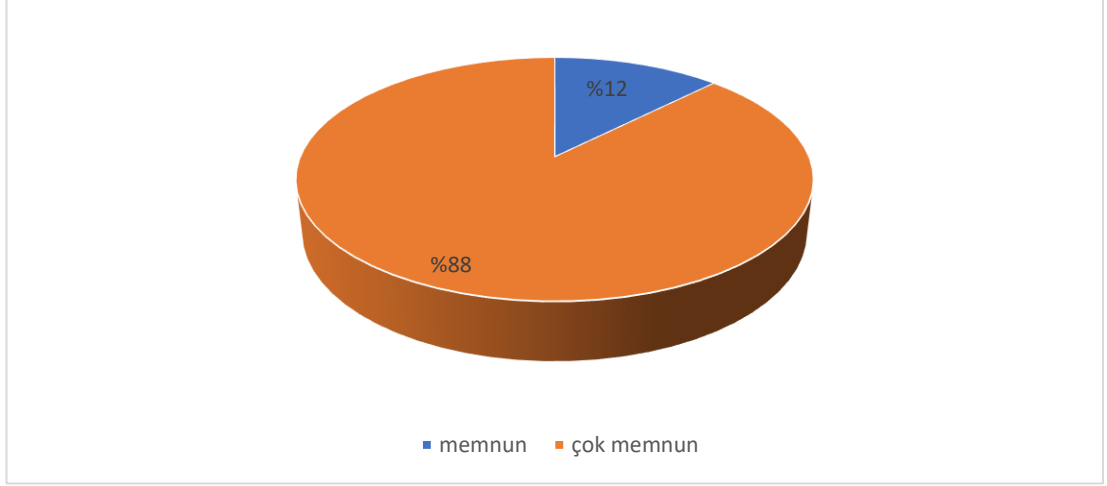
Şekil 16: Önerilen tedavinin hastalar tarafından uygulanma süresi

Hastaların %20'si (n=8) kendilerine önerilen tedaviyi hiç uygulamadıklarını belirtirken, 6 aydan uzun süre boyunca tedavi uygulayanların oranı yalnızca %10 (n=4) seviyesinde kalmıştır.



Şekil 17: Adolesan jinekoloji polikliğinde PKOS tanı ve tedavi süreci yürütülen hastaların tanı ve tedavi planlama süreçlerinde çocuk endokrinoloji konsültasyonu istem oranları

PKOS tanısıyla takip ve tedavi planlanan hastalardan %47.5'inin (n=19) tedavi sürecinde çocuk endokrinoloji konsültasyonu uygulanmıştır.



Şekil 18: Hasta Memnuniyeti Kısa Değerlendirme Formu ölçek puan sonuçları

Hastalara anket sonunda uygulanan memnuniyet ölçeği sonuçlarına göre hastaların %87,5'inde (n=35) adolesan jinekoloji poliklinik deneyimlerinden “çok memnun” oldukları, %12,5'inde (n=5) ise deneyimlerinden “memnun” oldukları yönünde puanlama sonuçlarına ulaşılmıştır. Ölçek hesaplamaları sonucunda “memnuniyetsiz” veya “çok memnuniyetsiz” grupta hasta olmadığı görülmüştür.

Tablo 4: Okula devam edip etmeme durumuna göre güncel şikayetlerin değerlendirilmesi

		Okul devamlılığı		Total	P değeri
		Devam eden	Bırakan		
Tedavi sonrası adet düzensizliği şikayeti	düzelmedi	n=9	n=3	n=12	p=0,341
		%26,5	%50	%30	
	düzelmedi	n=25	n=3	n=28	
		%73,5	%50	%70	
Total		n=34	n=6	n=40	
		%100	%100	%100	
Tedavi sonrası kıllanma artışı şikayeti	düzelmedi	n=17	n=6	n=23	p=0,065
		%54,8	%100	%62,2	
	düzelmedi	n=14	n=0	n=14	
		%45,2	%0	%37,8	
Total		n=31	n=6	n=37	
		%100	%100	%100	
Tedavi sonrası akne şikayeti	düzelmedi	n=4	n=1	n=5	p=1,000
		%50	%100	%55,6	
	düzelmedi	n=4	n=0	n=4	
		%50	%0	%44,4	
Total		n=8	n=1	n=9	
		%100	%100	%100	
Tedavi sonrası saç dökülmesi şikayeti	düzelmedi	n=10	n=3	n=13	p=1,000
		%83,3	%100	%86,7	
	düzelmedi	n=2	n=0	n=2	
		%16,7	%0	%13,3	
Total		n=12	n=3	n=15	
		%100	%100	%100	
Tedavi sonrası kontrolsüz kilo alımı şikayeti	düzelmedi	n=5	n=1	n=6	p=0,462
		%41,7	%100	%46,2	
	düzelmedi	n=7	n=0	n=7	
		%58,3	%0	%53,8	
Total		n=12	n=1	n=13	
		%100	%100	%100	

Okula devam eden hastalarda tedavi sonrası adet düzensizliğinin devam etme oranı %26,5 (n=9) iken, okulu bırakan grupta bu oran %50'dir (n=3), iki grup arasında oligomenore şikayetlerinde gerileme olup olmaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,341$). Tedavi süreci sonrası kıllanma şikayeti düzelen (n=14), akne problemi gerileyen (n=4), saç dökülme şikayeti azalan (n=2), kilo kontrolü sağlayabilen (n=7) hastaların tamamının okula devam eden hastalar olduğu görülmektedir.

Tablo 5: Tedaviye uyulan süreye göre şikayetlerin persiste etme oranları

		Tedaviye uyum süresi		Total	<i>p değeri</i>
		< 3 ay	≥ 3 ay		
Tedavi sonrası adet düzensizliği şikayeti	düzelmedi	n=8	n=4	n=12	<u>p=0,043</u>
		%47,1	%17,4	%30	
	düzeldi	n=9	n=19	n=28	
		%52,9	%82,6	%70	
Total		n=17	n=23	n=40	<u>p=0,011</u>
		%100	%100	%100	
Tedavi sonrası kılınma artışı şikayeti	düzelmedi	n=13	n=10	n=23	
		%86,7	%45,5	%62,2	
	düzeldi	n=2	n=12	n=14	
		%13,3	%54,5	%37,8	
Total		n=15	n=22	n=37	
		%100	%100	%100	

Hastaların kendilerine önerilen tedaviyi uyguladıkları süreye göre değerlendirilmesi sonucunda elde edilen veriye bakıldığında, verilen tedaviyi 3 ay ve üzeri süre boyunca kullananların menstrüel düzensizlik probleminin çözülme oranı %82,6 (n=19) iken, 3 aydan daha kısa süre kullananlarda bu oran %52,9'da (n=9) sınırlı kalmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,043$). Önerilen tedaviyi 3 ay ve üzeri süre boyunca kullanan hastalarda hirsütizmin gerileme oranının %54,5 (n=12), 3 aydan kısa süreyle kullananlarda ise %13,3 (n=2) olduğu görülmüştür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,011$).

Tablo 6: Hirsütizmin KOK önerilen grupta tedaviye uyuma göre değişimi

		KOK uygulama durumu		Total	<i>p=0,132</i>
		uygulamadı	uyguladı		
Tedavi sonrası hirsütizm	düzelmedi	n=4	n=13	n=17	
		%23,5	%76,5	%100	
	düzeldi	n=0	n=11	n=11	
		%0	%100	%100	
Total		n=4	n=24	n=28	
		%14,3	%85,7	%100	

KOK önerilen hastalar incelendiğinde, hirsütizmi gerileyen hastaların tamamının (n=11) KOK kullanmış olan grupta bulunduğu, semptomları gerilemeyenlerde ise KOK kullanım oranının %76,5'te (n=13) sınırlı kaldığı görülmektedir.

Tablo 7: KOK kullanımıyla menstrüel düzensizlik persistansının ilişkisi

		KOK uygulama durumu		Total
		uygulamadı	uyguladı	
Tedavi sonrası adet düzensizliği şikayeti	düzelmedi	n=3	n=6	n=9
		%33,3	%66,7	%100
	düzeldi	n=2	n=19	n=21
		%9,5	%90,5	%100
Total		n=5	n=25	n=30
		%16,7	%83,3	%100
P değeri		p=0,143		

Çalışma sırasındaki değerlendirmede adet düzensizliği şikayeti gerileyen hastaların %90,5'i (n=19) KOK uygulamışken, şikayeti devam edenlerde KOK kullanım oranı %66,7'dir (n=6).

Tablo 8: Egzersiz önerilen grupta kilo kaybı oranları

		Egzersiz önerilenler		Total	<i><u>p=0,048</u></i>
		0	1		
Tedavi sonrası kilo kaybı	olmadı	n=4	n=0	n=4	
		%100	%0	%100	
	oldu	n=1	n=5	n=6	
		%16,7	%83,3	%100	
Total		n=5	n=5	n=10	
		%50	%50	%100	

Kilo kaybı olan hastaların %83,3'ü (n=5) egzersiz ve diyet önerisine uyduklarını belirtirken kilo veremeyen hastaların hiçbirinin egzersiz ve diyet programı uygulamadığı görülmektedir (n=4). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,048$).

Tablo 9: PKOS tanı ve tedavi sürecinde çocuk endokrinoloji branşından faydalanılmasına göre semptom gerilemeleri, KOK tedavisine uyum ve uygulanan tedavi süresinin değişimi

	Değişim	Çocuk endokrinoloji konsültasyonu				P değeri
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Tedavi sonrası adet düzensizliği gerileyen	Gerilemedi	8	66,7	4	33,3	0,240
	Geriledi	13	46,4	15	53,6	
Tedavi sonrası hirsutizm semptomları gerileyen	Gerilemedi	14	60,9	9	39,1	0,286
	Geriledi	6	42,9	8	57,1	
Tedavi sonrası akne şikayeti azalan	Azalmadı	4	80	1	20	1,000
	Azaldı	3	75	1	25	
Tedavi sonrası saç dökülmesi şikayeti azalan	Azalmadı	8	61,5	5	38,5	1,000
	Azaldı	1	50	1	50	
Tedavi sonrası kilo kaybı olan	Olmadı	5	83,3	1	16,7	0,266
	Oldu	3	42,9	4	57,1	
KOK uygulama oranı	Uygulamadı	4	80	1	20	0,336
	Uyguladı	12	48	13	52	
Uygulanan tedavi süresi	< 3 ay	13	76,5	4	23,5	<u>0,009</u>
	≥ 3 ay	8	34,8	15	65,2	

Adet düzensizliği gerileyen hastaların %53,6'sında (n=15) çocuk endokrin branşı desteği alınmışken, gerilemeyenlerde bu oran %33,3'e (n=4) düşmektedir. Hirsutizmde gerileme, akne şikayetinin azalması, saç dökülme şikayetinin azalması, kilo kaybının sağlanması gibi parametrelerin tamamında olumlu sonuç elde eden hastalarda çocuk endokrin branşı desteği almış olma oranı, bu problemleri devam eden hastalara göre yüksektir. KOK tedavisine uyum sağlayanlardan %52'si (n=13) çocuk endokrin branşınca değerlendirilmişken, uyum sağlamayanlarda bu oran %20 (n=1) ile sınırlı kalmıştır. 3 ay ve daha fazla tedaviyi sürdüren grupta çocuk endokrin branşı desteği alınma oranı %65,2 (n=15) iken, tedaviyi eksik süre uygulayanlarda bu oran %23,5'tir (n=4) ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$).

TARTIŞMA

Sonuçlarımız incelendiğinde, adolesan dönemde PKOS tedavisine uyum oranlarının hayli düşük olduğu saptanmıştır. En yüksek tedavi uyumunun KOK kullanan grupta olduğu görülmekle beraber hastaların neredeyse tamamının, kendilerine önerilen tedaviye 6 aydan daha uzun süre devam etmediği belirlenmiştir. Multidisipliner yönetilen vakalarda klinik yanıt oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tedavi uyumsuzluğuna rağmen hastaların adolesan jinekoloji polikliniğinden memnuniyet oranları oldukça fazladır.

Polikistik over sendromu, erişkin popülasyon için tanı kriterleri ve tedavi seçenekleriyle ilgili birçok kılavuzun bulunduğu bir endokrinopatidir. National Institutes of Health (NIH), Androgen Excess Society (AES) ve Rotterdam Kriterleri gibi tanı kriterlerinin tamamı yetişkinler için tanımlanmıştır. Adolesan dönemde PKOS tanı kriterleri ile ilgili ise henüz bir konsensus sağlanamamıştır (21).

İlk belirtilerin genellikle peripubertal dönemde görülmesi nedeniyle PKOS'un adolesan dönemde tanınması mümkündür (121). Yetişkin grup incelendiğinde, tanıda 2 yılı aşan gecikmeler olduğu görülmektedir. Aynı zamanda yetişkin PKOS hastalarının tanı esnasında ortalama VKİ değerlerinin 30 kg/m² olduğu bildirilmiştir ve bu değer obezite sınırındadır (2). Yetişkin PKOS vakalarının ortalama yarısında obezite mevcutken, adolesan grupta bu oran %20 seviyelerindedir. Obezitenin tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, uyku apnesi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, infertilite, metabolik sendrom ve endometrium kanseri ile ilişkisi düşünüldüğünde adolesan dönemde henüz obezite ve diğer komplikasyonlar gelişmemişken PKOS tanısının koyulup ve tedavinin başlanması önem arz etmektedir. Yaşam kalitesini bozup, hastalarda psikososyal problemlere sebep olduğu da bilinen PKOS'a mümkün olan en erken dönemde müdahale etmek, hastanın bu sendroma ve etkilerine maruziyetini azaltacağı için yaşam kalitesinde de yükselme sağlayacaktır. Adolesan dönemde hastalığın tanınmasının bir diğer önemi de budur ve yönetimde başarı için tedavi uyumu şarttır.

Normal popülasyonda menarş yaşı 12-13 aralığındadır (122). PKOS'lu adolesan grupta ise menarş yaş ortalaması 12 olarak bildirilmiştir ve normal popülasyona göre farklılık göstermemektedir (123). Çalışmamıza katılan hastaların menarş yaş ortalaması literatürle uyumludur. Katılımcıların tamamında menstrüel

düzensizlik ve klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulgusu mevcuttur. Eğitim durumları incelendiğinde çalışmaya katılan 34 hastanın okula devam ettiği, 6 hastanın ise okulu bıraktığı görülmüştür. Okula giden hastalarda tedavi sonrası menstrüel düzensizlik, hirsutizm bulguları, akne, saç dökülmesi, kilo fazlalığı gibi PKOS semptom ve bulgularının tamamında, okulu bırakan hasta grubuna göre daha yüksek oranda gerileme saptanmıştır. Coffey ve arkadaşları PKOS tanılı kadınlarda psikososyal problemlerin normal popülasyona göre 3 kat daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (124). Jones ve arkadaşları ise PKOS'lu adolesanlarla yürüttükleri yaşam kalitesi değerlendirmesine yönelik çalışmada, PKOS varlığının özellikle görünüme yansıyan komponentlerinden kaynaklı olarak hastalarda emosyonel ve sosyal fonksiyon bozukluğuna yol açarak adolesanların yaşam kalitelerini düşürdüğünü göstermişlerdir (125). Biz çalışmamızda hastaları psikososyal yönden değerlendirecek bir ölçek kullanmadık fakat psikososyal bozulmaya işaret ettiğini düşündüğümüz okulu bırakma durumunun görüldüğü hastalarda tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.

KOK tedavisinin menstrüel düzensizlik ve hirsutizm kontrolü için önerilen birinci basamak tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir (101) ve bizim de çalışmamızda en yüksek oranda önerilen tedavi ajanının KOK olduğu belirlenmiştir. Önerilen KOK tedavisine başlama oranları yüksek olsa da başlayanlarda da uzun dönem kullanım oranları düşük saptanmıştır. Bunun sebebi, KOK'ların ilk kullanıldığı andan itibaren etki göstermesi sonucu hastaların sorunun ortadan kalktığını düşünmeleri olabileceği gibi, tedavi ajanının uzun dönem etkilerine yönelik endişeler de olabilir. Hastaların uzun dönem tedavi planıyla ilgili yeterli bilgilendirilmesi ve sık aralıklarla kontrole çağırılarak tedaviye devam etmesi konusunda telkin edilmesi bu noktada yarar sağlayabilir. Tedavi uyumsuzluğuna sebep olabilecek faktörlerle ilgili literatür incelendiğinde PKOS'lu adolesan grup ve ebeveynleriyle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılacak niteliksel çalışmalar, tedavi uyumsuzluğu sebebini saptayarak probleme müdahale etme imkanı tanıyabilir. KOK haplarının etkinliği, ilaçları düzenli ve gün atlamadan, kesintisiz almakla doğru orantılıdır (126). Bu nedenle PKOS semptom yönetimi ve tedavi başarısını arttırmak için hasta uyum oranlarının artırılması bir gerekliliktir.

Metformin, PKOS'un obezite komponenti için sıkça tercih edilen bir tedavi ajanıdır ve obezite oranlarının yüksek olduğu hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda

kullanım sıklığı yüksektir (123). Bizim çalışmamızda ise ortalama VKİ normal sınırlardadır ve metformin önerilen hasta oranı literatüre kıyasla oldukça düşüktür. Bu durumun diğer çalışmaların genellikle obezite merkezlerinde yapılan çalışmalar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim hasta grubumuz ise üçüncü basamak bir merkeze başvuran heterojen bir topluluktur. Birçok kız ve erkek adolesan gruplarında yapılan çalışmalarda metformin kullanımıyla VKİ değerlerinde gerileme görülürken (127) , Bridger ve arkadaşlarının PKOS'lu adolesanlarda metformin ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmasında her iki grupta da VKİ değerlerinde gerileme olmamıştır (118). Merkezimize başvurmuş olan hastalarda da benzer sonuca ulaşılmıştır ve VKİ regresyonu görülmemiştir. Bu durum, obez hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Katılımcı sayısı arttıkça dahil edilen obez hasta sayısının artması ve metforminin faydasının belirginleşmesi beklenebilir. Bizim de metforminin faydasına yönelik bir değerlendirme yapmak için obez hasta sayımız yetersizdi.

Adolesanlarda çeşitli tedavilerin fayda oranlarına dair araştırmalar mevcut olsa da, PKOS vakalarının tedaviye uyum ve tedavi sürekliliğini sağlama oranlarıyla ilgili bilgiye nadir rastlanmaktadır (128). PKOS tedavisine uyumun değerlendirildiği bir sistematik derlemede, tedavi uyumunun ölçüldüğü düşünülerek taranan 360 çalışmadan yalnızca 14 çalışmada tedaviye uyum oranlarının değerlendirildiği görülmüştür (16). Bu 14 çalışma arasında örneklemini adolesan grubun oluşturduğu sadece 1 adet çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda ölçülen çeşitli tedavilere yanıt ve uyum oranlarının bu anlamda literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Allen ve arkadaşlarının PKOS'lu adolesanlarda KOK ve metformin tedavilerine uyumunu değerlendirildikleri çalışmada KOK kullanan grupta tedaviye uyum oranı %87 ve metformin tedavisine uyum oranı %69 saptanmıştır (118). Çalışmamızda saptanan, KOK ve metformin için tedaviye uyum oranları bu veri ile paralellik göstermektedir. Ayrıca bu iki ajana ek olarak değerlendirdiğimiz progesteron, egzersiz ve lazer epilasyon tedavilerinde en yüksek uyum oranının progesteronda olduğu görülmüştür. Fakat hastaların başladıkları tedaviye devam etme süreleri oldukça düşüktür. Tedavi sonrası menstrüel düzensizlikte gerileme oranlarını en yüksek saptadığımız grup KOK kullanmış olan gruptur. KOK, egzersiz ve diyet, lazer epilasyon yöntemlerini kullanan tüm hastalarımızda tedavi uygulamamış olanlara göre hirşutizm oranlarında daha fazla gerileme saptanmıştır.

Polikistik over sendromu, sonuç almak için önerilen tedavinin en az 3 ay süreyle uygulanmasını gerektiren, genellikle de lise mezuniyetine kadar tedaviye devam edilmesinin önerildiği bir problemdir (96). Fakat KOK önerilen adolesanların yarısından fazlasının ilk 6 ayda tedaviyi bıraktıkları bilinmektedir (129). Bu oran kontrasepsiyon amaçlı önerilen KOK haplarına uyumu yansıtmaktadır. Karjane ve arkadaşlarının çalışmasında PKOS'lu yetişkin hastalarda metformin önerilen grupta hastaların yarısı tedaviye 3 ay devam etmişken, yalnızca üçte biri tedaviyi 1 yıl süreyle kullanmıştır; KOK kullanan grupta da sonuçlar benzer şekildedir (128). Merkezimizde tedavi başlanan hastalardan tedaviyi en az 3 ay süreyle kullanan hastalarda menstrüel düzensizlik ve hirsutizm problemlerinin her ikisinde de tedaviyi 3 aydan az kullanan gruba göre anlamlı oranda gerileme saptanmıştır. Çalışmamızda tedaviye 3 aydan fazla devam oranı en yüksek olan grup ise KOK kullanmış olan gruptur. 6 aydan uzun süreli tedavi uyumunun gözlendiği hasta sayısı ise oldukça düşüktür. PKOS'lu adolesan grup için literatürde tedavi uyum süresine dair veri bulunmamaktadır, bu yönüyle çalışmamız bir ilki temsil etmektedir. Kontrasepsiyon amaçlı KOK önerilen bir grup adolesanla yapılan bir çalışmada, hastaların KOK kullanımının menstrüel düzenlerini etkilemesinden çekinmeleri, fiziksel görünümelerini değiştireceğine ve beden sağlıklarını bozacağına dair endişe duymaları nedeniyle tedaviye hiç başlamadıkları veya kısa süre sonra tedaviyi bıraktıkları saptanmıştır (130). KOK kullanan kişilerde ilacı bıraktıktan sonra gebe kalmada 3-6 ay süreli gecikmeler olduğunu belirten çalışmalar (131) nedeniyle KOK tedavisine bağlı infertilite gelişip gelişmeyeceğine dair de şüpheler mevcuttur. Fakat fertil popülasyonda geçmişte KOK kullanım oranlarının daha yüksek, kullanım süresinin ise daha uzun olduğu gösterilmiştir (132). KOK haplarının adolesan grupta güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili kaygılar yersizdir, kontraendikasyonlar yetişkin gruba oranla oldukça düşüktür (126).

PKOS birçok organ ve sistemi etkileyen, multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır (123). Çalışmamızda, tanı ve tedavi süreçlerine çocuk endokrinolojisi branşının dahil olduğu hastalarda menstrüel düzensizlik, hirsutizm bulguları, akne, saç dökülmesi, kilo fazlalığı gibi problemlerin tamamında regresyon oranı daha yüksek saptanmışken, egzersiz ve diyet uygulama ile KOK kullanımı oranları da yine bu grupta daha yüksek orandadır. Çocuk endokrinoloji branşına yönlendirilen hastalarımızın genellikle semptomlarının şiddetinin daha fazla olması, tedaviye

gereksinim hissetme oranlarını arttırarak uyumlarını yükseltmiş olabilir. Ayrıca tedaviye uyum süreleri incelendiğinde çocuk endokrinolojisi branşının sürece dahil olduğu hastaların istatistiksel olarak anlamlı oranda tedaviye daha uzun süre uyum sağlandıkları görülmüştür. Ebeveynlerde görülen ikinci bir doktor görüşüyle tanı ve tedaviye güvenin artmasının, merkezimizdeki bu sonuçlarla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca 18 yaş altı grup için tedavi sürecine bir çocuk doktorunun dahil olmasının da ebeveynlerin tedaviye olan güvenlerini arttırmış olabileceği tahmin edilmektedir. Endokrinoloji, adolesan jinekoloji, dermatoloji, psikoloji, beslenme ve uyku bozuklukları uzmanlarından oluşan bir multidisipliner adolesan PKOS klinik modeli geliştiren Zegarra ve arkadaşları, bu merkezde yürüttükleri tanımlayıcı çalışmalarının sonucunda multidisipliner yaklaşımın PKOS'lu adolesanlarda menstrüel düzenden mental sağlığa kadar birçok yönden problemlerin çözümü için önemini vurgulamışlardır (123).

Merkezimizde PKOS'lu adolesanlarda tedavi uyumu ve semptom regresyonu yönünden yüzde yüz başarıya ulaşamadığı görülse de hastalara yöneltilen hasta memnuniyeti anketi sonuçlarına göre hastaların çoğunluğu adolesan jinekoloji poliklinik deneyimlerinden çok memnun olduklarını belirtmişlerdir. Puanlama sonuçlarında memnuniyetsiz grupta hiç hasta olmadığı görülmüştür. Memnuniyet sonuçlarının bu denli yüksek oluşu adolesan jinekoloji polikliniğinin diğer jinekoloji odalarından ayrıştırılmış olması, randevu sisteminde bu yaş grubuna yönelik yapılan iyileştirmeler, özel dal polikliniğinde adolesan jinekoloji alanında sertifikasyona sahip uzmanlarca hastaların yeme bozukluğu, uyku problemleri, boy ve kilo ölçümleri, aile öyküsünün detaylı sorgulanması dahil birçok farklı yönden değerlendiriliyor olması, hastaların her seansta aynı uzmanlarca değerlendiriliyor oluşu, hasta görüşmesi sürelerinin uzun tutulması gibi politikalarımızdan kaynaklı olabileceği gibi, anketi uygulayan kişinin bu merkezde çalışan bir hekim olması nedeniyle sosyal istenirlik yanlılığı nedeniyle katılımcıların anketi yanıtlarken çekimser kalmış olmasından da kaynaklanıyor olabilir fakat yine de sonuçlarımız yüz güldürücüdür.

Örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması, çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi yanıtı için beklenen sürenin kısa oluşu, 18 yaş altı grupla çalışılmasından ötürü ebeveyn gözetiminde gerçekleştirilen çalışmada hastaların anket cevaplamalarını ebeveynlerinin fikir ve görüşlerinin olası etkileme ihtimalinin mevcut olması araştırmamızın kısıtlılıklarındandır.

SONUÇ

Ülkemizde ve dünya çapında genellikle tersiyer merkezlerde bulunan ve gün geçtikçe yaygınlaşan adolesan jinekoloji polikliniklerinde tedavi başarısı ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Çalışma sonuçlarımız kronik bir durum olan PKOS tedavisine adolesan grupta uyumun belirgin şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Bu uyumsuzluğun sebeplerinin; önerilen tedavi modalitelerinin adolesan grup için güvenilirliğine hastaların ve ebeveynlerinin kuşkuyla yaklaşması, adolesan grubun tedavinin devamını sağlayabilmek için daha sık aralıklarla poliklinik kontrolüne ihtiyaç duyması, genellikle primer başvuru nedeni olan oligomenorenin tedavi başladıktan kısa süre sonra gerilemesiyle birlikte hastanın tedavi ihtiyacının ortadan kalktığını düşünmesi şeklinde olduğunu öngörmekteyiz. İlk tedavi planlama basamağında hasta ve ebeveynine tedavinin güvenilirliği hakkında detaylı bilgi verip, bilgilerin anlaşıldığının teyit edilmesi hedeflenebilir. Yetişkin gruba göre yaklaşım ve iletişim yöntemlerinde farklı ihtiyaçları olan adolesan grupla bu süreç yönetilirken oldukça titiz ve özenli davranılmalıdır. Rutinde önerilen üç veya altı aylık kontrol sürelerindense aylık kontrol randevuları oluşturularak hastaların tedaviye devamı kontrol ve teşvik edilebilir.

Dünyada sayılı örneği bulunan, psikologdan diyetistene, endokrinologdan adolesan jinekoloğa kadar birçok uzmanın bir araya gelmesiyle oluşturulan multidisipliner adolesan PKOS kliniklerinin ülkemizde ve dünya çapında yaygınlaştırılması gerekmektedir. PKOS'la ilgili erken dönemde farkındalık oluşturmak amacıyla okul çağındaki öğrencilere yönelik bilgilendirici toplantılar düzenlemenin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5 SPEC. ISS.):671–83.
2. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teedea HJ. Women's experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Fam Pract.* 2014;31(5):545–9.
3. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467–520.
4. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(2):263–72.
5. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr.* 2001;138(1):38–44.
6. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics.* 2015;136(6):1154–65.
7. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(4):893–912.
8. Van Der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23(2):324–8.
9. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2017;92(2):251–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
10. Fauser BCJM, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3675–7.
11. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–300.
12. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, Teede HJ. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Hum Reprod.*

2011;26(6):1399–407.

13. Sánchez-Ferrer ML, Adoamnei E, Prieto-Sánchez MT, Mendiola J, Corbalán-Biyang S, Moñino-García M, et al. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome attending to a tertiary hospital in Southeastern Spain: A case-control study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):1–10.
14. Colwell K, Lujan ME, Lawson KL, Pierson RA, Chizen DR. Women's Perceptions of Polycystic Ovary Syndrome Following Participation in a Clinical Research Study: Implications for Knowledge, Feelings, and Daily Health Practices. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2010;32(5):453–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34499-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34499-1)
15. Savaş S. Sarkopeniden korunma. *Ege Tıp Derg*. 2015;54(10).
16. Parker M, Warren A, Nair S, Barnard M. Adherence to treatment for polycystic ovarian syndrome: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(2):1–12.
17. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Reports*. 2019;92(2):117–22.
18. Jaam M, Hadi MA, Kheir N, Ibrahim MIM, Diab MI, Al-Abdulla SA, et al. A qualitative exploration of barriers to medication adherence among patients with uncontrolled diabetes in Qatar: Integrating perspectives of patients and health care providers. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2205–16.
19. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745–9.
20. Barry JA, Aziz MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748–58.
21. Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2020;33(5):445–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2020.06.017>
22. Natalie Shaw, Rosenfield RL. Definition, clinical features, and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *UpToDate* [Internet]. 2022;1–34. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents#:~:text=Polycystic ovary syndrome \(PCOS\) is,is heterogeneous clinically and biochemically](https://www.uptodate.com/contents/definition-clinical-features-and-differential-diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents#:~:text=Polycystic ovary syndrome (PCOS) is,is heterogeneous clinically and biochemically).
23. Lucky AW, Biro FM, Daniels SR, Cedars MI, Khoury PR, Morrison JA. The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: A new standard. *J Pediatr*.

2001;138(1):134–6.

24. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1537–43.
25. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2021;37(5):392–405. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1859474>
26. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371–95.
27. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):677–705.
28. Screening CDNA, Aneuploidy F. C ommittee opinion summary. 2015;126(640):691–2.
29. Rosenfield RL. Adolescent anovulation: Maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3572–83.
30. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Haththotuwa R, Kriplani A, Bahamondes L, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(3):393–408.
31. Maslyanskaya S, Talib HJ, Northridge JL, Jacobs AM, Coble C, Coupey SM. Polycystic Ovary Syndrome: An Under-recognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents Admitted to a Children’s Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017;30(3):349–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpap.2016.11.009>
32. Moshinsky M. No Title. *Nucl Phys*. 1959;13(1):104–16.
33. van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhea at age 18 years. *Hum Reprod*. 2004;19(2):383–92.
34. Ezech U, Ida Chen Y Der, Azziz R. Racial and ethnic differences in the metabolic response of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(2):163–72.
35. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1275–83.

36. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2017;37(8):1036–47.
37. Mortensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, Rosenfield RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1579–86.
38. Arslan M, Beyhan Z, Bolu E. Metabolik sendrom kilavuzu. *Turkish J Endocrinol Metab*. 2009;
39. Hart R, Doherty DA, Mori T, Huang RC, Norman RJ, Franks S, et al. Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;95(7):2347-2353.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.001>
40. Vine DF, Wang Y, Jetha MM, Ball GD, Proctor SD. Impaired apob-lipoprotein and triglyceride metabolism in obese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):970–82.
41. Khamoshina MB, Artemenko YS, Bayramova AA, Ryabova VA, Orazov MR. Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm. *Rudn J Med*. 2022;26(4):382–95.
42. Tu Y-P, Jennings R, Hart B, Cangelosi GA, Wood RC, Wehber K, et al. ce pt us cr ip t Ac ce pt us cr. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2018;0813(April):1–11.
43. Xuefeng Chen, et al 2011, Reiter PL, McRee A-L. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav* [Internet]. 2011;176(10):139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165699/>0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664198/%0Afile:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf
44. Jobira B, Frank DN, Silveira LJ, Pyle L, Kelsey MM, Garcia-Reyes Y, et al. Hepatic steatosis relates to gastrointestinal microbiota changes in obese girls with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(1 January):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245219>
45. Çoban ÖG, Tulacı ÖD, Adanır AS, Önder A. Psychiatric Disorders, Self-Esteem, and Quality of Life in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(6):600–4.
46. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2116–25.
47. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*.

2017;23(5):580–99.

48. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: Evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1328–33.
49. Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, et al. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(4):499–505.
50. Rosenfield RL, Rich B, Wolfsdorf JI, Cassorla F, Parks JS, Bongiovanni AM, et al. Pubertal presentation of congenital $\Delta 5$ - 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(2):345–53.
51. Lutfallah C, Wang W, Ian Mason J, Chang YT, Haider A, Rich B, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2611–22.
52. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: Clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1563–72.
53. Qin K, Rosenfield RL. Mutations of the hexose-6-phosphate dehydrogenase gene rarely cause hyperandrogenemic polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2011;76(1–2):135–9.
54. Lavery GG, Walker EA, Tiganescu A, Ride JP, Shackleton CHL, Tomlinson JW, et al. Steroid biomarkers and genetic studies reveal inactivating mutations in hexose-6-phosphate dehydrogenase in patients with cortisone reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3827–32.
55. Smeitink JA, Ph D, Smeets R, Sc B, Sweep FCGJ. H 2310. *Analysis.* 2009;
56. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JAW, Trainer PJ, Monson JP, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(4):493–500.
57. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, Ehrmann DA, Lobo RA, Hassan Murad M, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233–57.
58. hensleigh1978.pdf.
59. Cassileth BR, Cassileth BR., Lusk EJ, Strouse TB, Miller DS BL. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at MEMORIAL UNIV OF NEWFOUNDLAND on November 10, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights. *N Engl J Med.*

1984;253(5):2014.

60. Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):267–72.
61. Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(2):251–7.
62. Lungu AO, Zadeh ES, Goodling A, Cochran E, Gorden P. Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):563–7.
63. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, Edidin D V., Rosenfield R. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(1):41–51.
64. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(1):81–6.
65. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2731–5.
66. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Vol. 91, *Fertility and Sterility*. 2009. 456–488 p.
67. Isojärvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure*. 2008;17(2):111–9.
68. Speiser PW, Susin M, Sasano H, Bohrer S, Markowitz J. Ovarian hyperthecosis in the setting of portal hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):873–7.
69. Bas S, Guran T, Atay Z, Haliloglu B, Abali S, Turan S, et al. Premature pubarche, hyperinsulinemia and hypothyroxinemia: Novel manifestations of congenital portosystemic shunts (Abernethy Malformation) in children. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):282–7.
70. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Carretero JIB. Prevalence of “obesity-associated gonadal dysfunction” in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390–408.
71. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2100–4.
72. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene

- effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(6):653–8.
73. Coviello AD, Zhuang W V., Lunetta KL, Bhasin S, Ulloor J, Zhang A, et al. Circulating testosterone and SHBG concentrations are heritable in women: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):1491–5.
 74. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14956–60.
 75. Liu DM, Torchén LC, Sung Y, Paparodis R, Legro RS, Grebe SK, et al. Evidence for gonadotrophin secretory and steroidogenic abnormalities in brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2764–72.
 76. Zhu J, Pujol-Gualdo N, Wittemans LBL, Lindgren CM, Laisk T, Hirschhorn JN, et al. Evidence From Men for Ovary-independent Effects of Genetic Risk Factors for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):E1577–87.
 77. Ghidde L, Bruno-Gaston JA, Guner JZ, Dietrich JE. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Patients With McCune Albright Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2022;35(1):48–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2021.05.014>
 78. Carbone L, Davis BA, Fei SS, White A, Nevenon KA, Takahashi D, et al. Synergistic Effects of Hyperandrogenemia and Obesogenic Western-style Diet on Transcription and DNA Methylation in Visceral Adipose Tissue of Nonhuman Primates. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–14.
 79. Echiburú B, Milagro F, Crisosto N, Pérez-Bravo F, Flores C, Arpón A, et al. DNA methylation in promoter regions of genes involved in the reproductive and metabolic function of children born to women with PCOS. *Epigenetics* [Internet]. 2020;15(11):1178–94. Available from: <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1754674>
 80. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(6):1421–4.
 81. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A population-based nationwide study in Sweden. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1441–8.
 82. Hillard PJA. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Ref Modul Biomed Sci*. 2021;1–37.
 83. Fulghesu AM, Manca R, Loi S, Fruzzetti F. Insulin resistance and hyperandrogenism have no substantive association with birth weight in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2015;103(3):808–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.109>

84. Livadas S, Bothou C, Kanaka-Gantenbein C, Chiotis D, Angelopoulos N, Macut D, et al. Unfavorable Hormonal and Psychologic Profile in Adult Women with a History of Premature Adrenarche and Pubarche, Compared to Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2020;52(3):179–85.
85. Natalie Shaw, MD RLR. Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. *UpToDate.* 2022;1–32.
86. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1587–94.
87. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995;16(3):322–53.
88. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med [Internet].* 2019;25(8):1225–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0509-0>
89. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2622–9.
90. Durlinger ALL, Kramer P, Karels B a S, Jong FHDE, Uilenbroek J a NTHJ, Grootegoed JA, et al. " Ilerian Hormone in the Mouse Ovary *. *Endocrinology [Internet].* 1999;140(12):5789–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1319894>
91. Du X, Rosenfield RL, Qin K. KLF15 is a transcriptional regulator of the human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene. A potential link between regulation of testosterone production and fat stores in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2594–601.
92. Huang G, Tang E, Aakil A, Anderson S, Jara H, Davda M, et al. Testosterone dose-response relationships with cardiovascular risk markers in androgen-deficient women: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):1287–93.
93. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls - Implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2360–6.
94. Srouji SS, Pagán YL, D’Amato F, Dabela A, Jimenez Y, Supko JG, et al. Pharmacokinetic factors contribute to the inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1347–52.
95. Swart AC, du Toit T, Gourgari E, Kidd M, Keil M, Faucz FR, et al. Steroid hormone analysis

- of adolescents and young women with polycystic ovarian syndrome and adrenocortical dysfunction using UPC2-MS/MS. *Pediatr Res* [Internet]. 2021;89(1):118–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0870-1>
96. Robert L Rosenfield M. Diagnostic evaluation of polycystic ovary syndrome in adolescents - UpToDate. Oct 14 [Internet]. 2016;1–41. Available from: https://www.uptodate.com.upc.remotexts.xyz/contents/diagnostic-evaluation-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?search=sindrome de ovario poliquistico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3211128357%0Ahttps://ww
 97. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(1):28-38.e25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>
 98. Keefe CC, Goldman MM, Zhang K, Clarke N, Reitz RE, Welt CK. Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *PLoS One*. 2014;9(4):1–7.
 99. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, Asia M, Gleeson H, Webster R, et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1214–23.
 100. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: The utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1027–36.
 101. Volk J, Solntsava A. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Reprod Heal East Eur*. 2021;11(1):41–9.
 102. Savage A. ACOG Committee Opinion #309. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):453–4.
 103. Brown M, Park AS, Shayya RF, Wolfson T, Su HI, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(3):689–93.
 104. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–79.
 105. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709–57.

106. Gordon CM, Pitts SAB. Approach to the adolescent requesting contraception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):9–15.
107. Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2017(10).
108. Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids.* 2003;68(10–13):891–905.
109. Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ [Internet].* 2013;347(7925):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.f5298>
110. Han L, Jensen JT. Does the Progestogen Used in Combined Hormonal Contraception Affect Venous Thrombosis Risk? *Obstet Gynecol Clin North Am [Internet].* 2015;42(4):683–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2015.07.007>
111. Kharbanda EO, Parker ED, Sinaiko AR, Daley MF, Margolis KL, Becker M, et al. Initiation of oral contraceptives and changes in blood pressure and body mass index in healthy adolescents. *J Pediatr [Internet].* 2014;165(5):1029–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.048>
112. Woods KS, Reyna R, Azziz R. Effect of oral micronized progesterone on androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1125–7.
113. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2005;114(3):448–54.
114. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: Evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):582–90.
115. Azziz R, Black VY, Knochenhauer ES, Hines GA, Boots LR. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):946–50.
116. Manso G, Thole Z, Salgueiro E, Revuelta P, Hidalgo A. Spontaneous reporting of hepatotoxicity associated with antiandrogens: Data from the Spanish pharmacovigilance system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(4):253–9.
117. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, Littlejohn E, Ehrmann DA. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3138–46.

118. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(3):241–6.
119. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2018;2(3):223–8.
120. TEMELOĞLU ŞEN E, SERTEL BERK HÖ. Hasta Memnuniyeti Kısa Değerlendirme Formu'nun (HMKDF) Türkçe Uyarlama Çalışması. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sos Bilim Derg.* 2022;(July 2017):11–4.
121. Barbieri R, Ehrmann D. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689–99.
122. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:1–8.
123. Torres-Zegarra C, Sundararajan D, Benson J, Seagle H, Witten M, Walders-Abramson N, et al. Care for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome: Development and Prescribing Patterns of a Multidisciplinary Clinic. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2021;34(5):617–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2021.02.002>
124. Coffey S, Bano G, Mason HD. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: A comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36). *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):80–6.
125. Jones GL, Hall JM, Lashen HL, Balen AH, Ledger WL. Health-Related Quality of Life Among Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2011;40(5):577–88.
126. Upadhyia KK, Santelli JS, Raine-Bennett TR, Kottke MJ, Grossman D. Over-the-Counter Access to Oral Contraceptives for Adolescents. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2017;60(6):634–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.12.024>
127. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Adolesc Heal.* 2001;29(3):160–9.
128. Karjane NW, Cheang KI, Mandolesi GA, Stovall DW. Persistence with oral contraceptive pills versus metformin in women with polycystic ovary syndrome. *J Women's Heal.* 2012;21(6):690–4.
129. Balassone M Lou. Risk of contraceptive discontinuation among adolescents. *J Adolesc Heal Care.* 1989;10(6):527–33.
130. Moore PJ, Adler NE, Kegeles SM. Adolescents and the contraceptive pill: The impact of

beliefs on intentions and use. *Obstet Gynecol.* 1996;88(3 SUPPL.):48S-56S.

131. Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;91(3):659–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.003>
132. Bagwell MA, Thompson SJ, Addy CL, Coker AL, Baker ER. Primary infertility and oral contraceptive steroid use. *Fertil Steril* [Internet]. 1995;63(6):1161–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57590-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57590-6)



