



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PCOS'LU HASTALARDA PSA DEĞERİNİN  
HİRŞUTİZM BULGUSU OLAN VE OLMAYAN  
FENOTİPLERDE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma SAHİP

Ankara

2023



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PCOS'LU HASTALARDA PSA DEĞERİNİN  
HİRŞUTİZM BULGUSU OLAN VE OLMAYAN  
FENOTİPLERDE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma SAHİP

**TEZ DANIŞMANI**

Doç.Dr. Batuhan TURGAY

Ankara

2023

## ÖNSÖZ

Çocukluk hayalimin gerçekleşmesine vesile olup uzmanlık eğitimim boyunca vermiş olduğu mesleki, insani bilgi ve beceriler ile kadın hastalıkları ve doğum uzmanı olarak yetişmemdeki katkılarından, başımız her sıkıştığında yardım elini uzatmaktan çekinmeyen, klinik şefimiz, hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz' a;

Asistanlığım boyunca bilgisini ve tecrübesini eksik etmeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım olarak tez çalışmamdaki üstün emeklerinden dolayı kıymetli abim Doç.Dr. Batuhan Turgay'a,

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği ve Atatürk Hastanesi uzmanları ve ekibine,

Asistan hekimlik hayatımda abla olarak tanıdığım, cerrahi bilgi ve becerileri ile ufkumu açan, mesleki, akademik ve insani konulardaki bilgi ve becerilerini paylaşmaktan çekinmeyen, ne zaman kapılarını çalsam beni bir dost olarak karşılayan sevgili kıdemlilerim Op. Dr Büşra Lekesiz ve Op. Dr Aslıhan Yıldız' a,

Asistan hekimlik hayatına birlikte başladığım, tüm zorlukları birlikte göğüslediğim, hastanede ve özel hayatımda her anımda yanımda olan, canım eşkıdemim Dr.Gülşah Kızılgedik ve değerli eşi canım eşkıdemim Dr. Muhammet Kızılgedik'e,

Doğduğum günden beri eğitimime katkısı olan beni bugünlere getiren yetiştiren büyüten hayatımı her zaman kolaylaştıran, her zaman daha iyi olmam için desteklerini esirgemeyen babam Ercan Dönmez ve annem Nihal Dönmez ve kardeşlerim Sima Dönmez ve Cankay Dönmez'e ,

Hayatımı kolaylaştırdığı gibi mesleki hayatımı kolaylaştıran, her anımda yanımda olup beni destekleyen canım kızımın babası sevgili eşim Serhat Sahip'e,

Hayatıma yakın zamanda giren, her şeyi daha anlamlı hale getiren, bana bu kutsal duyguyu tattırarak daha çok çalışmam gerektiğini bana fark ettiren bebeğim Duru Sahip'e

Teşekkürlerimle...

Dr. Şeyma Sahip  
Ankara,2023

## ÖZET

**Amaç:** PCOS kadınlarda en sık görülen endokrin / metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. Hırşutizm PCOS’lu hastalarda %70-80 görülebilen hiperandrojeneminin klinik bir bulgusudur. PSA’nın PCOS hastalarında kesin rolü hala belirlenmemiş olsa da, PSA yararlı bir klinik belirteç olarak hizmet edebilir ve hatta PCOS’lu kadınlarda hiperandrojeneminin yeni bir tanısal kriterini temsil edebilir. Yapacağımız çalışmada PCOS tanılı hastalar hırşutizmi olan ve olmayan olarak kategorize edilerek ve iki grubun serbest ve total PSA değerleri karşılaştırılacaktır. Anlamlı bir sonuç çıkması durumunda PCOS tanılı hırşutizm’ i olan hastaların androjen seviyeleri daha sıkı takip edilip tedavi süreci daha etkin takip edilebilecektir. PCOS tanısında, izleminde, tedavi yönetiminde PSA yeni bir biyokimyasal markır olarak kullanılabilecektir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma prospektif bir kohort çalışmadır. Çalışmaya 01/05/2022 ve 31/12/2022 tarihinde Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde yapılmıştır.

1. Hasta grubu PCOS tanısı olup hırşutizmi olan hastalar
2. Kontrol grubu PCOS tanısı olup hırşutizmi olmayan hastalar

18-30 yaş arası, Rotterdam 2003 kriterlerine göre PCOS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre hastalar Ferriman- Gallwey hırşutizm skorlarına göre iki gruba ayrıldı. Skoru 8 in üzerinde olanlar hırşutizmi olanlar, 8 in altında olanlar hırşutizmi olmayan hastalar olarak gruplandırıldı. Çalışmaya dahil olma kriterleri; hastaların gönüllü olarak onam vermesi, 18-30 yaş arasında olması, PCOS tanısı olması. Çalışma dışlanma kriterleri; 18 yaş altı veya 30 yaş üstü olmak, onam vermemek, ciddi nörolojik, kardiyak, böbrek ve karaciğer hastalığı olması, komplike DM, tanısı olmasıdır.

Sürekli değişkenler ortalama, standard sapma (SS) ve minimum-maksimum değerleri ile, kesikli değişkenler ise sayı (yüzde) ile raporlandı. Sürekli değişkenler normal dağılımı histogramların görsel değerlendirilmesi ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildikten sonra 2 grup arasındaki sürekli veriler bağımsız t-testi ile karşılaştırıldı. Kesikli değişkenler arasındaki ilişki ise Ki-kare testi veya Fisher’ın kesin test ile analiz edildi. İstatistiksel analiz SPSS sürüm 22.0 (IBM, New York, ABD) programı ile yapıldı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Kliniğimize başvurmuş Rotterdam 2003 kriterlerine göre PCOS tanısı alan 90 hasta Ferriman- Gallwey hırşutizm skorlarına göre Skoru 8 in üzerinde olan 45 hasta hırşutizmi olanlar, skoru 8 in altında olan 45 hasta hırşutizmi olmayan hastalar olarak gruplandırıldı ve serum serbest ve total PSA değerleri değerlendirildi. Hırşutizmi olanlarda

serbest PSA seviyesi (ortalama 0,007, SS 0,005), olmayanlarda (ortalama 0,007, SS 0,005) çıkmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0,908$ ).

Hirşutizmi olanlarda total PSA seviyesi (ortalama 0,4, SS 0,1), olmayanlarda (ortalama 0,4, SS 0,1) çıkmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0,614$ ). Her iki grubun diğer laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında hirşutizmi olanlarda serbest testosteron seviyesi (ortalama 2,7, SS 1,1), olmayanlardan (ortalama 2,2, SS 0,7) daha yüksek çıkmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,014$ ).

**Sonuç :** PCOS tanısı alan kadınlarda gözlenen hirşutizmin yüksek serum PSA seviyeleri ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda serbest ve toplam PSA değerleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu.

Literatürde PCOS'lu hastalarda PSA düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar olması nedeniyle PSA'nın PCOS'ta bir tanı belirteci olarak kullanması için daha geniş hasta ve kontrol gruplarında geniş ölçekli çalışmalar yapılması gerektiği görüşündeyiz.

Hirşutizimli kadınlarda serum PSA ölçümünün değeri, androjen sensitif dokularda androjen etkisinin güvenilir bir belirteci olarak yerini ancak, konu ile ilişkiyi destekleyen çalışmaların artmasıyla sağlamlaştırılabilir.

**Anahtar kelimeler:** PCOS , PSA , hirşutizm

## ABSTRACT

**Objective:** PCOS is recognized as one of the most common endocrine/metabolic disorders in women. Hirsutism is a clinical manifestation of hyperandrogenemia, which can be seen in 70-80% of patients with PCOS. Although the precise role of PSA in PCOS patients remains to be determined, PSA may serve as a useful clinical marker and may even represent a new diagnostic criterion of hyperandrogenemia in women with PCOS. In our study, patients with PCOS will be categorized as those with and without hirsutism, and the free and total PSA values of the two groups will be compared. If a meaningful result is obtained, the androgen levels of patients with hirsutism diagnosed with PCOS will be followed more closely and the treatment process can be followed more effectively. PSA can be used as a new biochemical marker in the diagnosis, follow-up and treatment management of PCOS.

**Materials and Methods:** The research is a prospective cohort study. The study was carried out on 01/05/2022 and 31/12/2022 in Bilkent City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic.

1. Patients with PCOS diagnosis and hirsutism
2. Control group patients with PCOS diagnosis but without hirsutism

Patients aged 19-30 years diagnosed with PCOS according to the Rotterdam 2003 criteria were included in the study. Accordingly, the patients were divided into two groups according to their Ferriman-Gallwey hirsutism scores. Those with a score above 8 were grouped as those with hirsutism, those with a score below 8 were grouped as patients without hirsutism. Inclusion criteria for the study; voluntarily giving consent of the patients, being between the ages of 19-30, having a diagnosis of PCOS. Study exclusion criteria; Being under the age of 18 or over the age of 30, not giving consent, having severe neurological, cardiac, kidney and liver disease, having a diagnosis of complicated DM.

Continuous variables were reported as mean, standard deviation (SD), and minimum-maximum values, while discrete variables were reported as numbers (percentage). After the normal distribution of continuous variables was controlled by visual evaluation of histograms and the Shapiro-Wilk test, continuous data between the 2 groups were compared with an independent t-test. The relationship between discrete variables was analyzed with the Chi-square test or Fisher's exact test. Statistical analysis was performed with SPSS version 22.0 (IBM, New York, USA) program and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Variables:** 90 patients who applied to our clinic and were diagnosed with PCOS according to the Rotterdam 2003 criteria, 45 patients with a score above 8 according to Ferriman-Gallwey hirsutism scores were grouped as patients with hirsutism, 45 patients with a score below 8 were grouped as patients without hirsutism, and serum free and total PSA values were evaluated. Free PSA level was higher in those with hirsutism (mean 0.007, SD

0.005), and in those without (mean 0.007, SD 0.005). These results were not statistically significant ( $p=0.908$ ).

Total PSA level was increased in those with hirsutism (mean 0.4, SD 0.1) and in those without (mean 0.4, SD 0.1). These results were not statistically significant ( $p=0.614$ ). When other laboratory characteristics of both groups were compared, free testosterone levels in those with hirsutism (mean 2.7, SD 1.1) were higher than those without (mean 2.2, SD 0.7), which was statistically significant ( $p=0.014$ ).

**Conclusion:** We investigated the relationship between hirsutism and high serum PSA levels in women diagnosed with PCOS. In our study, there was no significant difference in free and total PSA values between the patient and control groups.

Since there are conflicting results about PSA level in patients with PCOS in the literature, we think that large-scale studies with larger patient and control groups should be performed in order to use PSA as a diagnostic marker in PCOS.

In order to better understand the place of serum PSA level in the pathophysiology of PCOS, the scientific literature should be supported by studies to be conducted in larger patient groups. The value of serum PSA measurement in women with hirsutism can be strengthened as a reliable marker of androgen effect in androgen sensitive tissues, but with the increase of studies supporting the relationship with the subject.

**Keywords:** PCOS, PSA, hirsutism

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZi

ÖZETii

ABSTRACTiv

İÇİNDEKİLERvi

KISALTMALARviii

TABLolar DİZİNİx

ŞEKİLLER DİZİNİxii

1. GİRİŞ VE AMAÇxiii

2. GENEL BİLGİLERxv

2.1. Polikistik Over Sendromuxv

2.1.1. Tanımxv

2.1.2. Tarihçexv

2.1.3. Tanı kriterlerixvi

2.1.4. Pcos fenotiplerixviii

2.1.5. Ayırıcı tanıxxi

2.1.6. Etiyopatogenezzxv

2.1.6.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyonxxv

Menstrual Döngü Fizyolojisixxv

2.1.6.2. Prenatal veya postnatal dönemde androjen maruziyetixxix

2.1.6.3. Enzim aktivitesi bozukluğu sonucunda Ovaryan androjen  
üretiminde artışxxx

2.1.6.4. İnsülin sekresyonunda ve fonksiyonundaki patoloji sonucu  
gelişen insülin direncixxxi

2.1.6.5. Kortizol metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle adrenal  
androjen üretiminde artışxxxiii

2.1.6.6. Genetik geçişxxxv

2.1.6.7. İnflamasyonxxxvi

2.1.7. Pcos klinik özellikleri , semptom ve bulgularxxxvi

|                                                                                                        |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 2.1.7.1. Menstrüel Düzensizlik ve Ovulatuvar Disfonksiyon (OLİGO-ANOVULASYON )                         | xxxvii  |
| 2.1.7.2. Biyokimyasal hiperandrojenemi ve Klinik Hiperandrojenizm (hirsutizm -akne-androjenik alopesi) | xxxviii |
| 2.1.7.3. Polistik over morfolojisix                                                                    | lviii   |
| 2.1.8. PCOS Komorbiditeleri ve Komplikasyonları                                                        |         |
| 2.1.8.1. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı                                                    |         |
| 2.1.8.2. Obeziteliv                                                                                    |         |
| 2.1.8.3. Dislipidemilvi                                                                                |         |
| 2.1.8.4. Metabolik Sendromlvi                                                                          |         |
| 2.1.8.5. Psikolojik Sonuçlarlvii                                                                       |         |
| 2.1.8.6. İnfertilitelviii                                                                              |         |
| 2.1.8.7. Gebelik Kaybı Ve Gebelikteki Komplikasyonlarlviii                                             |         |
| 2.1.8.8. Obstrüktif Uyku Apnesilviii                                                                   |         |
| 2.1.8.9. Tip 2 Dmlix                                                                                   |         |
| 2.1.8.10. Kardiyovasküler Hastalıklıx                                                                  |         |
| 2.1.8.11. Kanserlxi                                                                                    |         |
| 2.2. PSA                                                                                               | lx      |
| 3. MATERYAL METOD                                                                                      | lxi     |
| 3.1. Yöntem                                                                                            | lxi     |
| 3.2.Kontrol Grubu Ve Hasta Seçim                                                                       | lxii    |
| 3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri                                                               | lxii    |
| 3.2.1.1. Hasta Grubu                                                                                   | lxiii   |
| 3.2.1.2. Kontrol Grubu                                                                                 | lxiv    |
| 3.2.2. Dışlanma Kriterleri                                                                             | lxiv    |
| 3.3. Çalışma Protokolü                                                                                 | lxiv    |
| 3.4. Araştırma Bütçesi                                                                                 | lxv     |
| 3.5. İstatiksel Değerlendirmeler                                                                       | lxv     |
| 4. BULGULAR                                                                                            | lxvi    |
| 5. TARTIŞMA                                                                                            | lxxvi   |
| 6. SONUÇ                                                                                               | lxxxii  |
| 7. KAYNAKLAR                                                                                           | lxxxiii |
| 8. ÖZGEÇMİŞ                                                                                            | ci      |

## 9. EKLERciii

Ek-1: Etik Kurul Kararıcii

Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formuciv

EK-3: Hasta Takip FORMUcvi



## KISALTMALAR

|                |                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| <b>A4</b>      | : Androstenedion                                         |
| <b>ACTH</b>    | : Adrenokortikotropik Hormon                             |
| <b>AE-PCOS</b> | : (Androgen Excess-Pcos Society                          |
| <b>AMH</b>     | : Anti-Mullerian Hormon                                  |
| <b>ASRM</b>    | : The American Society For Reproductive Medicine         |
| <b>BMI</b>     | : Body Mass Index                                        |
| <b>DHEA</b>    | : Dehidroepiandrosteron                                  |
| <b>DHEA-S</b>  | : Dehidroepiandrosteron Sülfat                           |
| <b>ESHRE</b>   | : European Society For Human Reproduction And Embryology |
| <b>FPSA</b>    | : Serbest Prostat Spesifik Antijen                       |
| <b>FSH</b>     | : Folikül Stimulan Hormon                                |
| <b>HA</b>      | : Hiperandrojenizm                                       |
| <b>IH</b>      | : İdiyopatik Hirsutizm                                   |
| <b>LH</b>      | : Luteinizan Hormon                                      |
| <b>mFG</b>     | : Modifiye Ferrigman-Gallwey                             |
| <b>NIH</b>     | : National Institutes Of Health                          |
| <b>OGTT</b>    | : Oral Glukoz Tolerans Testi                             |
| <b>PCOS</b>    | : Polikistik Over Sendromu                               |
| <b>PKOM</b>    | : Polikistik Over Morfoloji                              |
| <b>PSA</b>     | : Prostat Spesifik Antijen                               |
| <b>SHBG</b>    | : Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin                        |
| <b>ST</b>      | : Serbest Testosteron                                    |
| <b>T2DM</b>    | : Tip 2 Diyabetes Mellitus                               |
| <b>TPSA</b>    | : Total Prostat Spesifik Antijen                         |
| <b>TRH</b>     | : Tiroid Releasing Hormon                                |
| <b>TSH</b>     | : Tiroid Stimulating Hormon                              |

**TT** : Total Testosteron  
**VKİ** : Vücut Kitle İndeksi

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

|                                                                                                     |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Tablo 1. PCOS Tanı Kriterleri                                                                       | xvii   |
| Tablo 2. Anovulasyona Sık Sebep Olan Durumlar                                                       | xviii  |
| Tablo 3. Rotterdam Kriterlerinin Klinik ve Biyokimyasal Korelasyonu                                 | xix    |
| Tablo 4. PCOS Fenotipleri ve Tanı Klasifikasyonları                                                 | xix    |
| Tablo 5. PCOS Fenotiplerinin Biyokimyasal Parametrelerinin Ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması | xxi    |
| Tablo 6. Anovulasyona Sık Sebep Olan Durumlar                                                       | xxiii  |
| Tablo 7. COS Tanısıyla Karışabilen ve Ayırıcı Tanıda Düşünülmeli Gereken Hastalıklar                | xxiii  |
| Tablo 8. Polikistik Over Sendromunun Klinik Özellikleri                                             | xxvii  |
| Tablo 9. Menstrüel Disfonksiyon                                                                     | xxvii  |
| Tablo 10. Hirsutizm Sebepleri Ve Sıklığı                                                            | xliv   |
| Tablo 11. Modifiye Ferriman-Gallwey Hirsutizm Puanlaması                                            | xlvi   |
| Tablo 12. Hirsutizm İlişkili Hastalıkların Laboratuvar Bulguları                                    | xlvi   |
| Tablo 13. PCOS'un Kısa ve Uzun Dönem Komplikasyonları                                               |        |
| Tablo 14. Hastaların Demografik Özellikleri                                                         | lxvi   |
| Tablo 15. Hastalarda Klinik Özellikleri                                                             | lxviii |
| Tablo 16. Hastaların Laboratuvar Özellikleri                                                        | lxix   |
| Tablo 17. Hasta İle Kontrol Grubunda Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması                      | lxxi   |
| Tablo 18. Hasta İle Kontrol Grubunda Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması                          | lxxiii |

Tablo 19. Hasta İle Kontrol Grubunda Laboratuvar Özelliklerin Karşılaştırılmasıxxiv



## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1. Hipotalomo-Hipofizer Aksıxxvii
- Şekil 2. Menstrual Döngü Modelixxvii
- Şekil 3. Polikistik Over Sendromunun Gelişim Sürecini Gösteren Şemaxxix
- Şekil 4. Polikistik Over Sendromunda Hormonal Kısır Döngü Ve Sonuçlarıxxxix
- Şekil 5. İnsülin Direnci Ve Kompansatuar Hiperinsülineminin Pcos ‘Ta Hiperandrojenizm Gelişimine Etkilerixxxiii
- Şekil 6. Faı Hesaplama Formülüxl
- Şekil 7. Pcos, İdiopatik Hirşutizm, İdiopatik Hiperandrojenemide Tanı Algoritmasıxlvi
- Şekil 8. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması xlv
- Şekil 9. Ludwig Skalasıxlviii
- Şekil 10. Ultrasonografik Polikistik Over Görünümü l
- Şekil 11. Vücut Kitle İndeksi Formülüliv
- Şekil 12. Polikistik Over Sendromu Ve Obezite İlişkisiiv
- Şekil 13. Power Analiz İle Belirlenen Örneklem Büyüklüğülxii
- Şekil 14. Hastaların Yaş Dağılımılxvii
- Şekil 15. Hastaların Boy Dağılımılxvii
- Şekil 16. Hastaların Kilo Dağılımılxvii
- Şekil 17. Hastaların Vki Dağılımılxviii
- Şekil 18. Hastaların Menstrasyon Sıklığılxviii
- Şekil 19. Hastaların Over Morfolojisilxix
- Şekil 20. Hastalarda Akne Varlığılxix
- Şekil 21. Hastalarda Alopesi Varlığılxix
- Şekil 22. Hastalarda Hirşutizm Varlığılxix
- Şekil 23. Hasta İle Kontrol Grubunda Yaşlxix
- Şekil 24. Hasta İle Kontrol Grubunda Boy Ortalamasının Karşılaştırılması lxxii
- Şekil 25. Hasta İle Kontrol Grubunda Kilo Ortalamasının Karşılaştırılmasılxxii
- Şekil 26. Hasta İle Kontrol Ortalamasının Karşılaştırılmasılxxii
- Şekil 27. Hasta İle Kontrol Grubunda Serbest Psa Ortalamasının Karşılaştırılmasılxxiv
- Şekil 28. Hasta İle Kontrol Grubunda Total Psa Ortalamasının Karşılaştırılmasılxxv
- Şekil 29. Hasta İle Kontrol Grubunda Totaltestosteron Ortalamasının Karşılaştırılmasılxxv

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu kadınları en sık etkileyen metabolik – endokrin patolojilerden biridir (1). Polikistik over sendromunun (PCOS) temel özellikleri arasında androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve / veya polikistik overler bulunur. Androjen fazlalığı biyokimyasal olarak (örn : hiperandrojenemi ) veya klinik olarak ( örn : hirsutizm ) görülebilir (2). Hirsutizm, androjene bağımlı bölgelerde (örn. Üst dudak, çene, midsternum, üst karın, sırt ve kalça) aşırı terminal tüy büyümesinin (koyu renkli, kaba tüyler) varlığı ile tanımlanan klinik bir tanıdır ve en sık nedeni PCOS 'dur. Genel populasyonda hirsutizm görülme oranı %1-4 arasındayken pcos lu kadınlarda bu oran %70-80 lere çıkmaktadır (3). Prostat spesifik antijen (PSA), PCOS kadınlarında potansiyel yeni bir belirteç olarak tanımlanmıştır. PSA'nın PCOS hastalarında kesin rolü hala belirlenmemiş olsa da, PSA yararlı bir klinik belirteç olarak hizmet edebilir ve hatta PCOS'lu kadınlarda hiperandrojeneminin yeni bir tanısal kriterini temsil edebilir (4). Kadın dokularında prostat spesifik antijen (PSA) tayini son zamanlarda kullanıma girmiştir. PSA geninin ekspresyonu androjenik düzenleme altındadır. Bu nedenle, polikistik over sendromu (PCOS) gibi hiperandrojenemik durumların daha yüksek PSA seviyeleri ile sunulması beklenir. Yapılan bir çalışmada hiperandrojenemili kadınlar, hiperandrojenemisi olmayan kadınlardan daha yüksek tPSA'ya sahip olma eğilimindeydi ( $p < 0.01$ ). PSA 'nın hiperandrojenemik hirsutizmi ayırt etmek için kullanılması muhtemeldir. Daha hassas tahliller elde edilirse, PSA hirsutizm için ve hatta bileşen olarak hirsutizmi olan bazı hastalıklar için tanısal kriter olarak kullanılabilir (5). Yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarında ise serum prostat spesifik antijen düzeyi PCOS'lu hastalarda daha yüksektir. Serum PSA ölçümü hirsutizm için bir belirteç olabilir ve serum PSA seviyeleri antiandrojen tedavisi ile düşer (6).

PSA'nın PCOS hastalarında kesin rolü hala belirlenmemiş olsa da, PSA yararlı bir klinik belirteç olarak hizmet edebilir ve hatta PCOS'lu kadınlarda hiperandrojeneminin yeni bir tanısal kriterini temsil edebilir. Tüm bu bilgiler ışığında biz de çalışmamızda birincil hedef olarak PCOS'lu kadınların serum serbest ve total PSA düzeyini hirsutizmi olan ve olmayan gruplarda karşılaştırarak, PCOS'lu kadınlarda hiperandrojeneminin tanı, takip ve tedavi sürecinde serum serbest ve total PSA düzeyinin bir belirteç olup olmayacağını araştırmayı amaçladık. Yapacağımız çalışmada PCOS tanılı hastalar hirsutizmi olanlar ve olmayanlar olarak kategorize edilerek; iki grubun serbest ve total PSA değerleri karşılaştırılacaktır. Çalışma sonucunda PCOS 'lu hastalarda serbest ve/veya total PSA değerinin hirsutizm

bulgusu olan ve olmayan fenotiplerde anlamlı farklı çıkması durumunda hem PCOS ‘lu hırşutizm bulgusu olan fenotiplerde hiperandrojeneminin yeni bir tanısal kriterini temsil edebilir hem de PCOS'lu kadınlarda hırşutizmin kişiselleştirilmiş yönetimine rehberlik edebilir. PCOS tanılı hırşutizmi olan hastaların androjen seviyeleri daha sıkı takip edilip tedavi süreci daha etkin takip edilebilecektir. PCOS tanısında, izleminde, tedavi yönetiminde PSA yeni bir biyokimyasal markır olarak kullanılabilir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Polikistik Over Sendromu**

#### **2.1.1. Tanım**

PCOS; üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin, metabolik patolojidir. İlk olarak polikistik over görüntüsü, oligo-amenore, hirsutizm triadı ile tanımlanmıştır. İlk tanımlanmasından bugüne kadar hala patofizyolojisi tam olarak çözülememiş olsada PCOS'un birçok farklı bulgusu, fenotipi, komplikasyonu tanımlanmıştır (7). PCOS, spesifik bir endokrin hastalık olarak tanımlanmaktan ziyade, bir takım klinik ve laboratuvar bulgular ve çeşitli semptomların görülebildiği bir sendromdur. Bununla birlikte spesifik olarak hiçbir belirti, semptom veya testin tek başına tanısallık değeri taşımadığı genel olarak kabul edilir (8).

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PCOS bir çok sistemi etkileyen, reproduktif endokrin bir sendromdur. Tip II diyabet (DM), dislipidemi, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve endometriyum kanseri gibi uzun dönem komplikasyonlara neden olmaktadır bu nedenle günümüzde önemli bir sağlık problemidir (9).

PCOS'lu kadınlar genellikle adölesan veya erken yetişkinlik dönemlerinde oligomenore, hirsutizm veya infertilite semptomları ile başvururlar (10).

Sendromdan muzdarip kadınlar psikolojik (anksiyete, depresyon, beden imajı bozulması; hirsutizm -akne ve bozulmuş yaşam kalitesi) (11), fertilite ile alakalı (düzensiz adet döngüleri, infertilite ve gebelik komplikasyonları) (12) ve önemli metabolik özellikler (insülin direnci, metabolik sendrom, prediyabet, tip 2 diyabetes mellitus(T2DM) ve kardiyovasküler risk faktörleri) (13) dahil olmak üzere çeşitli özelliklere sahiptir.

Değişkenlik gösteren bu bulgu ve semptomlar ile hastaların sıklıkla çocuk hastalıkları, jinekoloji, endokrinoloji ve dermatoloji kliniklerine başvuruda bulundukları gözlemlenmektedir (14).

#### **2.1.2. Tarihçe**

Polikistik over sendromunu tanımlamada Stein ve Leventhal ilk araştırmacılardan olsalar da, ilk çağlardan itibaren yapılan bazı tanımlar bize polikistik over sendromunu çağrıştırmaktadır. Efesli Soranus'un kayıtlarında ( MS 98-138) “ adet görmeyen, maskülen vücut tipi olan veya adet döngüsünde sıkıntılar yaşayan infertil kadınlar”dan bahsedilmiştir. İlerleyen zamanlarda 16.yy da obstetrisyen ve cerrah Ambroise Paré’ de notlarında “ menstrüel

siklusu düzenli olmayan kadınların zaman içerisinde seslerinin kalınlaştığı, erkek tipi vücutlara sahip olmaya başladıklarını ve sakal benzeri kıllarının çıktığından bahsetmiştir (15).

1721 yılında İtalyan tıp bilimci Vallisneri tarafından, overler; üreme problemi yaşayan bir olguda güvercin yumurtası büyüklüğünde, beyaz parlak yüzeyli overler olarak rapor edildi (16).

1844'te Chereau ve Rokitansky yayımladığı raporda overlerde dejeneratif, hidropik folikülleri olan fibröz ve sklerotik lezyonlar tanımlanmıştır. Bulius ve Kretschmar tarafından ilk kez hipertekoz tanımlandı.

1879'da Lawson Tait, overlerin semptomatik kistik dejenerasyonunun tedavisi için bilateral ooferektomi ihtiyacını ortaya koydu. Overlerin rezeksiyonu ile ilgili 3 birçok eleştirel ses nedeniyle, 1915'te John A. McGlinn tarafından rezeksiyon kadar radikal bir operasyon yerine yüzeydeki kistlerde delik açılması önerildi (17).

1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından menstrüel düzensizlikleri, hirsutizmleri ve polikistik overleri bulunan 7 olgu bildirildi. Stein ve Leventhal tarafından over boyutları artmış, adet görmeyen bu hastalara ovaryan wedge rezeksiyon önerildi. Bu cerrahi işlemten sonra 7 hastanında menstrüasyonu düzenli hale geldi ve 2 tanesi gebe kaldı (18).

1958 yılında üç ayrı çalışmada polikistik overe sahip kadınların idrarında lüteinizan hormon (LH) ve 17-ketosteroidlerin yüksek olduğu gösterildi. Yükselen LH ve testosteron değerleri PCOS tanısı koymada önemli hale geldi (19).

1981 yılında ise ultrasonografik polikistik over görüntüsü tanımlandı ve tanı kriterlerinden biri olarak kullanılmaya başlandı (20).

### **2.1.3. Tanı kriterleri**

PCOS için tanı açısından tümüyle fikir birliği sağlanmış olmamasına rağmen bugüne dek çeşitli konsensuslar yayınlanmıştır. Günümüzde en yaygın kullanılan 3 ayrı PCOS tanı konsensusu tanımlanmış olup bunlar NIH - 1990, ESHRE/ASRM -2003 ve AE-PCOS -2006 konsensuslarıdır. Bu klasifikasyonların kriterlerinde farklılıklar olmasına rağmen, özünde benzer nitelikleri kullanırlar (21).

İlk tanı girişimi 1990'da Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından yapıldı ve diğer ilgili bozuklukları dışlandıktan sonra PCOS tanısı koymak için iki kriter olarak hem hiperandrojenizm (HA) hem de oligo veya anovulasyon belirlendi (22).

2003 yılında the ESHRE ile the ASRM, Rotterdam'da tekrar yeni bir toplantı düzenlendi. Bunun sonucunda tanı kriterlerini güncelleyerek, üç majör kriterden en az ikisi olacak şekilde belirledi. Güncellenen kriterler şunlardır: oligomenore veya anovülasyon, klinik ve/ veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile polikistik görünümdeki over/ler ( ultrasonografide over volümü 10 mL 'den fazla 3 folikül ve/veya en az bir overde 2 ila 9 mm

arasında değişen boyutlarda 12'den fazla folikül) ve benzer klinik prezentasyonlarda karşımıza çıkan diğer endokrin patolojilerin dışlanmasıdır (23). Rotterdam kriterleri tanımlama kriterleri içinde en geniş olanıdır ve hiperandrojenizmin başka türlü açıklanamayan klinik veya biyokimyasal kanıtlarını, oligo-anovulasyon kanıtlarını ve PCOM'un tüm kombinasyonlarını kapsamaktadır.

Üçüncü klasifikasyon, AE-PCOS tarafından 2006 yılında yapıldı. AE-PCOS kalsifikasyonuna göre, yine diğer klasifikasyonlarda olduğu gibi benzer klinik endokrinopatiler, özellikle de androjen fazlalığına yol açan durumlar dışlandıktan sonra tanı konur. PCOS tanısı yaklaşımında, hiperandrojenizm daha ön plandadır. Mevcut kriterler biraz değiştirilerek yeniden tanımlandı. Bu kriterlere göre hirsutizm gibi klinik olarak hiperandrojenizm ya da biyokimyasal hiperandrojenemiyle birlikte buna eşlik eden ovulatuvar disfonksiyon ya da PCO morfolojisi bulunması, PCOS tanısı koydurur (24).

Tüm bunlardan yola çıkılarak bakıldığında, AE-PCOS konsensüs kriterleri, NIH kriterlerinden daha kapsayıcı olmakla birlikte Rotterdam kriterlerine göre daha dar kapsamlıdır (25).

| TANIMLAMA/YIL                                                                                                                                                                                                                                             | KRİTERLER                                                                                                                                                                                         | DIŞLAMA KRİTERLERİ                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NIH/1990                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Kriterlerin tümünün sağlanması gerekli</b><br>1-Klinik (hirsutizm, alopesi, akne ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm<br>2-Menstrüel Disfonksiyon                                             | Kronik anovulasyona neden olan ve klinik olarak ya da biyokimyasal olarak hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması |
| ROTTERDAM/2003                                                                                                                                                                                                                                            | <b>3 kriterden en az 2 kriterin sağlanması gerekli</b><br>1-Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm<br>2-Ovulatuvar disfonksiyon<br>3-Polikistik Over Morfolojisi | Kronik anovulasyona neden olan ve klinik olarak ya da biyokimyasal olarak hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması |
| AES/2006                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgularının yanına ek olarak bir kriterin sağlanması gerekli:</b><br>- Oligo-anovulasyon<br>- Polikistik Over Morfolojisi                        | Kronik anovulasyona neden olan ve klinik olarak ya da biyokimyasal olarak hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması |
| <b>DIŞLANMASI GEREKEN DURUMLAR:</b> Klasik olmayan Konjenital Adrenal hiperplazi (Non-KAH), Androjen salgılayan tümörler, Tiroid hastalıkları, Cushing sendromu İlaçla indüklenmiş androjen fazlalığı, Hiperprolaktinoma, Anovulasyonun diğer nedenleri - |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                    |
| <b>Kısaltmalar :</b> NIH: National Institute of Health AES: Androgen Excess Society                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                    |

**Tablo 1.** PCOS Tanı Kriterleri

Klinik pratikte günümüzde PCOS tanısı koyarken bu üç klasifikasyon da kullanılabilir. Bunlardan en çok kullanılan klasifikasyon, Rotterdam kriterleridir. PCOS'un tahmini prevalansı NIH kriterlerin göre belirlendiğinde yüzde 8,7 iken, Rotterdam kriterlerine

göre belirlendiğinde yüzde 17,8, AE-PCOS' un yaptığı tanıma göre ise yüzde 12 olarak bulunmuştur .

PCOS tanısı değerlendirilirken dikkate alınması gereken en önemli noktalardan biri, diğer yaygın anovulasyon sebeplerini (Tablo 2) ve klinik bulguları PCOS'a benzeyen diğer tüm endokrinopatileri dışlamak gerektiğidir (26).

| ETYOLOJİ                                                                                                                                                                                                                                | AYIRICI TANI                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gebelik                                                                                                                                                                                                                                 | $\beta$ -HCG değeri yükseliği vardır.                                                                                      |
| Tiroid disfonksiyonu                                                                                                                                                                                                                    | Primer hipotiroidizmde TSH değeri yüksekliği<br>Primer hipertirodizmde TSH değerinin baskılanması vardır.                  |
| Hiperprolaktinemi                                                                                                                                                                                                                       | Prolaktin düzeyinin yüksekliği vardır. Tanıda Hipofiz bezi görüntülemesi gereklidir.                                       |
| Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ya da Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi                                                                                                                                            | Total testosteron, DHEA-S, 17-OH Progesteron değerlerinde yükseklik vardır.                                                |
| Ovaryan yetmezlik                                                                                                                                                                                                                       | Bazal FSH değeri yüksekliği<br>Estradiol değerlerinde düşüklüğü<br>İnhibin B ve AMH değerleri düşüklüğü vardır.            |
| Stres                                                                                                                                                                                                                                   | Prolaktin değeri yüksekliği olabilir<br>FSH/LH oranı normal veya düşüklüğü olabilir.<br>Estradiol değeri düşüklüğü vardır. |
| Yeme bozuklukları                                                                                                                                                                                                                       | FSH/LH oranı normal ya da düşüktür.<br>Estradiol değeri düşüklüğü vardır.<br>Serbest T3 değeri düşüktür (anoreksia).       |
| Kısaltmalar: $\beta$ -HCG, insan koryonik gonadotropini; TSH, tiroid stimulan hormon; DHEA-S, <b>DI</b> hidroepiandrosteron sülfat; FSH, Folikül Stimulan Hormon; AMH, Anti-müllerian Hormon; LH, lüteinizan hormon; T3, Triiodotironin |                                                                                                                            |

**Tablo 2.** Anovulasyona Sık Sebep Olan Durumlar (26)

Teşhis kriterleri arasındaki boşlukları doldurmak için 2012'de toplanan NIH Consensus grubunun (NIH ve ESHRE/ASRM), tüm PCOS varyantları için PCOS fenotipinin spesifik bir şekilde tanımlamasıyla daha geniş ve kapsamlı Rotterdam/ESHRE/ASRM 2003 kriterlerini yayımlandı (27). Bu kriterlere göre, PCOS tanısı için tanımlanan üç kriterden en az ikisi (ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve PCOM) gereklidir ve her vaka belirli bir fenotipte sınıflandırılmalıdır (28).

#### 2.1.4. Pcos fenotipleri

2012'deki NIH, diğer konuların yanı sıra, mevcut teşhis kriterlerinin “faydaları ve sakıncalarını” ele alan kanıta dayalı bir PCOS çalışmayı düzenledi ve farklı ülkelerden 29 PCOS uzmanı katıldı. Sonuç olarak toplantıda, ESHRE / ASRM 2003 kriterlerinin daha geniş

kullanılması önerildi. PCOS fenotiplerinin ayrıntılı bir açıklaması ile birlikte olması gerektiği belirtildi (29). ( TABLO 3-4)

**Tablo 3.** Rotterdam Kriterlerinin Klinik ve Biyokimyasal Korelasyonu

PCOS fenotipik olarak 4 alt grupta incelenir.

| (1) Hiperandrojenizm                                                                                                                                                                                                                      |                                    | (2) Oligo- anovulasyon                                        | (3) Ultrasonografide polikistik görünüm                                           |                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Klinik bulgu                                                                                                                                                                                                                              | Biyokimyasal parametreler          |                                                               |                                                                                   |                                                |
| Hirşutizm (mFG skor $\geq$ 8) Akne                                                                                                                                                                                                        | Artmış TT veya ST                  | Menstrual siklus aralığı $< 21$ gün                           | Her iki overde çapı 2 ile 9 mm arasında değişen $\geq 12$ antral folikül ve /veya |                                                |
| Erkek tipi alopesi                                                                                                                                                                                                                        | Artmış A4                          | Menstrual siklus aralığı $> 35$ gün yıllık $< 8$ siklustan az | Her iki overde artmış over volümü (kist ya da dominant folikül olmaksızın)        |                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                           | Artmış DHEA                        | İnfertilite                                                   |                                                                                   |                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                           | Artmış DHEA-S                      | Son 1 yılda ardışık $\geq 3$ ayda menstrual siklus olmaması   |                                                                                   |                                                |
| Kısaltmalar : <b>mFG</b> , modifiye Ferrigman-Gallwey ; <b>TT</b> , total testosteron ; <b>ST</b> , serbest testosteron <b>A4</b> , Androstenedion ; <b>DHEA</b> , dehidroepiandrosteron ; <b>DHEA-S</b> , dehidroepiandrosteron sülfat ; |                                    |                                                               |                                                                                   |                                                |
| SINIFLAMA                                                                                                                                                                                                                                 | FENOTİP A<br>( <u>klasik</u> PKOS) | FENOTİP B<br>( <u>hiperandrojenik anovulatuvar</u> )          | FENOTİP C<br>( <u>ovulatuvar</u> PKOS)                                            | FENOTİP D<br>( <u>nonhiperandrojenik</u> PKOS) |
| PCOS ÖZELLİKLERİ                                                                                                                                                                                                                          | HA+OD+PCOM                         | HA+OD                                                         | HA+PCOM                                                                           | OD+PCOM                                        |
| HİPERANDROJEN ( <u>HA</u> )                                                                                                                                                                                                               | +                                  | +                                                             | +                                                                                 | -                                              |
| OVULATUAR DİSFONKSİYON(OD)                                                                                                                                                                                                                | +                                  | +                                                             | -                                                                                 | +                                              |
| PCO MORFOLOJİ (PKOM)                                                                                                                                                                                                                      | +                                  | -                                                             | +                                                                                 | +                                              |
| NIH kriterleri 1990                                                                                                                                                                                                                       |                                    |                                                               |                                                                                   |                                                |
| AES Kriterleri 2006                                                                                                                                                                                                                       |                                    |                                                               |                                                                                   |                                                |
| Rotterdam kriterleri 2003                                                                                                                                                                                                                 |                                    |                                                               |                                                                                   |                                                |

**HA:**Hiperandrojenizm, **OD:**Ovulatuvar Disfonksiyon, **PKOM:** Polikistik ovarian morfoloji, **NIH:** National Institute of Health, **AE-PCOS :** Androgen Excess and PCOS Society

**Tablo 4.** PCOS Fenotipleri ve Tanı Klasifikasyonları

NIH kriterleri yalnızca klasik PCOS tipleri olan fenotip A ve B yi içerirken, AE-PCOS Society kriterleri A, B ve C fenotiplerini, Rotterdam kriterleri ise dört fenotipin tamamını içerir.

**1. Fenotip A, klasik PCOS** olarak da bilinir. Biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm ile birlikte oligo-anovülasyon ve polikistik over morfolojisini içerir.

**2. Fenotip B de yine klasik PCOS** olarak tanımlanır. Fenotip A dan farklı olarak polikistik over morfolojisi izlenmez. Onun dışında kalan bulgular: hiperandrojenizm ve oligo-anovulasyon mevcuttur.

Klinikten elde edilen verilerde, "klasik" PCOS'lu kadınların (fenotip A ve B), daha belirgin menstrüel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu görüldü (30). Bu gruplarda klasik olmayan veya hiperandrojenik olmayan PCOS fenotiplerine (fenotip C ve D) kıyasla artmış insülin seviyeleri (31) yüksek insülin direnci, metabolik sendrom riski (32), artmış VKİ ve obezite prevalansı (33), daha ciddi aterojenik dislipidemi formları görüldü. Ayrıca, A ve B PCOS fenotipindeki kadınlarda, hiperandrojenik olmayan fenotipli (Fenotip C ve D) PCOS'lu kadınlara ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hepatik steatoz riskinin arttığı görülmüştür (34). Ayrıca klasik PCOS'lu hastalarda AMH yüksekliği saptandı (35). Yunanistan'da yapılan 1297 PCOS'lu kadından elde edilen veriler, fenotip D'ye kıyasla bu fenotipdeki kadınlarda menstrual siklus daha düzensiz olduğunu ancak ilerleyen dönemde yaşın artması ile normalleştiğini gösterdi (36).

**3.Fenotip C, ovulatuar PCOS** olarak da bilinir. Ovulasyon bu fenotipte normaldir. Hastalarda hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi mevcuttur. Ovulatuar PCOS" olan hastaların genellikle " klasik " (Fenotip A) olan ve hiperrandrojenik olmayan (Fenotip B) PCOS fenotipleri ile karşılaştırıldığında, serum androjen seviyesinin, insülin seviyesinin, aterojenik lipid seviyesinin, hirsutizm skorlarının ve metabolik sendrom prevalansının orta düzeyde olduğu görülmüştür (37).

**4. Fenotip D, non-hiperandrojenik PCOS** olarak da bilinir. Oligoanovülasyon ve polikistik over morfolojisini içerir. Çalışmaların çoğunda, non-hiperandrojenik PCOS'lu hastalar, sağlıklı kontrol grupları ile kıyaslandığında en az endokrin ve metabolik patolojiye sahip olma ve en düşük metabolik sendrom prevalansının olduğu görüldü. Non-hiperandrojenik olan grupta; klasik PCOS'lu bireylere kıyasla daha düşük düzeyde luteinizan hormon (LH) – folikül stimulan hormon (FSH), total/serbest Testosteron seviyeleri ve daha yüksek SHBG seviyeleri bulunduğu görüldü (38). TABLO (5)

| FENOTİP A VE B                                                                                                                                                                                                                                               | FENOTİP C                                                                                                                                                                     | FENOTİP D                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -Belirgin menstrüel fonksiyon bozukluğu<br>-Artmış İnsülin Seviyeleri<br>-Yüksek İnsülin Direnci<br>-Artmış Metabolik Sendrom Riski<br>-Artmış Beden kitle Indexi ve Obezite Riski<br>-Artmış Aterojenik Dislipidemi Formları<br>-Artmış Hepatosteatoz Riski | -Orta Düzeyde Serum Androjen Seviyeleri<br>-Orta Düzeyde İnsülin Seviyeleri<br>-Orta Düzeyde Aterojenik Lipid<br>-Hirsutizm Skorları<br>-Orta Düzeyde Metabolik Sendrom Riski | - Düşük Luteinizan Hormon (LH) Seviyeleri<br>- Düşük Folikül Stimulan Hormon (FSH) Seviyeleri<br>-Düşük Total/Serbest Testosteron Seviyeleri<br>-Yüksek Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin (SHBG) Seviyeleri<br>-Düşük Metabolik Sendrom Riski |

|                        |  |                       |
|------------------------|--|-----------------------|
| - Artmış AMH Değerleri |  | -Düşük LDL Seviyeleri |
|------------------------|--|-----------------------|

**Tablo 5.** PCOS Fenotiplerinin Biyokimyasal Parametrelerinin Ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

### 2.1.5. Ayırıcı tanı

PCOS için tanısıl bir test olmaması, anovulasyonu ve hiperandrojenizmi de içeren geniş klinik spektrumla birlikte olması nedeni ile benzer klinik görünümlü hastalıkların akılda bulundurulmasını gerektirir. Bu ayırıcı tanıları PCOS'a büyük oranda benzerlikler gösterebilir, ancak farklı tarama yöntemleri, farklı yaklaşım ve farklı yönetim gerektirir. Bu nedenle altta yatan başka bir klinik bozukluğu kaçırmamak adına, olası durumlar, PCOS teşhisi konmadan önce ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanıda öncelikli olarak kronik anovulasyon (Tablo 6) ve hiperandrojenizme sebep olan nedenleri dışlamak gerekir. Hiperandrojenizme yol açan diğer sebepler; konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, ciddi insülin rezistansı sendromları, Cushing sendromu ve idiyopatik hirsütizm hiperandrojenizmdir. Bunlar, hiperandrojenizmin yaklaşık olarak %10-30'unu oluşturur (39).

Amenore ile gelen her hastada gebelik dışlanmalıdır. Mutlaka tiroid fonksiyon testlerine de bakılmalıdır (40).

Tiroid ve gonadal metabolizma yakından ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonu, seks hormonu metabolizmasını ve gonadal aksı bozarak menstrüel disfonksiyona neden olur ve PCOS'un klinik özelliklerini taklit edebilir. Tiroid disfonksiyonu olan kadınlar ek olarak, sıklıkla hipomenore ve/veya oligomenore ile biyokimyasal olarak artmış testosteron ve androstenedion seviyelerine sahip olabilir. Hipertiroidi hastalarında luteinize edici hormon (LH) seviyeleri, normal dalgalanma paterni ve LH piki olmaksızın yükselerek izleyebilir. Hipotiroidi hastalarında da muhtemelen TRH uyarısı sonucu artmış prolaktin seviyesine bağlı olarak gonadotropin salınım hormona (GnRH) LH yanıtında bozukluk vardır. Tiroid hastalığındaki bu bozulmuş gonadotropin yanıtının, hastalar tedavi edilerek ötiroid duruma geldikten sonra düzeldiği görülmüştür (41). Ayrıca hipotiroidizm, multikistik over değişikliklerine yol açar ve serumdaki seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerinde düşüklüğe neden olur. Hirsütizm ile karıştırılabilecek saç kalınlaşmasına neden olarak, kliniğin hiperandrojenizm ile karışmasına neden olabilir (42). Bu sebeplerle, PCOS değerlendirmesinde tiroid bozukluklarının öncelikli olarak taraması uygundur.

Bir diğer sekonder amenore nedeni olan, prolaktin yüksekliği ve hiperprolaktinemi, amenore ile başvuran kadınlarda en yaygın sekonder amenore nedenlerinden biridir. Bu nedenle prolaktin seviyeleri de ilk başvuru anında mutlaka değerlendirilmelidir (43). Artan prolaktin, GnRH pulsatilitesinin baskılanması yoluyla LH salınımının frekans ve amplitüdünü

bozarak hipogonadizme sebep olur (44). Ayrıca daha az sıklıkta olmakla birlikte hiperprolaktinemi, hiperandrojenizme de sebep olabilir. Hiperandrojenizm, prolaktin fazlasının adrenal androjen üretimi ve androjen metabolizması üzerindeki etkilerinden kaynaklanır (45). Oligo/amenoreli kadınların %10-25'inde hiperprolaktinemi bulunmaktadır. Amenore ve galaktore bulunan kadınların ise %75'inde hiperprolaktinemi vardır. Toplum prevalansının yüksek olmasından ve mevcut özelliklerden dolayı, hiperprolaktineminin menstrüel bozukluk durumlarında dışlanması gerekmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), azalmış kortizol üretimine bağlı artmış hipofizer ACTH sekresyonu nedeniyle adrenal hiperplazi olmasından kaynaklanır. Adrenal steroidojenik enzim defektlerinin sebep olduğu konjenital adrenal hiperplazi, büyük miktarlarda adrenal androjen üretimi ile seyrederek konjenital adrenal hiperplazi de en sık görülen enzim defekti 21-hidroksilaz enzim defektidir. Konjenital adrenal hiperplazi otozomal resesif kalıttır ve akraba evliliklerin sık görüldüğü toplumlarda prevalansı yüksektir. Klasik konjenital adrenal hiperplaziye sahip hastalar, doğumda kuşkulu genital yapı ile prezante olur ve bundan dolayı PCOS ile ayırıcı tanıda karışması nadirdir. Fakat konjenital adrenal hiperplazinin non-klasik ya da geç başlangıçlı formları PCOS ile karışabilir. Hiperandrojenizm bulgusu olan her kadına klasik olmayan konjenital adrenal hiperplaziye dışlamak için spesifik testler yapmak bir seçenektir fakat klinik yaklaşımda genellikle erken başlangıçlı hirsutizmi olanlara, ailesinde konjenital adrenal hiperplazi olanlara ve yüksek riskli etnik gruplara konjenital adrenal hiperplazi açısından spesifik testler yapılır. Konjenital adrenal hiperplazinin prevalansı düşük olduğu için rutin tarama yapmanın verimliliği düşüktür (45). Hiperandrojenizmi olan kronik anovulatuvar bir kadında 17- hidroksiprogesteron seviyesinin 200 ng/dl'nin altında olması tanıyı dışlarken, 17- hidroksiprogesteron seviyesinin 800 ng/dl'nin üstünde olması 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısına yaklaşırtır. Bu iki değer arasındaki değerlerde ise ACTH (adrenokortikotropik hormon) stimülasyon testi yapılmalıdır. ACTH stimülasyon testi, sentetik ACTH uygulanmadan ve uygulandıktan 60 dakika sonra alınan kanda 17- hidroksiprogesteron bakılarak yapılır ve non-klasik konjenital adrenal hiperplazi hastalarının çoğunda 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonu 1,500 ng/dl'nin üstüne çıkar (46).

| ETYOLOJİ                                                                                     | AYIRICI TANI                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gebelik                                                                                      | $\beta$ -HCG değeri yükselir                                                                      |
| Tiroid disfonksiyonu                                                                         | TSH değeri yüksekliği primer hipotiroidizmde<br>TSH değerinin baskılanması primer hipertirodizmde |
| Hiperprolaktinemi                                                                            | Prolaktin düzeyinin yüksekliği vardır Tanıda<br>Hipofiz bezi görüntülemesi gereklidir             |
| Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ya da Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi | Total testosteron, DHEA-S, 17-OH Progesteron değerlerinde yükseklik bulunur                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ovaryan yetmezlik                                                                                                                                                                                                                                                                        | Bazal FSH değerinde yükseklik Estradiol değerleri düşük seyrederek İnhibin B ve AMH değerleri düşüktür      |
| Stres                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Prolaktin değeri yüksek olabilir FSH/LH oranı normal veya düşüktür Estradiol değeri düşük seyrederek        |
| Yeme bozuklukları                                                                                                                                                                                                                                                                        | FSH/LH oranı normal ya da düşüktür Estradiol değeri düşük seyrederek Serbest T3 değeri düşüktür (anoreksia) |
| Kısaltmalar: <b>β-HCG</b> , insan koryonik gonadotropini; <b>TSH</b> , tiroid stimulan hormon; <b>DHEA-S</b> , <b>DIHidroepiandrosteron sülfat</b> ; <b>FSH</b> , Folikül Stimulan Hormon; <b>AMH</b> , Anti-müllerian Hormon; <b>LH</b> , lüteinizan hormon; <b>T3</b> , Triiodotironin |                                                                                                             |

**Tablo 6.** Anovulasyona Sık Sebep Olan Durumlar

| MEDİKAL HASTALIK                                                                    | PKOS İLE ORTAK ÖZELLİKLER                                | DIŞLAMA YÖNTEMLERİ VE ÖZEL BULGULAR                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hiperprolaktinemi</b>                                                            | Oligoanovulasyon                                         | Artmış prolaktin düzeyleri                                                                                                                        |
| <b>Hipotiroidizm</b>                                                                | Oligoanovulasyon<br>Saç ve kıllarda kabalaşma ve dökülme | Artmış TSH düzeyi (primer hipertiroidizm)<br>Anti-tiroid antikor pozitifliği (Hashimoto tiroiditi)                                                |
| <b>Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi</b>                                | Oligoanovulasyon<br>Hiperandrojenizm<br>Hiperandrojenemi | 17-OH Progesteron düzeyleri yüksek olarak bulunur.                                                                                                |
| <b>Androjen Sekrete Eden Tümörler</b>                                               | Oligoanovulasyon<br>Hiperandrojenizm<br>Hiperandrojenemi | Hiperandrojenizm belirtileri ve virilizasyon bulguları çok hızlı ilerler,<br>Total Testosteron ve DHEA-S düzeyleri artmış olarak izlenir.         |
| <b>Cushing Sendromu</b>                                                             | Oligoanovulasyon<br>Hiperandrojenizm<br>Hiperandrojenemi | Tipik klinik bulgular: hipertansiyon, aydede yüz görünümü, buffalo sırtı görünümü, ciltte pleatüre<br>24 saat serbest idrar kortizolünde yükselme |
| <b>İyatrojenik -Androjenik ilaçlar -Antipsikotik ilaçlar -Antiepileptik ilaçlar</b> | Oligoanovulasyon<br>Hiperandrojenizm                     | Androjenik ilaç kullanımı: Total testosteron artıp FSH/LH seviyesi baskılanmaktadır.<br>Antidepresan ve Antiepileptik ilaçlar: Hiperprolaktinemi  |
| <b>Ciddi insülin direnci sendromları</b>                                            | Oligoanovulasyon<br>Hiperandrojenizm<br>Hiperandrojenemi | Artmış açlık insülin seviyesi<br>OGTT’de yükselmiş insülin seviyeleri<br>Akantozis nigrikans                                                      |

TSH, tiroid stimulan hormon; FSH, folikül stimulan hormon; LH, lüteinizan hormon; OGTT, oral glukoz tolerans testi; HAIR-AN, hiperandrojenik insülin rezistant akantozis nigrikans

**Tablo 7.** PCOS Tanısıyla Karışabilen ve Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar

Androjen sekrete eden adrenal tümörler ve over tümörleri ile sık karşılaşılır. Kısa bir sürede gelişen ve hızlı ilerleme gösteren hiperandrojenizm bulguları varlığında bu durumdan şüphelenilir. PCOS ile karşılaştırıldığında, androjen salgılayan neoplazmalarda klinik daha şiddetlidir. Bu klinik bulgular; şiddetli

hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, klitoromegali ve virilizasyon, ses kalınlaşması, meme atrofisi gibi durumları içerir. Ayırıcı tanısall yaklaşımda hastanın anamnezi ve klinik muayenesi esastır. Bunun yanında serum total testosteron değeri >200 ng/dl' yi geçmesi tanıyı güçlendirebilecek bir özelliktir. Ayrıca şiddetli kardiyometabolik düzensizlikler ve medikal tedaviye dirençli hirsutizm ve hiperglisemi de sıklıkla bu tümörlerle ilişkilidir (47).

Cushing sendromu, aşırı adrenal kortizol sekresyonu ile birlikte ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olarak incelenmektedir. Kadınlarda PCOS gibi, menstrüel düzensizlikler ve santral obezite ile birlikte seyretmektedir. Cushing sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm %1 gibi bir oranda görülmektedir (48). Şiddetli yorgunluk, kaslarda güçsüzlük, ciltte mavi- mor renkli striae, hiperpigmentasyon, hipertansiyon, diyabet, bilişsel fonksiyonlarda azalma gibi semptomlarla gelen amenoreik hastalarda Cushing sendromu düşünülmelidir. Cushing tanısında kullandığımız en kolay erişilebilir test, deksametazon supresyon testidir (49). 1,0 mg deksametazonun saat 23:00 ve gece yarısında yapılması sonrası, saat 08:00'de serum kortizolü ölçülerek uygulanır. Serum kortizol değerinin 1,8 mg/dl'den düşük olması ile Cushing sendromu dışlanır (50).

Ciddi insülin rezistansı, çeşitli yaygın olmayan sendromların spesifik karakteristik bulgusudur. 3 tipi mevcuttur:

Tip A: insülin rezistansı sendromu insülin reseptör defektinden kaynaklanır

Tip B: insülin rezistansı sendromu ise insülin reseptörlerini etkileyen otoimmün bir bozukluktur

Tip C: HAIR – AN ( Hiperandrojenizm, insülin reseptör eksikliği, akantozis nigrikans ) olarak da anılan PCOS'un şiddetli bir formu ya da fenotipi olarak kabul edilse de metabolik anormallikler nedeniyle bu iki sendrom birbirinden ayrılmaktadır. Fibroepitelyal polip (skin tag) ve akantozis nigrikans (genellikle boyunda, kasıkta, aksillada, meme altı bölgesinde gözlenen kahverengi, kadifemsi, verrüköz cilt değişikliği) ciddi insülin rezistansı sendromunun diğer iki karakteristik bulgusudur (51). Şiddetli insülin rezistansı sendromlarındaki patofizyolojik süreç tam olarak açıklanamamıştır. Ayırıcı tanıda, yüksek insülin seviyeleri önemlidir. Tipik olarak açlık insülinin 80 mU/mL ve üzeri olması, oral glukoz tolerans testinden iki saat sonra 300 mU/mL'den fazla olması tanı koydurucudur (52).

### 2.1.6. Etyopatogenez

PCOS, en sık rastlanan endokrin bozukluklardan biri olmakla birlikte hala patofizyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Hem genetik hem de genetik olmayan faktörler etyolojide ve klinik prezentasyonda önem arz etmektedir ve üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-10'unu etkilemektedir (53). PCOS'un patofizyolojisi endokrin, metabolik, çevresel, genetik faktörleri içeren multifaktöriyel bir durumdur (54).

PCOS patogenezinde öne sürülen birçok teoriden başlıcaları şunlardır (55):

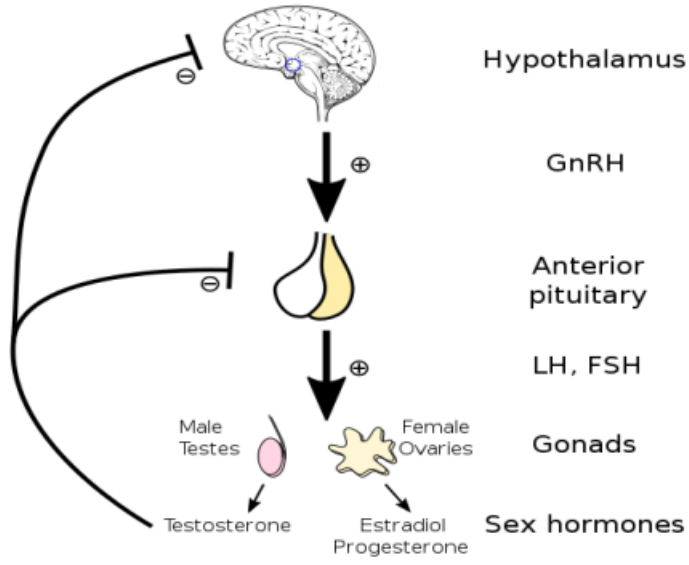
1. LH salınım sıklığında ve miktarında artışa yol açan primer nöroendokrin bozukluk (Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon)
2. Prenatal veya postnatal dönemde androjen maruziyeti
3. Enzim aktivitesi bozukluğu sonucunda Ovaryan androjen üretiminde artış
4. İnsülin sekresyonunda ve fonksiyonundaki patoloji sonucu gelişen insülin direnci
5. Kortizol metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle adrenal androjen üretiminde artış
6. Genetik geçiş
7. İnflamasyon
8. Bazı ilaçlar

#### 2.1.6.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

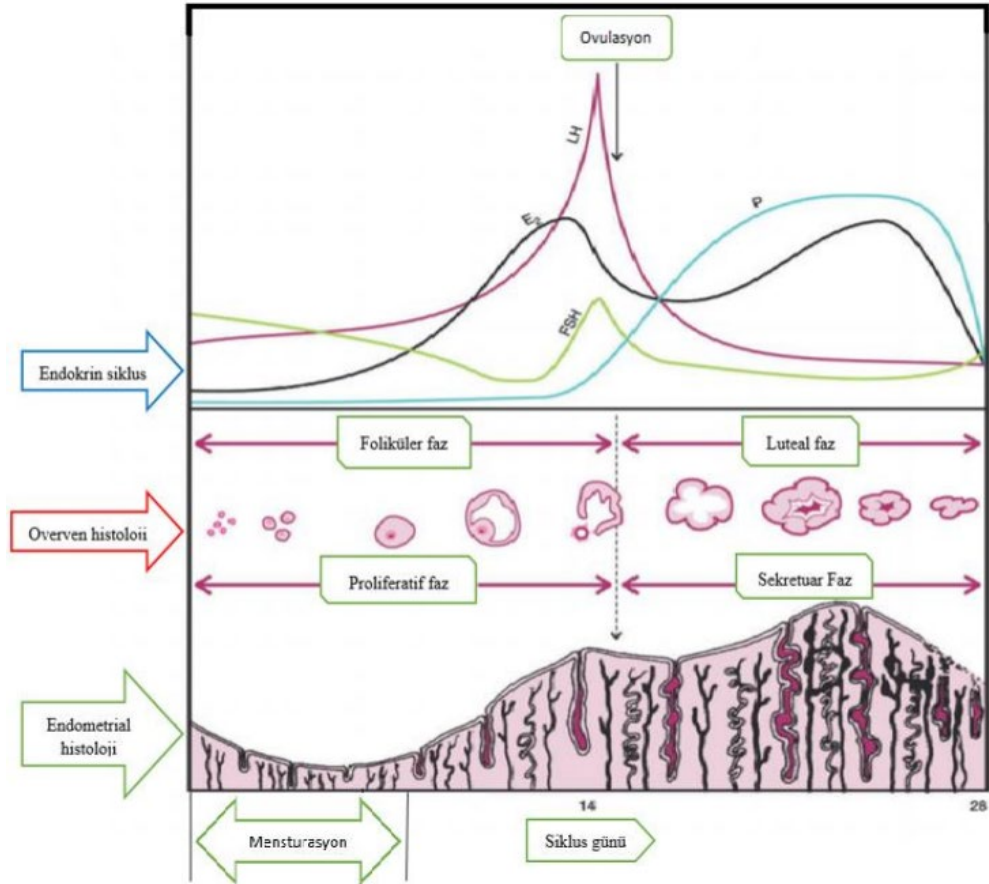
##### Menstrual Döngü Fizyolojisi

Yeni menstrual sıklusa geçildiğinde; korpus luteum etkisi azalır. Luteal fazın geç dönemi sonlanmaya başlar. Ovaryan hormonlar (estradiol, progesteron, inhibin a ) konsantrasyonları düşer .hipotalamik-hipofizer negatif feedback mekanizması devre dışı kalır .Pulsatil salınımlı hipotalamik gonadotropin salgılayan hormon artar. Hipofizden follikül stimüle edici hormon ( FSH ) salınımı uyarılır . Overde antral follikül seçimi uyarılır. Siklusun erken folliküler evresinde östrojen artışı ile birlikte antral folliküllerden salgılanan inhibin b artar. Artan inhibin-b negatif feedback mekanizma ile hipofizden FSH salınımını kontrol altına alır. Böylece hipofizin overyen folliküller üzerindeki geliştirici etkisi kontrol altına alınır. Siklusun folliküler fazının ortalarında granüloza hücrelerinde FSH ın stimüle ettiği aromataz aktivitesi devreye girer. Aktivin ve insülin benzeri büyüme faktörleri artar ( follikül büyümesi

için gerekli olan mikro-östrojenik ortam sürdürülür ).Serum inhibin b seviyesi en yüksek seviyeye ulaştığında; gelişen folliküllerin granüloza hücrelerinden köken alan estradiol ve inhibin a seviyeleri giderek artar. Luteinize edici hormonun (lh) pulsasyon sıklığı artar. Lh hipotalamusa negatif feedback etki yapar ve FSH konsantrasyonlarının düşmesine neden olur. Daha çok FSH reseptörü bulunduran follikül dominant follikül olarak adlandırılır. Yeterli FSH reseptörü olmayan küçük antral folliküller apoptoza mahkum olur. Geç folliküler faz'da inhibin a ve insülin benzeri faktör salınımı artar. Ovaryen teka hücreleri uyarılır ve lh stimule androjen yapımı teşvik edilir. FSH ve estradiol dominant folliküldeki granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin sayısının artmasını indükler. Böylece ovulasyon süreci yönetilir. Antral follikülden salgılanan serum estradiol seviyeleri eşik konsantrasyonu aştıktan sonra merkezi aksta pozitif feedback etkileri göstererek LH seviyesinin pik yapmasını sağlar. LH piki yoluyla foliküler olgunlaşma tamamlanır. Böylece; oosit atılımı ve korpus luteum oluşumu ile sonuçlanan reaksiyonlar dizisini başlatılmış olur. Mural granüloza hücreleri luteinize olmaya başlayıp progesteron üretmeye başlar. Buna ek olarak az miktarda estradiol üretimi de sağlanır. Progesteron, endometriumu proliferatif bir yapıdan sekretuar morfolojiye dönüştürür. Dolaşımdaki progesteron seviyesi mid-luteal fazda zirve yapar, LH pulsasyon frekansı kademeli olarak tekrar azalır ve gonadotropin seviyeleri geç luteal dönemde en düşük seviyelerine düşer. Geç luteal faza gelindiğinde korpus luteum gerileyerek gerileyerek estradiol ve progesteron seviyelerinde kademeli düşüşe sebep olur. Korpus luteumdan endometrium için sağlanan hormonal desteğin geri çekilmesi menstrual kanamanın başlangıcıyla sonuçlanır.(56)



Şekil 1. Hipotalomo-Hipofizer Aks



Şekil 2. Menstrual Döngü Modeli

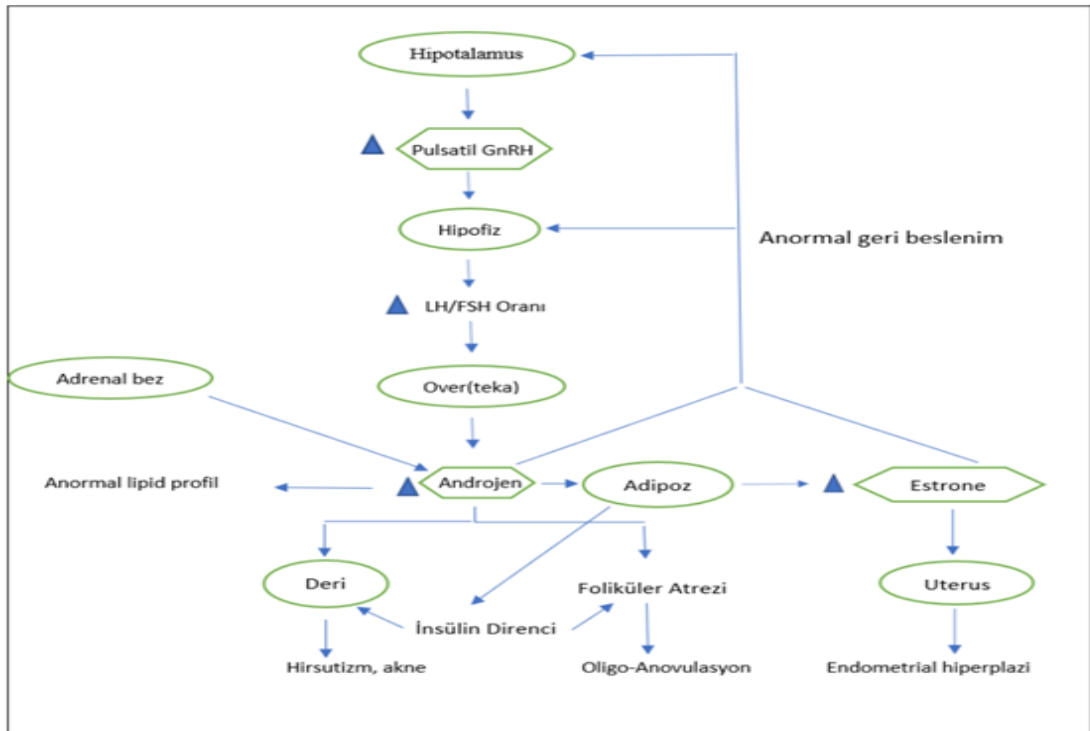
PCOS ilk tanımlandığı zamandan beri, patofizyolojisinde en çok araştırılıp üzerinde durulan konulardan birisi gonadotrophinler ve ön hipofiz hormonları olmuştur. Hipotalamus ve hipofiz bezi ile bunlar arasındaki aksta olan nöroendokrin anormallikler, üreme fonksiyonunu mutlak etkileyen normal folikül gelişimini sekteye uğratarak PCOS'lu kadınların çoğundaki oligo-anovulasyonun patogeneğinde önemli bir rol oynar (57). Stein ve Leventhal; idrar örneklerinde ön hipofiz hormonları ile tedavi edilen hastalarda, PCOS'lu hastalara benzer değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlemlerinden yola çıkarak, PCOS'un patofizyolojisindeki sorumlu temel nedenin hipofizer hormon salgılanmasındaki anormallik olduğunu düşünmüşlerdir.

Günümüzde ise bozulmuş steroid hormon feed-back mekanizmasına bağlı olarak hipofizden salınan LH'nın arttığı gösterilmiştir. PCOS'lu hastaların yaklaşık yarısında LH salınımında yükselme olmaktadır. FSH salgılarında hem düşme hem normal aralıkta olduğu görülmektedir. FSH salgısındaki azalmanın, östrojenin ve inhibin-B'nin negatif feedback etkisine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (58). Menstrüel siklusları düzensiz olan PCOS'lu kadınların %94'ünde LH seviyeleri yüksek izlerken, FSH seviyeleri normal veya biraz düşüktür. Bu da normal kadınlara kıyasla erken foliküler fazdaki LH/FSH oranında artışa neden olur (59). PCOS'lu hastalarda LH salgısı ovulatuvar kadınlardakinden farklı olarak siklik değildir. Yaklaşık olarak saatte bir olmaktadır ve sabit bir salgı frekansı vardır (60). PCOS'lu hastalarda GnRH salgısındaki artışın, LH düzeylerinde yükselmeye neden olabileceği düşünülmüştür.

GnRH stimülasyonu frekansındaki artışta gonadotrophin salgısı LH yönünde olurken, frekansları yavaşladığında ise salgı FSH lehine kayar. FSH'da da benzer bir artış olmadan ortaya çıkan LH seviyelerindeki artış, kandaki östradiol ve östron seviyelerinin, overde folikül gelişimini uyarmak için nispeten düşük ve sabit seviyelerde kalmasına neden olur. Ayrıca bu östradiol seviyeleri hipofiz bezinde, gonadotrophinlerin salınımına negatif feed-back etki oluşturan aralıkta bulunur. FSH, östrojenin negatif feed-back yanıtına, LH'a kıyasla daha duyarlıdır. Tüm bu 17 durumların neticesinde, artmış androstenedionun periferik aromatzasyonuna bağlı overyan hiperandrojenizm oluşur (61).

Artan intrafoliküler androjen seviyeleri sonucu foliküler atrezi meydana gelir. Dolaşımdaki artan androjen seviyeleri anormalliklere yol açar. Dolaşımdaki artan androjenlerin kaynağı adrenal bez de olabilir. Yükselmiş serum androjenleri (esas

olarak androstenedion) periferik dokularda östrojenlere (esas olarak estron) dönüştürülür. Dönüşüm gerçekleştikçe adipoz dokunun stromal hücrelerinde östrojen üretimi, özellikle obez PCOS hastalarında artacaktır. Bu dönüşüm, kronik olarak hipotalamus ve hipofiz bezinde geri beslenme mekanizmalarını olumsuz etkileyerek hormonlarda dengesiz üretim ve döngüye yol açar. Endometriumun karşılanmamış östrojen uyarımı sonucu endometriyal hiperplazi gelişebilir. Genetik anormalliklere ve/veya artan yağ dokusuna bağlı oluşan insülin direnci, overlerde foliküler atreziye katkıda bulunur. Foliküler gelişimin olmaması; anovulasyon ve ardından oligo veya amenore ile sonuçlanır. Bu süreçte negatif geri beslenme sonrası organ ve dokularda enzimatik fonksiyonda bozulmalar, hipotalamik-hipofiz yolağın stimülasyonuna yol açmasıyla anormal LH/FSH oranı ortaya çıkararak döngüyü daha da bozabilir. Sonuç olarak PCOS kısır döngü şeklinde devam eden bir hormonal modelin gelişmesi sonucu ortaya çıkar. (Şekil 3) (62)



**Şekil 3.** Polikistik Over Sendromunun Gelişim Sürecini Gösteren Şema

#### 2.1.6.2. Prenatal veya postnatal dönemde androjen maruziyeti

İnsülin direnci (IR) ve hiperandrojenizm, PCOS'un yol açtığı sorunların altında yatan iki anahtar hormonal bozuklukken; obezite, genetik faktörler, yaşam tarzı ve çevre de bu sürece katkıda bulunur (63). PCOS hastaları, over hücrelerinin (çoğunlukla teka hücreleri) kusuru nedeniyle yükselen androjen seviyelerine ve IR kalıtsal

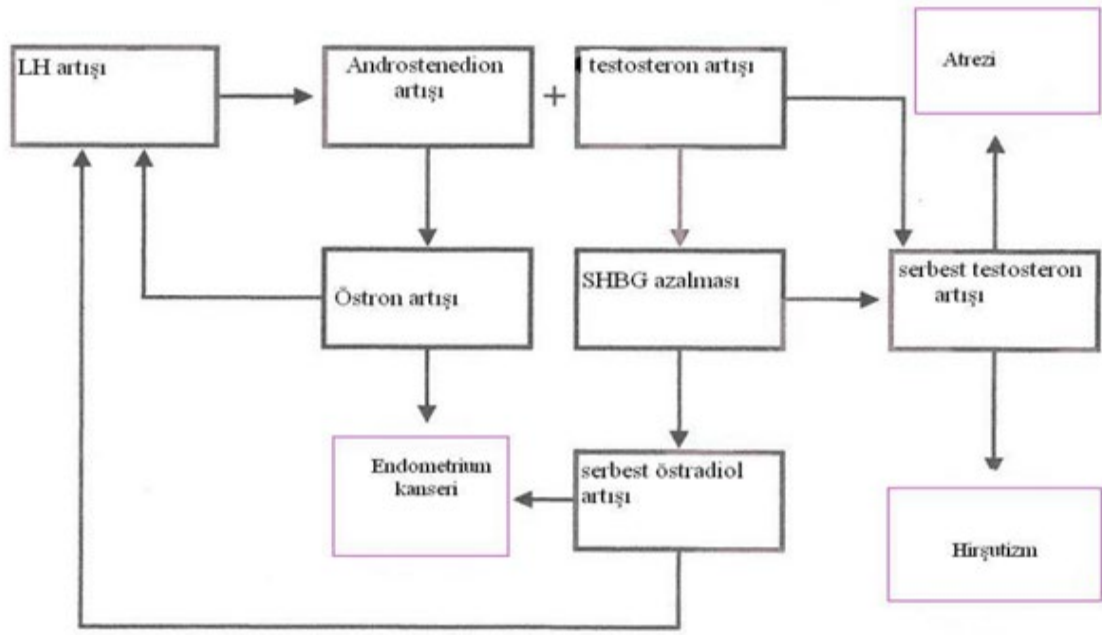
bileşenlerine sahiptir. Androjenlere utero maruz kalmak fetal reproduktif dokunun epigenetik yeniden programlanması tetikleyebilir. Fetüsün hipotalamik-hipofiz-over eksenli folikülogenezin değişmesine yol açar ve daha sonraki yaşamda PCOS'a neden olur (64). Bu duruma katkı sunan faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler genellikle değişken penetrasyonlu otozomal dominant bir özelliği taklit eder.

#### **2.1.6.3. Enzim aktivitesi bozukluğu sonucunda Ovaryan androjen üretiminde artış**

Overdeki defekt sonucunda androjen üretimi artar ve anovulasyon oluşur. Overde teka hücrelerinde anormal çoğalma, granüloza hücrelerinde ise steroidojenik veya mitojenik aktivitelerde anormallikler bulunmaktadır. Normal ovule olan kadınlardaki LH VE FSH düzeyleri anovulasyonu olan kadınlarla karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH düzeyleri fakat düşük veya normalin alt sınırında FSH düzeyleri izlenmektedir.

Yüksek LH'nın etkisiyle luteinize olan hiperplazik teka hücreleri follikülleri çevreler. Follikül atrezisi sonucu oluşan doku overin stroma bölümüne katılır. İki hücre teorisine göre, overin stromasına katılan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle stroma dokusu normal fonksiyon görmektedir ve teka hücrelerinin ürünleri olan androstenedion ve testosteron üretimine devam etmektedir. LH düzeyinin artması ile androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü meydana gelir ve yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraplandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü artırır, SHBG sentezini baskılar, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olur. Buna ilaveten SHBG'de meydana gelen azalma, serbest testosteronun miktarını iki katına çıkarmaktadır.

Androjenlerin artması nedeni ile over içinde normal follikül gelişimi engellenir ve prematür atrezi uyarılır. Lokal androjen bloğu kısır döngünün başka bir nedenidir, sürekli anovulasyonun devam etmesine neden olur. 5-alfa metabolitleri overdeki androjen seviyelerinin yükselmesiyle yükselir ve aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini inhibe eder. Normalde bir siklusun bitmesinin ardından yeni bir siklus başlar, Bu durum gerçekleşmemesi nedeni ile sürekli sabit bir hormonal durum ortaya çıkar, bu da sürekli yüksek androjen sentezine neden olur ve sürekli bir anovulasyon ortaya çıkar. Aşağıdaki şekilde PCOS'daki kısır döngü gösterilmiştir (Şekil 4). ( 65)



**Şekil 4.** Polikistik Over Sendromunda Hormonal Kısır Döngü Ve Sonuçları

#### 2.1.6.4. İnsülin sekresyonunda ve fonksiyonundaki patoloji sonucu gelişen insülin direnci

İnsülin beslenme sonrası kanda serum konsantrasyonu artan glikozun kas ve adipoz dokularda depo forma dönüştürülmesi aracılık eden aynı zamanda vücutta kan şekeri regülasyonu ve enerji gereksinimi mekanizmalarını yöneten bir hormondur. İnsülin direnci; dolaşımda kan şekeri regülasyonu ve bununla birlikte enerji depolanması basamaklarını regüle eden insülin hormonun; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, obezite vb. etmenler sebebiyle doku üzerinde yeterli etkinliği oluşturamaması sonucu yeteri kadar işlev gösterememesi durumudur. Dokuların bu direnci göstermede ve sonrasında oluşan fonksiyonel bozukluklarda çeşitli mekanizmalar suçlanmaktadır (66).

Günümüzde, insülin direncini oldukça geniş çeşitlilikte ve pek çok başka hastalıkla birlikte insülin rezistans sendromları olarak özellikle Tip 2 DM, obezite, stres, enfeksiyon, gebelik ve PCOS patofizyolojilerinde incelemekteyiz (67).

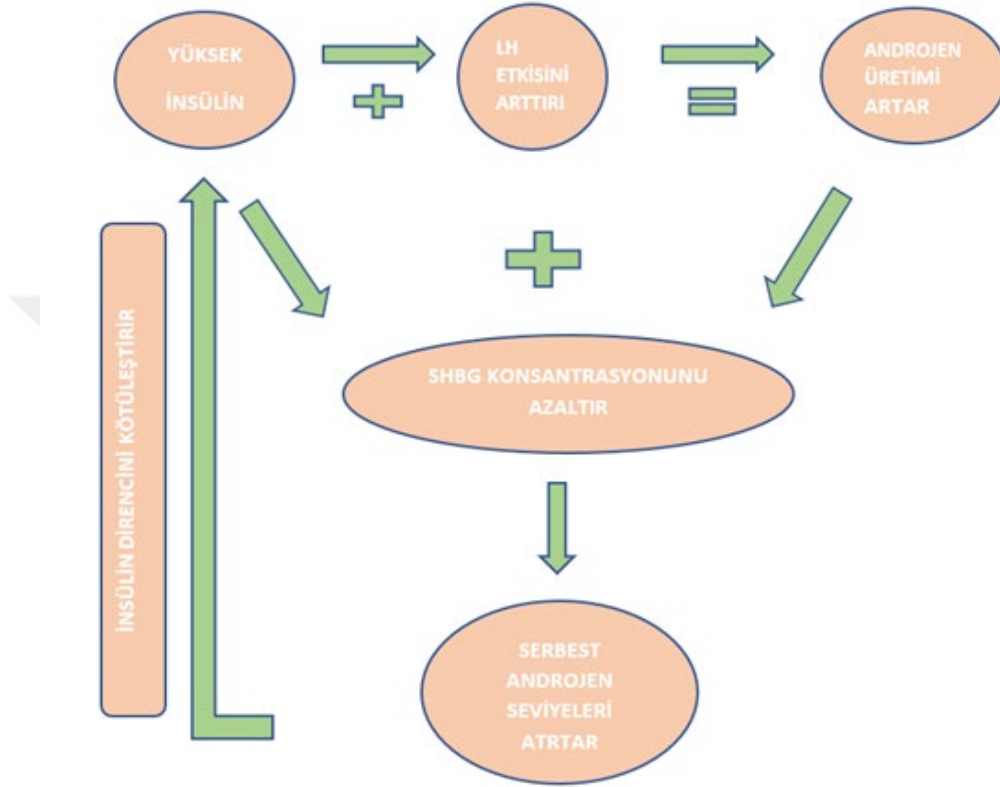
Tarihte ilk olarak 1921 yılında, Emile Charles Achard ve Joseph Thiers tarafından hiperandrojenizmin patofizyolojisi ile insülin direncinin ilişkisi tanımlanmıştır. Daha sonra 1980' de Burghen ve arkadaşları benzer vücut kitle

endeksindeki hastalarda sağlıklı olan kadınlara kıyasla PCOS ve obezite olan kadınlarda artmış insülin seviyeleri olduğunu gösterdiler. Dunaif ve arkadaşları ise insülin duyarlılığındaki düşüşün obeziteden bağımsız olarak PCOS patofizyolojisine katkıda bulunan bir faktör olduğunu yaptığı çalışmada öne sürdü (68). Bu görüş benzer çalışmalarla desteklenmiştir (69).

Dunaif ve arkadaşları küçük bir grup PCOS'u olan hem obez hem obez olmayan hastalarda ilk defa hiperinsülinemik öglisemik klemp (HEC) tekniğini kullanarak insülin direncini araştırmışlardır (70). VKİ'lerine göre PCOS'u olan 29 kadın ile PCOS'u olmayan sağlıklı 18 kadını karşılaştırıp, PCOS'u olan kadınlarda daha düşük insülin duyarlılığı olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç, PCOS'ta insülin duyarlılığının obeziteden bağımsız olabileceğini, dolayısıyla bunun sendroma özgü olabileceğini düşündürmüştür (71). Sonuçlar daha sonra aynı grup ve farklı gruplar tarafından farklı teknikler kullanılarak doğrulanmıştır (72). Son olarak altın standart olan HEC metodu kullanılarak yapılan çalışmada PCOS'u olan kilolu/obez kadınların %95' nin, PCOS'u olmayan aşırı kilolu/ obez kadınların 62%'sine kıyasla daha az insülin duyarlılığı ile korunan bir insülin dirençleri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, PCOS'u olan normal kilodaki kadınların insülin direnci artmış olarak gözlemlenmiştir (73). Dahası, pubertede ve adölesan dönemde PCOS'u olan kızlarda aynı yaşta ve dönemde benzer kilolarda olan PCOS'u olmayan kızlara göre daha insülin direnci daha fazla görülmüştür, bu da insülin direncinin PCOS'un erken dönemlerinde ortaya çıktığını göstermektedir (74). Birinci derece akrabalarında PCOS'u olan peripubertal kızlar ile, aynı yaştaki kontrol grubu olan kızlar arasında insülin direnci, beta-hücre disfonksiyonu, insülin aracılı lipoliz inhibisyonuna karşı daha dirençlidir (75). Genel kabul gören teori şudur ki, yağ dokudan bağımsız olarak PCOS'u olan kadınlarda insülin direnci ve hiperinsülinemi çok daha yüksek izlenmektedir.

Düzenli menstrüel fonksiyon gören kadınların aksine PCOS'lu kadınlarda insülin cevabı hem artmış hem uzamıştır. Yüksek insülin plazma düzeyleri iki şekilde hiperandrojenemiye neden olmaktadır: hepatik SHBG üretiminin inhibisyonu ve overlerden androjen üretiminin stimülasyonu. PCOS'lu kadınlarda normal kadınlara göre ovaryan teka hücrelerinde insüline karşı artmış bir duyarlılık söz konusudur. İnsülin aynı zamanda LH'nin etkisini güçlendirir, İnsülin ve LH birlikte etki göstererek androjen üretimini artırır (76). İnsülin ve androjenin ortak etkileri sonucunda SHBG

konsantrasyonları azalır bu da serbest androjen seviyelerinin yükselmesine neden olarak altta yatan insülin direncini kötüleştirir (77). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi hiperandrojenizmin nedeni olup, PCOS'taki hiperandrojenizmin bir sonucu değildir. (ŞEKİL 5)



**Şekil 5.** İnsülin Direnci Ve Kompansatuar Hiperinsülineminin PCOS 'Ta Hiperandrojenizm Gelişimine Etkileri

#### **2.1.6.5. Kortizol metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle adrenal androjen üretiminde artış**

Hiperandrojenizm PCOS'ta önemli bir özelliktir. Üretilen aşırı androjenin kaynağı çoğunlukla overler (%60), adrenaller ve az miktarda adipöz doku kaynaklıdır.

Birçok çalışma ise, PCOS' un hiperandrojenizmine hem overlerin hem de adrenal bezin birlikte katkıda bulunduğu dair kanıt sağlar ve destekler. Güncel olarak Zeng ve arkadaşları 2020 tarihli çalışmalarında hiperandrojenemi, insülin direnci ve obezitenin rolüne ilişkin androjen üreten bezlerden hangisinin PCOS gelişiminde esas rolü oynadığına kesin karar verilemeyeceğini belirtmiştir (78).

PCOS'lu kadınlarda sık görülen adrenal androjenlerin yüksekliği tek bir mekanizma ile anlaşılamamaktadır.

GnRH agonistleri ile LH supresyonu sonrası PCOS'lu kadınlarda teka hücrelerinde androjen üretiminin hala yüksek seviyelerde kaldığı görülmüştür. Bu durum, steroidojenik enzimlerde disregölasyon ve bunun genetik temelli olabileceğini düşündürmüştür. PCOS'lu kadınlarda adrenal androjenlerin üretimi de artmıştır. Hastaların %50'sinden fazlasında dolaşımda yükselmiş DHEA-S düzeyleri görülmüştür. Uzun etkili GnRH agonistleri ile ovaryan sentez baskılanmasına rağmen, PCOS'lu kadınlarda adrenal androjen seviyeleri yüksek kalmaktadır. Adrenal androjenlerin gerçek androjenik aktivitesi çok azdır ya da hiç yoktur ancak periferde testesterona dönüşerek patofizyolojide rol oynamaktadırlar (79).

Adrenal androjen fazlalığının değeriendirilmesinde sıklıkla dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü kullanılır. Çünkü bu hormon %97-99 adrenokortikal kaynaklıdır. Adrenal bez kaynaklı hiperandrojenizmin, PCOS hastalarının yaklaşık olarak %40-65' inde bulunduğu bildirilmiştir. Bununla beraber DHEA ve androstenedion gibi diğer adrenal androjenlerin üretimi de PCOS'lu kadınlarda artar (80).

PCOS'lu kadınların adrenal korteksini baskılamak için deksametazon baskılama testi yapıldığında, %92 olguda serum testesteron düzeyleri yüksek seyretmeye devam etmiştir (81). PCOS hastalarda semptomların başlangıcının puberte öncesi dönem olması ve deksametazonun baskılanması sonrasında ACTH uyarılmasıyla adrenallerden salınan androjenlerin sentezinin aşırı artması, aşırı salınması ve erken aktivasyonunu göstermektedir. P450c17 enzimi; 17-alfa hidroksilaz, hem de 17,20 liyaz aktivitesinden sorumlu bir enzimdir ve bu enzimdeki bozukluk nedeniyle bu enzimlerin aktiviteleri artar ve bu da androjen sentezinde artışa neden olur. Sitokrom P450c17 enzimidaki bu anormallik nedeni ile sürrenallerde ve overlerde steroid sentezinde disregölasyona neden olmuştur. DHEA-S'in neredeyse tamamı sürrenalden salınır bu enzimin serumdaki artışı PCOS'a sürrenallerin katkısının olduğunun göstergesidir. 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz enzimlerinin aktivitelerindeki artışa bağlı olarak androjen sentezlerinde de artışa neden olduğu görülmüştür (82).

#### 2.1.6.6. Genetik geçiş

PCOS ile ilgili yapılan oligogenik ve poligenik araştırmalarda PCOS'un otozomal dominant kalıtıldığı düşünöldü fakat multifaktöriyel bir hastalıktır (83).

Birçok alışma otozomal olarak taşınan dominant bir durumu ifade etmektedir (84). Anovulasyon, hiperandrojenemi ve ultrasonografide polikistik görönumüne sahip overlerin görölme sıklığında genetiksel olarak artış olduğunun saptanması ve PCOS etyopatogenezinde ailesel nedenlerin öneminin farkındalık yaratmasına neden olmuştur. X Kromozomuna bağlı dominant geçiş gösteren çeşitli fenotipler PCOS hastalarıyla birlikteliği izlenmiştir (85).

İkiz çalışmalarında ve PCOS'lu kadınların birinci derece kadın akrabalarında PCOS prevalansının arttığını gösteren çalışmalar nedeni ile PCOS un genetik temelini araştırması başlamıştır. İkizlerin üzerinde yapılan bir çalışmada, monozigot ikizlerde %71' lik, dizigot ikizlerde ise %38' lik korelasyon raporlanmıştır. Buna göre PCOS'un %70 genetik geçişli olabileceği öne sürölmüştür (86).

Yapılan bir çalışmada PCOS'lu kadınların kardeşlerinde ve eveybeynlerinde hiperinsölinemi, hipertrigliseriteminin yüksek göröldüğüsaptanmıştır (87). PCOS'lu kadınların kızkardeşlerinde %50 oranında yüksek testesteron seviyeleri saptanmış ve annelerin %35 etkilendiği bildirilmiştir (88). PCOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında ise dislipidemi gibi diğer metabolik hastalıklarda da artış gözlenmekte olup kardiyovasköler hastalıklar açısından da predispozan faktör olabileceği düşünölmüştür.

PCOS'tan sorumlu spesifik gen araştırmaları günümüzde halen devam etmekte olup konu bilinmezliğini ve güncelliğini korumaktadır. Genom çapında ilişkilendirme alışmaları (GWAS) adı altında yürötülen çalışmalarda birçok gen bölgisi üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. Özellikle iki gen bölgisi ön plana çıkmıştır. Bunlar DENND1A ve THADA adında genlerdir (89).

Anovulasyon ve PCOS arasındaki ilişkili genleri tanımlamak için de çeşitli çabalar gösterilmiş, insölin reseptör ve substratlarının, p450 yan zincir enzimlerinin 17 (CYP11 ve CYP17 gibi) ve SHBG ve FSH reseptörlerini kodlayan genler üzerine odaklanılmıştır.

Devam eden çalışmalarda PCOS ile ilişkili olabilecek birçok gen öne sürölmüştür, bu bilgilerde bize PCOS'un spesifik bir endokrin hastalık olmadığı bilgisini tekrar hatırlatmaktadır (90).

### 2.1.6.7. İnflamasyon

İnflamasyonun PCOS'ta önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir (91).

PCOS'lu hastalarda inflamasyon açısından 2 teori üzerinde daha çok yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda, PCOS'lu hastalarda birçok akut faz proteininin, inflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğu belirlenmiştir (92). PCOS proinflamatuvar bir durumdur, PCOS'ta oluşan metabolik bozukluklardaki ve ovaryan disfonksiyondaki nedenin kronik minimal düzeyli inflamasyonun olabileceği düşünülmektedir (93).

Yükselen inflamasyon markerları (C-Reaktif Protein, ferritin, lökosit TNF- $\alpha$ , Interlökin-6, Interlökin-18) ile PCOS gelişimi arasında doğrudan ilişki vardır. Son yıllarda sıkça tartışma konusu olan aşırı demir yükü belirteçlerinin PCOS ile patojenik bir korelasyonu bulunduğuna dair çalışmalar literatürde çokça yayınlanmıştır (94).

### 2.1.7. Pcos klinik özellikleri , semptom ve bulgular

PCOS semptom yelpazesi oldukça geniş olup her hastada her semptom görülmeyebilir. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye, yaştan yaşa değişir. Genç yaşlarda menstruel fonksiyon bozuklukları ön planda iken daha ileri yetişkin yaşlarda hirsutizm ve infertilite ile karşılaşmaktadır. Bazı PCOS vakalarında adipoz doku birikimi sonrasında ovaryen disfonksiyon oluşur ve semptomlar bu aşamadan sonra görünür. (Çeğil, 2009). Semptomların sıklığı (95):

- Hirsutizm (%65-90)
- Oligomenore (%55-90)
- İnfertilite (%50- 75)
- Pco görüntüsü (%55-75)
- Obezite (%45-60)
- Amenore (%30-50)
- Akne (%30)
- Anovulatuvar siklus (%30)
- Normal menstrüel siklus (%20)

| Major Kriterler                                                                                                                                                 | Minör Kriterler                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik anovülasyon:</li><li>-Oligomenore</li><li>-Amenore</li><li>• Androjen fazlalığının klinik belirtileri:</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• İnsulin direnci/obezite</li><li>• Ergenlik başlangıcı</li><li>• Yükselmiş LH/FSH oranı (&gt; 2.5-3)</li><li>• Polikistik overlerin ultrasonografik kanıtı</li></ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hirsutizm</li> <li>-Akne</li> <li>-Erkek tipi kellik</li> <li>• Menstrual düzensizlik</li> <li>• İnertilite/Birinci trimester düşükleri</li> <li>• Virilizasyon</li> <li>• Androjen fazlalığının alternatif sebeplerinin dışlanma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akantozis nigrikans</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|

**Tablo 8.** Polikistik over sendromunun klinik özellikleri

#### 2.1.7.1. Menstrüel Düzensizlik ve Ovulatuvar Disfonksiyon (OLİGO-ANOVULASYON )

Normal menstrüel sikluslar normal ovulatuvar fonksiyonla sonuçlanırlar. Normal ve düzenli menstrüel siklus aralığı 21 gün ile 35 gün arasında değişmektedir. menstrüel siklus aralığının bundan daha az ya da fazla olması ovulatuvar disfonksiyon olarak isimlendirilir (96). Menarş hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın intakt ve sağlıklı çalıştığıının ilk işaretidir. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın tam olarak olgunlaşması yaklaşık 5 yıl sürebilir. Bu süre içerisinde adölesanlarda menstrüel siklus düzensizlikleri görülebilir ve bu normaldir (97). Menarştan bir yıl sonra ovulatuvar disfonksiyon tanısına izin verilmekle birlikte, primer amenore tanısı için 15 yaş sınırını ya da telarş sonrası 3 yıl geçtikten sonra ovulatuvar disfonksiyon olarak kabul edilmiştir (98). 2018 PCOS-ESHRE kılavuzuna göre menstrüel disfonksiyon tanımlaması Tablo 9 da gösterilmiştir.

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menarş sonrası ilk 1 yıl normal kabul edilmeli                                                            |
| Menarş sonrası ilk 1-3 yıl arasında: < 21 gün veya > 45 gün sürmesi                                       |
| Menarş sonrası 3. yıldan perimenopozal döneme kadar: < 21 gün veya > 35 gün sürmesi veya yılda < 8 siklus |
| Menarş sonrası 1. yıldan itibaren her hangi bir siklusun 90 günden uzun sürmesi                           |
| 15 yaşı itibariyle veya telarş sonrası 3 yıl itibariyle primer amenore izlenmesi                          |

**Tablo 9.** Menstrüel Disfonksiyon

PCOS'lu kadınların yaklaşık %60-85'i belirgin menstrüel disfonksiyon gösterir. PCOS'lu hastaların en sık hastaneye başvuru nedeni siklus düzensizliğidir. Bunlar içerisinde en sık görülen oligomenore ve amenoredir. Oligomenore 35 günden uzun aralıklarda sıklık periyotlarda ya da yılda 8 sikluseden daha az menstrual siklus görmek olarak ifade edilir. Menstrual düzensizliklerin androjen fazlalığının etkisiyle geliştiği düşünülmektedir (99). Menstrüel düzensizlik ne kadar fazlaysa, PCOS

fenotipi o kadar ağır görülmektedir (100). Polimenore yani 21 günden sık görülen sikluslar ise daha nadir olmakla birlikte hastaların %2'sinden daha az sıklıkta görülmektedir. Bununla birlikte PCOS'lu kadınların yaklaşık %30'u normal menstrüel siklus döngüsüne sahiptir. Oligomenoreli kadınların %85-90'ı PCOS'luyken, amenoreli kadınların %30-40'ı PCOS'a sahiptir (101). PCOS'ta menstrüel disfonksiyon klasik olarak menarş öncesi başlasa da oligo/amenore öncesi düzenli sikluslar görülebilir (102).

Bazı hastalarda ilk başta siklik düzen normal olabilir fakat daha sonrasında kilo alımı ile beraber olarak siklik düzensizlik oluşmaktadır. Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da PCOS'lu obez kadınların, göreceli olarak az miktarda kilo kaybindan sonra sikluslarının daha düzenli hale geldiği görülmüştür. PCOS'lu hastalarda kilo kaybı (vücut ağırlığının %5-10'u) bile ovulasyonun normal siklik döngülerine dönmesine yardımcı olabilir ve bu durum gebelik başarı oranlarını artırabilir (103).

#### **2.1.7.2. Biyokimyasal hiperandrojenemi ve Klinik Hiperandrojenizm (hirsutizm -akne-androjenik alopesi)**

##### **2.1.7.2.1. Biyokimyasal hiperandrojenemi**

PCOS'un önemli tanısal özelliklerinden biri de kadınların %60-100'ünü etkileyen hiperandrojenizmdir. Bu özelliğin değerlendirilmesi, değerlendirme yöntemine, etnik kökene ve aşırı kilo ve yaşam evresi gibi değişken faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden değerlendirilmesi zor olmaktadır. Hangi androjenlerin değerlendirileceği, hangi tahlillerin kullanılacağı, normal aralıklar ve yüksek kaliteli tahliller için erişim ve maliyet sorunları konusunda fikir birliğinin olmaması, biyokimyasal hiperandrojenizmin değerlendirmesini karmaşıktırmaktadır (104).

ACTH adrenal bezde androjen üretimini, LH ise ovaryen androjen üretimini kontrol eder. Hedef hücrelerdeki androjenler testostosterone veya dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek reseptörlerine bağlanırlar ve androjenik yanıt elde edilir. Bu nedenle asıl androjenik etkiyi oluşturan testosteron ve androstenodion seviyeleridir (105).

Testosteron, overler tarafından sentezlenen en önemli androjendir. Dolaşımda bulunan toplam ve/veya serbest testosteron seviyelerinin, test laboratuvarında belirlenmiş normal değer aralığının üzerinde olması, hiperandrojenemi tanısı koymadaki en temel etkidir. PCOS' lu kadınlarda yüksek değerlerde seyredebilecek diğer androjenler arasında, DHEA, DHEA-S ve androstenedion yer almaktadır (106).

Hiperandrojenizme neden olan diğer hastalıkların ekartasyonu amacıyla testosteron (T), 17 hidroksi-progesteron (17-OHP), DHEAS, androstenedion (AS), ve düzeylerini değerlendirmek gerekmektedir. DHEA, AS, T overlerden salgılanır, DHEAS neredeyse tamamı sürrenalenden salgılanır. PCOS'lu hastaların %50'sinde DHEAS yüksek olduğu dolayısıyla hiperandrojenemide adrenal bezin de etkili olduğu bilinmektedir (107).

Androjenler, seks hormon binding globülin (SHBG), kortizol binding globülin, albümin gibi spesifik plazma proteinlerine bağlanır. Östrojenler SHBG düzeylerini artırır, insülin, androjenler SHBG düzeyini azaltır (108).

**Total /serbest testosteron:** Normal şartlar altında total testosteron seviyesi 20-80 ng/dl, serbest testosteron seviyesi 0.6-3.0 pg/ml arasındadır.

Testosteronun Yaklaşık %65'i SHBG'e, %33'ü albümine ve %1-2'si serbest olarak kanda taşınır. Testosteron hedef dokulardaki biyolojik etkisini serbest formu ile gösterir (109).

Dolaşımda, SHBG hem testosteronu hem de östrojenleri taşır iken, testosteroon östrojenlerden daha yüksek afinite ile bağlanır (110).

Testosteron seviyeleri, PCOS' lu kadınların çoğunluğunda yüksek seyreder. PCOS'lu hastalarda total testesteron düzeyi ölçümü tercih edilir. Serumdaki serbest testesteron düzeyi ile PCOS kliniği daha koreledir fakat, serumdaki serbest testosteronun ölçümü için direk radyoimmün yöntem kullanılır. Bu yöntemde hata payı yüksektir ve laboratuvarlar arası ölçüm farklılıkları oluşabilir bu nedenle total testosteron düzeyinin ölçümü daha sık tercih edilmektedir. SHBG düzeyindeki azalma da PCOS'lu hastada serbest testesteron düzeyinde hata payını artırır.

Hiperandrojenemi taramasında ilk bakılması gereken hormon total testesterondur. Testesteron androjen duyarlı dokularda 5-alfa diHidrotestesterona (DHT) dönüşür ve testesterondan daha uzun yarılanma ömrü olması nedeniyle serum total testesteron konsantrasyonları dokudaki androjen biyoaktivitesini tamamen yansıtamaz. Total testesteron seviyeleri LH salınımına eşlik edebileceği için Sabah erken saatlerde ve menstrüel siklusun foliküler fazında bakılması uygundur. Bunun

sebebi, overde teka hücrelerinden salgılanan testosteron üretiminin, menstrüel siklusun LH artışı olduğu döneme denk gelmesi halinde daha yüksek çıkarak yanıltabilmesidir (111). Total testosteron/diHidrotestosteron oranı da PCOS ile ilişkili bulunmuştur. Munzker ve arkadaşları PCOS hastalarında T/DHT'nin PCOS olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve T/DHT'nin obez PCOS hastalarında obez olmayan PCOS hastalarına göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (112). Bu durum, 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin testosteronun DHT'ya dönüştürülmesi ile ilgili olabilir ve PCOS teşhisini değerlendirmek için faydalı olabilir.

Serbest testosteron düzeyi, hiperandrojenik durumlarda teşhis için fikir vericidir. Serbest testosteron ölçümünün çeşitli zorlukları bulunmaktadır. Direkt radyoimmunoassay (RAI) ile serbest testosteron ölçümünde de her zaman doğru sonuç alınamayabilir bunun sebebi serbest testosteron düzeylerinin SHBG den etkilenmesidir (113).

Total testosteron ve SHBG nmol/L biriminde ifade edildiğinde total testosteronun 100 ile çarpılıp SHBG'e bölünmesi ile serbest androjen indeksi elde edilir (114). Hiperandrojenemiye göstermede klinik önemi gösterilmiş bir orandır ve 5'in üstünde bulunması kadınlarda hiperandrojenemiye işaret eder (115). FAI formulasyonu aşağıdaki gibidir: (Şekil 6)

$$\text{FAI: (Total testosterone(nmol/L)/ SHBG(nmol/L)) x100}$$

#### Şekil 6. FAI Hesaplama Formülü

**Andrestenodion:** Erişkin kadınlarda normal değerleri 0.4-2.7 ng/ml arasındadır. 21 hidroksilaz eksikliği nedeni ile oluşan konjenital adrenal hiperplazide serumdaki düzeyi artar, serumdaki bu artış glukokortikoid ile baskılanabilir. Polikistik over sendromunun ve/veya hirsutizmin değerlendirmesinde serum androstenedionun rolü net olarak belli değildir (116).

**DHEA:** seviyeleri nispeten düşüktür ancak Serum DHEA ölçümünün duyarlılığı düşüktür çünkü diüurnal ritim gösterir, stres duyarlıdır ve bireyler arası geniş değişiklikler gösterir bu nedenle hiperandrojenizm değerlendirmesinde hemen hemen kullanımı yoktur .

**DHEA-S:** PCOS'u olduğu düşünülen kadınlarda rutin dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümünü önerilmemektedir. Çünkü hafif yüksek DHEAS

düzeylerinin yönetimi etkilemesi olası değildir. Bununla birlikte, adrenokortikal karsinomunda aşırı derecede yüksek olabileceğinden, şiddetli hiperandrojenizmde DHEAS'ın ölçülmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Total ve serbest testosteron için sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi teknikleri hali hazırda mevcut değilse, testosteronun yükselmediği durumlarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü düşünülebilir. DHEA-S değeri, adrenal androjen fazlalığının tipik belirticidir çünkü neredeyse tamamı adrenal bezde sentezleni ve gün boyu konsantrasyonu stabildir (117). AE-PCOS derneği yüksek serum DHEA-S ölçümünü yeterli bir kanıt olarak görse de, Rotterdam kriterlerinde tanıda kullanılmamaktadır (118).

**17-HİDROKSİ PROGESTERON (17-OHP):** Normalde folliküler fazda 0.4-1.0 ng/ml arasında bulunur. Sabah ve menstrüel siklusun foliküler fazında alınması gereklidir. 17-OHP  $\geq$  200-300 ng/dL olan hastalarda NKAH tanısı için ACTH uyarı testi planlanarak 17-OHP düzeyindeki artışlara bakılması gereklidir (119).

#### **2.1.7.2.2. Klinik Hiperandrojenizm**

Hiperandrojenizm PCOS'un diğer tanımlayıcı özelliğidir. Salgılanan androjenler virilizasyona veya başka farklı hiperandrojenizm semptomlarına sebep olmaktadır. Sık görülen hiperandrojenizm belirtileri arasında kilo alımı, karın çevresi ve deri altı yağlanma artışı, hirsütizm (yüz ve vücut kılları), erkek tipi alopesi, kliteromegali , sebore ve akne bulunmaktadır (120). Hiperandrojenizmin klinik bulgularından hirsütizm, akne ve androjenik alopesinin üçü de androjenlerin pilosebace ünitesine etki etmesinden kaynaklanır. Bireyler arasında pilosebace ünitenin androjenlere sensitivitesi farklı olduğu için, hiperandrojenizmin klinik bulguları ile biyokimyasal bulguları arasında korelasyon zayıftır (121).

#### **2.1.7.2.3. Hirsütizm**

Hirsütizm, Kadın vücudunda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene duyarlı bölgelerde (dudak üstü, çene, göğüs bölgesi, göbek üstü ve altı, sırt, bel, kollar ve bacaklar) terminal kılların aşırı büyümesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanmadır; tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanır (122).

İnsan vücudunda üç çeşit tüy tipi mevcuttur.

Birincisi, lanugodur; fetüsün derisinde bulunan ve doğumdan sonra dökülen ince yumuşak tüylerdir.

İkincisi vellüsler; yumuşak, genellikle non-pigmente vücudun her yerinde olabilen tüylerdir.

Üçüncü tip tüyler ise terminal kıllardır. Terminal kıllar uzun, pigmente ve kaba yapıda tüyler olup normal bayanlarda sadece kaşlarda, kirpiklerde, saçlı deride, koltuk altı bölgesinde ve pubik bölgede bulunur (123). Terminal kıl kesilmediği takdirde 5 mm'den uzun, pigmente, medullalı kıl anlamına gelmektedir.

Hırşutizm, vellus kılların terminal kıllara geri dönüşümsüz şekilde dönmesiyle oluşan durum olarak nitelendirilir. (124)

Kıl, yapısı itibarıyla bir döngü halindedir. Bu döngüyü oluşturan anajen faz, katajen faz ve telajen faz olup; kılların vücut bölgesinde bulundukları bölgelere göre süreleri değişkenlik göstermektedir. Bir kılın nereye kadar uzayacağı öncelikle anajen fazda belirlenmektedir.

Bu döngü ile vücutta değişik bölgelerdeki kılların, devam eden uzamaları ve periyodik dökülmeleri sayesinde kıl ve saçlar arasında senkronize durum sağlanır. Bu yolakta oluşabilecek bir bozukluk dengesizliğe yol açacaktır.

Hırşutizmde androjenlerin etkisi ile kıl folikülünün büyüme siklusu değişir. Anagen fazıda uzama meydana gelir, vellüsler terminal tipte kıla dönüşürler. Androjenlerin salgılanma miktarı, androjenlerin periferde son ürünlere dönüşmesi, kandaki serbest androjenlerin miktarı, metabolik yıkım hızı ve kıl foliküllerinin duyarlılığı bu patolojiye neden olur (125). Androjenler özellikle kılın pigmentasyonunu, çap artışını, büyümesini stimule ederek artırırlar. Androjenler aynı zamanda, kılın anojen fazda geçirdiği payı arttırarak etki göstermektedir. Buna karşılık estrogen, kıl folikülü üzerinde androjenin ters etkilerini göstermektedir. Progesteronun ise kıl folikülleri üzerine belirgin etkisi olmamakla birlikte sentetik progestinlerden 19-nortestosteron deriveleri sebebiyle androjen benzeri etkiler gösterebilmektedir (126).

Hırşutizm şiddeti her zaman serum androjen seviyeleri ile ilişkili olmamakla birlikte çok sayıda etnik/genetik faktörden etkilenebilir. Ayrıca hormon ilişkili olmayan bölgelerde görülen aşırı vellus kılları olarak tanımlanan hipertrikozdan ve virilizasyondan ayırt edilmelidir. Hafif hırşutizmde hiperandrojenemi belirtisi olmayabilir ancak adet düzensizlikleri gibi diğer bulgularla beraber olduğunda androjen fazlalığı olasılığı artar (127).

Virilizasyon androjenik aktivite sonucu, hırşutizme ek olarak gelişen seste kalınlaşma, erkek tipi vücut gelişimi, erkek tipi saç dökülmesi, kliteromegali ve meme

küçülmesi olarak tanımlanır. Virilizasyon hirsutizmli hastaların yaklaşık %1’inde görülebilmektedir (128). Klitoral büyüme, kas kitlesinde artış, ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri PCOS için tipik değildir. Virilizasyonun klinik olarak ortaya çıkması için hirsutizmden çok daha yüksek bir oranda androjenik uyarı olması gerekmektedir Bu bulgular daha çok androjen sekrete eden overyen veya adrenal gland tümörleri veya cushing sendromu ile ilişkili olabilir (129)

Hipertrikoz ise vücudun her yerinde, cinsiyete özgü özellik göstermeden androjen artışı olmadan görülen tüylenmedir. Konjenital olabilmekle beraber (Hurler sendromu, trizomi 18, fetal alkol sendromu) porfiriler, epidermolizis bülloza, malnütrisyon, hipotroidi veya ilaçlara bağlı olabilir (130).

Androjen fazlalığının sorumlu tutulduğu hirsutizm, yapılan çalışmalarda en çok sıklıkta açık ara PCOS ile birlikte görülmektedir. Bununla ilgili yapılan 3 büyük vaka serisi sonuçlarına göre androjen fazlalığı bulguları gösteren hastalarda PCOS prevalansı %57 ile %82 oranları arasında değişmektedir (131).

PCOS hirsutizm olgularının ikinci en sık nedeni olan idiopatik hirsutizm ile birlikte %70-80’ini oluşturur .PCOS’lu kadınlar, erken 20’li yaşlarda ve geç adölesan dönemde başlayan hirsutizm bildirirler.

Hirsutizmi olan fakat adet döngüsünde düzensizlik olmayan, serum androjen düzeyleri artmamış ve ultrasonda overlerin yapısında anomali yok ise idiopatik hirsutizm tanısı konulur. Klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, fakat adet döngüsünde düzensizlik olmayan ultrasonda overlerin yapısında anomali olmayan hastalar ise idiopatik hiperandrojenemi tanısı alır. Başlıca hirsutizm nedenleri tablo 10 da görülebilir (9)

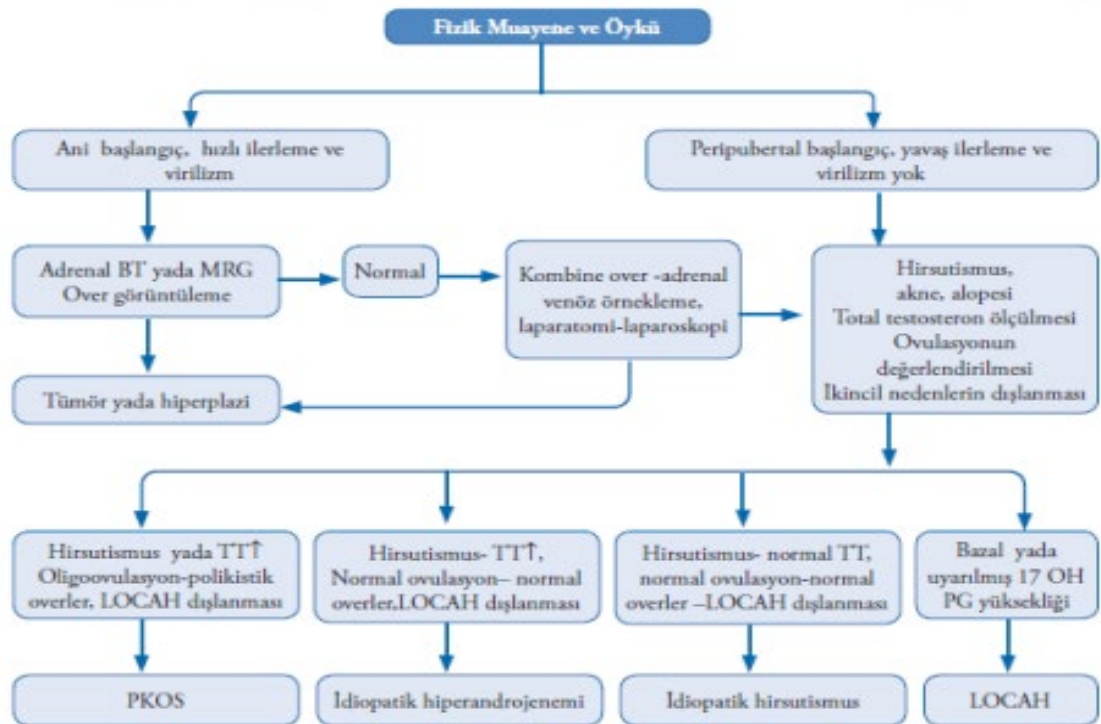
| SEBEPLER                                                                                                                          | SIKLIK (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1.Adrenal kökenli sebepler:</b>                                                                                                | %3-5       |
| a) Konjenital adrenal hiperplazi                                                                                                  |            |
| 21 hidroksilaz eksikliği (geç başlangıçlı)                                                                                        | %1         |
| 11 beta hidroksilaz eksikliği                                                                                                     | <%1        |
| 3 β hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği (3 β OHSD)                                                                            | <%1        |
| b) Cushing sendromu                                                                                                               | <%1        |
| c) Androjen salgılayan adrenal tümörler                                                                                           | <%1        |
| <b>2.Over kaynaklı sebepler:</b>                                                                                                  | %70-80     |
| PCOS                                                                                                                              | %70-80     |
| Androjen salgılayan over tümörleri                                                                                                | <%1        |
| <b>3. İdyopatik hirsutizm</b>                                                                                                     | %5-15      |
| <b>4. İdyopatik hiperandrojenizm</b>                                                                                              | %1.7-2     |
| <b>5. Diğer sebepler:</b>                                                                                                         |            |
| a)İlaçlar: Fenitoin, diazoksit, siklosporin, dilantin, streptomisin, heksaklorobenzen, minoksidil, anabolik ve ekzojen steroidler | %2         |
| b)Hiperprolaktinemi                                                                                                               |            |

**Tablo 10.** Hirsutizm Sebepleri Ve Sıklığı (132)

Her hastalığın tanısında önemli olduğu gibi hirsutizmi hastayı değerlendirmekte de en önemli basamaklardan birisi hasta öyküsüdür. Öykü; fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile birleştirildiğinde tanıyı koymayı kolaylaştırır. PCOS olduğundan şüphelenilen tüm hirsutizm hastalarında biyokimyasal değerlendirme yapmak gerekir (133).

Öyküde pubertal gelişim ve menstrüasyon düzeni, kılınma artışının başlangıç zamanı ve gelişim hızı, ilaç alımı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır.

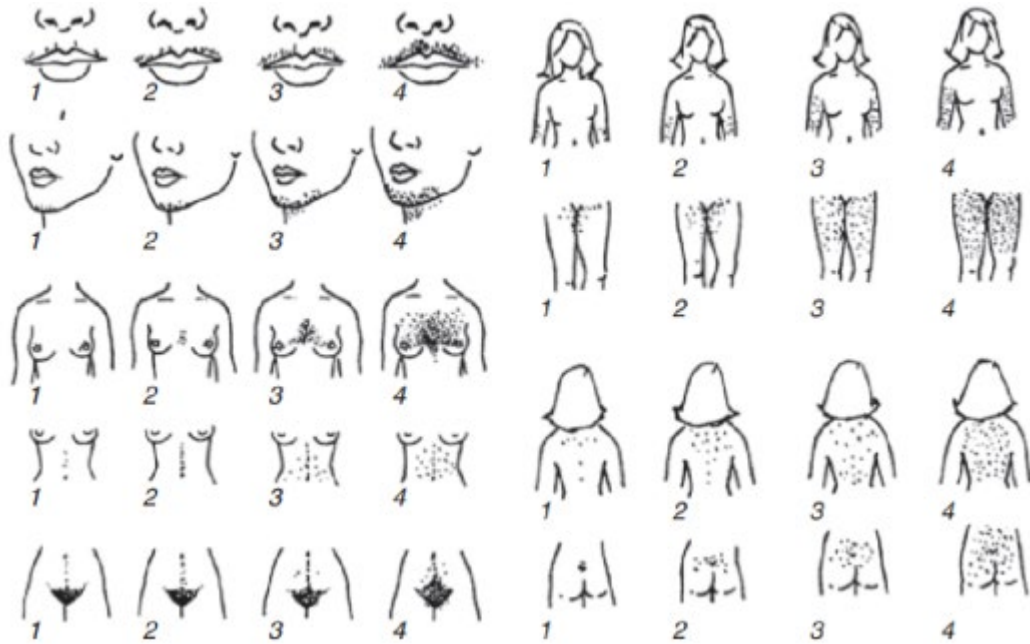
- Polikistik over sendromu için; menstrüel düzen, kilo alımı, saç sökülmesi şikayeti, akne şikâyetleri
- NKAH için; prematür pubarş, primer amenore
- Hiperprolaktinemi için; galaktore
- Hipofizer tümör için; görme bozukluğu, baş ağrısı
- Adrenal-overyan tümör için; virilizasyon bulguları olan seste kalınlaşma, kliteromegali, kas kitlesinde artış, libido artışı
- Tiroid fonksiyon bozukluğu için; soğuk-sıcak intoleransı, tremor, deri yapısı değişikliği, saç dökülmesi
- Cushing sendromu için; stria varlığı, ince-hassas deri, kilo alımı, enfeksiyonlara yatkınlık artışı, yorgunluk gibi semptomlar sorgulanmalıdır.



## Şekil 7. PCOS, İdiopatik Hirsütizm, İdiopatik Hiperandrojenemide Tanı Algoritması

Klinikte hirsütizmi değerlendirmek için en sık kullanılan ve kabul görmüş vizüel skala, modifiye Ferriman-Gallwey sınıflamasıdır ve hastaların epilasyon yöntem ve sıklığının sorgulanmasıyla beraber değerlendirilmelidir. Bu durumların sorgulanması tedavi yanıtın takip edilmesi için de önem taşımaktadır. (ŞEKİL 8) İlk kez 1961 yılında tanımlanan skorlama 11 vücut bölgesinden oluşmaktayken sonrasında modifiye edilen skorlamaya göre vücudun 9 ayrı bölgesindeki (üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst bölgesi, üst ve alt karın, kol ve bacakların üst 20 kısımları) kıl dağılımı ; 0 puan (kıl yokluğu) ve 4 puan (yoğun kıl varlığı) şeklinde numaralandırılarak puanlama yapılmaktadır. Bunun sonucunda 9 vücut bölgesinde verilen puanlar toplanır ve total modifiye Ferriman-Gallwey skoruna ulaşılır. Skor sonucunun  $\geq 8$  puan olmasının hirsütizm tanısında etkin olduğu düşünülmektedir. 8 puan altı normal olarak değerlendirilmektedir. 8 puan üstü üç kategoriye ayrılmıştır. Modifiye Ferriman-Gallwey puanlama sistemi Tablo 11’de gösterilmiştir (134).

Kıl büyümesinde bilinen etnik farklılıklar göz önüne alındığında, Akdeniz ve Orta Doğu kökenli kadınlarda hirsütizmi tanımlamak için daha yüksek skor eşiği önerilmiştir. Buna karşılık 3 gibi düşük FG skor eşiği Doğu Asyalı kadınların hirsüt kabul edilmesi için yeterlidir (135).



Şekil 8. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması (136)

|                        |              |
|------------------------|--------------|
| <b>Total skor</b>      | <b>36</b>    |
| <b>Hafif hirsutizm</b> | <b>8-15</b>  |
| <b>Orta hirsutizm</b>  | <b>16-25</b> |
| <b>Ağır hirsutizm</b>  | <b>25-36</b> |

**Tablo 11.** Modifiye Ferriman-Gallwey Hirsutizm Puanlaması (136)

FG skorlamasında 8 ve üzeri puan olarak hirsutizm tanısı konan hastalarda tanı amaçlı ileri laboratuvar tetkikleri kullanılmaktadır.

| HASTALIK             | LABORATUAR                              |                    |        |                  |                    |                    |
|----------------------|-----------------------------------------|--------------------|--------|------------------|--------------------|--------------------|
|                      | T                                       | DHEAS              | 17-OHP | LH/FSH           | KORTİZOL           | PROLAKTİN          |
| İdiopatik hirsutizm  | Normal veya Yüksek                      | Normal             | Normal | Normal           | Normal             | Normal             |
| PCOS                 | Normal veya Yüksek                      | Normal veya Yüksek | Normal | Normal Veya >2:1 | Normal             | Normal veya Yüksek |
| Geç başlangıçlı KAH  | Normal veya Yüksek                      | Normal veya Yüksek | Yüksek | Normal           | Normal veya Düşük  | Normal             |
| Cushing hastalığı    | Normal veya Yüksek                      | Normal veya Yüksek | Normal | Normal           | Yüksek             | Normal             |
| Prolaktin yüksekliği | Normal veya Yüksek                      | Normal veya Yüksek | Normal | Normal           | Yüksek             | Normal             |
| Tümörler             | Over> 200 ng /dl<br>Adrenal> 200 ng /dl | Normal >700ug/dl   | Normal | Normal           | Normal veya Yüksek | Normal             |

**PCOS:** Polikistik over sendromu, **KAH:** konjenital adrenal hiperplazi, **T:** Testosteron, **DHEAS:** Dihidroepiandrosteron sülfat, **17OHP:** 17- hidroksi progesteron, **LH:** Luteinizan Hormon, **FSH:** Folikül Stimülant Hormon, **PRL:** Prolaktin,

**Tablo 12.** Hirsutizm İlişkili Hastalıkların Laboratuvar Bulguları

Fazla miktardaki androjenler periferdeki adipositt dokularda östrojene dönüşmesi nedeniyle polikistik over sendromu olan kadınlarda yüksek östrojen düzeyleri ölçülebilir.

#### 2.1.7.2.4.Akne

Akne, pilasebase bezlerin inflamasyonu ile karakterize bir cilt problemidir. Kandaki A androjen düzeylerinin artması pilosebaseöz bezlerinin aşırı uyarılmasına

neden olur bunun sonucunda da ciltte yağlanma artışı olur. Artan cilt yağı bakteri kolonizasyonuna zemin hazırlar pilosebaceöz bezlerde akne oluşur (137).

Akne, PCOS hastalarında hiperandrojeneminin ikinci en sık bulgusudur. PCOS'lu kadınlarda akne sıklığı %15-95 arasında değişmekle birlikte genel popülasyonda akne sıklığı %6-55 olması nedeniyle PCOS'ta akne prevalansının artıp artmadığı kesin değildir (138). Genel popülasyonda da sık olduğu göz önüne alınırsa, hirsutizm yokluğunda akne varlığı hiperandrojenizm için güvenilir bir bulgu değildir. Akne ve hiperandrojenizm arasında bir ilişki tarif edilmesine rağmen, mevcut veriler kesin değildir. Özellikle adolesan olmayan kadınlardaki tedaviye yanıt vermeyen ve tekrarlayıcı akne şikayeti akla hiperandrojenizmi getirmelidir, yapılan bir çalışmada bu kadınlarda görüntülemeye polikistik over görünüm sıklığı artmış bulunmuştur ve androjen fazlalığı olan kadınlarda pilosebace bezdeki androjen reseptörlerinin aşırı stimülasyonu, kaçınılmaz inflamasyon ve komedon oluşumuna yol açan sebumun artmış üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bunun için tedavide serumdaki androjen konsantrasyonu düşürülmesi hedef alınmaktadır (139). Androjen sensitif akneler genel olarak yüz, boyun, sırt ve üst göğüs kısmında oluşmaktadır.

#### **2.1.7.2.5. Alopesi**

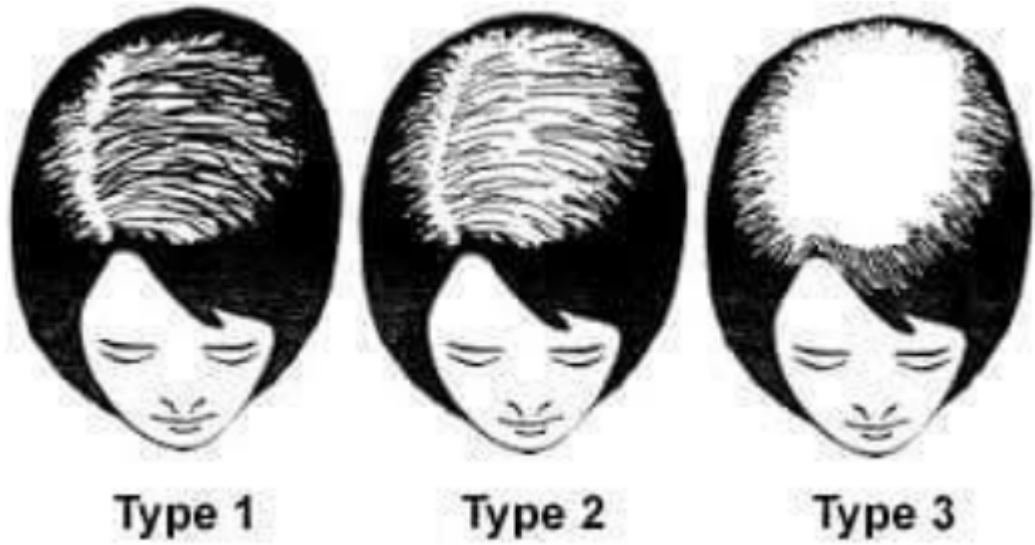
Nadir hiperandrojenizm bulgularından biridir. Alopesi bulgusu olan kadınların %10-40'ı PCOS'lu kadınlardan oluşmaktadır. PCOS'lu hastaların %5'inden daha azı bu semptomla gelir. Erkek tipi (fronto-temporo-okcipital kafa derisini etkiler) ya da kadın tipi (tacı etkileyen, tipik olarak bir "Noel ağacı" modelinde genişleyen bir orta hat parçası olarak erken ortaya çıkar) alopesi ortaya çıkabilir (140). Alopesi, hayat tarzı, yaş, genetik predipozisyonun da etkili olduğu bir patofizyolojiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda laboratuvar bulgularında hiperandrojenemi ile birebir ilişkilendirilememiştir.

Androjenik alopesi (androjenetik alopesi veya kadın tipi saç dökülmesi olarak da adlandırılır), PCOS' un nispeten daha nadir görülen bir özelliği olup kadınlarda meydana gelen saç dökülmesini tanımlar. Bu kadınlara özgü saç dökülmesinde alın saç çizgisi hattı korunmuş olup saç kaybı kafada vertex bölgesinde meydana gelir. Şiddetli formlarda frontal ve bitemporal saç çizgisinde de azalma görülebilir. Rotterdam PCOS kriterlerini karşılayan 254 kadın üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada, androjenik alopesinin, hastaların yalnızca %22' sinde bulunduğu raporlanmıştır (141).

PCOS'lu hastalarda alopesinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ve alopesi şikayeti olan kadınların çoğunda hiperandrojenizm gözlenmez (142). Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı konulan kadınlarda yapılan bir çalışmada popülasyonun %27'sinde alopesi görülse de bu saç dökülmesi ile hiperandrojenemi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Saç dökülmesinin yaşam tarzı değişiklikleri ve biyokimyasal belirteçlerinde semptomları olanlarda daha sık saptandığı ve bu grubun glukoz dengesinde de anormallikler gözlemlendiği tespit edilmiştir.

Kadın tipi alopesi derecesini ve dağılımını belirlemek için Ludwig görsel skorlaması kullanılır. Bu değerlendirme için Ludwig skalası kullanılabilir. Ludwig skalası grade 1,2 ve 3 olarak üç basamaktır.

Ludwig kadın tipi alopesi sınıflaması Şekil 9'da gösterilmiştir (143).



Şekil 9. Ludwig Skalası

#### 2.1.7.3. Polistik over morfolojisi

PCOS'a adını veren polikistik over morfolojisi, hiperandrojenik kronik anovulasyon ile birlikte bulunan içerisinde çok sayıda periferik yerleşimli kistik oluşum içeren boyutları artmış, stroması kalınlaşmış overlerin bulunması durumudur (144). Overden sentezlenen androjen miktarındaki artış, dominant folikülün optimal boyuta ulaşana kadar, overdeki non-dominant foliküllerin büyümesine neden olmaktadır. Bununla birlikte intraovaryan androjen fazlalığı foliküllerin zamanından önce luteinizasyonuna neden olmaktadır ve foliküllerde tekal, stromal ve kortikal hiperplaziye de neden olmaktadır. Böylece anovulatuvar semptomlara ve overlerde polikistik görünüme de neden olmaktadır (145).

PKOM, normal popülasyonda % 6-14 arası görülmektedir. PKOM olan kadınlarda PCOS'un sıklığı net değildir fakat %20 civarında, yani normal popülasyonun 3 katına kadar görüldüğü tahmin edilmektedir. PKOM daha çok genç popülasyonda görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı düşmektedir (146).

PCOS hastalarında polikistik over morfolojisini tanımlarken multipl foliküllere ek olarak over boyutunun arttığına, stromal volümün arttığına ve foliküller ile stroma arasındaki klasik topografik ilişkiye dikkat çekmek gerekir. Birden çok, küçük folikül periferik yerleşmiştir ve overin stromasını çevreler (147).

Polikistik over görünümü kronik anovulasyonun bir sonucu olarak izlenir, kronik hiperandrojenizm izlenen anovulasyonlu kadınların çoğunda görülse de PCOS tanısı için kesin şart değildir. Eğer hastanın düzensiz menstrüel siklusları, hiperandrojenizm bulguları mevcut değilse PCOS tanısı için ultrasona gerek yoktur.

Rotterdam konsensüs kriterine göre bir overin polikistik olarak kabul edilmesi için, over hacminin 10 cm<sup>3</sup> 'ün üzerinde bulunması ve boyutu 2 ila 9 mm ölçülmüş foliküllerden 12 ve üzerinde bulunması gerekir (Şekil 10) Herhangi bir overde bu iki morfolojik ultrasonografik bulgudan en az birinin bulunması kriteri karşılamaktadır. Over stromasındaki hiperekojen görünüm ve foliküllerinin overin periferinde, sıralı yerleşimi ultrasonografik tanı kriterleri olarak değerlendirilmemektedir (148). Boyutu normal ya da hafifçe artmış, 6 veya daha fazla folikül içeren fakat bu foliküllerin dağınık yerleştiği periferik yerleşmediği overler; multikistik over olarak adlandırılır. PKO ve multifoliküler overi ayırmak için en güvenilir ultrasonografik belirteç stromal hipertrofi ve hiperekojenite varlığıdır (149).

Over volümü hesaplanırken; Over volümü = en x boy x genişlik x 0,523 formülü uygulanmalıdır (148).

Rotterdam kriterleri gereğince, tek başına polikistik over morfolojisi varlığının PCOS tanı kriterine dahil edilmesinin, NIH kriterlerine oranla PCOS tanısı alan popülasyonu yaklaşık olarak %50 oranında genişlettiği tahmin edilmektedir (150).



**Şekil 10.** Ultrasonografik polikistik over görünümü (151)

Ultrasonografik değerlendirmenin yetersiz kaldığı ya da şartlar gereği güvenilir olamadığı durumlarda, kan tetkiklerinde anti-müllerian hormon (AMH) kullanımı yaygınlaşmıştır (152). AMH, preantral foliküllerdeki granüloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır. PCOS’lu kadınlarda normal popülasyondaki kadınlara göre çok daha yüksek düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir (153). Dolaşımdaki AMH ile ultrasonografik değerlendirmede değerlendirilmiş antral folikül sayısı ile güçlü bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. Yüksek AMH değerlerinin polikistik over morfolojisinin varlığını gösterdiği eğilimi oluşmakla birlikte, test sonuçları değişkendir. AMH için uluslararası kesin bir standart belirlenememiştir. Bu nedenle AMH değerlerinin PCOM saptanmasında tek bir test olarak kullanılmamalıdır (7). Testlerin uluslararası standardizasyonunun iyileştirmesi, kesin belirlenmiş eşik değerleri ile AMH’nın PCOM ‘u tespit etmede ilerleyen zamanlarda ultrason kullanım yaygınlığını çok yüksek oranda azaltabileceği öngörülmektedir.

#### **2.1.8. PCOS Komorbiditeleri ve Komplikasyonları**

PCOS’un tanı kriterlerini de oluşturan kronik anovulasyon, hiperandrogenemi, hiperandrogenizm ve polikistik over morfolojisine ek olarak PCOS’lu kadınlarda sık görülen bozukluklar ve tedavi ve yönetiminin iyi yapılamamasına bağlı olarak kısa ve uzun dönem birtakım komplikasyonları **Tablo 13** Da mevcuttur . Özellikle gonadotrophin rezistansı, insülin metabolizmasına bağlı olarak metabolik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. PCOS’a bağlı olarak kısa dönemde eşlik edebilecek risk

faktörleri arasında öncelikle insülin direnci, bozulmuş glikoz metabolizması, dislipidemi bulunur. Bunlarla birlikte obezite ve metabolik sendrom gelişim riski artmaktadır. Ayrıca depresyon ve anksiyete gibi psikolojik komplikasyonlar eşlik edebilir. Subfertilite ya da infertilite gelişimi açısından da PCOS hastaları riskli gruptadır. Uzun dönemde ise kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus ve özellikle endometrial ve ovaryen kanserler açısından PCOS hastaları risk altındadır (154).

| <b>Kısa Dönem Komplikasyonları</b>                                                                                                                                                                                                                      | <b>Uzun Dönem Komplikasyonları</b>                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>-İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı</li> <li>-Dislipidemi</li> <li>-Obezite</li> <li>-Metabolik Sendrom</li> <li>-Depresyon, Anksiyete</li> <li>-İnfertilite</li> <li>-Obstrüktif Uyku Apnesi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kardiyovasküler Hastalıklar</li> <li>-Tip 2 Diyabetes Mellitus</li> <li>-Kanser</li> </ul> |

**Tablo 13.** PCOS'un Kısa ve Uzun Dönem Komplikasyonları

#### **2.1.8.1. İnsülin Direnci, Bozulmuş Glukoz Toleransı**

Prediabet, diyabet tanısı için gerekli açlık kan şekeri veya spot kan şekeri eşiklerinin altındaki yüksek kan şekeri seviyeleri olarak tanımlanmaktadır (155). PCOS'lu kadınların %10-36'sında bozulmuş glukoz toleransı olmakla birlikte ve bu oran sağlıklı kadınlara kıyasla 2.5 kat fazladır (156). Bu durumun overyen steroidogenetik disfonksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. PCOS tanılı kadınlarda uzun etkili GnRH analoguyla steroidogenezin baskılanması insülin direncini ve serum seviyelerini değiştirmemektedir (157).

PCOS'ta insülin reseptörleri genetik ve fonksiyonel olarak normal olup insülin direncinin, sinyal iletiminde post-reseptör bir defekttten kaynaklandığı savunulmaktadır (158). Periferik insülin direnci ve buna bağlı olarak hiperinsülinemi oluşur. PCOS'lu hastalarda teka hücrelerinde insülin duyarlılığı izlenmiştir ve buna bağlı androjen sentezi artar (159). Ortak görüş; sık eşlik etmesine rağmen insülin direncinin ve hiperinsülineminin PCOS için tanı kriterleri olarak kabul edilmemesi lehinedir. Birçok çalışmada PCOS'lu obez kadınların oral glukoz tolerans testindeki (OGTT) insülin ve glukoz düzeylerinin, aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu 1980'li yıllardan bu yana belgelenmiştir (160). Fakat hiperglisemi her PCOS'lu hastada görülmeyebilir ve hiperglisemi insülin direncinin ilerleyen dönemlerinde de ortaya çıkabilir. İnsülin direnci; Tip 2 diyabet, obstrüktif uyku apnesi, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler problemleri de içeren birçok hastalık için artmış riskle ilişkilidir (161).

BMI veya santral yağlanmadan bağımsız olarak, hiperandrojenik ve anovulatuvar fenotipin insülin direncinin en yüksek olduğu bulunmuştur (162). 212 PCOS hastasıyla yapılan kaPSAmlı bir çalışmada, fenotip 1'in (üç Rotterdam kriterini karşılayan) diğer üç fenotipten daha şiddetli IR ve hiperandrojenemi ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Fenotip 3'ün (hiperandrojenizm ve PCOM) aksine, fenotip 4 (oligo veya anovulasyon ve PCOM) ve 2 (hiperandrojenizm ve oligo veya anovulasyon) IR açısından daha riskli gruplardır. Adrenal bezlerdeki hiperandrojenizm, IR şiddetini yapılan çalışmalarda değiştirmemiştir. PCOS'lu bireylerde IGT ve T2DM prevalansı obezite ve aile öyküsü gibi risk faktörlerine bağlı olarak değişir; sırasıyla %23-35 ve %4-10'dur. Yalın PCOS için yaygınlık oranları sırasıyla %10-15 ve %1'dir .

Etnisitenin IR'ye bağlı metabolik fenotipi de etkilediği görülmektedir. 13 Bir çalışmada PCOS'lu İspanyol olmayan siyah kadınlar en hafif fenotipe sahipken, PCOS'lu İspanyol kadınlar en şiddetli fenotipe sahip bulunmuştur (163).

PCOS patofizyolojisinde insülin direnci ve hiperinsülinemisinin önemli rolü olduğu tartışmasızdır. Ancak evrensel olarak kabul edilmiş bir test olmadığından tanı konusunda zorluklar mevcuttur. İnsülin direncinin laboratuvar olarak değerlendirilmesinde altın standart, hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemidir. Bu test ayrıca intravenöz glikoz tolerans testi olarak da adlandırılmakta olup intravenöz kateter ve aralıklı örnekleme gerektirir, yoğun emek ve zaman gerektirir ve klinik bir ortamda pratik değildir. Bunun yerine diğer daha az duyarlı bazı benzer belirteçler insülin direncini değerlendirmek kullanılır ve şunları içerir: (164)

- 2 saatlik glikoz tolerans testi
- Serum insülin seviyesi
- (HOMA-IR) Homeostaz modeli değerlendirmesi insülin rezistansı
- (QUICKI) Kantitatif insülin duyarlılığı kontrolü
- Serum glikozunun insüline oranları

Klinik kullanımda daha pratik yöntemler olarak serum açlık insülin düzeyinin ölçümü ve Homeostatic model assessment for insülin resistance (HOMA-IR) değeri tercih edilmektedir.

Açlık serum insülin konsantrasyonu ölçümü kolaydır ve ek hesaplama gerektirmez. Normoglisemik kadınlarda 20-30 mU/ml'nin üzerindeki değerler insülin direncini gösterir.

HOMA-IR değeri hiperinsülinemik öglisemik kelepçe yöntemiyle korelasyon göstermektedir.  $[HOMA-IR = \text{açlık insülin (mU/ml)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405]$  formülüyle hesaplanır. HOMA-IR değerlerinden 3.2-3.9'un üzerindeki HOMAIR değerleri artmış insülin direncini gösterir (165). Rutin test sonuçlarının akantozis nigrikans, santral obezite gibi klinik bulgularla beraber değerlendirilmesi önerilir.

Bu testlerden en sık ve pratik kullanılanı 2 saatlik glukoz tolerans testidir. PCOS tanısı alan bütün hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) önerilmelidir. Hastaların yaklaşık %35'inde bozulmuş glukoz toleransı ve %10'unda diyabetes mellitus saptanmaktadır (166). Androjen Excess-PCOS Society (AE-PCOS) bozulmuş glukoz tolerans testi olan PCOS tanılı kadınların her 2 yılda en az bir kez glukoz tolerans testi ile taranmasını önermektedir (167). 2 saatlik glukoz tolerans testinde normal değer aralıkları aşağıda belirtilmiştir: ("World Health Organization-WHO" kriterlerine göre 75 gr oral glukoz yüklemesinden sonra)(168)

- Açlık.....64-128 mg/dl
- 1 saat.....120-170 mg/dl
- 2 saat.....70-140 mg/dl

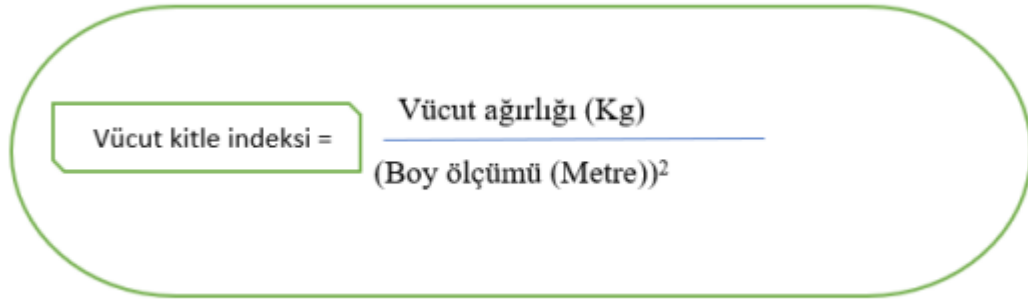
Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 diyabet tanısı için 2. saat glukoz değerleri ise aşağıdaki belirtildiği gibidir: (WHO kriterlerine göre 75 gr oral glukoz yüklemesinden sonra)

- Normal.....<140 mg/dl
- Bozulmuş tolerans.....140-199 mg/dl
- Tip 2 diyabetes mellitus.....>200 mg/dl

Akantozis Nigrikans, ense, aksilla, meme altı katlantısı, bel ve kasık bölgesi gibi fleksiyon alanlarında görülen kalınlaşmış, gri-kahverengi kadifemsi ciltten kabarık plaklara denilmektedir. İnsulin direncinin bir cilt işareti olduğu düşünülen akantosis nigrikans, PCOS olan veya olmayan bireylerde bulunabilir. PCOS olan obez kadınlarda Akantosis nigrikans yaklaşık olarak sıklığı (%50), PCOS olan normal kilolulara göre (%5 ila 10) daha fazla görülür (169). PCOS'lu hastaların neredeyse %35'inde bozulmuş glukoz toleransı ve %10'unda da diyabetes mellitus saptanmaktadır (170).

### 2.1.8.2. Obezite

Obezite; adipoz dokuda aşırı miktarda trigliserit depolanmasını tanımlar. Bu obez ve fazla kilolu terimlerini birbirinden ayırır. Herhangi bir yetişkin için ideal kilonun, 20- 30 yaş arası kendi ideal kilosuna karşılık geldiğine inanılır. Vücut yağını hesaplamak; pratikte çok mümkün olmadığından klinik pratikte kişinin kendi vücuduna göre ideal ve sağlıklı vücut ağırlığı aralığında olup olmadığı basit bir matematik hesaplamayla öngörülür. Vücut kitle indeksi bize vücut yağ oranı ve kişinin sağlıklı kilo aralığında olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir. Vücut kitle indeksi hesaplaması; kişinin metre cinsinden boy ölçümü ve kilogram cinsinden vücut ağırlığı parametrelerini içermektedir. Bu parametrelere göre aşağıdaki hesaplama bize vücut kitle indeksi (VKI) sonucunu verecektir. (Şekil 11)


$$\text{Vücut kitle indeksi} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (Kg)}}{(\text{Boy ölçümü (Metre)})^2}$$

Şekil 11. Vücut kitle indeksi formülü

Çıkan sayısal sonuca göre 25 - 29.9 aralığı fazla kilolu, 30 ve üzeri obez olarak kabul edilmektedir. Son dönemlerde obezitenin dünya üzerinde önemli bir sağlık sorunu olmasıyla VKI yüksek saptanan kişiler için pratikte 35 üzeri sayısal değer morbid obez olarak tanımlanabilmektedir.

PCOS'lu hastalarda obezitenin görülme oranı birden çok çalışmada farklı olarak bildirilmekle beraber %30-50 arasında değişkenlik göstermektedir (171). PCOS'lu zayıf kadınlar dahi vücut kitle indeksi (VKI) benzer sağlıklı kadınlardan daha yüksek oranda vücut yağ oranı, yüksek kalça-bel oranı, daha çok visseral yağa sahiptir (172). Abdominal obezite KVH için belirgin bir risk faktörü olduğundan, vücudun yağ dokusu dağılımı çok önemlidir. Daha büyük bir BMI ve bel-kalça oranı ile, fazla kilo ve obezite PCOS hastalarında yaklaşık %80 daha yaygındır (173).

Obezitenin genel prevalansı PCOS'lu kadınlar ve farklı hasta popülasyonları arasında değişkenlik gösterse de popülasyonlar arasındaki PCOS prevalansı benzerdir. Birleşik devletlerde, tüm yetişkin kadınların %35'i, PCOS'lu kadınların ise %60'ı obezdir (174).

Bir metaanalize göre, PCOS'lu kadınların fazla kilolu veya obez olma olasılığı, PCOS'lu olmayanlara göre iki ve üç kat daha fazlaydı. Bu prevalans etnik kökene göre değişir ve Kafkasyalı kadınların Asyalı kadınlardan daha yüksek prevalansı olduğu bulunmuştur (175).

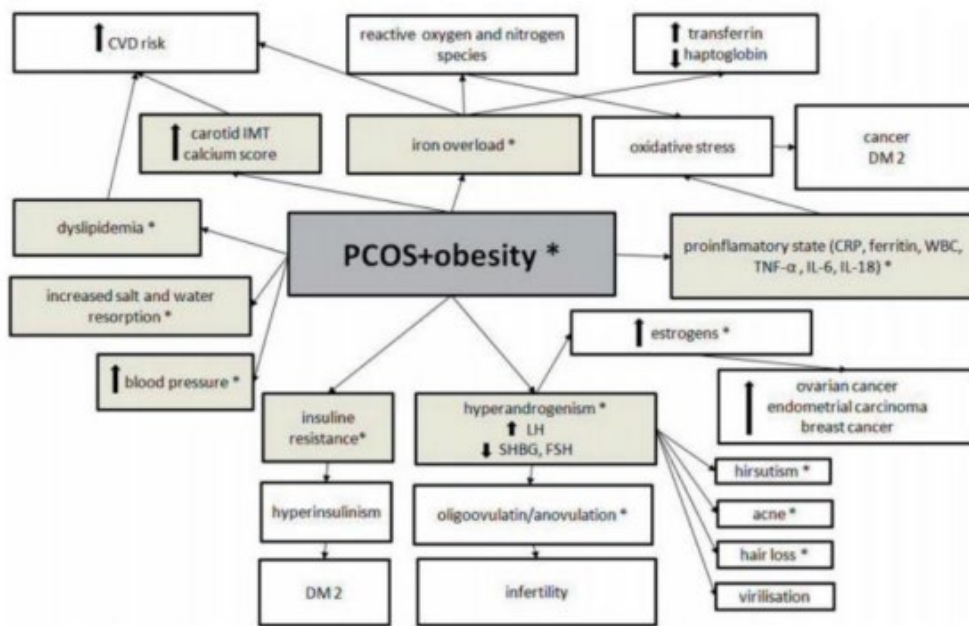
PCOS'lu hastalarda çoğunlukla karşılaşılan obezite tipi android obezitedir (176). Android obezite, visseral-mezenterik bölgede ve karın duvarında fazladan bulunan yağ anlamına gelir. Bu yağ, katekolaminlere daha duyarlı ve insüline daha az duyarlıdır. Bu sebeple metabolik olarak daha aktiftir. Enerji gereksinimi halinde trigliseridi diğer dokulara daha kolay iletir. Bu yağ dağılımı aynı zamanda hiperinsülinemi ile ilişkilidir. Bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet; androjen üretim oranlarında artış, artan serbest testosteron ve estradiol düzeyleri ve azalmış seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri ile yakından ilişkilidir (177).

1980'lere kadar PCOS çok az anlaşılmış reproduktif bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları obez PCOS'lu hastaların androjen ve insülin düzeylerinin paralel olduğunu tespit etmesinin ardından, birçok çalışmada zayıf ve obez PCOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir (178). (ŞEKİL 12)

Adipoz dokuda, aktif steroid üretimi ve metabolizması gerçekleşmekte olup önemli androjenleri östrojenlere (aromataz aktivitesi), östradiolü östrona ve dehidroepiandrostenedionu androstenediole çevirme fonksiyonları mevcuttur (179).

Tüm çalışma ve analizlerde, obezitenin PCOS'un reproduktif, metabolik ve psikolojik etkilerinin kötüleşmesinde oynadığı önemli rol de kabul edilmiştir (180).

Orta düzeyde kilo kaybı (yaklaşık %2-5) sıklıkla PCOS'un üreme, hiperandrojenik ve metabolik özelliklerinde klinik olarak anlamlı iyileşmelerle sonuçlanır (181).



Şekil 12. Polikistik Over Sendromu Ve Obezite İlişkisi (182)

### 2.1.8.3. Dislipidemi

Dislipidemi PCOS'ta en sık görülen metabolik anomalidir. Yapılan çalışmalarda farklı oranlar belirtilse de PCOS'lu kadınların yaklaşık %70' inde dislipidemi mevcut olduğu belirtilmektedir. PCOS'lu hastalar sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında artmış LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeyi, yüksek TG (trigliserit) düzeyi, azalmış HDL (yüksek dansite lipoprotein) düzeyi ve artmış LDL\HDL oranları dikkati çekmektedir. Bu lipid profil bozukluğu obez PCOS'lularda daha sık olmak üzere hem obez hem zayıf PCOS hastalarında görülmektedir (183). Hem zayıf hem obez hastalarda dislipidemi görülse de adipoz doku miktarının arttığı durumlarda daha sık izlenmektedir (184). Bozulmuş lipid profili, hiperandrojenemili kadınlarda daha komplike olarak izlenir (185).

- Total kolesterol  $\geq 200$  mg / dL (5.27 mmol / L): %35
- LDL  $\geq 130$  mg / dL (3.36 mmol / L): % 31
- HDL 200 mg / dL (2.26 mmol / L): %16

PCOS'lu kadınlarda normal kadınlara göre dislipidemi ve hipertansiyon oranı 3 kat, bu hastalara reçete edilen antilipid ilaçları iki kat daha fazladır. Yapılan çalışmalarda, santral obezite, yüksek testosteron seviyeleri, bozulmuş lipid profili PCOS'lu hastalardaki dislipidemi için anahtar noktalardır (186).

İnsülin direnci ve androjen yüksekliği, aterojenik lipid profilinin artmasına neden olur (187).

### 2.1.8.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, aşırı vücut ağırlığının ciddi bir komplikasyonu olup obez kadınların %60 kadarında metabolik sendrom bulguları vardır (188). Bu bireyler, teşhis edilen metabolik sendrom sebebiyle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riske sahiptir. Bir kişide metabolik sendromun ortaya çıkması, aşağıdaki dört klinik özellikten iki anormal bulguyu gerektirir.

Santral obeziteye ( $VKI < 30$  kg/m<sup>2</sup> ise kadınlarda bel çevresi ölçümünün  $> 80$  cm olmasıyla kabul edilir.) ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesini karşılamasıyla metabolik sendrom tanısı konur:

- Hipertansiyon: Sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mm-Hg diyastolik kan basıncı  $\geq 85$  mm-Hg

- Trigliserit  $\geq 150$  mg/dl
- HDL kadınlarda  $< 50$  mg/dl, erkeklerde  $<40$  mg/dl
- Açlık glikoz  $> 100$  mg/dl

Şeklindedir (189).

PCOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı da yüksektir. Yapılan bir çalışmada PCOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran % 24 olarak tesbit edilmiştir (190).

PCOS hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı %46-47 olarak bildirilmiştir, bunların %91'inde ilk muayene esnasında metabolik sendrom parametrelerinden en az bir tanesi tespit edilmiştir (191). Özellikle karın çevresi yağ kütlesinin fazlalığı PCOS'lu hastalarda metabolik sendrom ile birliktelik için en önemli prediktör faktördür (192).

MetS sıklığının hiperandrojenik hastalarda hiperandrojenik olmayan anovulatuvar PCOS'lu kadınlardan daha yüksek olduğu göz önüne alındığında (%24,8'e karşı %0) androjenler PCOS'ta Mets etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (193).

#### **2.1.8.5. Psikolojik Sonuçlar**

PCOS'lu kadınlarda anksiyete, depresyon, azalmış benlik saygısı, yaşam kalitesi ve negatif vücut algısı gibi psikolojik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (194). En sık görülen psikiyatrik hastalıklar, depresyon ve kaygı bozukluğudur. 31 ile 46 yaş arasındaki duygudurum bozuklukları nedeniyle taranan PCOS'lu kadınların kohort çalışmasında, anksiyete ve/veya depresyon belirtilerinin görülme sıklığı kontrol grubundaki kadınlardan daha yüksek görülmüştü (195). PCOS'lu 16.000'den fazla hasta ve 16.000 kontrol grubunun olduğu yapılan retrospektif bir çalışmada (yaş ve obezite için uygun), PCOS'lu kadınlarda depresyon ve anksiyete sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek görüldü. (sırasıyla 23'e karşı 19,% 11.5'e karşı yüzde 9,3) (196). Bu durumun hastalığın kendisine mi yoksa manifestasyonlarına mı (obezite, hirsutizm vs) bağlı olduğu açık değildir. Artan androjen nedeniyle erkeksi vücut özelliklerine sahip olma, gelişebilecek kronik hastalıkların bilincinde olma, üremeye ilgili problemler yaşama kişide kaygı düzeyini arttırmaktadır. Kaygı bozukluğu için risk faktörü olduğu belirtilen sivilcelenme ve kılınma artışı olumsuz duygulanıma sebep olmaktadır (197).

#### **2.1.8.6. İnfertilite**

Endokrin anormallikler ve ovulasyon sorunları nedeniyle PCOS'lu kadınların doğurganlığı daha düşük olabilir (198). Yakın tarihli bir araştırmaya göre, PCOS'lu kadınlar, sendroma sahip olmayan kadınlara göre 10 kat daha sık infertilite problemi yaşarlar (199).

PCOS infertilite tanısı alan kadınların %25'inde saptanmıştır. Anovülasyonla giden infertilitenin de %90 sorumlu olduğu düşünülmektedir. Androjen fazlalığı ile seyreden PCOS'lu kadınların yarısı çocuk sahibi olmakta zorlanırken bu oran hiperandrojenizm olmayan PCOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalara göre %20'dir (200).

PCOS etiolojisi ve patogenezi tam netlik kazanamadığından dolayı infertil hastalardaki yaklaşımda temel hedefler androjen yüksekliğinin düzenlenmesi, adet düzensizliğinin düzeltilmesi ve son yıllarda insülin direncinin PCOS gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu anlaşıldıktan sonra bu düzensizliğinin giderilmesi olarak sıralanabilir (201).

#### **2.1.8.7. Gebelik Kaybı Ve Gebelikteki Komplikasyonlar**

Gebe olan PCOS'lu hastaların, genel popülasyona göre yaklaşık %6-14 oranla daha fazla, artmış erken gebelik kaybı oranına (%20-40) sahip oldukları görülmektedir (202). Bunun nedeni tam olarak belirlenememiştir. Retrospektif ve gözlemsel çalışmalar, serumdaki artmış olan LH sekresyonu ile gebelik kaybı arasında bağlantı olabileceği üzerinde durulmuştur. Ancak yapılan prospektif çalışmada GnRH agonistleri ile LH inhibisyonundan sonraki gebelik sonuçları da olumsuz olmuştur (203).

#### **2.1.8.8. Obstrüktif Uyku Apnesi**

PCOS'lu kadınlarda obstrüktif uyku apnesi genel popülasyona göre daha sık görülmektedir ve sadece obezite ile açıklanamaz. Bir çalışmada VKİ'nin yüksek olmadığı durumda bile uykuda nefes alma rahatsızlığı riski 30 kat yüksek bulunmuştur (204).

Patofizyolojisi net olarak açıklanamamış olsa da literatürde obezite, insülin direnci ve Hiperandrojeneminin etkili olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur (205). OSAS olan PCOS'lu kadınlar, Tip 2 diyabet ve KVH için daha fazla risk altındadır.

#### **2.1.8.9. Tip 2 Dm**

PCOS'lu hastalarda saptanan insülin direncinin sebebinin hiperinsülinemiden çok Tip-2 DM ilişkili olduğu düşünülmektedir (206).

PCOS'u olan kadınların %1.5– 10 'unda ilerleyen yıllarda Tip 2 DM hastası olurken, bu oran sağlıklı kadınlara oranla PCOS'lu hastalarda 4.4 kat daha fazladır (207).

PCOS'ta rutin diyabet taraması önerilmektedir. Bunun için hastaların OGTT ile taranması gerektiği konusunda çoğu otör hemfikirken, en iyi tarama metodu hala tartışmalıdır. HbA1c OGTT ile karşılaştırıldığında daha düşük bir sensitiviteye sahipken, kardiyovasküler hastalıklar için daha iyi bir prediktördür. HbA1c için sınır değerini 5.7'dir. PCOS'lu çok kilolu veya obez kadınların yıllık taramalarında HbA1c değeri Tip 2 DM gelişiminin ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimini öngörmede etkili olduğu için mutlaka kontrol edilmelidir (208).

#### **2.1.8.10. Kardiyovasküler Hastalık**

Gilbert ve ark., PCOS komorbiditelerini ve sonuçlarını ele alan mevcut sistematik çalışmaları ve meta-analizleri topladıkları ayrıca 23 adet incelemeyi de dahil ettikleri toplamda 575 araştırma ve bir milyondan fazla katılımcıyı (1.090.072) içeren bir derleme yayınladılar. PCOS'lu kadınların KVH prevalansının daha yüksek olduğunu ve KVH ile alakalı markerların daha yüksek olduğunu keşfettiler .

PCOS'lu hastalarda dislipideminin yanı sıra endotelial vasküler disfonksiyon ve metabolik bozuklukla ilişkili sistemik inflamatuvar hadise, kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. Her yaşta PCOS'lu kadınlarda riskin normal popülasyona göre arttığı ve bunun obeziteden bağımsız olup obeziteyle şiddetlenebileceği bilinmektedir.

ESHRE 2012 cemiyesinin görüşüne göre, herhangi bir yaşta PCOS, artmış kardiyovasküler hastalık belirteçleri yönünden yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (209).

Normal popülasyona göre PCOS'lu kadınların akut miyokard enfarktüsü geçirme ve koroner arter hastalıklarına sahip olma oranı 2 kat daha fazladır.

Ayrıca PCOS’lu kadınların sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için artmış sıklığa, koroner arter kalsifikasyonu ve artmış internal ve eksternal karotid arter sertliğine sahip oldukları bulunmuştur (210).

Çalışmalarda, karotis intima media kalınlığının kardiyovasküler olayların ön belirtecinin olduğu belirtilmiş ve artmış karotis intima media kalınlığının’in ileri yaş ve kardiyovasküler hastalık riski ile korelasyonunun olduğu saptanmıştır (211).

#### **2.1.8.11. Kanser**

PCOS’lu kadınlarda endometrium kanseri için risk faktörleri olarak bilinen; obezite, hiperinsülinemi, kronik anovulasyon ve buna bağlı kronik karşılanmamış östrojen bulguları bulunduğundan PCOS endometrial hiperplazi ve endometrial adenokanser açısından artmış risk grubu içerisine girmektedir. Yine LH puls mekanizmasındaki değişime bağlı olarak LH hipersekresyonunun da PCOS’lu hastalarda endometrial kanser gelişimini arttırmakta rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yıldızhan ve Anık İlhan PCOS’lu 12.000’den fazla kadını içeren (tedavi geçmişi hakkında bilgi içermeyen) ulusal bir kohort çalışması, endometriyal kanser riskinin arttığını bildirmiştir (212). PCOS sıklıkla obezite, anovulasyon, infertilite ile ilişkilidir ve sendroma sahip hastalar sıklıkla infertilite için hormonal tedavi alırlar. Dolayısıyla bu kanser türleri için bağımsız bir risk faktörü belirlemek oldukça zordur (213).

Aşırı androjen aktivitesi, over kanserinin nedenlerinden bir tanesidir. Dolayısıyla PCOS’ta görülen hiperandrojenizm over malignitesi riskini artırmaktadır (214).

PCOS’ta meme kanseri görülme riski tartışma konusudur fakat androjen yüksekliği olan kadınlarda plazma SHBG seviyesindeki azalma ve serum testosteron ve serbest östrojen düzeyindeki artmanın sonucu olarak meme kanseri riskinin artmış olabileceği düşünülmüştür (215).

#### **2.2. PSA**

Prostat spesifik antijen (PSA), hem normal hem de neoplastik prostat dokusu tarafından eksprese edilen bir glikoproteindir. PSA prostat bezini çevreleyen salgı hücreleri tarafından proenzim olarak üretilir. Bu proenzim proteolize uğrayarak aktif

PSA formu olan serbest PSA ya dönüşür. Aktif PSA, alfa-1-antikimotripsin ve alfa-2-makroalbumin olmak üzere proteaz inhibitörlerine bağlanır. Serumda en çok tespit edilebilen PSA (%65 ila %90) antiproteaz alfa1-antikimotripsine bağlı, tespit edilebilir PSA'nın %10 ila %35'i ise bağlı değildir. Serbest PSA glomerüler filtrasyon veya antiproteazlarla yeni komplekslerin oluşumu yoluyla ölçülebilir (216).

PSA, normal ve kanserli prostat dokusunun oldukça spesifik bir belirteçidir. Birkaç yıl öncesine kadar prostat spesifik antijenin (PSA) erkekte ve sadece prostatta üretildiğine inanılırdı. Prostat spesifik antijenin, prostat dışındaki kaynaklarının varlığını destekleyen artan deliller vardır (217). PSA konsantrasyonları kadınlarda erkeklerdekinden çok daha düşük olduğundan dolayı, yakın zaman kadar bilinen PSA analizleri ile kadın serumunda PSA saptanamazdı. Ultrasensitif immün analiz tekniği kullanılarak kadınlarda serum PSA seviyeleri ölçülebilmıştır (218). İzleyen çalışmalarda oldukça sensitif immunoflorometrik PSA analizi gelişimiyle Diamandis ve ark. normal kadınların yaklaşık %50'sinin serumunda PSA saptayabilmiştir (219). Son zamanlarda artan sayıda bilgi, meme, yumurtalık, adrenal tümörler ve normal endometrium gibi çoklu kadın dokularından PSA üretimine işaret etmektedir. PSA'nın enzimatik olarak aktif olup olmadığı ve PSA'nın prostat dışı dokulardaki fizyolojik rolünün ne olduğu bilinmemektedir (220).

Prostat dışındaki dokularda PSA'nın salınımı androjenler, progestinler ve glukokortikoidler tarafından stimüle edilir.

### **3. MATERYAL METOD**

#### **3.1. Yöntem**

Çalışmamız prospektif, kesitsel, vaka-kontrol, gözlemsel bir araştırma olarak planlanmıştır.

Araştırmamız Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun 07/04/2022 tarihli 06 sayı numaralı kararı ile onay almıştır (**Ek-1**). Etik kurul onayı ardından 01/05/2022 ve 31/12/2022 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniklerine adet görememe, kilo artışı, kıllanma/kıllanma artışı şikâyetleri veya rutin kontrol amacı ile başvuran

reproduktif çağıdaki 18-30 yaş arası PCOS tanısı konan kadınlar arasından randomize seçilmiştir. PCOS tanısı için, Rotterdam 2003 -ESHRE/ASRM tanı kriterleri (kronik oligo/anovülasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, morfolojik olarak PKO görüntüsü) esas alınmıştır. Üç kriterden en az ikisinin sağlanması halinde PCOS tanısı konulmuştur (221). Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (**Ek-2**) çalışmaya katılan tüm gönüllülere okutulduktan sonra yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmamız Helsinki İnsan Hakları Bildirgesine kullanılarak araştırmamızın tez çalışması olabilmesi için gereken minimum örneklem büyüklüğünü belirlemek için Medicres E-PICOS (125) programı kullanılarak power analiz yapıldı. Gruplar arasında % 80 güç ile  $p < 0.05$  ile anlamlı bir fark bulunabilmesi için her iki gruba 37 şer hasta alınması gerektiği tespit edildi. Olası hasta kayıpları da düşünülerek her iki gruba 45 er hasta alındı. Çalışmada toplanacak hasta verileri ve örneklem büyüklüğü Ukinc K ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olan ‘Ukinc K, Ersoz HO, Erem C, et al. Diagnostic value of prostate-specific antigen (PSA) and free prostate specific antigen (fPSA) in women with ovulatory and anovulatory polycystic ovary syndrome. Endocrine. 2009;35(1):123.’’ çalışması baz alınarak hesaplanmıştır.

$$\begin{aligned}
 k &= \frac{n_2}{n_1} = 1 \\
 n_1 &= \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} \\
 n_1 &= \frac{(7.7^2 + 7.7^2/1)(1.96 + 0.84)^2}{5^2} \\
 n_1 &= 37 \\
 n_2 &= K * n_1 = 37
 \end{aligned}$$

**Şekil 13.** Power Analiz İle Belirlenen Örneklem Büyüklüğü

### 3.2.Kontrol Grubu Ve Hasta Seçimi

#### 3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

Çalışmamız Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniklerine adet görememe, kilo artışı, kıllanma/kıllanma artışı şikâyetleri veya rutin kontrol amacı ile başvuran reproduktif çağıdaki 18-30 yaş arası 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM kriterlerine göre PCOS tanısı konan toplam 90 hastanın

Ferriman- Gallwey hirsutizm skoru 8 üzerinde olan hirsutizmi olan 45 hasta ve skoru 8 in altında olan hirsutizmi olmayan 45 hasta olarak 2 grupta incelenmesi ile yapılmıştır.

### **3.2.1.1. Hasta Grubu :**

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniklerine başvuran olan 18-30 yaş arası 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM kriterlerine göre PCOS tanısı alan ve Ferriman- Gallwey hirsutizm skoru 8 üzerinde olan Hirsutizmi olan gönüllü hastalar, çalışma grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

PCOS tanısı koymak için 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM kriterleri kullanılmıştır ve buna göre oligo-anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ya da biyokimyasal bulguları, polikistik görünümde kriterlerinden en az ikisinin olduğu hastalar, hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Overlerin değerlendirmesi için 5 megaHertz frekansında transvajinal transdüser (Voluson S10; General Electric, Germany 2018) kullanılarak ultrasonografik inceleme yapılmıştır. Polikistik over morfolojisi kriteri en az bir over volümünün 10 cm<sup>3</sup> 'ün üstünde olması ya da 2-9 mm arasındaki foliküllerin toplam sayısının 12'nin üzerinde olması olarak belirlenmiştir (222).

Hirsutizm varlığı ve şiddeti vücudun 9 bölgesinin kıl dağılımını inceleyen Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama (FGS) sistemi ile değerlendirildi. FGS skoru 8'in üzerinde olan kadınlar klinik olarak hirsutizm kabul edildi. Hirsutizmi olmayan akne veya alopesi şikayeti olan kadınlar klinik hiperandrojenik olarak değerlendirilmemiştir (223). (FAI) 5'in, serbest testosteronun 4,2 pg/ml'nin üzerinde olması biyokimyasal hiperandrojenemi olarak kabul edilmiştir (7). Çalışmamızdaki popülasyonda kullanılan bu değerler, Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında çalışılmış olup eşik değerler için Türkiye Endokrinoloji ve 31 Metabolizma Derneği'nin Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu baz alınmıştır.

Çalışmaya en erken menarş sonrası 5. yılında olan hastalar dahil edilmiş olup, menstrüel düzensizlik tanımlaması için menstrüel siklusun 21 günden kısa veya 35 günden uzun olması kriteri kullanılmıştır (224). Kronik oligoovulasyon varlığı 6 ayı geçen period için 35 günün üzerindeki menstrüel siklusları barındıran mens döngüsü olması; amenore varlığı ise ardışık 3 siklusa menstrüasyon olmaması olarak kabul edilmiştir (225).

### 3.2.1.2. Kontrol Grubu:

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniklerine başvuran olan 18-30 yaş arası Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı alan ve Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru 8 altında olan Hirsutizmi olmayan gönüllü hastalar, kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir.

### 3.2.2. Dışlanma Kriterleri:

18 yaş altı veya 30 yaş üstü olmak, onam vermemek, ciddi nörolojik, kardiyak, böbrek ve karaciğer hastalığı olması, komplike DM, tanısı olmasıdır.

## 3.3. Çalışma Protokolü

Çalışma öncesi yapılan muayene, tetkik ve izlem verilerinin kaydedileceği takip formları hazırlandı. Çalışmaya katılmak konusunda gönüllü olan tüm bireylerin anamnezi alındı ve tıbbi öyküsü sorgulandı. Her hastanın jinekolojik öyküsü, demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalara genel fizik muayene ve jinekolojik muayene yapıldı. Poliklinik görüşmesi sırasında tüm katılımcıların yaşı, kilosu, VKİ'leri , saç dökülmesi , akne varlığı, fertilite özellikleri, menstrüel düzenleri, kullandığı ilaçlar ve geçirilmiş operasyonları sorgulanmıştır. Jinekolojik/USG muayeneleri, laboratuvar parametreleri takip formlarına kaydedildi. Akne, alopesi, obezite, gibi fizik muayene bulguları kaydedildi ve FerrimanGallawey skorlama sistemine göre hirsutizm skorlamaları yapıldı. 8 puan ve üzeri puan alan hastalar hirsut kabul edildi.

Profesyonel olarak kalibre edilmiş cihazlar kullanılarak hastaların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. VKİ; vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metrekaresine bölünmesi ile hesaplanmıştır [ $VKI = \frac{kg}{m^2}$  ]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilen sınıflandırmaya göre  $VKI < 18,5$  olanlar zayıf, VKI: 18,5-24,9 olanlar normal kilolu, VKI: 25-29,9 olanlar fazla kilolu (pre – obez ), VKI:30-39,9 olanlar obez, VKI :  $> 40$  olanlar ileri derece obez kabul edilmiştir (226).

Çalışmaya katılan her katılımcıdan antekübital venöz kan örnekleri (en az 10 ml) menstrüel periyodun 2. veya 3.günü sabahında, 8 saatlik açlık periyodunu takiben alınmıştır. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı, vakumlu, plastik jelli tüplere

konulmuştur. Hastanemiz laboratuvarında çalışılacak olan rutin hormon tetkikleri için alınan tüpler ile birlikte 30 dakika içerisinde merkez laboratuvara götürülmüştür. 30 dakika içinde laboratuvarında bulunan Nüve (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş, Ankara, Türkiye) NF800 santrifüj cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, serum kısmı ayrılmıştır. Toplanan serum örnekleri Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında SIEMENS HEALTHCARE firması tarafından üretilen 11066000 smn kodlu Atellica IM 1600 Siemens Healthineers cihazı ile 10995663 smn kodlu Atellica IM PSA reaktifi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin total testesteron, serbest testesteron, 1,4- androstenedion, SHBG, 17 OH progesteron, FSH, LH, estradiol, AMH seviyeleri, açlık glukoz ve insülin, AST, ALT, üre, kreatinin, TSH, prolaktin değerleri hastane bilgi sisteminden taranarak araştırma formlarımıza dahil edilmiştir. İnsülin rezistansının hesaplanması için homeostatik model formülü HOMA-IR kullanılmıştır.  $[HOMA-IR = \frac{Açlık\ Glikoz\ (mg/dl) \times Açlık\ İnsülini\ (mU/ml)}{405}]$  65 HOMA- IR > 2.6 değerinin üzeri insülin direnci kabul edilmiştir (1).

### **3.4. Araştırma Bütçesi**

Çalışmamızda kullanılan serum serbest / total PSA düzeylerinin çalışılması için gereken kitlerinin temini ve kitlerin çalışma bedeli için gereken bütçe, araştırmacılar tarafından sağlanmıştır; hastane kaynakları kullanılmamıştır.

### **3.5. İstatiksel Değerlendirme**

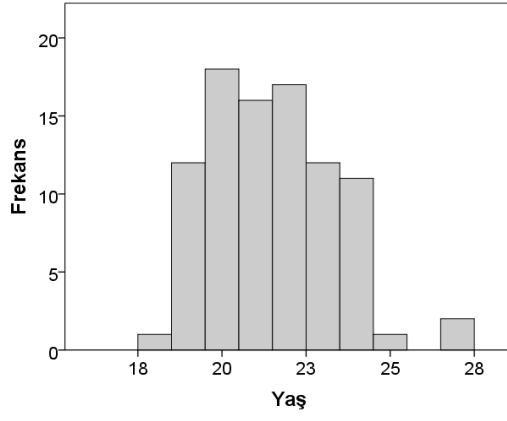
İstatistiksel analiz SPSS sürüm 22.0 (IBM, New York, ABD) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama, standard sapma (SS) ve minimum-maksimum değerleri ile, kesikli değişkenler ise sayı (yüzde) ile raporlandı. Sürekli değişkenler normal dağılımı histogramların görsel değerlendirilmesi ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildikten sonra 2 grup arasındaki sürekli veriler bağımsız t-testi ile karşılaştırıldı. Kesikli değişkenler arasındaki ilişki ise Ki-kare testi veya Fisher'ın kesin test ile analiz edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

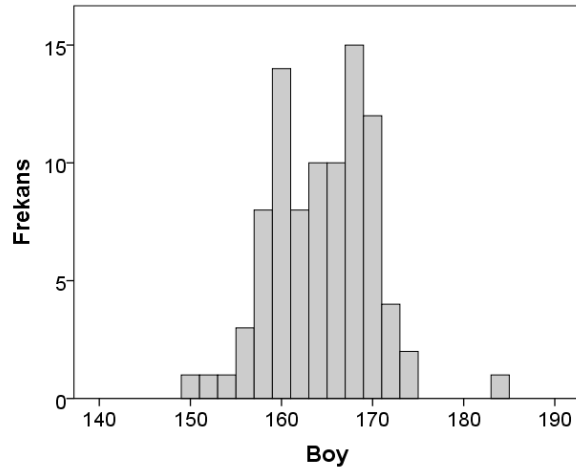
Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 01/05/2022 ve 31/12/2022 tarihleri arasında başvuran ve PCOS tanısı alan 90 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 21,5 (SS 1,9, min-maks: 18-27), boy ortalaması 164,1 cm (SS 5,5, min-maks: 150-183), kilo ortalaması 64,5 (SS 13,6, min-maks: 43-113) ve ortalama vücut kitle indeksi 23,9 (SS 4,6, min-maks: 15,8 – 37,8) olarak bulundu.

|                     | Ortalama | SS (min-maks)   |
|---------------------|----------|-----------------|
| Yaş                 | 21,5     | 1,9 (18-27)     |
| Boy                 | 164,1    | 5,5 (150-183)   |
| Kilo                | 64,5     | 13,6 (43-113)   |
| Vücut Kitle İndeksi | 23,9     | 4,6 (15,8-37,8) |

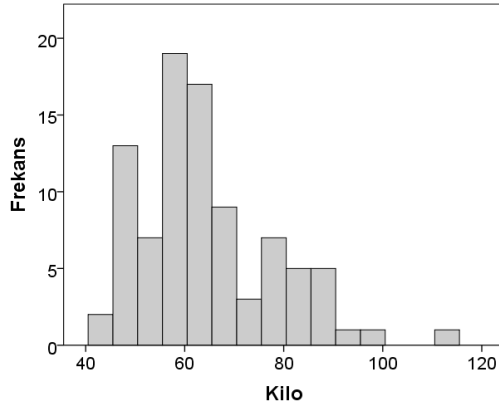
**Tablo 14.** Hastaların Demografik Özellikleri



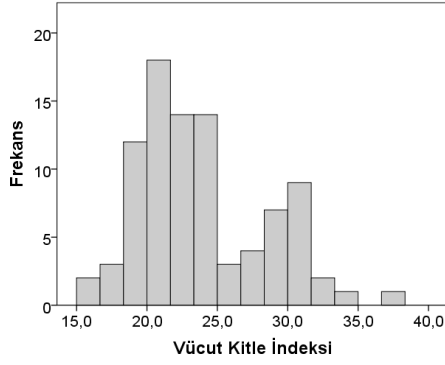
**Şekil 14.** Hastaların Yaş Dağılımı



**Şekil 15.** Hastaların Boy Dağılımı



**Şekil 16.** Hastaların Kilo Dağılımı

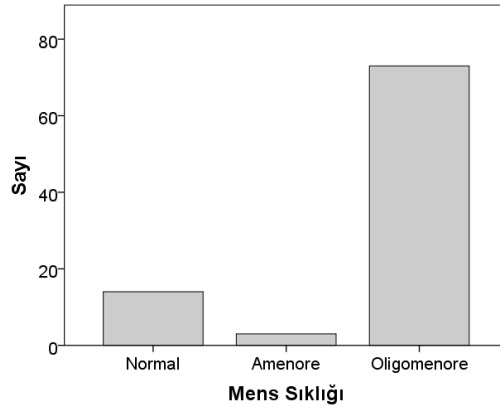


**Şekil 17.** Hastaların VKI Dağılımı

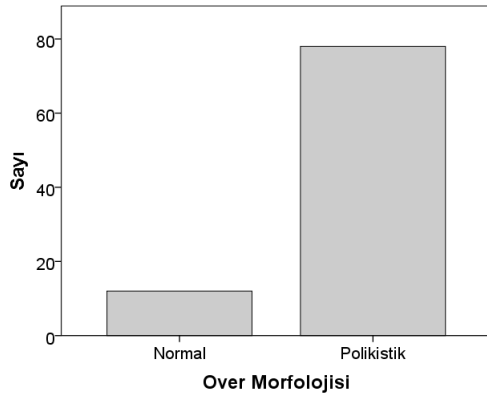
Hastaların mensturasyon sıklığı incelendiğinde: 14 (%15,6) hastanın normal, 3 (%3,3) hastanın amenoreik, 73 (%81,1) hastanın ise oligomenoreik olduğu görülmüştür. 12 (%13,3) hastanın over morfolojisinin normal, 78 (%86,7) hastanın ise polikistik olduğu görülmüştür. 38 (%42,2) hastada akne olduğu, 4 (%4,4) hastada alopesi olduğu ve 45 (%50) hastada ise hirsutizm olduğu görülmüştür.

|                  | Sayı (Yüzde) |           | Sayı (Yüzde) |
|------------------|--------------|-----------|--------------|
| Mens Sıklığı     |              | Alopesi   |              |
| Normal           | 14 (%15,6)   | Var       | 4 (%4,4)     |
| Amonere          | 3 (%3,3)     | Yok       | 86 (%95,6)   |
| Oligomenore      | 73 (%81,1)   | Hirsutizm |              |
| Over Morfolojisi |              | Var       | 45 (%50)     |
| Normal           | 12 (%13,3)   | Yok       | 45 (%50)     |
| Polikistik       | 78 (%86,7)   |           |              |
| Akne             |              |           |              |
| Var              | 38 (%42,2)   |           |              |
| Yok              | 52 (%57,8)   |           |              |

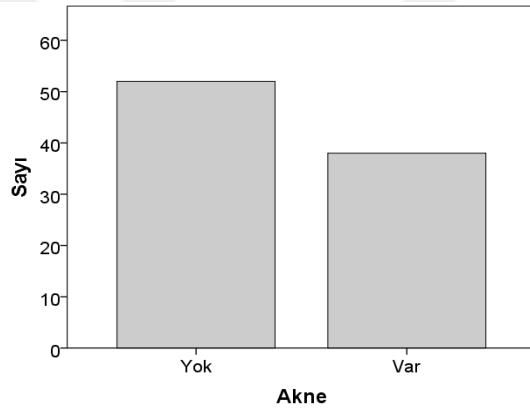
**Tablo 15.** Hastalarda Klinik Özellikler



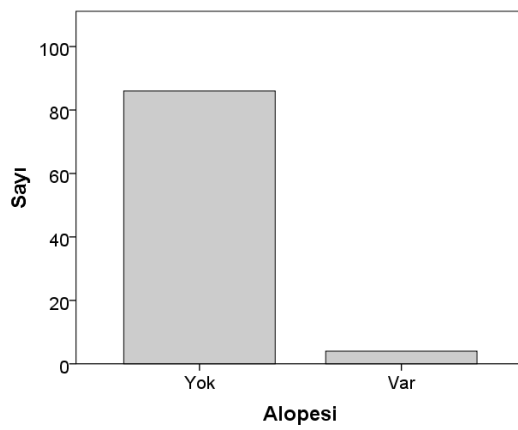
**Şekil 18.** Hastaların Mensturasyon Sıklığı



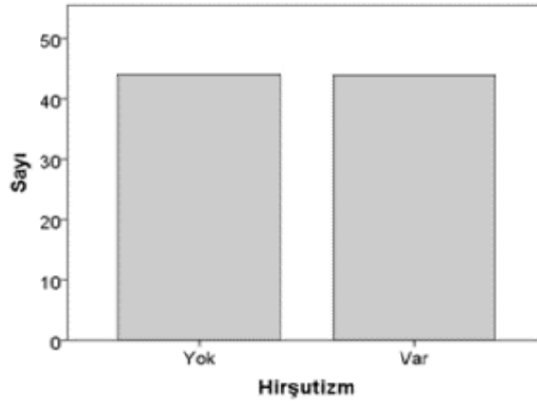
**Şekil 19.** Hastaların over Morfolojisi



**Şekil 20.** Hastalarda Akne Varlığı



**Şekil 21.** Hastalarda Alopesi Varlığı



**Şekil 22.** Hastalarda hirsütizm varlığı

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde ortalama açlık kan şekeri 84,1 mg/dl (SS 7,6, min-maks 65-103), ortalama üre 22,7 mg/dl (SS 5,4, min-maks 13-39), ortalama kreatinin 0,6 mg/dl (SS 0,1, min-maks: 0,3-1,0), ortalama AST 21,4 U/l (SS 6,1, min-maks: 12-39), ortalama ALT 21,6 U/l (SS 10,1, min-maks:0-54), ortalama HOMA-IR 3,4 mg/dl (SS 3,4, min-maks: 0,6-22,2), ortalama TSH 1,8 mIU/L (SS 0,8, min-maks: 0,6-4,3), ortalama prolaktin 12,3 µg/L (ortalama 4,8, min-maks: 4,6-29,1), ortalama FSH 5,6 mIU/ml (SS 1,8, min-maks: 1,2-10,7), ortalama LH 9,5 IU/l (SS 6,2, min-maks: 0,1-36,2), ortalama estradiol 65,3 pg/ml (SS 76,7, min-maks:10,3-460), ortalama AMH 6,9 ng/ml (SS 2,5 min-maks: 1-9), ortalama serbest PSA 0,007 ng/ml(SS 0,005, min-maks: 0-0,02), ortalama total PSA 0,03 ng/ml (SS 0,02, 0-0,15), ortalama androstenedione 12,9 ng/ml (SS 6,0, 2,8-27,2), ortalama total testosteron 0,4 ng/ml (SS 0,1, min-maks:0,1-0,8), ortalama DHEAS 300,1 nmol/ml (SS 142,6, min-maks: 24,2-719,0), ortalama SHBG 40,6 nmol/l (SS 29,5, min-maks: 5-180), ortalama serbest testosteron 2,4 ng/ml (SS 1,0, min-max 0,7-6,8), ve ortalama 17-OH progesterone 4,3 ng/dl (SS 3,4, min-maks 0,8-29,0) olarak bulundu.

|                  | Ortalama (SS, min-maks) |                     | Ortalama (SS, min-maks) |
|------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Açlık Kan Şekeri | 84,1 (7,6, 65-103)      | Estradiol           | 65,3 (76,7, 10,3-460)   |
| Üre              | 22,7 (5,4, 13-39)       | AMH                 | 6,9 (2,5, 1,1-9)        |
| Kreatinin        | 0,6 (0,1, 0,3-1,0)      | Serbest PSA         | 0,007 (0,005, 0-0,02)   |
| AST              | 21,4 (6,1, 12-39)       | Total PSA           | 0,03 (0,02, 0-0,15)     |
| ALT              | 21,6 (10,1, 0-54)       | Androstenedion      | 12,9 (6,0, 2,8-27,2)    |
| HOMA-IR          | 3,4 (3,4, 0,6-22,2)     | Total Testosteron   | 0,40 (0,1, 0,1-0,8)     |
| TSH              | 1,8 (0,8, 0,6-4,3)      | DHEAS               | 300,1 (142,6, 24,2-719) |
| Prolaktin        | 12,3 (4,8, 4,6-29,1)    | SHBG                | 40,6 (29,5, 5-180)      |
| FSH              | 5,6 (1,8, 1,2-10,7)     | Serbest Testosteron | 2,4 (1,0, 0,7-6,8)      |
| LH               | 9,5 (6,2, 0,1-36,2)     | 17-OH Progesteron   | 4,3 (3,4, 0,8-29,0)     |

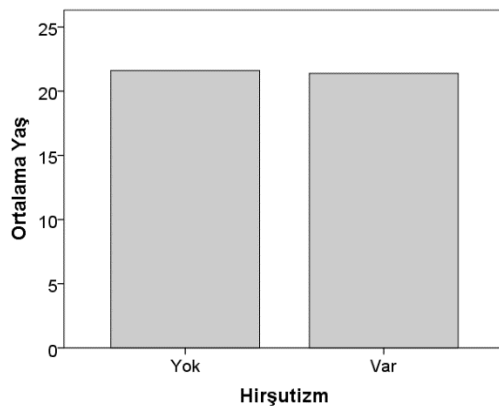
**Tablo 16.** Hastaların laboratuvar özellikleri

Hirşutizmi olan 45 (%50) hastadan oluşan hasta grubu ile hirşutizmi olmayan 45 (%50) hastadan oluşan kontrol grubu yaşları karşılaştırıldığında hirşutizmi olanlar (ortalama 21,4, SS 1,7) ile hirşutizmi olmayanlar (ortalama 21,6, SS 2,0) anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,572$ ). Boy (hirşutizmi olanlarda ortalama 164,0, SS 4,9, olmayanlarda ortalama 164,2, SS 6,0) ve kilo (hirşutizmi olanlarda ortalama 67,1, SS 13,3, olmayanlarda ortalama 62,1, SS 13,6) her iki grupta benzer bulunmuştur ( $p=0,896$ ,  $p=0,078$ ). Vücut kitle indeksi hirşutizmi olan hastalarda (ortalama 24,9, SS 4,4), olmayan hastalardan (ortalama 23,0, SS 4,6) anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır ( $p=0,044$ ).

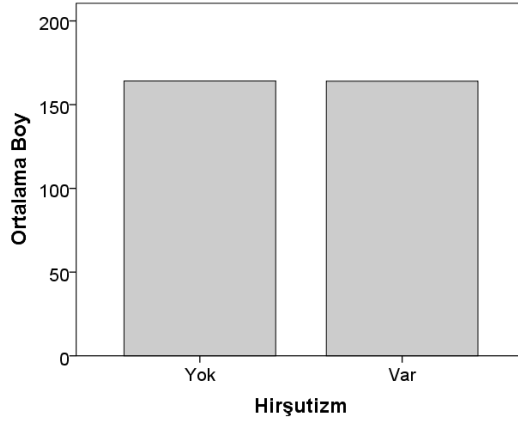
|                     | Hirşutizmi olanlar<br>(n=45)<br>Ortalama (SS) | Hirşutizmi olmayanlar<br>(n=45)<br>Ortalama (SS) | p      |
|---------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|
| Yaş                 | 21,4 (1,7)                                    | 21,6 (2,0)                                       | 0,572  |
| Boy                 | 164,0 (4,9)                                   | 164,2 (6,0)                                      | 0,896  |
| Kilo                | 67,1 (13,3)                                   | 62,1 (13,6)                                      | 0,078  |
| Vücut Kitle indeksi | 24,9 (4,4)                                    | 23,0 (4,6)                                       | 0,044* |

\*: Bağımsız t-testi

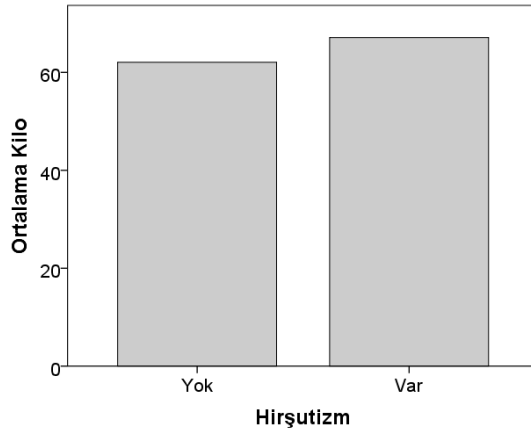
**Tablo 17.** Hasta ile kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması



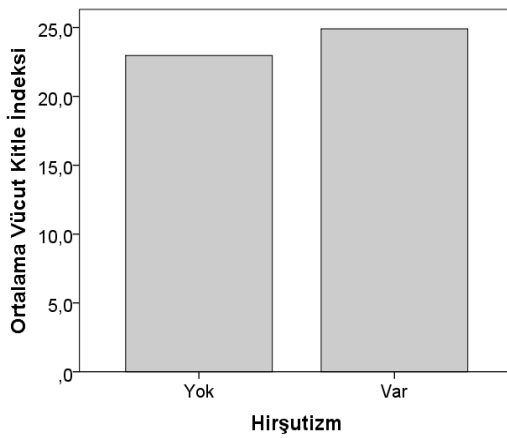
**Şekil 23.** Hasta ile kontrol grubunda yaş ortalamasının karşılaştırılması



**Şekil 24.** Hasta ile kontrol grubunda boy ortalamasının karşılaştırılması



**Şekil 25.** Hasta ile kontrol grubunda kilo ortalamasının karşılaştırılması



**Şekil 26.** Hasta ile kontrol grubu VKI ortalamasının karşılaştırılması

Hirşutizmi olan ve olmayan hastalarda mens sıklığı incelendiğinde hirşutizmi olanlarda mens sıklığı normal olanların, hirşutizmi olmayanda amenore ve

oligomenorenin daha sık olduğu görülmüştür ( $p=0,012$ ). Over morfolojisi ve hirsutizm arasındaki ilişki incelendiğinde polikistik over oranı hirsutizm olanlarda (%79,5) ve olmayanlarda (%93,5) istatistiksel olarak benzer çıkmıştır ( $p=0,066$ ). Akne ile hirsutizm arasındaki ilişki incelendiğinde akne oranı hirsutizm olanlarda (%54,5), olmayanlara (%30,4) daha yüksek oranda saptanmıştır ( $p=0,032$ ). Alopesi oranı hirsutizm olanlarda (%4,5) ve olmayanlarda (%4,3) benzer oranda bulunmuştur ( $p=0,999$ ).

|                  | Hirsutizmi olanlar<br>(n=45)<br>Sayı (Yüzde) | Hirsutizmi olmayanlar<br>(n=45)<br>Sayı (Yüzde) | p      |
|------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------|
| Mens Sıklığı     |                                              |                                                 |        |
| Normal           | 11 (%25,0)                                   | 3 (%6,5)                                        | 0,012* |
| Amenore          | 0 (%0)                                       | 3 (%6,5)                                        |        |
| Oligomenore      | 33 (%75,0)                                   | 40 (%87,0)                                      |        |
| Over Morfolojisi |                                              |                                                 |        |
| Normal           | 9 (%20,5)                                    | 3 (%6,5)                                        | 0,066  |
| Polikistik       | 35 (%79,5)                                   | 43 (%93,5)                                      |        |
| Akne             |                                              |                                                 |        |
| Yok              | 20 (%45,5)                                   | 32 (%69,6)                                      | 0,032* |
| Var              | 24 (%54,5)                                   | 14 (%30,4)                                      |        |
| Alopesi          |                                              |                                                 |        |
| Yok              | 42 (%95,5)                                   | 44 (%95,7)                                      | 0,999  |
| Var              | 2 (%4,5)                                     | 2 (%4,3)                                        |        |

\*: Fisher'ın Kesin Testi

**Tablo 18.** Hasta ile kontrol grubunda klinik özelliklerin karşılaştırılması

|                   | Hirsutizmi olanlar<br>(n=45)<br>Ortalama (SS) | Hirsutizmi olmayanlar<br>(n=45)<br>Ortalama (SS) | p     |
|-------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|
| Açlık Kan Şekeri  | 84,6 (7,3)                                    | 83,7 (7,9)                                       | 0,571 |
| Üre               | 22,0 (4,8)                                    | 23,4 (5,8)                                       | 0,205 |
| Kreatinin         | 0,7 (0,1)                                     | 0,7 (0,1)                                        | 0,204 |
| AST               | 21,3 (6,1)                                    | 21,5 (6,1)                                       | 0,873 |
| ALT               | 19,0 (10,0)                                   | 23,6 (10,0)                                      | 0,064 |
| HOMA-IR           | 3,5 (3,9)                                     | 3,2 (2,8)                                        | 0,711 |
| TSH               | 1,9 (0,8)                                     | 1,9 (0,7)                                        | 0,880 |
| Prolaktin         | 12,4 (5,0)                                    | 12,3 (4,7)                                       | 0,939 |
| FSH               | 5,7 (1,6)                                     | 5,5 (2,0)                                        | 0,562 |
| LH                | 9,3 (6,8)                                     | 9,8 (5,6)                                        | 0,710 |
| Estradiol         | 60,6 (62,9)                                   | 69,7 (88,4)                                      | 0,577 |
| AMH               | 6,4 (2,8)                                     | 7,4 (2,2)                                        | 0,064 |
| Serbest PSA       | 0,007 (0,005)                                 | 0,007 (0,005)                                    | 0,908 |
| Total PSA         | 0,03 (0,02)                                   | 0,03 (0,02)                                      | 0,247 |
| Androstenedion    | 14,0 (6,4)                                    | 11,8 (5,4)                                       | 0,089 |
| Total Testosteron | 0,4 (0,1)                                     | 0,4 (0,1)                                        | 0,614 |

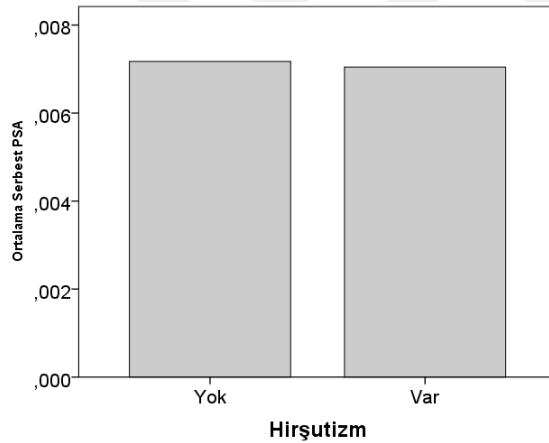
|                     |               |               |        |
|---------------------|---------------|---------------|--------|
| DHEAS               | 330,8 (157,4) | 272,2 (121,8) | 0,051  |
| SHBG                | 35,5 (25,1)   | 45,4 (32,7)   | 0,114  |
| Serbest Testosteron | 2,7 (1,1)     | 2,2 (0,7)     | 0,014* |
| 17-OH Progesteron   | 4,1 (2,2)     | 4,5 (4,2)     | 0,541  |

\*: Bağımsız t-testi

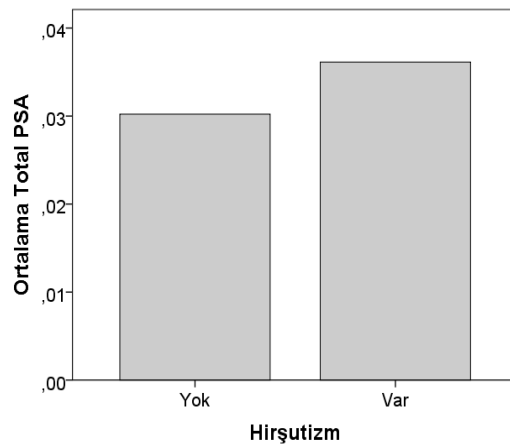
**Tablo 19.** Hasta ile kontrol grubunda laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

Her iki grubun laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında hirsutizmi olanlarda serbest PSA seviyesi (ortalama 0,007, SS 0,005), olmayanlarda (ortalama 0,007, SS 0,005) çıkmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0,908$ ).

Her iki grubun laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında hirsutizmi olanlarda total PSA seviyesi (ortalama 0,4, SS 0,1), olmayanlarda (ortalama 0,4, SS 0,1) çıkmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0,614$ ).

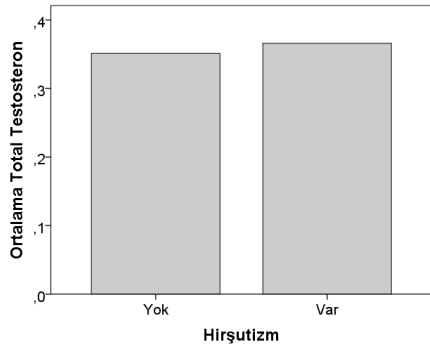


**Şekil 27.** Hasta ile kontrol grubunda serbest PSA ortalamasının karşılaştırılması

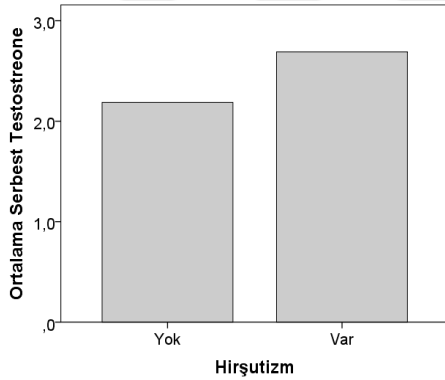


**Şekil 28.** Hasta ile kontrol grubunda total PSA ortalamasının karşılaştırılması

Her iki grubun laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında hirsutizmi olanlarda serbest testosteron seviyesi (ortalama 2,7, SS 1,1), olmayanlardan (ortalama 2,2, SS 0,7) daha yüksek çıkmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,014$ ).



**Şekil 29.** Hasta ile kontrol grubunda totaltestosteron ortalamasının karşılaştırılması



**Şekil 30.** Hasta ile kontrol grubunda serbest testosteron ortalamasının karşılaştırılması

Diğer laboratuvar parametreleri her iki grup arasında benzer bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Bu calismada ‘PCOS lu hastalarda serum serbest / total PSA değerinin hirşutizm bulgusu olan ve olmayan fenotiplerde düzeyi farklı mıdır? Ve eğer fark var ise PCOS tanı, izlem ve tedavisinde yeni bir markır olarak kullanılabilir mi?’ sorularının cevapları araştırılmış ve hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grubun laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında hirşutizmi olanlarda serbest PSA seviyesi (ortalama 0,007, SS 0,005), olmayanlarda (ortalama 0,007, SS 0,005) çıkmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0,908$ ). Aynı zamanda hirşutizmi olan ve olmayan gruplarda total PSA seviyesi de bakılmış ve hirşutizmi olanlarda (ortalama 0,4, SS 0,1), olmayanlarda (ortalama 0,4, SS 0,1) değerlerde çıkmıştır. Bu sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemiştir ( $p=0,614$ ). Kullanılan PSA ölçüm yönteminin küçük farklılıkları ölçebilecek yeterlilikte olmayışı, hasta sayısının sınırlı olması gibi nedenler bu sonuca etki etmiş olabilir.

PCOS kadınlarda en sık görülen endokrin / metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir (2). Polikistik over sendromunun (PCOS) temel özellikleri arasında androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve / veya polikistik overler bulunur. Androjen fazlalığı biyokimyasal olarak (örn: hiperandrojenemi ) veya klinik olarak ( örn: hirşutizm ) görülebilir (227). Hirşutizm, androjene bağımlı bölgelerde

(örn. Üst dudak, çene, midsternum, üst karın, sırt ve kalça) aşırı terminal tüy büyümesinin (koyu renkli, kaba tüyler) varlığı ile tanımlanan klinik bir tanıdır ve en sık nedeni PCOS'dur (3). Genel popülasyonda hirsutizm görülme oranı %1-4 arasındayken PCOS'lu kadınlarda bu oran %70-80 lere çıkmaktadır (228). Hiperandrojenemi PCOS un tanı kriterleri arasında olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda PCOS'lu hastaların bir kısmının dolaşımdaki androjenlerde açık bir anormallik göstermeyebileceği açıkça belirtilmiştir (229). Bizim yaptığımız çalışmada hirsutizmi olan ve olmayan PCOS lu hastalarda laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında hirsutizmi olanlarda serbest testosteron seviyesi (ortalama 2,7, SS 1,1), olmayanlardan (ortalama 2,2, SS 0,7) daha yüksek çıkmıştır ( $p=0,014$ ). Diğer laboratuvar parametreleri her iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Prostat spesifik antijen (PSA), hem normal hem de neoplastik prostat dokusu tarafından eksprese edilen bir glikoproteindir. PSA prostat bezini çevreleyen salgı hücreleri tarafından proenzim olarak üretilir. Bu proenzim proteolize uğrayarak aktif PSA formu olan serbest PSA ya dönüşür. Aktif PSA, alfa-1-antikimotripsin ve alfa-2-makroalbumin olmak üzere proteaz inhibitörlerine bağlanır. Serumda en çok tespit edilebilen PSA (%65 ila %90) antiproteaz alfa1-antikimotripsine bağlı, tespit edilebilir PSA'nın %10 ila %35'i ise bağlı değildir. Serbest PSA glomerüler filtrasyon veya antiproteazlarla yeni komplekslerin oluşumu yoluyla ölçülebilir (230).

PSA, normal ve kanserli prostat dokusunun oldukça spesifik bir belirteçidir. Birkaç yıl öncesine kadar prostat spesifik antijenin (PSA) erkekte ve sadece prostatta üretildiğine inanılırdı. Prostat spesifik antijenin, prostat dışındaki kaynaklarının varlığını destekleyen artan deliller vardır (231). PSA konsantrasyonları kadınlarda erkeklerdekinden çok daha düşük olduğundan dolayı, yakın zaman kadar bilinen PSA analizleri ile kadın serumunda PSA saptanamazdı. Ultrasensitif immün analiz tekniği kullanılarak kadınlarda serum PSA seviyeleri ölçülebilmıştır (232). İzleyen çalışmalarda oldukça sensitif immunoflorometrik PSA analizi gelişimiyle Diamandis ve ark. normal kadınların yaklaşık %50'sinin serumunda PSA saptayabilmiştir (233). Son zamanlarda artan sayıda bilgi, meme, yumurtalık, adrenal tümörler ve normal endometrium gibi çoklu kadın dokularından PSA üretimine işaret etmektedir. PSA'nın enzimatik olarak aktif olup olmadığı ve PSA'nın prostat dışı dokulardaki fizyolojik rolünün ne olduğu bilinmemektedir (234).

Prostat dışındaki dokularda PSA'nın salınımı androjenler, progestinler ve glukokortikoidler tarafından stimüle edilir. Bu yüzden hiperandrojenemik durumların, yüksek

serum PSA seviyeleri göstermesi beklenir. Son zamanlardaki çalışmalar hirsutlarda, non-hirsutlardan daha yüksek serum PSA değerlerini göstermiştir. Buradan yola çıkılarak PSA'nın hirsutizm için bir androjen belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmaktadır (235).

Melegos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Serum PSA düzeyleri, Ferriman-Gallwey skoru 8'in üzerinde olan 22 hirsut kadın ile hirsutizmi olmayan 50 kadın arasında karşılaştırıldı. Sonuçlar ile, hirsutizmi olan kadınlarda PSA düzeylerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu gösterildi ve buna hiperandrojenizm derecesi ile pozitif körele idi. (234)-(235).

Hirsutizm ve serum PSA arasındaki ilişki konusunda sınırlı sayıda çalışma olup, çelişkili veriler elde edilmiştir.

Negri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hirsutizmi olan 40 kadın ve 19 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. 40 kadında PSA konsantrasyonları, kılsız olmayan 19 sağlıklı kontrole göre daha yüksekti ( $P = 0,03$ ) ve testosteron ile önemli ölçüde koreleydi ( $r = 0,37$ ,  $P < 0,005$ ). Hirsutizmi olan 40 kadına 6 ay boyunca anti-androjen tedavi verildi. Tedavilerden sonra, aktif ilaç verilen 29 hirsutizimli hastanın serum PSA düzeyleri önemli bir azalma gösterdi ( $P = 0,002$ ). Kadınlarda PSA'nın hangi doku kaynaklı olduğu net olmasa da bu sonuç ile androjenlerin bir veya birden fazla dokuda PSA üretiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden androjen reseptörünü bloke eden ilaçlarla tedavinin monitörizasyonu için veya non-hiperandrojenik hirsutizimli hastalar için serum PSA ölçümünün ideal bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (236).

Zerghrami ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile kadınlarda PSA değerinin androjenler ile düzenlendiğini göstermişlerdir (237).

Kadınlarda PSA hakkında çalışmalar yapılmıştır, ancak PSA ile PCOS arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler çok belirsizdir. Bunda PCOS'un patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılamamasının da rolü büyüktür. PCOS'un tek ve güvenilir bir teşhis belirteci eksiktir. Eğer mevcut olsaydı, klinik pratikte çok değerli olurdu.

Mardanian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 PCOS tanılı hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubu arasındaki PSA değerleri karşılaştırıldı. PSA'nın kesim noktasını belirlemek için ROC Eğrisi kullanıldı. ROC eğrisi altındaki alan  $0,92 \pm 0,03$  (95 CI, 0,85-0,98) idi. ROC eğrisinde kesme noktası en iyi özgüllük ve duyarlılıkla belirlendi. PCOS tanısı için PSA'nın en iyi tanısal kesim değeri %91 duyarlılık, %81,2

özgüllük, %81 pozitif öngörü değeri ve %85 negatif öngörü değerine göre 0,07 ng/ml'den yüksek olarak belirlendi. PCOS'lu kadınlarda PSA düzeyinin daha yüksek olduğu ve PCOS'da LH/FSH oranı ve TT, FSG, DHEAS ve PSA düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptanmıştır (238).

Vural B. Ve arkadaşları yaptığı prospektif vaka kontrol çalışmasına toplam 43 PCOS'lu kadın ve yaşları eşleştirilmiş 43 sağlıklı kadın dahil edildi. PCOS'lu hirsute kadınlarda BMI daha yüksek bulunduğundan, obezitenin artan serum PSA düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Serum PSA düzeyleri PCOS'ta anlamlı derecede yüksek bulundu (PCOS'ta PSA: 0,026+/-0,023 ng/mL, kontrol olgularında PSA: 0,009+/-0,008 ng/mL, P<0,001). Aynı zamanda PSA ve FG skoru, PSA ve TT, PSA ve DHEAS arasında pozitif korelasyon, PSA ve SHBG arasında negatif korelasyon buldu (239). Bizim çalışmamızda da Vücut kitle indeksi hirsutizmi olan hastalarda (ortalama 24,9, SS 4,4), olmayan hastalardan (ortalama 23,0, SS 4,6) anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (p=0,044).

Rudnicka ve arkadaşları 165 PCOS'lu hasta ve 40 sağlıklı kadını hormonal parametreler açısından karşılaştırmıştır. PCOS'lu kadınların serum total PSA konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Total PSA ve SHBG ve DHEAS arasında bir bağlantı bulamamıştır (240).

Gullu S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSA'nın sadece PCOS'lularda değil aynı zamanda hirsutizm bulguları gösteren diğer hiperandrojenemik durumlar için de yeni bir markır olabileceği gösterilmiştir. 33 PCOS 'lu, 40 İdiyopatik Hirsutizm 'li ve 20 sağlıklı kontrol grubun serum PSA değerleri karşılaştırılmıştır. Ortalama Total PSA düzeyi PCOS hastalarında (0,099+/-0,267 ng/ml) İH ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında en yüksekti (sırasıyla p<0,05 ve p<0,001). Ayrıca, ortalama serbest PSA düzeyleri PCOS'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (0,033+/-0,070 vs 0,010+/-0,001 ng/ml; p<0,05). Aynı zamanda total PSA değeri İH olan grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serbest PSA düzeyi ise İH olan grup ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı çıkmamıştır (5).

Elmas ve ark. hirsute kadınlarda PSA konsantrasyonları ile 3A-androstenadiol glukuronid arasında pozitif bir korelasyon elde etti ve bu grupta daha yüksek dolaşımdaki PSA seviyesi gösterdi (219).

Escobar-Morreale ve arkadaşlarının yaptığı 16 hirsut kadın ile 27 sağlıklı kadının serum PSA değerleri ve 3 veya 6 ay kok kullanımı sonrası hirsut kadınların PSA düzeylerindeki değişim karşılaştırıldı. Serum PSA seviyeleri, sağlıklı kadınlara

kıyasla hirsute hastalarda daha yüksekti (ortalama  $\pm$  SEM: 0,014  $\pm$  0,003'e karşı 0,006  $\pm$  0,001 mikrog/L,  $P < 0,02$ ). Hirsute hastalarda mevcut olan artmış serum PSA düzeyleri doğum kontrol haplarıyla tedavi sırasında değişmedi ve bu tedavi sırasında hirsutizmdeki iyileşme ve serum androjen konsantrasyonlarındaki azalmayla paralellik göstermedi. Hirşut kadınların 3 veya 6 ay düzenli kok kullanımı sonucunda serum PSA düzeylerinin düşmedi. Bu nedenle, serum PSA ölçümlerinin, en azından şu anda mevcut olan ultrasensitif analizlerle, oral kontraseptif tedavisi alan hirsute hastaların tedavisinde belirgin bir rolü olmadığı belirlendi (241).

Filiz Ç. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hirsutismus tanısı konulan 42 kadın ve 20 sağlıklı kadın karşılaştırıldı. Hirsutismuslu kadınlar, PCOS tanısı konulanlar ( $n=25$ ) ve İH saptananlar ( $n=17$ ) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Serum total PSA ( $0,0409 \pm 0,0274$  ng/ml) ve serbest PSA düzeyleri ( $0,0143 \pm 0,0063$  ng/ml), hirsute hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (toplam PSA= $0,0112 \pm 0,0039$  ng/ml ve serbest PSA= $0,0104 \pm 0,0020$  ng/ml) (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). PCOS'lu kadınların hem total hem de serbest PSA düzeyleri ( $0,0578 \pm 0,023$  ng/ml ve  $0,0162 \pm 0,0075$  ng/ml), İH hastalarına göre ( $0,0160 \pm 0,0037$  ng/ml ve  $0,0114 \pm 0,0016$  ng/ml) yüksek bulundu. (toplam PSA için  $p=0,001$  ve serbest PSA için  $p=0,004$ ). Total PSA düzeyi İH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,001$ ). Ancak İH grubu ile kontrol grubu arasında serum serbest PSA düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,126$ ) (242). Bu durum hiperandrojenemik durumu olan kadınlar ile idiyopatik hirsutizmi olan kadınların ayırımında PSA'nın önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Filiz Ç. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 17-40 yaşları arasında 47 hirsutizmli (17'si polikistik over sendromu ve 30'u idiyopatik hirsutizm) kadın ile fizik muayenede hirsutizmi olmayan, diğer periferik androjenizasyon bulgularını göstermeyen ve düzenli menstrüel sikluslu 24 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. 47 hastanın 28'inde (%59,57 oranında) serum PSA değeri limit değerin üstündeyken, 24 sağlıklı bireyin 8'inde (%29,16) yüksekti. Hirsutizmi olan grupta serum PSA'nın ortanca değeri (0,004), kontrol grubundan (0,003) daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,028$ ). PCOS'lu 17 hastanın 11'inde (%64,7), İH'li 30 hastanın 17'sinde (%56,7) serum PSA değeri limit değerin üstündeydi ve bu iki hirsut grup arasında serum PSA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). PCOS'lu hirsut kadınlarda idiyopatik hirsutizmi olan kadınlara göre daha yüksek serum PSA seviyelerinin saptanması muhtemelen PCOS'lu

kadınların yüksek serum testosteron seviyelerine sahip olmalarından kaynaklanmaktaydı. Yükselmiş serum androjenleri bu hastalardaki serum PSA artışına yol açmaktaydı. (243)

Kurtoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise Androjenik Alopesi tanısı konulan ardışık 100 kadın hasta ile 67 sağlıklı gönüllü kontrol grubunun PSA değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunda serbest PSA'nın maksimum değerleri daha yüksek olmakla beraber hasta ve kontrol grubu arasında serum PSA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Serumda bulunan testosteron ve DHEA-S gibi androjenlerin seviyesi laboratuvar yöntemlerle ölçülebilmektedir. Fakat deri ve saç gibi dokularda androjenlerin etkileri serum seviyeleri ile paralel olmamaktadır. Androjen reseptör genlerindeki farklılıkların periferik dokuların androjenlere olan yanıtını belirlemede rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle periferik dokularda androjen etkisini göstermede androjenlerin etkisiyle salınan bir molekül olan PSA seviyelerinin ölçümü androjenlerin serum seviyelerinin ölçümünden daha değerli bir bulgu olabilir (244).

Bizim çalışmamız PCOS'lu hasta grubunda hirsütizm olan ve olmayan hastalarda PSA değerlerinin araştırıldığı bilgimiz dahilinde olan literatürdeki ilk çalışmadır ve bu çalışmanın en önemli kuvvetli yönüdür. Çalışmamızda hirsütizme neden olan diğer hastalıklar dahil edilmeyip sadece PCOS'lu hastalarda serum PSA değerleri değerlendirilmesi açısından diğer çalışmalardan önemli ölçüde ayrılmaktadır. Çalışmamızın diğer kuvvetli yönleri ise dahil edilme ve dışlanma kriterlerimizin spesifik tutulması ile daha özel bir hasta grubunda araştırma yapılması ve hasta sayımızın çalışma için yeterli olmasıdır.

Çalışmamızın zayıf yönü ise belli bir dönemde hastaneye başvuran hastaların çalışma evrenini oluşturmasıdır.

## 6. SONUÇ

Biz çalışmamızda yüksek serum PSA düzeyi ile androjenlerin hedef organ yanıtı arasındaki bağlantıyı göz önünde bulundurarak, PCOS tanısı alan kadınlarda gözlenen hirsutizmin yüksek serum PSA seviyeleri ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda serbest ve toplam PSA değerleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu, kullanılan PSA ölçüm yönteminin küçük farklılıkları ölçebilecek yeterlilikte olmayışı, hasta sayısının sınırlı olması gibi nedenler bu sonuca etki etmiş olabilir.

Serum PSA düzeyinin PCOS patofizyolojisindeki yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ve yeni bir tanı belirteci olarak kullanması için bilimsel literatürün daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Hirsutizimli kadınlarda serum PSA ölçümünün değeri, androjen sensitif dokularda androjen etkisinin güvenilir bir belirteci olarak yerini ancak, konu ile ilişkiyi destekleyen çalışmaların artmasıyla sağlamlaştırılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. (1) F. M. Ingersoll ve W. V. McDERMOTT, "Bilateral Polycystic Ovaries, Stein-Leventhal Syndrom", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 60, sy 1 (Temmuz 1950): 117-25, [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)39046-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)39046-9).
2. (2) Robert J. Norman et al. "Polycystic Ovary Syndrome", *Lancet (London, England)* 370, sy 9588 (25 Ağustos 2007): 685-97, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61345-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61345-2).
3. Poli Mara Spritzer, Carolina Rocha Barone, ve Fabiana Bazanella de Oliveira, "Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management", *Current Pharmaceutical Design* 22, sy 36 (2016): 5603-13, <https://doi.org/10.2174/1381612822666160720151243>.
4. Zeng-Hong Wu et al. "Prostatic-Specific Antigen (PSA) Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Meta-Analysis", *Journal of Ovarian Research* 12, sy 1 (15 Ekim 2019): 94, <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0569-2>.
5. S. Güllü et al. "Diagnostic Value of Prostatic Specific Antigen in Hirsute Women", *Journal of Endocrinological Investigation* 26, sy 12 (Aralık 2003): 1198-1202, <https://doi.org/10.1007/BF03349157>.
6. M. Bahceci et al. "Serum Prostate Specific Antigen Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome and the Effect of Flutamide+desogestrel/Ethinyl Estradiol Combination", *Journal of Endocrinological Investigation* 27, sy 4 (Nisan 2004): 353-56, <https://doi.org/10.1007/BF03351061>.
7. Ricardo Azziz, "Polycystic Ovary Syndrome", *Obstetrics and Gynecology* 132, sy 2 (Ağustos 2018): 321-36, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>.
8. David H. Abbott ve Fida Bacha, "Ontogeny of Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance in Utero and Early Childhood", *Fertility and Sterility* 100, sy 1 (Temmuz 2013): 2-11, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.023>.
9. Robert L. Rosenfield, "Clinical Practice. Hirsutism", *The New England Journal of Medicine* 353, sy 24 (15 Aralık 2005): 2578-88, <https://doi.org/10.1056/NEJMcp033496>; Ricardo Azziz, "The Evaluation and Management of Hirsutism", *Obstetrics and Gynecology* 101, sy 5 Pt 1 (Mayıs 2003): 995-1007, [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02725-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02725-4).
10. Laura G. Cooney ve Anuja Dokras, "Beyond Fertility: Polycystic Ovary Syndrome and Long-Term Health", *Fertility and Sterility* 110, sy 5 (Ekim 2018): 794-809, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.021>.
11. H. Teede, A. Deeks, ve L. Moran, "Polycystic Ovary Syndrome: A Complex Condition with Psychological, Reproductive and Metabolic Manifestations That Impacts on Health across the Lifespan", *BMC Medicine* 8 (30 Haziran 2010): 41, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-41>.
12. C. M. Boomsma et al. "A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome", *Human Reproduction Update* 12, sy 6 (2006): 673-83, <https://doi.org/10.1093/humupd/dml036>.
13. Helena J. Teede et al. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility* 110, sy 3 (Ağustos 2018): 364-79, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.

14. Hung-Yuan Chen et al. "Visceral Adiposity Index and Risks of Cardiovascular Events and Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients", *Cardiovascular Diabetology* 13, sy 1 (Aralık 2014): 136, <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0136-5>.
15. Ricardo Azziz, Daniel A. Dumesic, ve Mark O. Goodarzi, "Polycystic Ovary Syndrome: An Ancient Disorder?", *Fertility and Sterility* 95, sy 5 (Nisan 2011): 1544-48, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.032>.
16. Insler ve B. Lunenfeld, "Polycystic Ovarian Disease: A Challenge and Controversy", *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 4, sy 1 (Mart 1990): 51-70, <https://doi.org/10.3109/09513599009030691>.
17. "History of Discovery of Polycystic Ovary Syndrome", *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* 26, sy 3 (2017): 555-58, <https://doi.org/10.17219/acem/61987>.
18. I. F. Stein, M. R. Cohen, ve R. Elson, "Results of Bilateral Ovarian Wedge Resection in 47 Cases of Sterility; 20 Year End Results; 75 Cases of Bilateral Polycystic Ovaries", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 58, sy 2 (Ağustos 1949): 267-74, [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(49\)90379-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(49)90379-8).
19. R. Homburg, "Polycystic Ovary Syndrome - from Gynaecological Curiosity to Multisystem Endocrinopathy", *Human Reproduction (Oxford, England)* 11, sy 1 (Ocak 1996): 29-39, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019031>.
20. Marla E. Lujan, Donna R. Chizen, ve Roger A. Pierson, "Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies", *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC* 30, sy 8 (Ağustos 2008): 671-79, [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32915-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32915-2).
21. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)", *Human Reproduction (Oxford, England)* 27, sy 1 (Ocak 2012): 14-24, <https://doi.org/10.1093/humrep/der396>.
22. Shalini Gainer ve Bharti Sharma, "Update on Management of Polycystic Ovarian Syndrome for Dermatologists", *Indian Dermatology Online Journal* 10, sy 2 (2019): 97-105, [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_249\\_17](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_249_17).
23. E. Carmina et al. "Phenotypic Variation in Hyperandrogenic Women Influences the Findings of Abnormal Metabolic and Cardiovascular Risk Parameters", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, sy 5 (Mayıs 2005): 2545-49, <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2279>.
24. Wendy A. March et al. "The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in a Community Sample Assessed under Contrasting Diagnostic Criteria", *Human Reproduction (Oxford, England)* 25, sy 2 (Şubat 2010): 544-51, <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>.
25. Abbott ve Bacha, "Ontogeny of Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Resistance in Utero and Early Childhood".
26. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
27. Gainer ve Sharma, "Update on Management of Polycystic Ovarian Syndrome for Dermatologists", 2019.

28. Johnson T, Kaplan L, Ouyang P, Rizza R, editors. National Institutes of Health evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome (PCOS). NIH EbMW Report. 2013. prevention nih gov/programs-events/pathways-to-prevention/previousworkshops/pcos/workshop-resources Bethesda, MD: National Institutes of
29. Jin Ju Kim et al. "Complete Phenotypic and Metabolic Profiles of a Large Consecutive Cohort of Untreated Korean Women with Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility* 101, sy 5 (Mayıs 2014): 1424-30, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.049>.
30. C. K. Welt et al. "Characterizing Discrete Subsets of Polycystic Ovary Syndrome as Defined by the Rotterdam Criteria: The Impact of Weight on Phenotype and Metabolic Features", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, sy 12 (Aralık 2006): 4842-48, <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1327>.
31. Ferdous Mehrabian et al. "The Prevalence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance According to the Phenotypic Subgroups of Polycystic Ovary Syndrome in a Representative Sample of Iranian Females", *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 16, sy 6 (Haziran 2011): 763-69.
32. Lisa Moran ve Helena Teede, "Metabolic Features of the Reproductive Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome", *Human Reproduction Update* 15, sy 4 (2009): 477-88, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp008>.
33. Helen Jones et al. "Polycystic Ovary Syndrome with Hyperandrogenism Is Characterized by an Increased Risk of Hepatic Steatosis Compared to Nonhyperandrogenic PCOS Phenotypes and Healthy Controls, Independent of Obesity and Insulin Resistance", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97, sy 10 (Ekim 2012): 3709-16, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1382>.
34. Avin S. Jamil et al. "Comparison of Clinical and Hormonal Characteristics among Four Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome Based on the Rotterdam Criteria", *Archives of Gynecology and Obstetrics* 293, sy 2 (Şubat 2016): 447-56, <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3889-5>.
35. Dimitrios Panidis et al. "Associations of Menstrual Cycle Irregularities with Age, Obesity and Phenotype in Patients with Polycystic Ovary Syndrome", *Hormones (Athens, Greece)* 14, sy 3 (2015): 431-37, <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1593>.
36. Manfredi Rizzo et al. "Milder Forms of Atherogenic Dyslipidemia in Ovulatory versus Anovulatory Polycystic Ovary Syndrome Phenotype", *Human Reproduction (Oxford, England)* 24, sy 9 (Eylül 2009): 2286-92, <https://doi.org/10.1093/humrep/dep121>; Ettore Guastella, Rosa Alba Longo, ve Enrico Carmina, "Clinical and Endocrine Characteristics of the Main Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes", *Fertility and Sterility* 94, sy 6 (Kasım 2010): 2197-2201, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.014>.
37. Jamil et al. "Comparison of Clinical and Hormonal Characteristics among Four Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome Based on the Rotterdam Criteria".
38. Ricardo Azziz et al. "The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for the Polycystic Ovary Syndrome: The Complete Task Force Report", *Fertility and Sterility* 91, sy 2 (Şubat 2009): 456-88, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.
39. Geoffrey P. Redmond, "Thyroid Dysfunction and Women's Reproductive Health", *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 14 Suppl 1 (2004): S5-15, <https://doi.org/10.1089/105072504323024543>.

40. G. E. Krassas, K. Poppe, ve D. Glinoer, "Thyroid Function and Human Reproductive Health", *Endocrine Reviews* 31, sy 5 (Ekim 2010): 702-55, <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>.
41. Robert L. Rosenfield, "The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents", *Pediatrics* 136, sy 6 (Aralık 2015): 1154-65, <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1430>.
42. R. J. Schiebinger et al. "The Effect of Serum Prolactin on Plasma Adrenal Androgens and the Production and Metabolic Clearance Rate of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Normal and Hyperprolactinemic Subjects", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 62, sy 1 (Ocak 1986): 202-9, <https://doi.org/10.1210/jcem-62-1-202>.
43. David R. Grattan ve Raphael E. Szawka, "Kisspeptin and Prolactin", *Seminars in Reproductive Medicine* 37, sy 2 (Mart 2019): 93-104, <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400956>.
44. S. P. Glickman et al. "Multiple Androgenic Abnormalities, Including Elevated Free Testosterone, in Hyperprolactinemic Women", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 55, sy 2 (Ağustos 1982): 251-57, <https://doi.org/10.1210/jcem-55-2-251>.
45. Carlos Moran ve Ricardo Azziz, "21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia: The Great Pretender", *Seminars in Reproductive Medicine* 21, sy 3 (Ağustos 2003): 295-300, <https://doi.org/10.1055/s-2003-43307>.
46. Ashley A. Harris ve Udaya M. Kabadi, "MORE THAN MEETS THE EYE IN A PATIENT WITH PCOS: ANDROGEN-SECRETING GRANULOSA CELL OVARIAN TUMOR IN A VIRILIZED WOMAN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS)", *AACE Clinical Case Reports* 6, sy 4 (2020): e170-73, <https://doi.org/10.4158/ACCR-2019-0576>.
47. E. Carmina et al. "Extensive Clinical Experience: Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred Because of Clinical Hyperandrogenism", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, sy 1 (Ocak 2006): 2-6, <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1457>.
48. Lynnette K. Nieman et al. "The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93, sy 5 (Mayıs 2008): 1526-40, <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>.
49. R. Azziz et al. "Androgen Excess in Women: Experience with over 1000 Consecutive Patients", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89, sy 2 (Şubat 2004): 453-62, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031122>.
50. M. Nagamani, T. Van Dinh, and M. E. Kelter, "Hyperinsulinemia in Hyperthecosis of the Ovaries", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 154, sy 2 (Şubat 1986): 384-89, [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90676-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90676-9).
51. R. L. Barbieri and K. J. Ryan, "Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans Syndrome: A Common Endocrinopathy with Distinct Pathophysiologic Features", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 147, sy 1 (01 Eylül 1983): 90-101, [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90091-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90091-1).
52. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, "Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)", *Human Reproduction (Oxford, England)* 19, sy 1 (Ocak 2004): 41-47, <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>.
53. Ricardo Azziz et al. "The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for the Polycystic Ovary Syndrome: The Complete Task Force Report", *Fertility and Sterility* 91, sy 2 (Şubat 2009): 456-88, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.

54. G. Dhindsa et al. "Insulin Resistance, Insulin Sensitization and Inflammation in Polycystic Ovarian Syndrome", *Journal of Postgraduate Medicine* 50, sy 2 (2004): 140-44.
55. A. E. Taylor et al. "Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, sy 7 (Temmuz 1997): 2248-56, <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4105>.
56. Fritz, M.A. and Speroff, L. (2011) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011. (s924,925)
57. G. M. Lockwood et al. "Mid-Follicular Phase Pulses of Inhibin B Are Absent in Polycystic Ovarian Syndrome and Are Initiated by Successful Laparoscopic Ovarian Diathermy: A Possible Mechanism Regulating Emergence of the Dominant Follicle", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, sy 5 (Mayıs 1998): 1730-35, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4756>; J. S. Laven et al. "Absent Biologically Relevant Associations between Serum Inhibin B Concentrations and Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Normogonadotrophic Anovulatory Infertility", *Human Reproduction (Oxford, England)* 16, sy 7 (Temmuz 2001): 1359-64, <https://doi.org/10.1093/humrep/16.7.1359>.
58. Taylor et al. "Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome".
59. L. Wildt et al. "Estradiol as a Gonadotropin Releasing Hormone in the Rhesus Monkey", *Endocrinology* 108, sy 5 (Mayıs 1981): 2011-13, <https://doi.org/10.1210/endo-108-5-2011>.
60. Judith M. Adams et al. "Polycystic Ovarian Morphology with Regular Ovulatory Cycles: Insights into the Pathophysiology of Polycystic Ovarian Syndrome", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89, sy 9 (Eylül 2004): 4343-50, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031600>; J. Waldstreicher et al. "Hyperfunction of the Hypothalamic-Pituitary Axis in Women with Polycystic Ovarian Disease: Indirect Evidence for Partial Gonadotroph Desensitization", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 66, sy 1 (Ocak 1988): 165-72, <https://doi.org/10.1210/jcem-66-1-165>.
61. Gerard Conway et al. "The Polycystic Ovary Syndrome: A Position Statement from the European Society of Endocrinology", *European Journal of Endocrinology* 171, sy 4 (Ekim 2014): P1-29, <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>.
62. Williams Gynecology Study Guide Third Edition.; 2016 by Hoffman (sayfa388)
63. Gainder ve Sharma, "Update on Management of Polycystic Ovarian Syndrome for Dermatologists", 2019.
64. N. Bracero ve H. A. Zacur, "Polycystic Ovary Syndrome and Hyperprolactinemia", *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 28, sy 1 (Mart 2001): 77-84, [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70186-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70186-8).
65. Speroff L, Fritz MA. Anovulasyon ve polikistik over, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite 2007, sayfa: 465- 98.
66. C. R. Kahn et al. "The Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans. Insulin-Receptor Disorders in Man", *The New England Journal of Medicine* 294, sy 14 (01 Nisan 1976): 739-45, <https://doi.org/10.1056/NEJM197604012941401>; S. Tsiodras et al. "Effects of Protease Inhibitors on Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Lipodystrophy: A 5-Year Cohort Study", *Archives of Internal Medicine* 160, sy 13 (10 Temmuz 2000): 2050-56, <https://doi.org/10.1001/archinte.160.13.2050>.

67. A. Dunaif et al. "Evidence for Distinctive and Intrinsic Defects in Insulin Action in Polycystic Ovary Syndrome", *Diabetes* 41, sy 10 (Ekim 1992): 1257-66, <https://doi.org/10.2337/diab.41.10.1257>.
68. Melanie Cree-Green et al. "Peripheral Insulin Resistance in Obese Girls with Hyperandrogenism Is Related to Oxidative Phosphorylation and Elevated Serum Free Fatty Acids", *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 308, sy 9 (01 Mayıs 2015): E726-733, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00619.2014>.
69. Nigel K. Stepto et al. "Women with Polycystic Ovary Syndrome Have Intrinsic Insulin Resistance on Euglycaemic-Hyperinsulaemic Clamp", *Human Reproduction (Oxford, England)* 28, sy 3 (Mart 2013): 777-84, <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>.
70. Cree-Green et al. "Peripheral Insulin Resistance in Obese Girls with Hyperandrogenism Is Related to Oxidative Phosphorylation and Elevated Serum Free Fatty Acids".
71. Andréanne Trottier et al. "Adipose Tissue Insulin Resistance in Peripubertal Girls with First-Degree Family History of Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility* 98, sy 6 (Aralık 2012): 1627-34, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.025>; Soren Harnois-Leblanc et al. "Evolution of Metabolic Alterations 5 Years after Early Puberty in a Cohort of Girls Predisposed to Polycystic Ovary Syndrome", *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E* 15, sy 1 (24 Temmuz 2017): 56, <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0275-0>.
72. Nigel K. Stepto et al. "Women with Polycystic Ovary Syndrome Have Intrinsic Insulin Resistance on Euglycaemic-Hyperinsulaemic Clamp", *Human Reproduction (Oxford, England)* 28, sy 3 (Mart 2013): 777-84, <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>.
73. Cree-Green et al. "Peripheral Insulin Resistance in Obese Girls with Hyperandrogenism Is Related to Oxidative Phosphorylation and Elevated Serum Free Fatty Acids".
74. Andréanne Trottier et al. "Adipose Tissue Insulin Resistance in Peripubertal Girls with First-Degree Family History of Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility* 98, sy 6 (Aralık 2012): 1627-34, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.025>; Soren Harnois-Leblanc et al. "Evolution of Metabolic Alterations 5 Years after Early Puberty in a Cohort of Girls Predisposed to Polycystic Ovary Syndrome", *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E* 15, sy 1 (24 Temmuz 2017): 56, <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0275-0>.
75. D. Willis et al. "Modulation by Insulin of Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone Actions in Human Granulosa Cells of Normal and Polycystic Ovaries", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81, sy 1 (Ocak 1996): 302-9, <https://doi.org/10.1210/jcem.81.1.8550768>.
76. J. C. Cohen ve R. Hickman, "Insulin Resistance and Diminished Glucose Tolerance in Powerlifters Ingesting Anabolic Steroids", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64, sy 5 (Mayıs 1987): 960-63, <https://doi.org/10.1210/jcem-64-5-960>.
77. G. A. Burghen, J. R. Givens, ve A. E. Kitabchi, "Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 50, sy 1 (Ocak 1980): 113-16, <https://doi.org/10.1210/jcem-50-1-113>.
78. R. Azziz et al. "Adrenal Androgen Excess in the Polycystic Ovary Syndrome: Sensitivity and Responsivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, sy 7 (Temmuz 1998): 2317-23, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.4948>.

79. Ashim Kumar et al. "Prevalence of Adrenal Androgen Excess in Patients with the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)", *Clinical Endocrinology* 62, sy 6 (Haziran 2005): 644-49, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02256.x>.
80. Robert L. Rosenfield et al. "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", *Human Reproduction (Oxford, England)* 26, sy 11 (Kasım 2011): 3138-46, <https://doi.org/10.1093/humrep/der291>.
81. D. A. Ehrmann, R. B. Barnes, ve R. L. Rosenfield, "Polycystic Ovary Syndrome as a Form of Functional Ovarian Hyperandrogenism Due to Dysregulation of Androgen Secretion", *Endocrine Reviews* 16, sy 3 (Haziran 1995): 322-53, <https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-322>.
82. Richard S. Legro, "Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Disease: A Premature Association?", *Endocrine Reviews* 24, sy 3 (Haziran 2003): 302-12, <https://doi.org/10.1210/er.2003-0004>; P. J. Schwingl, H. W. Ory, ve C. M. Visness, "Estimates of the Risk of Cardiovascular Death Attributable to Low-Dose Oral Contraceptives in the United States", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180, sy 1 Pt 1 (Ocak 1999): 241-49, [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70182-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70182-1).
83. Bulent O. Yildiz, Eric S. Knochenhauer, ve Ricardo Azziz, "Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93, sy 1 (Ocak 2008): 162-68, <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1834>.
84. Paula Amato ve Joe Leigh Simpson, "The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome", *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 18, sy 5 (Ekim 2004): 707-18, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.05.002>.
85. J. M. Vink et al. "Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, sy 6 (Haziran 2006): 2100-2104, <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1494>.
86. R. J. Norman, S. Masters, ve W. Hague, "Hyperinsulinemia Is Common in Family Members of Women with Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility* 66, sy 6 (Aralık 1996): 942-47, [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58687-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58687-7).
87. M. Kashar-Miller ve R. Azziz, "Heritability and the Risk of Developing Androgen Excess", *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 69, sy 1-6 (1999): 261-68, [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(99\)00043-6](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(99)00043-6).
88. Mark O. Goodarzi et al. "Replication of Association of DENND1A and THADA Variants with Polycystic Ovary Syndrome in European Cohorts", *Journal of Medical Genetics* 49, sy 2 (Şubat 2012): 90-95, <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100427>; Jan M. McAllister et al. "Functional Genomics of PCOS: From GWAS to Molecular Mechanisms", *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 26, sy 3 (Mart 2015): 118-24, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.12.004>.
89. Goodarzi et al. "Replication of Association of DENND1A and THADA Variants with Polycystic Ovary Syndrome in European Cohorts".
90. A. N. Vgontzas et al. "Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, sy 2 (Şubat 2001): 517-20, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7185>.
91. A. D. Pradhan et al. "C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus", *JAMA* 286, sy 3 (18 Temmuz 2001): 327-34, <https://doi.org/10.1001/jama.286.3.327>.

92. Frank González, "Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of Insulin Resistance and Ovarian Dysfunction", *Steroids* 77, sy 4 (10 Mart 2012): 300-305, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.003>.
93. Vgontzas et al. "Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness".
94. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
95. Stanly Kamardi et al. "Impact of Body Mass Index on Intracytoplasmic Sperm Injection in Women with Polycystic Ovary Syndrome", *Zygote (Cambridge, England)* 29, sy 3 (Haziran 2021): 229-33, <https://doi.org/10.1017/S0967199420000830>.
96. D. Apter ve R. Vihko, "Premenarcheal Endocrine Changes in Relation to Age at Menarche", *Clinical Endocrinology* 22, sy 6 (Haziran 1985): 753-60, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb00165.x>.
97. Helena J. Teede et al. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", *Human Reproduction (Oxford, England)* 33, sy 9 (01 Eylül 2018): 1602-18, <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>.
98. D. Apter, "Endocrine and Metabolic Abnormalities in Adolescents with a PCOS-like Condition: Consequences for Adult Reproduction", *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 9, sy 2 (Şubat 1998): 58-61, [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(98\)00020-4](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(98)00020-4).
99. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)"; Azziz et al. "The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for the Polycystic Ovary Syndrome", Şubat 2009.
100. Susan M. Sirmans et al. "Epidemiology and Comorbidities of Polycystic Ovary Syndrome in an Indigent Population", *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research* 62, sy 6 (Ağustos 2014): 868-74, <https://doi.org/10.1097/01.JIM.0000446834.90599.5d>.
101. Christine E. Malcolm ve David C. Cumming, "Does Anovulation Exist in Eumenorrheic Women?", *Obstetrics and Gynecology* 102, sy 2 (Ağustos 2003): 317-18, [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00527-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00527-1).
102. M. M. Huber-Buchholz, D. G. Carey, ve R. J. Norman, "Restoration of Reproductive Potential by Lifestyle Modification in Obese Polycystic Ovary Syndrome: Role of Insulin Sensitivity and Luteinizing Hormone", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, sy 4 (Nisan 1999): 1470-74, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5596>; Pier Giorgio Crosignani et al. "Overweight and Obese Anovulatory Patients with Polycystic Ovaries: Parallel Improvements in Anthropometric Indices, Ovarian Physiology and Fertility Rate Induced by Diet", *Human Reproduction (Oxford, England)* 18, sy 9 (Eylül 2003): 1928-32, <https://doi.org/10.1093/humrep/deg367>.
103. Teede et al. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", 01 Eylül 2018.
104. Nina Madnani et al. "Polycystic Ovarian Syndrome", *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 79, sy 3 (2013): 310-21, <https://doi.org/10.4103/0378-6323.110759>.

105. D. H. Abbott et al. "Androgen Excess Fetal Programming of Female Reproduction: A Developmental Aetiology for Polycystic Ovary Syndrome?", *Human Reproduction Update* 11, sy 4 (2005): 357-74, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi013>.
106. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
107. Daniel S. Wendelin, David N. Pope, ve Susan B. Mallory, "Hypertrichosis", *Journal of the American Academy of Dermatology* 48, sy 2 (Şubat 2003): 161-79; quiz 180-81, <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.100>.
108. Manal K. Al Kindi et al. "Validity of Serum Testosterone, Free Androgen Index, and Calculated Free Testosterone in Women with Suspected Hyperandrogenism", *Oman Medical Journal* 27, sy 6 (Kasım 2012): 471-74, <https://doi.org/10.5001/omj.2012.112>.
109. J. F. Dunn, B. C. Nisula, ve D. Rodbard, "Transport of Steroid Hormones: Binding of 21 Endogenous Steroids to Both Testosterone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Human Plasma", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 53, sy 1 (Temmuz 1981): 58-68, <https://doi.org/10.1210/jcem-53-1-58>.
110. F. J. Broekmans et al. "PCOS According to the Rotterdam Consensus Criteria: Change in Prevalence among WHO-II Anovulation and Association with Metabolic Factors", *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 113, sy 10 (Ekim 2006): 1210-17, <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x>.
111. J. Münzker et al. "Testosterone to Dihydrotestosterone Ratio as a New Biomarker for an Adverse Metabolic Phenotype in the Polycystic Ovary Syndrome", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100, sy 2 (Şubat 2015): 653-60, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2523>.
112. Karen K. Miller et al. "Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen Deficiency: Comparison of Methods", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89, sy 2 (Şubat 2004): 525-33, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030680>; A. Vermeulen, L. Verdonck, ve J. M. Kaufman, "A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, sy 10 (Ekim 1999): 3666-72, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>.
113. Katleen Van Uytanghe et al. "Evaluation of a Candidate Reference Measurement Procedure for Serum Free Testosterone Based on Ultrafiltration and Isotope Dilution-Gas Chromatography-Mass Spectrometry", *Clinical Chemistry* 50, sy 11 (Kasım 2004): 2101-10, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.037358>.
114. R. V. Haning et al. "Testosterone Free Index Correlates Best with Dehydroepiandrosterone Sulfate", *Fertility and Sterility* 36, sy 6 (Aralık 1981): 757-65, [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)45922-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)45922-4).
115. Pekka Pinola et al. "Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100, sy 9 (Eylül 2015): 3400-3407, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2123>.
116. E. S. Knochenhauer et al. "Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83, sy 9 (Eylül 1998): 3078-82, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090>.
117. T. C. Kamilaris et al. "Testosterone-Secreting Adrenal Adenoma in a Peripubertal Girl", *JAMA* 258, sy 18 (13 Kasım 1987): 2558-61.

118. A. Dunaif et al. "Acanthosis Nigricans, Insulin Action, and Hyperandrogenism: Clinical, Histological, and Biochemical Findings", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 73, sy 3 (Eylül 1991): 590-95, <https://doi.org/10.1210/jcem-73-3-590>; P. W. Speiser, "Congenital Adrenal Hyperplasia Owing to 21-Hydroxylase Deficiency", *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 30, sy 1 (Mart 2001): 31-59, vi, [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(08\)70018-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(08)70018-5).
119. Christopher R. McCartney et al. "Obesity and Sex Steroid Changes across Puberty: Evidence for Marked Hyperandrogenemia in Pre- and Early Pubertal Obese Girls", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92, sy 2 (Şubat 2007): 430-36, <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2002>.
120. D. Deplewski ve R. L. Rosenfield, "Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development", *Endocrine Reviews* 21, sy 4 (Ağustos 2000): 363-92, <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0404>.
121. M. Haedersdal ve P. C. Gøtzsche, "Laser and Photoepilation for Unwanted Hair Growth", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, sy 4 (18 Ekim 2006): CD004684, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004684.pub2>; Rosenfield, "Clinical Practice. Hirsutism".
122. Alessandra Gambineri et al. "Prevalence of Hyperandrogenic States in Late Adolescent and Young Women: Epidemiological Survey on Italian High-School Students", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, sy 4 (Nisan 2013): 1641-50, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3537>.
123. J. Buvat et al. "A Double Blind Controlled Study of the Hormonal and Clinical Effects of Bromocriptine in the Polycystic Ovary Syndrome", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63, sy 1 (Temmuz 1986): 119-24, <https://doi.org/10.1210/jcem-63-1-119>.
124. Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (Eighth Edition).; 2011.) sayfa1039
125. Azziz et al. "Androgen Excess in Women"; J. B. O'Driscoll et al. "A Prospective Study of the Prevalence of Clear-Cut Endocrine Disorders and Polycystic Ovaries in 350 Patients Presenting with Hirsutism or Androgenic Alopecia", *Clinical Endocrinology* 41, sy 2 (Ağustos 1994): 231-36, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02535.x>.
126. Elena Balestreire Hawryluk ve Joseph C. English, "Female Adolescent Hair Disorders", *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 22, sy 4 (Ağustos 2009): 271-81, <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2009.03.007>.
127. Kathryn A. Martin et al. "Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 103, sy 4 (01 Nisan 2018): 1233-57, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241>.
128. R. L. Rosenfield, "Puberty and Its Disorders in Girls", *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 20, sy 1 (Mart 1991): 15-42.
129. Williams Gynecology Study Guide Third Edition.; 2016 by Hoffman syf:464.
130. Azziz et al. "Androgen Excess in Women"; O'Driscoll et al. "A Prospective Study of the Prevalence of Clear-Cut Endocrine Disorders and Polycystic Ovaries in 350 Patients Presenting with Hirsutism or Androgenic Alopecia".
131. Julie Brown et al. "Spironolactone versus Placebo or in Combination with Steroids for Hirsutism and/or Acne", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, sy 2 (15 Nisan 2009): CD000194, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000194.pub2>.

132. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
133. Teede et al. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", Ağustos 2018.
134. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
135. Teede et al. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", Ağustos 2018.
136. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
137. K. Williamson et al. "The Impact of Ethnicity on the Presentation of Polycystic Ovarian Syndrome", *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 41, sy 2 (Mayıs 2001): 202-6, <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2001.tb01210.x>.
138. Chandrika N. Wijeyaratne et al. "Clinical Manifestations and Insulin Resistance (IR) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: Is There a Difference?", *Clinical Endocrinology* 57, sy 3 (Eylül 2002): 343-50, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01603.x>.
139. A. D. Mooradian, J. E. Morley, ve S. G. Korenman, "Biological Actions of Androgens", *Endocrine Reviews* 8, sy 1 (Şubat 1987): 1-28, <https://doi.org/10.1210/edrv-8-1-1>.
140. Molly Quinn et al. "Prevalence of Androgenic Alopecia in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Characterization of Associated Clinical and Biochemical Features", *Fertility and Sterility* 101, sy 4 (Nisan 2014): 1129-34, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.003>.
141. Daria Lizneva et al. "Androgen Excess: Investigations and Management", *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 37 (Kasım 2016): 98-118, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>.
142. Ikhen DE, Williams J, Naqvi N, Pal L. Predictors of scalp hair thinning in women with polycystic ovary syndrome. *US Endocrinology*. 2016;12(1):26-30. doi:10.17925/USE.2016.12.01.26
143. Neil F. Goodman et al. "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 2", *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 21, sy 12 (Aralık 2015): 1415-26, <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>.
144. T. D. Pache et al. "Ovarian Morphology in Long-Term Androgen-Treated Female to Male Transsexuals. A Human Model for the Study of Polycystic Ovarian Syndrome?", *Histopathology* 19, sy 5 (Kasım 1991): 445-52, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00235.x>.
145. R. Koivunen et al. "The Prevalence of Polycystic Ovaries in Healthy Women", *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 78, sy 2 (Şubat 1999): 137-41.
146. R. N. Clayton et al. "How Common Are Polycystic Ovaries in Normal Women and What Is Their Significance for the Fertility of the Population?", *Clinical Endocrinology* 37, sy 2 (Ağustos 1992): 127-34, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02296.x>.

147. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, "Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
148. T. D. Pache et al. "How to Discriminate between Normal and Polycystic Ovaries: Transvaginal US Study", *Radiology* 183, sy 2 (Mayıs 1992): 421-23, <https://doi.org/10.1148/radiology.183.2.1561343>.
149. M. Swanson, E. E. Sauerbrei, ve P. L. Cooperberg, "Medical Implications of Ultrasonically Detected Polycystic Ovaries", *Journal of Clinical Ultrasound: JCU* 9, sy 5 (1981): 219-22, <https://doi.org/10.1002/jcu.1870090504>.
150. Tony T. Lee ve Mary E. Rausch, "Polycystic Ovarian Syndrome: Role of Imaging in Diagnosis", *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 32, sy 6 (Ekim 2012): 1643-57, <https://doi.org/10.1148/rg.326125503>.
151. Ana L. Rocha et al. "Recent Advances in the Understanding and Management of Polycystic Ovary Syndrome", *F1000Research* 8 (2019): F1000 Faculty Rev-565, <https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1>.
152. Helena Teede et al. "Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines", *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 30, sy 7 (Temmuz 2019): 467-78, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.006>.
153. Teede et al. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", 01 Eylül 2018.
154. Antonino Di Pino et al. "Update on Pre-Diabetes: Focus on Diagnostic Criteria and Cardiovascular Risk", *World Journal of Diabetes* 7, sy 18 (15 Ekim 2016): 423-32, <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i18.423>.
155. Dorte Glintborg ve Marianne Andersen, "MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Morbidity in Polycystic Ovary Syndrome", *European Journal of Endocrinology* 176, sy 2 (Şubat 2017): R53-65, <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0373>.
156. Kelsey E. S. Salley et al. "Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome--a Position Statement of the Androgen Excess Society", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92, sy 12 (Aralık 2007): 4546-56, <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1549>.
157. John A Caldwell, Joseph J. Knapik, ve Harris R. Lieberman, "Trends and Factors Associated with Insomnia and Sleep Apnea in All United States Military Service Members from 2005 to 2014", *Journal of Sleep Research* 26, sy 5 (Ekim 2017): 665-70, <https://doi.org/10.1111/jsr.12543>.
158. Jun Z. Qin et al. "Obstetric Complications in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E* 11 (26 Haziran 2013): 56, <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-56>.
159. M. I. Harris et al. "Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance and Plasma Glucose Levels in U.S. Population Aged 20-74 Yr", *Diabetes* 36, sy 4 (Nisan 1987): 523-34, <https://doi.org/10.2337/diab.36.4.523>.
160. Mathilde Gottschau et al. "Risk of Cancer among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Danish Cohort Study", *Gynecologic Oncology* 136, sy 1 (Ocak 2015): 99-103, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.012>.
161. R. S. Legro et al. "Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254

- Affected Women", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, sy 1 (Ocak 1999): 165-69, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5393>.
162. D. A. Ehrmann et al. "Detection of Functional Ovarian Hyperandrogenism in Women with Androgen Excess", *The New England Journal of Medicine* 327, sy 3 (16 Temmuz 1992): 157-62, <https://doi.org/10.1056/NEJM199207163270304>.
163. Catherine Marin DeUgarte, Alfred A. Bartolucci, ve Ricardo Azziz, "Prevalence of Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome Using the Homeostasis Model Assessment", *Fertility and Sterility* 83, sy 5 (Mayıs 2005): 1454-60, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.070>.
164. Williams Gynecology Study Guide Third Edition.; 2016 by Hoffman. (sayfa396)
165. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, "Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
166. David A. Ehrmann et al. "Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, sy 1 (Ocak 2006): 48-53, <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1329>.
167. Jayeon Kim et al. "Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), Related Symptoms/Sequelae, and Breast Cancer Risk in a Population-Based Case-Control Study", *Cancer Causes & Control: CCC* 27, sy 3 (Mart 2016): 403-14, <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0716-7>.
168. Berek JS. Berek & Novak ' s Gynecology. Wolters Kluwer Health; 2020 , sayfa2115
169. Ravi Retnakaran et al. "Pre-Gravid Physical Activity and Reduced Risk of Glucose Intolerance in Pregnancy: The Role of Insulin Sensitivity", *Clinical Endocrinology* 70, sy 4 (Nisan 2009): 615-22, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03393.x>.
170. J. W. Goldzieher ve J. A. Green, "The Polycystic Ovary. I. Clinical and Histologic Features", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 22 (Mart 1962): 325-38, <https://doi.org/10.1210/jcem-22-3-325>.
171. Manu Goyal ve Ayman S. Dawood, "Debates Regarding Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review", *Journal of Human Reproductive Sciences* 10, sy 3 (2017): 154-61, [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_77\\_17](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_77_17).
172. Susan Sam, "Obesity and Polycystic Ovary Syndrome", *Obesity Management* 3, sy 2 (Nisan 2007): 69-73, <https://doi.org/10.1089/obe.2007.0019>.
173. A. Gambineri et al. "Obesity and the Polycystic Ovary Syndrome", *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 26, sy 7 (Temmuz 2002): 883-96, <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801994>.
174. S. S. Lim et al. "Overweight, Obesity and Central Obesity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Human Reproduction Update* 18, sy 6 (2012): 618-37, <https://doi.org/10.1093/humupd/dms030>.
175. W. Futterweit, "Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management", *Obstetrical & Gynecological Survey* 54, sy 6 (Haziran 1999): 403-13, <https://doi.org/10.1097/00006254-199906000-00024>.
176. A. N. Peiris et al. "The Relationship of Insulin to Sex Hormone-Binding Globulin: Role of Adiposity", *Fertility and Sterility* 52, sy 1 (Temmuz 1989): 69-72, <https://doi.org/10.1016/s0015->

0282(16)60791-4; M. A. Kirschner et al. "Androgen-Estrogen Metabolism in Women with Upper Body versus Lower Body Obesity", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 70, sy 2 (Şubat 1990): 473-79, <https://doi.org/10.1210/jcem-70-2-473>.

177. Sylvia Kirchengast ve Johannes Huber, "Body Composition Characteristics and Fat Distribution Patterns in Young Infertile Women", *Fertility and Sterility* 81, sy 3 (Mart 2004): 539-44, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.018>.
178. F. Grodstein, M. B. Goldman, ve D. W. Cramer, "Body Mass Index and Ovulatory Infertility", *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 5, sy 2 (Mart 1994): 247-50, <https://doi.org/10.1097/00001648-199403000-00016>.
179. M. Hollmann, B. Runnebaum, ve I. Gerhard, "Impact of Waist-Hip-Ratio and Body-Mass-Index on Hormonal and Metabolic Parameters in Young, Obese Women", *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 21, sy 6 (Haziran 1997): 476-83, <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800433>.
180. D. S. Kiddy et al. "Improvement in Endocrine and Ovarian Function during Dietary Treatment of Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome", *Clinical Endocrinology* 36, sy 1 (Ocak 1992): 105-11, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02909.x>.
181. Francisco Alvarez-Blasco et al. "Prevalence and Characteristics of the Polycystic Ovary Syndrome in Overweight and Obese Women", *Archives of Internal Medicine* 166, sy 19 (23 Ekim 2006): 2081-86, <https://doi.org/10.1001/archinte.166.19.2081>.
182. Sergio E. Recabarren et al. "Metabolic Profile in Sons of Women with Polycystic Ovary Syndrome", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93, sy 5 (Mayıs 2008): 1820-26, <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2256>.
183. Williams Gynecology Study Guide Third Edition.; 2016 by Hoffman (sayfa : 464)
184. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
185. Dorte Glintborg et al. "Morbidity and Medicine Prescriptions in a Nationwide Danish Population of Patients Diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome", *European Journal of Endocrinology* 172, sy 5 (Mayıs 2015): 627-38, <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1108>.
186. David A. Ehrmann, "Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome", *Current Diabetes Reports* 2, sy 1 (Şubat 2002): 71-76, <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0061-y>.
187. Yong-Woo Park et al. "The Metabolic Syndrome: Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994", *Archives of Internal Medicine* 163, sy 4 (24 Şubat 2003): 427-36, <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.427>.
188. M. C. Pouliot et al. "Waist Circumference and Abdominal Sagittal Diameter: Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women", *The American Journal of Cardiology* 73, sy 7 (01 Mart 1994): 460-68, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90676-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90676-9).
189. A. Dunaif, "Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis", *Endocrine Reviews* 18, sy 6 (Aralık 1997): 774-800, <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>.

190. Anuja Dokras et al. "Screening Women with Polycystic Ovary Syndrome for Metabolic Syndrome", *Obstetrics and Gynecology* 106, sy 1 (Temmuz 2005): 131-37, <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000167408.30893.6b>.
191. Dorte Glinborg, "Endocrine and Metabolic Characteristics in Polycystic Ovary Syndrome", *Danish Medical Journal* 63, sy 4 (Nisan 2016): B5232.
192. A. J. Goverde et al. "Indicators for Metabolic Disturbances in Anovulatory Women with Polycystic Ovary Syndrome Diagnosed According to the Rotterdam Consensus Criteria", *Human Reproduction (Oxford, England)* 24, sy 3 (Mart 2009): 710-17, <https://doi.org/10.1093/humrep/den433>; Paulina A. Essah, Edmond P. Wickham, ve John E. Nestler, "The Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome", *Clinical Obstetrics and Gynecology* 50, sy 1 (Mart 2007): 205-25, <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31802f3547>.
193. Anuja Dokras et al. "Increased Prevalence of Anxiety Symptoms in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis", *Fertility and Sterility* 97, sy 1 (Ocak 2012): 225-230.e2, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.022>.
194. Salla Karjula et al. "Psychological Distress Is More Prevalent in Fertile Age and Premenopausal Women With PCOS Symptoms: 15-Year Follow-Up", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102, sy 6 (01 Haziran 2017): 1861-69, <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3863>.
195. Thomas R. Berni et al. "Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 103, sy 6 (01 Haziran 2018): 2116-25, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02667>.
196. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
197. Samer El Hayek et al. "Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview", *Frontiers in Physiology* 7 (2016): 124, <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00124>.
198. Roger Hart ve Dorota A. Doherty, "The Potential Implications of a PCOS Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100, sy 3 (Mart 2015): 911-19, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3886>.
199. American College of Obstetricians and Gynecologists, "ACOG Practice Bulletin. Management of Infertility Caused by Ovulatory Dysfunction. Number 34, February 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists", *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 77, sy 2 (Mayıs 2002): 177-88.
200. Ercan Bastu et al. "Effects of Irisin and Exercise on Metabolic Parameters and Reproductive Hormone Levels in High-Fat Diet-Induced Obese Female Mice", *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 25, sy 2 (Şubat 2018): 281-91, <https://doi.org/10.1177/1933719117711264>.
201. R. Homburg, "Adverse Effects of Luteinizing Hormone on Fertility: Fact or Fantasy", *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 12, sy 4 (Aralık 1998): 555-63, [https://doi.org/10.1016/s0950-3552\(98\)80051-5](https://doi.org/10.1016/s0950-3552(98)80051-5).
202. K. Clifford et al. "Does Suppressing Luteinising Hormone Secretion Reduce the Miscarriage Rate? Results of a Randomised Controlled Trial", *BMJ (Clinical Research Ed.)* 312, sy 7045 (15 Haziran 1996): 1508-11, <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7045.1508>; Homburg, "Adverse Effects of Luteinizing Hormone on Fertility".

203. P. W. G. Tennant, J. Rankin, ve R. Bell, "Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal and Infant Death: A Cohort Study from the North of England", *Human Reproduction (Oxford, England)* 26, sy 6 (Haziran 2011): 1501-11, <https://doi.org/10.1093/humrep/der052>.
204. Katie Nitsche ve David A. Ehrmann, "Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome", *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 24, sy 5 (Ekim 2010): 717-30, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.001>.
205. N. M. O'Meara et al. "Defects in Beta-Cell Function in Functional Ovarian Hyperandrogenism", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76, sy 5 (Mayıs 1993): 1241-47, <https://doi.org/10.1210/jcem.76.5.8496316>.
206. D. A. Ehrmann et al. "Insulin Secretory Defects in Polycystic Ovary Syndrome. Relationship to Insulin Sensitivity and Family History of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus", *The Journal of Clinical Investigation* 96, sy 1 (Temmuz 1995): 520-27, <https://doi.org/10.1172/JCI118064>.
207. Stephanie Y. T. Sim et al. "Polycystic Ovary Syndrome in Type 2 Diabetes: Does It Predict a More Severe Phenotype?", *Fertility and Sterility* 106, sy 5 (Ekim 2016): 1258-63, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.040>.
208. Emily W. Gilbert et al. "Comorbidities and Complications of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews", *Clinical Endocrinology* 89, sy 6 (Aralık 2018): 683-99, <https://doi.org/10.1111/cen.13828>.
209. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
210. Michiel L. Bots et al. "Carotid Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness and Risk of Cardiovascular Disease: Current Evidence", *Journal of Hypertension* 20, sy 12 (Aralık 2002): 2317-25, <https://doi.org/10.1097/00004872-200212000-00002>.
211. Conway et al. "The Polycystic Ovary Syndrome"; Marie Misso et al. "Development of Evidenced-Based Guidelines for PCOS and Implications for Community Health", *Seminars in Reproductive Medicine* 32, sy 3 (Mayıs 2014): 230-40, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371095>; Goodman et al. "AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW".
212. A. P. Cheung, "Ultrasound and Menstrual History in Predicting Endometrial Hyperplasia in Polycystic Ovary Syndrome", *Obstetrics and Gynecology* 98, sy 2 (Ağustos 2001): 325-31, [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01432-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01432-6).
213. J. M. Schildkraut et al. "Epithelial Ovarian Cancer Risk among Women with Polycystic Ovary Syndrome", *Obstetrics and Gynecology* 88, sy 4 Pt 1 (Ekim 1996): 554-59, [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00226-8](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00226-8).
214. M. Ciampelli ve A. Lanzone, "Insulin and Polycystic Ovary Syndrome: A New Look at an Old Subject", *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 12, sy 4 (Ağustos 1998): 277-92, <https://doi.org/10.3109/09513599809015601>.
215. Anuja Dokras et al. "Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: Position Statement on Depression, Anxiety, Quality of Life, and Eating Disorders in Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility* 109, sy 5 (Mayıs 2018): 888-99, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.038>.

216. E. P. Diamandis, "Prostate Specific Antigen--New Applications in Breast and Other Cancers", *Anticancer Research* 16, sy 6C (1996): 3983-84.
217. R. A. Ferguson et al. "Ultrasensitive Detection of Prostate-Specific Antigen by a Time-Resolved Immunofluorometric Assay and the Immulite Immunochemiluminescent Third-Generation Assay: Potential Applications in Prostate and Breast Cancers", *Clinical Chemistry* 42, sy 5 (Mayıs 1996): 675-84.
218. H. Yu ve E. P. Diamandis, "Measurement of Serum Prostate Specific Antigen Levels in Women and in Prostatectomized Men with an Ultrasensitive Immunoassay Technique", *The Journal of Urology* 153, sy 3 Pt 2 (Mart 1995): 1004-8; E. P. Diamandis, H. Yu, ve D. N. Melegos, "Ultrasensitive Prostate-Specific Antigen Assays and Their Clinical Application", *Clinical Chemistry* 42, sy 6 Pt 1 (Haziran 1996): 853-57.
219. Diamandis, "Prostate Specific Antigen--New Applications in Breast and Other Cancers"; E. P. Diamandis ve H. Yu, "Nonprostatic Sources of Prostate-Specific Antigen", *The Urologic Clinics of North America* 24, sy 2 (Mayıs 1997): 275-82, [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70373-6](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70373-6).
220. Daria Lizneva et al. "Criteria, Prevalence, and Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome", *Fertility and Sterility* 106, sy 1 (Temmuz 2016): 6-15, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>.
221. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, "Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)".
222. Bulent O. Yildiz et al. "Visually Scoring Hirsutism", *Human Reproduction Update* 16, sy 1 (2010): 51-64, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp024>.
223. Juan Wang et al. "Hyperandrogenemia and Insulin Resistance: The Chief Culprit of Polycystic Ovary Syndrome", *Life Sciences* 236 (01 Kasım 2019): 116940, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940>.
224. Teede et al. "Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome", 01 Eylül 2018.
225. Sohrab Amiri ve Sepideh Behnezhad, "Obesity and Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie Und Rehabilitation: Organ Der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte Und Psychiater* 33, sy 2 (Haziran 2019): 72-89, <https://doi.org/10.1007/s40211-019-0302-9>.
226. Aliya G. Feroe, Roberta Attanasio, ve Franco Scinicariello, "Acrolein Metabolites, Diabetes and Insulin Resistance", *Environmental Research* 148 (Temmuz 2016): 1-6, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.03.015>.
227. Rosenfield, "Clinical Practice. Hirsutism"; D. Ferriman ve J. D. Gallwey, "Clinical Assessment of Body Hair Growth in Women", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 21 (Kasım 1961): 1440-47, <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>.
228. H. F. Escobar-Morreale et al. "High Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome and Hirsutism in Women with Type 1 Diabetes Mellitus", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, sy 11 (Kasım 2000): 4182-87, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6931>; M. Pugeat et al. "Androgens in Polycystic Ovarian Syndrome", *Annals of the New York Academy of Sciences* 687 (28 Mayıs 1993): 124-35, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb43861.x>.
229. H. Lilja et al. "Prostate-Specific Antigen in Serum Occurs Predominantly in Complex with Alpha 1-Antichymotrypsin", *Clinical Chemistry* 37, sy 9 (Eylül 1991): 1.

230. E. P. Diamandis, "Prostate Specific Antigen--New Applications in Breast and Other Cancers", *Anticancer Research* 16, sy 6C (1996): 3983-84.
231. R. A. Ferguson et al. "Ultrasensitive Detection of Prostate-Specific Antigen by a Time-Resolved Immunofluorometric Assay and the Immulite Immunochemiluminescent Third-Generation Assay: Potential Applications in Prostate and Breast Cancers", *Clinical Chemistry* 42, sy 5 (Mayıs 1996): 675-84.
232. H. Yu ve E. P. Diamandis, "Measurement of Serum Prostate Specific Antigen Levels in Women and in Prostatectomized Men with an Ultrasensitive Immunoassay Technique", *The Journal of Urology* 153, sy 3 Pt 2 (Mart 1995): 1004-8; E. P. Diamandis, H. Yu, ve D. N. Melegos, "Ultrasensitive Prostate-Specific Antigen Assays and Their Clinical Application", *Clinical Chemistry* 42, sy 6 Pt 1 (Haziran 1996): 853-57.
233. Diamandis, "Prostate Specific Antigen--New Applications in Breast and Other Cancers"; E. P. Diamandis ve H. Yu, "Nonprostatic Sources of Prostate-Specific Antigen", *The Urologic Clinics of North America* 24, sy 2 (Mayıs 1997): 275-82, [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70373-6](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70373-6).
234. H. F. Escobar-Morreale, S. Avila, ve J. Sancho, "Serum Prostate-Specific Antigen Concentrations Are Not Useful for Monitoring the Treatment of Hirsutism with Oral Contraceptive Pills", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, sy 7 (Temmuz 2000): 2488-92, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6664>; D. N. Melegos et al. "Prostate-Specific Antigen in Female Serum, a Potential New Marker of Androgen Excess", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, sy 3 (Mart 1997): 777-80, <https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3792>.
235. K. B. Cleutjens et al. "Two Androgen Response Regions Cooperate in Steroid Hormone Regulated Activity of the Prostate-Specific Antigen Promoter", *The Journal of Biological Chemistry* 271, sy 11 (15 Mart 1996): 6379-88, <https://doi.org/10.1074/jbc.271.11.6379>; Melegos et al. "Prostate-Specific Antigen in Female Serum, a Potential New Marker of Androgen Excess".
236. C. Negri et al. "Antiandrogen Drugs Lower Serum Prostate-Specific Antigen (PSA) Levels in Hirsute Subjects: Evidence That Serum PSA Is a Marker of Androgen Action in Women", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, sy 1 (Ocak 2000): 81-84, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6230>.
237. N. Zarghami, L. Grass, ve E. P. Diamandis, "Steroid Hormone Regulation of Prostate-Specific Antigen Gene Expression in Breast Cancer", *British Journal of Cancer* 75, sy 4 (1997): 579-88, <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.101>.
238. Farahnaz Mardanian ve Nasrin Heidari, "Diagnostic Value of Prostate-Specific Antigen in Women with Polycystic Ovary Syndrome", *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 16, sy 8 (Ağustos 2011): 999-1005.
239. Birol Vural, Sebiha Ozkan, ve Harika Bodur, "Is Prostate-Specific Antigen a Potential New Marker of Androgen Excess in Polycystic Ovary Syndrome?", *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 33, sy 2 (Nisan 2007): 166-73, <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00507.x>.
240. Ewa Rudnicka, Stanislaw Radowski, ve Katarzyna Suchta, "Prostate Specific Antigen (PSA) in Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome - a New Insight", *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 32, sy 11 (Kasım 2016): 931-35, <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1200552>.
241. Escobar-Morreale, Avila, ve Sancho, "Serum Prostate-Specific Antigen Concentrations Are Not Useful for Monitoring the Treatment of Hirsutism with Oral Contraceptive Pills".

242. Filiz Ç. et al. 'Can Serum Prostate-Specific Antigen Have an Importance in the Differential Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome and Idiopathic Hirsutismus? '.Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:270-275
243. Filiz C. et al. 'Serum Prostatic Specific Antigen Levels in Women with Hirsutism' Türkderm 2009; 43: 104-6
244. Gözde K. et al 'Serum prostate specific antigen levels in women with androgenetic alopecia'. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology 2019;53:1-6 DOI: 10.4274/turkderm.galenos.2018.25492



## 8. ÖZGEÇMİŞ

Şeyma SAHİP, [REDACTED] İlköğrenimini Ankara'nın Sincan ilçesinde orta öğrenimini ve lise öğrenimini TED Ankara Koleji'nde tamamladı. Başkent üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2018 yılında mezun oldu. 2018 yılında Sakarya İlçe Sağlık Müdürlüğünde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2018 yılından beri Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda asistan hekim olarak görev yapmaktadır. Evlidir.

## 9. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı

**ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ (AYBÜ)**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU**  
**PROJE ONAY BELGESİ**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM bölümü akademisyenlerinden Doç. Dr. Batuhan TURGAY'ın "PKOS LU HASTALARDA PSA DEĞERİNİN HİRŞUTİZM BULGUSU OLAN VE OLMAYAN FENOTİPLERDE KARŞILAŞTIRILMASI" adlı araştırması değerlendirilmiştir.

Proje etik açısından uygun bulunmuştur. ☒

Proje etik açısından geliştirilmesi gerekmektedir. ☐

Proje etik açısından uygun bulunmamıştır. ☐

| <b>AYBÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU KARARI</b><br>(Etik Kurul tarafından doldurulacaktır) |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Araştırma kodu (Yıl – Araştırma sıra no)                                                   | 2022 - 781                                               |
| Başvuru formunun Etik Kurula ulaştığı tarih                                                | 25.03.2022                                               |
| Etik Kurul Karar toplantı tarihi ve karar no                                               | 07.04.2022 - 06                                          |
| Yer                                                                                        | Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Esenboğa Külliyesi |
| Katılımcılar                                                                               | Formda imzası bulunan üyelerimiz toplantıya katılmıştır. |

**KURUL BAŞKANI VE ÜYELER:**

|                                      |        |                                     |
|--------------------------------------|--------|-------------------------------------|
| Prof. Dr. Özden YALÇINKAYA ALKAR     | Başkan | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ      | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Oktay GÜRCAN                | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Sevil ŞAHİN                 | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Bahar KÜLÜNKOĞLU            | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Metin DİNÇER                | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Gözde ALGÜN DOĞU            | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Günsel BİNGÖL         | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇEKİÇ            | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Nural ERZURUM ALİM    | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Bünyamin ÇILDIR       | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Nimetcan Mehmet YAĞMA | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Esra Ceren TATLI      | Üye    | <input checked="" type="checkbox"/> |

8

## Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'PCOS lu hastalarda PSA değerinin hirsutizm bulgusu olan ve olmayan fenotiplerde karşılaştırılması' dır.

Bu araştırmanın amacı PCOS tanılı hirsutizm i olan hastaların androjen seviyeleri daha sıkı takip edilip tedavi süreci daha etkin takip edilebilmesidir. Ayrıca PCOS tanısında, izleminde, tedavi yönetiminde PSA nın yeni bir biyokimyasal markır olarak kullanılabilmesidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Öğretim Üyesi Batuhan TURGAY veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için sizden rutinde alınacak olan kan değerleri bilgileri kullanılacaktır. Size rutinde uygulanacak testler haricinde PSA seviyelerine bakılacaktır.

Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre tedavi süreniz ile sınırlı olup araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı doksan hastadır (90).

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarıdır.

Bu araştırmada sizin için öngörülen bir risk yoktur. Sizin için bu çalışmanın beklenen yararı olmasa da gelecek nesiller için bu olasıdır. Bu araştırmanın olası yararları pcos tanılı hirsutizm i olan hastaların androjen seviyeleri daha sıkı takip edilip tedavi süreci daha etkin takip edilebilmesi ve PCOS tanısında, izleminde, tedavi yönetiminde PSA yeni bir biyokimyasal markır olarak kullanılabilmesi konusunda geliştirilecek yöntemlerdir.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Öğretim Üyesi Batuhan TURGAY tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için [REDACTED] no.lu telefondan Dr. Öğretim Üyesi Batuhan TURGAY 'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kaPSAmındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dr. Öğretim Üyesi Batuhan TURGAY tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama

yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

**Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### EK-3: Hasta Takip FORMU

#### PCOS'LU HASTALARDA PSA DEĞERİNİN HİRŞUTİZM BULGUSU OLAN VE OLMAYAN FENOTİPLERDE KARŞILAŞTIRILMASI – HASTA TAKİP FORMU

AD SOYAD :

DOSYA NO :

DOĞUM TARİHİ :

KİLO (KG) :

BOY ( M ) :

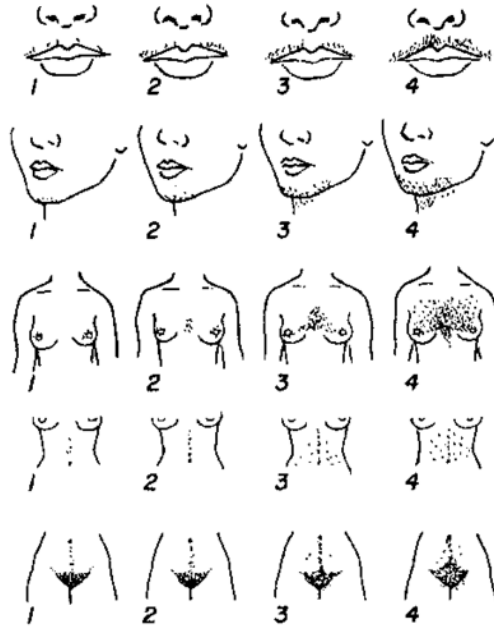
BMI (kg/m<sup>2</sup>) :

MENSTRÜASYON SIKLIĞI :

OVER MORFOLOJİSİ :

AKNE :

ANDROJENİK ALOPESİ :



FERRIMAN- GALLWEY HİRŞUTİZM SKOR :

Total PSA /serbest PSA :

FSH :

LH :

TSH :

AÇLIK KAN ŞEKER :

KREATİN :

E2 :

AST/ALT :