

# Adolesan Polikistik Over Sendromu

Prof. Dr. Murat Sönmezer  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

# Polikistik Over Sendromu

- Tanısal farklılıklar
- Tanısal testler
- Tedavi

# Polikistik Over Sendromu

- Reprodüktif çağda en sık görülen endokrin bozukluk (%5-7)
- Adolesanlarda normal puberte özelliklerinin sıklıkla PKOS tanı ve bulguları ile çakışması nedeni ile tanı koymak daha zor.
- Adolesanlarda tanı atlanmakta, ya da daha az bildirilmektedir
- PCOS sıklıkla geç adolesanda gözlenmekle birlikte bazı özellikler menarş öncesinde dahi ortaya çıkabilir

# PKOS Tanısı

Table 1  
PCOS Definitions 1990–2009

PCOS Definition	Clinical Hyperandrogenism (Ferriman-Gallwey Score $\geq$ 8) or Biochemical Hyperandrogenism (Elevated Total/Free Testosterone)	Oligomenorrhea (Less Than 6-9 Menses per Year) or Oligo-Ovulation	Polycystic Ovaries on Ultrasound ( $\geq$ 12 Antral Follicles in One Ovary or Ovarian Volume $\geq$ 10 cm <sup>3</sup> )
NICHD (1990) <sup>2</sup>	Yes	Yes	No
Rotterdam (2003) <sup>3</sup>	Yes	Yes 2 of 3 criteria	Yes
AE-PCOS Society (2009) <sup>4</sup>	Yes	Yes 1 of 2 criteria	Yes

AE-PCOS, androgen excess and polycystic ovary syndrome; NICHD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development; PCOS, polycystic ovary syndrome.

# PKOS / Tanısal öneriler

- Roterdam kriterleri
- Bütün kriterler karşılanmalı
- Sadece 2 kriteri karşılayan adolesanlarda belirtiler takip edilmeli



3/3 kriter

# PKOS / Tanısal öneriler

- Menarştan 2 yıl sonra oligoamenore
  - <9 menstrüel siklus/yıl
- Klinik hiperandrojenizm (alopesi ?)
- Biyokimyasal hiperandrojenizm
- İnsülin rezistansı / hiperinsülinemi
- Ultrason ile PKO görünümü



4/5 kriter

# PKOS

## *Tanısal sorgulama*

- Aile öyküsü
- Maternal faktörler
- Doğum kilosu
- Metabolik faktörler
- Prematür pubarş/ erken telarş

## Testing in Adolescents Presenting with PCOS-Like Symptoms

---

TSH

Prolactin

Total and free testosterone

DHEAS

17-OH progesterone

Ultrasound of ovaries (not essential if other 2 criteria are met)

FSH, LH, estradiol (in amenorrheic adolescents)

Once PCOS has been confirmed

Fasting and 2-hour GTT

Lipid panel

Fasting insulin

---

DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; FSH, follicle-stimulating hormone; GTT, glucose tolerance test; PCOS, polycystic ovary syndrome; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

# PKOS / Uzun dönem riskler

- Metabolik sendrom
- Kardiyovasküler hastalık
- Meme ve endometrium kanseri
- Diabetes Mellitus

# PKOS / Patofizyoloji

- PKOS yaşam boyu devam eden bir endokrin bozukluktur
- Bulgular puberte öncesinde başlayabilir, bazı kızlarda prematür adrenarş olarak ortaya çıkabilir
- SGA olarak doğan çocuklar prematür adrenarş ve takibinde PKOS gelişimi açısından risk altındadır

# PKOS / Patofizyoloji

- Patogenez tam olarak belli değil. Multigenetik bir bozukluk
- Premenarşal hiperandrojenik kızlarda uyanıklık ve uyku LH düzeyleri daha yüksek
- Menarş sonrası HA kızlarda LH puls aktivitesi daha fazla
- Premenarşal HA kızların gonadotropin sekresyon paterni postmenerşal normal kızlar ile benzer
- Progesteron ile yönlendirilen LH feedback'i bozuk. Bu durum HA ve IR ile agreeve olur.
- *“Nöroendokrin pubertal geçiş dönemi” normal kızlar ile karşılaştırıldığında HA kızlarda hızlanmış olabilir !*

# PKOS - Patofizyoloji

- Hiperandrojenizm (overyan kaynaklı)
  - Overin negatif feedback mekanizmasına karşı hipotalamik sensitivitede azalma
  - Artmış GnRH pulsatil frekansı
  - Artmış LH salgılanması  $\Rightarrow$  tekal androjen üretimi
  - Relatif azalmış FSH  $\Rightarrow$  azalmış aromatzasyon



# Normal pubertede hormonal değişiklikler

- Hipotalamopitüiter aks maturasyonu
- Pulsatil GnRH salgılanması
  - FSH, LH
- Androstenedion (overler)  $\Rightarrow$  östrojen
  - Meme gelişimi, kemik gelişimi
- DHEA, DHEAS adrenal
  - Pubik-aksiller kıllanma, akne

# Adolesan PKOS

## *Klinik laboratuvar bulgular*

- Klinik bulgular oldukça heterojen. PKOS için temel bazı klinik özellikleri gibi, bazı metabolik değişiklikler pubertede fizyolojik olarak kabul edilir.
  - Hiperinsülinemi, azalmış insülin duyarlılığı (artmış GH sekresyonu)
  - Artmış tekal androjen üretimim, azalmış SHBG, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi
  - Yine de PKOS hastalarında diğer adolesanlara göre artmış insülin direnci ve hiperinsülinemi vardır
- Adolesanlardaki anormal metabolik özellikler ile ilişkili verileri çelişkili
- Sepisifik tanısal testler ve cut-off değerler eksik

# Adolesan PKOS

## *Oligoamenore*

- PKOS'a bağlı anovulasyon ile adolesanının fizyolojik anovulasyonunu ayırmak zor
- Adolesanların %65'i postmenarş 1. yılda, %90'ı 2. yılda düzenli menstruasyon görür
- 12, 12-13 ve >13 yaşında menarş olanların %50'sinde 1. 3. ve 4.5. yılda sikluslar ovulatuar
- Dikkatli deęerlendirme önemli !

# Adolesan PKOS

## *Androjen fazlalığı*

- Erişkin PKOS hastalarının %90'ında hiperandrojenizm mevcut
- Normal puberte döneminde serum androjen düzeylerinde fizyolojik bir artış izlenir
- 18 yaşındaki kadınların %90'ından daha fazlasında herhangi bir düzeyde akne vardır. Erişkin döneminde azalır
- Hirşutizm akneden daha önemli bir bulgu olabilir. Kronik artmış androjen ile ilgili

# Adolesan PKOS

## *Androjen fazlalığı*

- Artmış serbest T önemli.
- Total T ve DHEA fizyolojik olarak artabilir.
- AE- PKOS topluluğu TT ölçümü için mass spektrometreyi önermektedir
- Adolesanlarda PKOS tanısı koymak için spesifik bir androjen düzeyi belirlenmemiş

# Adolesan PKOS

## *Polikistik over görünümü – tanısal güçlükler*

- Adolesan dönemde over hacmi ve görünümü farklıdır
- Transabdominal USG obez hastalarda sınırlı bilgi verir
- MRI daha değerli olabilir ancak standart değil

# Adolesan PKOS

## *Polikistik over görünümü – tanısal güçlükler*

- PKOS olmayan adolesanların %10-48'i polikistik görünümde overlere sahip
- Ancak tek başına polikistik over görünümüne sahip olmak hiperandrojenizm ve menstrüel düzensizlik ile ilişkili olabilir
- Regüler menstrüel siklusu olan adolesanların %9'unda polikistik over izlenirken, irregüler menstrüel siklusa sahip olan adolesanların %28'inde polikistik over görünümü izlenmiştir

# PKOS

## *Tedavi - amaç*

- Androjen fazlalığı ile ilgili semptomların önlenmesi
- Oligoamenorenin düzeltilmesi
- Uzun dönem metabolik komplikasyonların önlenmesi
- İnfertilite ?

# Metabolik sendrom

- Bel çevresi >90 persentil
  - Bozulmuş açlık glukozu
  - Sistolik kan basıncı >130mmHg
  - Diastolik kan basıncı >85mmHg
  - Trigliserid >150mg/dl
  - HDL<40mg/dl (<16 yaş) HDL <50mg/dl (>16 yaş)
- { + 2

# Tedavi

## *Yaşam tarzı değişikliği*

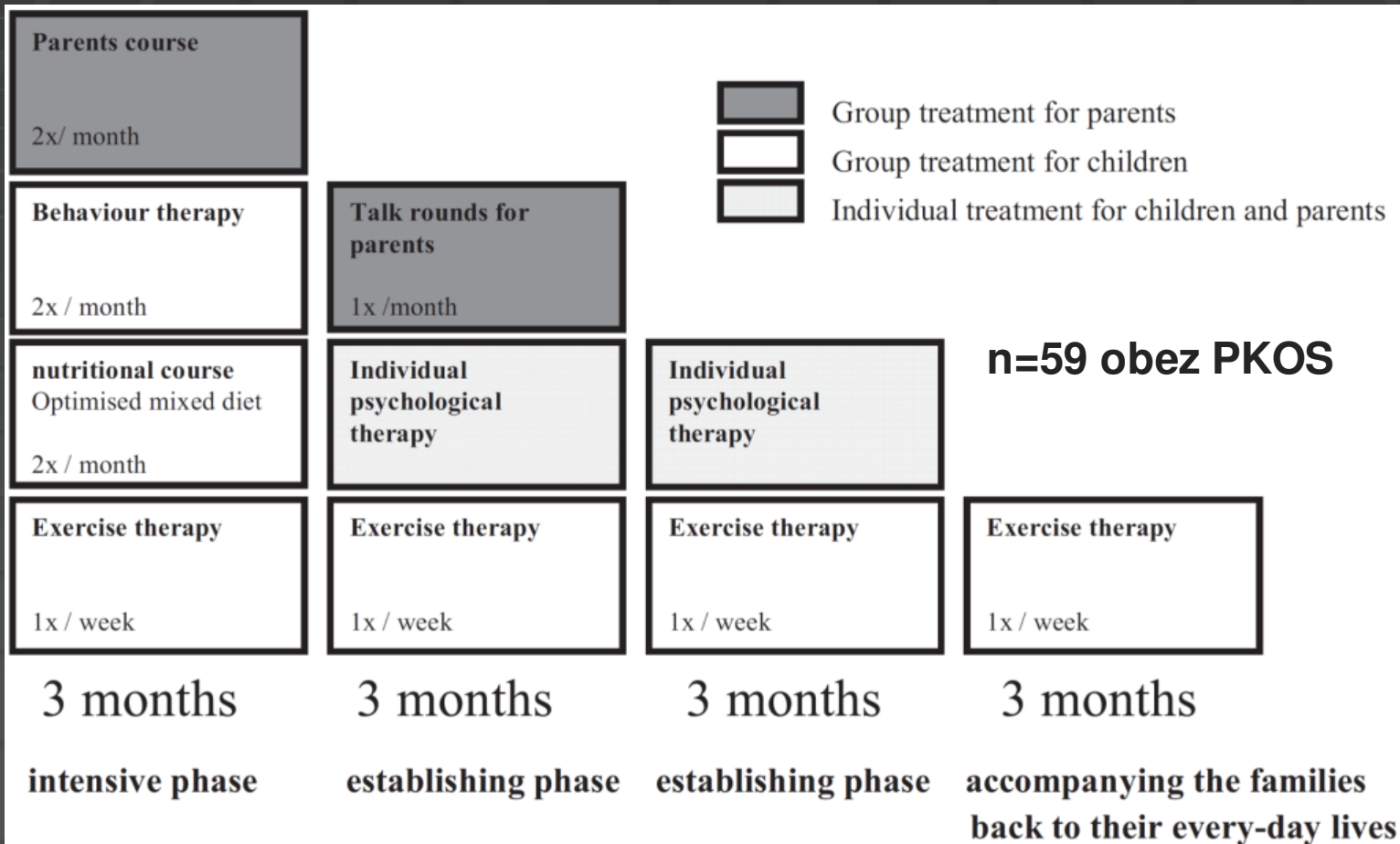
- Sağlıklı diyet (yüksek protein düşük CHO)
- Düzenli egzersiz
- Kilo kaybı (%3-7)
  - Androjen düzeylerinde azalma
  - Menstrüel siklusta düzelme
  - İntima media kalınlığında azalma
  - Metabolik sendromda düzelme (?)
  - Ancak literatürde adolesan PKOS hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin etkisi ile ilgili veriler sınırlı



Tek başına ?  
Farmakoterapi ile ?

# Obeldicks programı

59 obez hasta, 12-18 yaş, puberte başlangıcı >4yıl  
 Kilo vermede başarı oranı  $\Rightarrow$  %44-75



# Sonuç:

26 hastada kilo kaybı başarılı

33 hastada kilo kaybı başarılı değil

**TABLE 1.** Components of the metabolic syndrome and carotid IMT in the course of 1 yr in 26 girls with and 33 girls without successful weight loss in a 1-yr lifestyle intervention

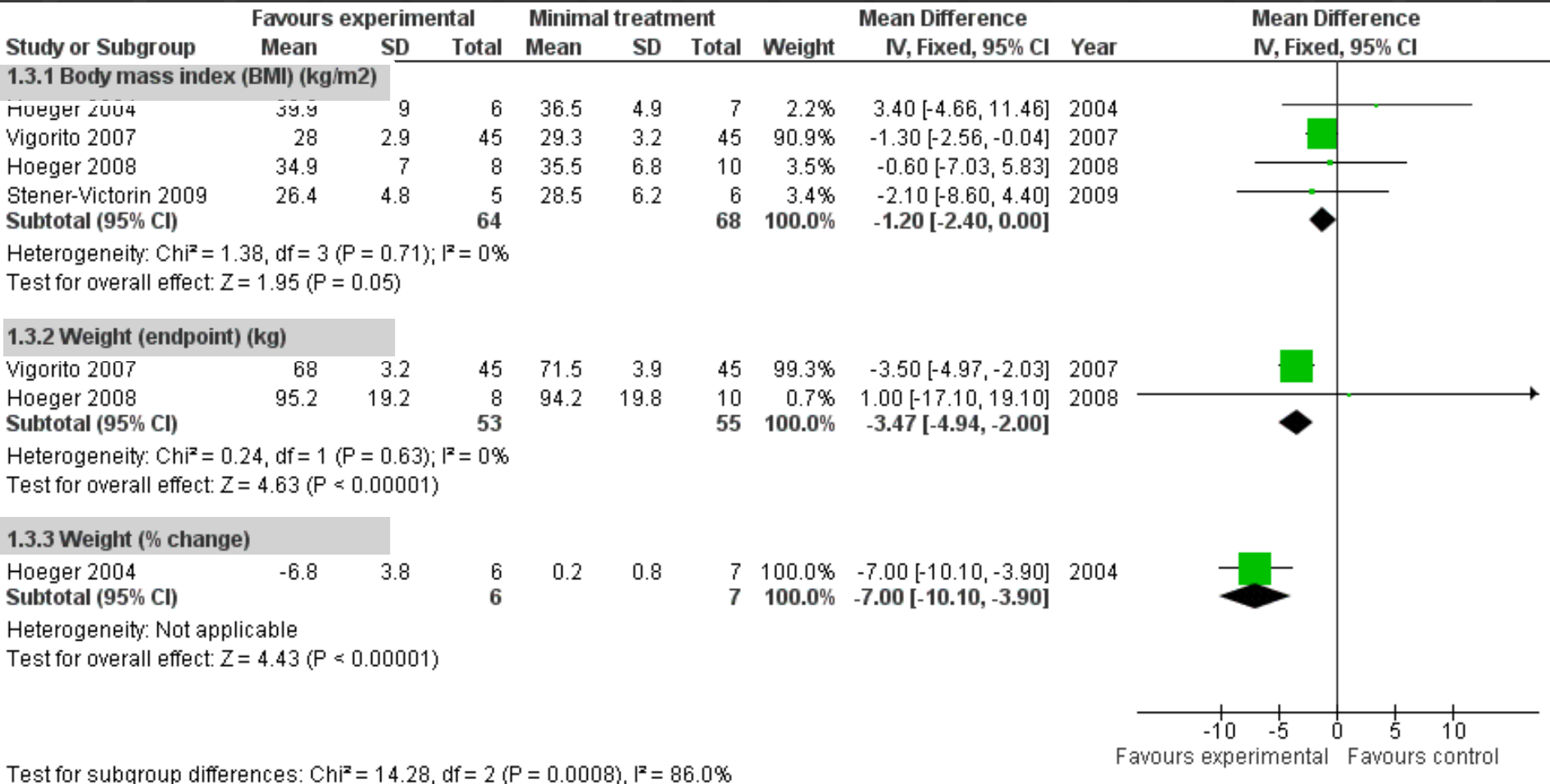
Variable	Successful weight loss (BMI SDS reduction >0.2)			No successful weight loss (increase or reduction ≤0.2 of BMI SDS)		
	Baseline	1 yr later	<i>P</i> value of change within group	Baseline	1 yr later	<i>P</i> value of change within group
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.2 (3.7)	28.3 (3.4)	<0.001	33.9 (6.8)	34.6 (6.9)	0.031
BMI-SDS	2.56 (0.50)	1.93 (0.60)	<0.001	2.67 (0.74)	2.78 (0.75)	0.011
Waist circumference (cm)	97 (16)	95 (10)	0.034	98 (11)	102 (11)	NS
Triglycerides (mg/dl)	138 (39)	112 (39)	0.022	136 (67)	148 (77)	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	45 (9)	53 (13)	<0.001	46 (9)	48 (15)	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	97 (31)	95 (29)	NS	109 (28)	109 (23)	NS
Fasting glucose (mg/dl)	85 (7)	85 (6)	NS	86 (9)	88 (9)	NS
Insulin (mU/liter)	23 (15)	17 (10)	0.037	25 (14)	33 (13)	NS
HOMA	4.8 (3.7)	3.6 (2.0)	0.049	4.8 (3.3)	4.8 (3.1)	NS
2-h glucose in oGTT (mg/dl)	130 (23)	108 (19)	0.009	126 (24)	128 (28)	NS
Systolic blood pressure (mm Hg)	123 (15)	114 (11)	0.016	125 (16)	125 (16)	NS
Diastolic blood pressure (mm Hg)	74 (12)	66 (13)	0.029	70 (9)	71 (12)	NS
Metabolic syndrome (IDF definition)	35%	4%	0.008	36%	39%	NS
Intima-media thickness (cm)	0.066 (0.005)	0.054 (0.002)	<0.001	0.063 (0.008)	0.064 (0.008)	NS

**TABLE 2.** Components of the polycystic ovarian syndrome in the course of 1 yr in 26 girls with and 33 girls without successful weight loss in a 1-year lifestyle intervention

Variable	Successful weight loss (BMI SDS reduction >0.2)			No successful weight loss (increase or reduction ≤0.2 of BMI SDS)		
	Baseline	1 yr later	P value of change within group	Baseline	1 yr later	P value of change within group
Testosterone (nmol/liter)	1.8 (0.7)	1.5 (0.5)	0.036	1.8 (0.7)	1.6 (0.6)	NS
DHEA-S (μg/liter)	1682 (862)	1825 (758)	NS	2079 (167)	2153 (1278)	NS
SHBG (nmol/liter)	17 (9)	25 (11)	<0.001	14 (5)	13 (4)	NS
Androstendione (ng/ml)	2.8 (1.3)	2.8 (1.6)	NS	3.6 (2.1)	3.3 (1.4)	NS
Free testosterone index	35 (15)	26 (11)	0.004	37 (11)	35 (22)	NS
LH (mU/ml)	9.5 (7.5)	5.2 (4.3)	0.005	10.6 (7.5)	7.8 (4.1)	NS
FSH (mU/ml)	4.5 (2.7)	5.3 (3.1)	NS	5.6 (2.7)	4.7 (2.1)	NS
LH/FSH	2.3 (1.5)	1.1 (0.8)	0.002	2.3 (1.6)	1.9 (1.2)	NS
Amenorrhea (%)	69	27	<0.001	61	55	NS
Oligomenorrhea (%)	31	12		39	36	

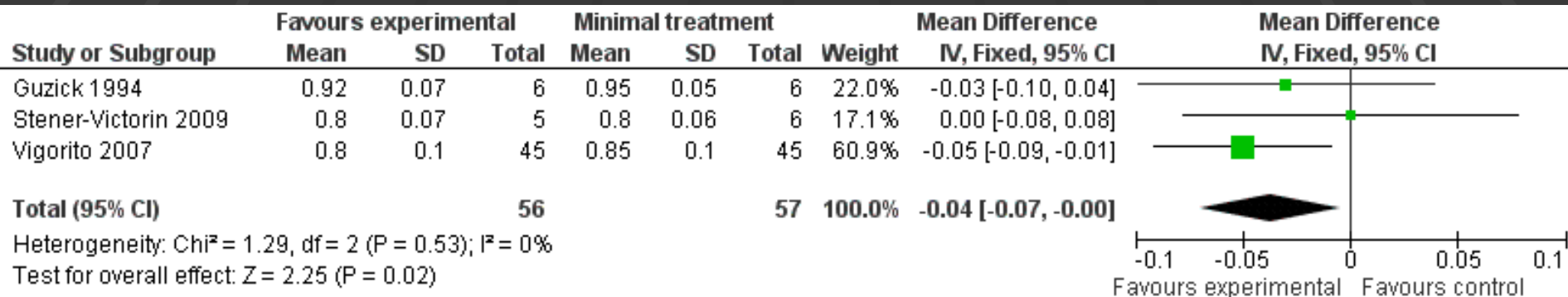
# Fiziksel aktivite, diyet, davranış tedavisi

## Antropometrik ölçümler (RKÇ)

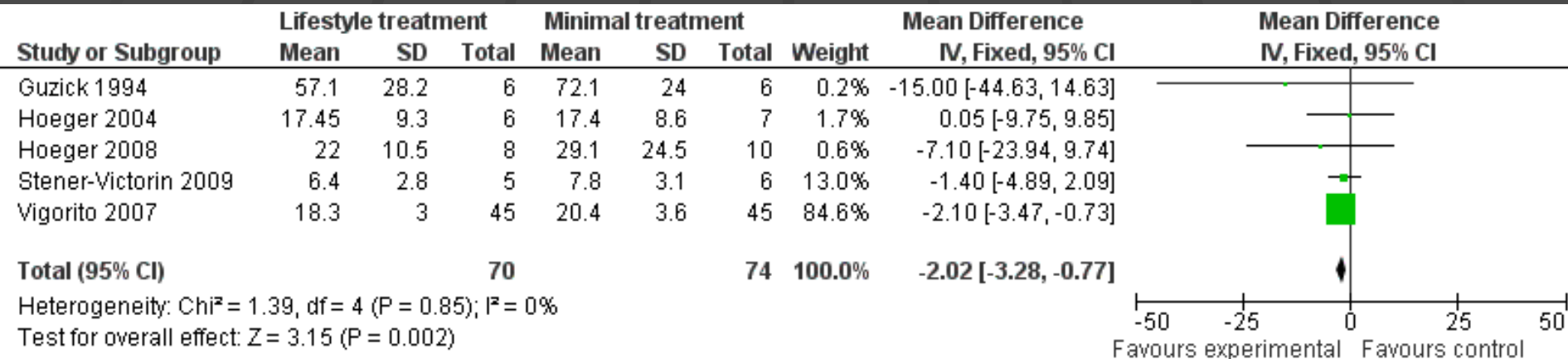


# Fiziksel aktivite, diyet, davranış tedavisi

## Bel kalça oranı



## Açlık insülin



# Adolesan PKOS

## *İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar*

- Hepatik glukoz üretiminin inhibisyonu
- Periferik insülin duyarlılığının arttırılması
- Metformin Tip 2 DM tedavisinde en sık kullanılan ilaç. FDA onaylı
- Pediyatrik obezite amacı ile kullanımı ?
- Metforminin obez adolesanlarda yararı ile ilgili kısa dönem veriler mevcut
- Doz: 2000mg max. (10-16 yaş), 2550-3000 mg(>17 yaş)

# Adolesan PKOS

## *Metformin*

- 11 zayıf-obez PKOS hastasında 10.5 ay süre ile 3x500-850 mg/gün + düşük karbonhidrat, yüksek protein diyeti ile regüler menstreül siklus sağlanmış
- 18 anovulatuvar hiperandrojenik PKOS'lu hastada 4 aylık 1275 mg metformin tedavisi ;
  - %78 ovulasyon
  - Hirşutizm skoru, açlık serum insülini, androjen ↓
  - SHBG ↑

# Adolesan PKOS

## *Metformin*

- SGA'lı, hiperandrojenik, ömenoreik, anovulatuvar hastalarda 3 ay 850mg/g metformin tedavisi ile %69 ovulasyon
- İleri derecede insülin rezistan 14 adolesan PKOS hastada 3 ay 2x850 mg metformin ile
  - %53 hastada glukoz toleransında normalleşme
  - %35-40 hastada serbest T ↓, BMI ↓, IR ↓
  - %42 hastada menstrüel düzen

# Adolesan PKOS

## *Metformin - Problemler*

- GIS iritabilite (%2-40)
  - Bulantı, kusma, abdominal ağrı, baş ağrısı, ishal, kusma
- Hipoglisemi adolesanlarda çok nadir
- Laktik asidoz
  - Kardiyovasküler, renal, hepatik probelmelerde dikkat
  - Adolesanlarda bildirilmiş laktik asidoz vakası yok
- Erişkin PKOS'da esas problem infertilite, adolesan PKOS'da ise fazla menstrüel kanama, irregüler menstruasyon, akne, hirşutizm: motivasyon!

# Adolesan PKOS

## *Metformin - Problemler*

- Metforminin uzun dönem metabolik ve reproduktif etkinliği ve güvenliđi ile ilgili veriler yeterli değil

# Adolesan PKOS

## *OK Tabletler*

- LH baskılanır
- Düzenli menstruasyon
- Hiperandorjenizm ve ilişkili semptomlar azalır
- KC'den SHBG yapımı artar
- Düşük androjen potansiyele sahip bir progesteron ile etkili  
hirsutizm tedavisi
- Etki en erken 3 ayda ortaya çıkar
- Serum androjen düzeylerindeki baskılanma 3-24 ay devam eder

# Adolesan PKOS

## *OK Tabletler – Problemler*

- İnsülin duyarlılığında değişimler
- Vasküler reaktivite
- Hiperkoagulabilite
- Kilo alımı. Adolesanlarda izlenmez

# Adolesan PKOS

## *Antiandrojenler*

- Siproteron asetat: OK ile birlikte (Diane - 2 mg) Bazen 25-50 mg/g dozuna çıkmak gerekebilir
- Spironolakton: antimineralokortikoid etki. Hiperkalemi riski. 25-100 mg/gün
- Flutamide: non steroid güçlü antiandrojen. KC toksik
- Finasterid: 5 alfa redüktaz inhibitörü. Sebum-akne gibi deri bulguları ön planda ise
- Glukokortikodiler: Prednizon 5-7.5 mg/g. KAH' ye bağlı PKOS semptomlarının varlığında etkili

# OK Tabletler

## *Metabolik Etkiler*

	<b>Combined sample size</b>	<b>Combined effect size (no units)</b>	<b>95% confidence intervals</b>
Fasting glucose	584	-0.03	-0.18, 0.12
Fasting insulin	570	0.95	-0.08, 1.97
Total cholesterol	628	0.38	-0.44, 1.20
HDL cholesterol	601	0.46	0.14, 0.78*
LDL cholesterol	548	0.26	-0.08, 0.60
Triglycerides	541	0.55	0.17, 0.93*
Glucose to insulin ratio	172	-0.20	-0.67, 0.27
HOMA-IR	265	0.23	-0.36, 0.83
Glucose disposal rate (M)	69	0.06	-2.07, 2.18

\*P = 0.004.

*Halperin, Human Reproduction, 2011*

	Weight reduction	OCP	Antiandrogens	Metformin	Glucocorticoids	Topical treatment
Irregular periods	Improves regularity	<b>First line</b> Induces regular anovulatory cycles		Improves regularity		
Ovulation/fertility	May induce ovulation	Suppresses ovulation	May induce ovulation	May induce ovulation		
Hyperandrogenism ovarian (FOH)	Decreases	Suppresses plasma androgens, especially free testosterone (normal levels of androgens within 3 months)	Decreases (spironolactone)	Decreases androgen levels by up to 20%	decreases	
Hyperandrogenism adrenal (FAH)	Decreases	Slight decrease in DHEAS	Decreases (spironolactone)		In non-obese predominantly FAH and failed OCP 5–7.5 mg of prednisone qHS to suppress androgens below adult range but not completely (3-month trial)	
Obesity/metabolic consequences	<b>First line</b> Improves all parameters with minimal weight loss (5%) Increases SHBG	Increases SHBG Does not cause weight gain	May have a modest effect	<b>First line</b> Improves metabolic profile Increases SHBG Consider using with OCP because of improved ovulation and increased fertility	no effect	
Hirsutism	Gradual reduction within 6 months of weight loss	Arrests progression, gradual reduction	<b>First line</b> (in severe cases) Effect seen in 9–12 months (F-G score decreases by 30–50%) Must be prescribed with OCP because of risk of incomplete virilization of male fetus	Gradual reduction	Gradual reduction in F-G score	Mild cases or as an add-on treatment before maximum effect of oral therapy is seen
Acne	Improves	Improves within 3 months	Improvement in 3–5 months			Mild cases or as an adjunct therapy

# Adolesan PKOS

## *Sonuç - I*

- Adolesanda PKOS tanısı koymak zordur
- İrregüler menstruasyonu menarştan 2 yıl sonra da devam edem hirşut kızlarda PKOS'tan şüphelenilmeli
- PKOS prezentasyonu anındaki hiperinsülinemi erken metabolik bozuklukların bir göstergesi olabilir
- Erken yaşta başlamış uzun süreli hiperandrojenemi infertilite, metabolik sendrom, vasküler hastalık, kanser riski gelişimi için bir risk faktörüdür.

# Adolesan PKOS

## *Sonuç - II*

- Erken tanı ve tedavi ile adolesan ve erişkin yaşta morbidite azaltılabilir
- Tedavi seçiminde PKOS'lu hastanın ana şikayeti mutlaka dikkate alınmalı
- Yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve kilo kaybı obez PKOS hastalarına ilk seçenek olarak sunulabilir
- OK, progesteron, metformin, antiandrojenler tedavi seçenekleri arasında kullanılabilir
- Tedavinin ne süre ile kullanılacağı ve etkinliği konusunda daha çok çalışma gerekmektedir