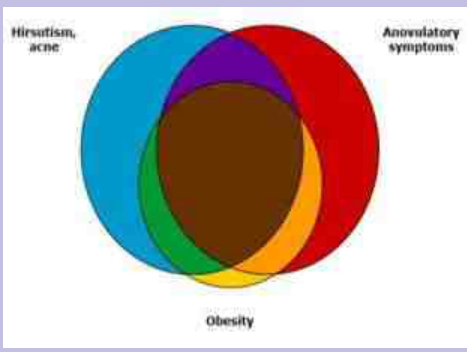


Prof Dr Sevim Dinçer Cengiz  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD



# PKOS İN ADOLESCENCE

## NASIL YÖNETİCEZ ?



# PKOS

PKOS kronik anovulasyona sekonder hiperandrojenizm, amenore veya oligomenore ile karakterli heterojen bir bozukluktur. Reprodüktif çağdaki kadınların %5-10 unu etkiler. Eşlik eden özellikler hirsutizm, akne ve obesitedir.

Anovulasyon persiste eden tipik problemdir.

PKOS ilk defa 1935 yılında Stein-Leventhal sendromu olarak tanımlanmıştır

- Semptomların başlama zamanı prepubertal periyot yada erken adolesan dönemidir
- PKOS a özgü kardinal semptomların çoğu (akne adet düzensizliği,hiperinsülinemi ) normal pubertede de sıkça karşılaşılan bulgulardır
- Önemli olan bu bulgular fizyolojikmi yoksa hastalığı mı ait ayırt edilmesidir

- Adolesanda PKOS tanımı ilk defa 1976'da Huffman tarafından yapılmıştır

**Huffman JW.Polycystic ovaries in young girls.  
Proceedings of the III International Symposium  
on Pediatric and Adolescent Gynecology.  
Lausanne, Switzerland 1976;193-206**

# ADOLESAN VE PCOS

- Adolesan yaş gurubunda epidemiyolojik data olmamasına rağmen tüm klinik izlemler PKOS un görölme sıklığının adolesanlar arasında arttığına işaret etmektedir

# semptomatoloji

- Ciltte hiperandrojenizm belirtileri :
  - hirsutismus,akne v.s
- Ovaryal disfonksiyon
  - Anovulasyon
- .-USG de polikistik overler
- Birlikte olan metabolik özellikler:
  - Obezite
  - İnsülin rezistansı

# Diagnostic Criteria for PCOS

Table 1. Diagnostic criteria for PCOS <sup>a</sup>			
NIH 1990 [2]	Rotterdam (ESHRE/ASRM) 2003 [3]	Androgen Excess Society 2009 [4]	Rotterdam (ESHRE/ASRM) 2012, Adolescents [9]
Oligomenorrhea (<10 menses a year) or oligoovulation	Ovarian dysfunction: oligomenorrhea (<10 menses a year) or oligoovulation and/or	Clinical hyperandrogenism and/or biochemical hyperandrogenism (elevated total/free testosterone and/or DHEAS), as well as one of the following:	Oligomenorrhea or amenorrhea <u>for 2 years after menarche</u> (primary amenorrhea at age 16)
Clinical hyperandrogenism	Clinical hyperandrogenism	Oligomenorrhea (<10 menses a year) or oligoovulation	Clinical hyperandrogenism
or	or	and/or	and
Biochemical hyperandrogenism (elevated total/free testosterone and/or DHEAS)	Biochemical hyperandrogenism (elevated total/free testosterone and/or DHEAS)	Polycystic ovaries on ultrasound ( 12 antral follicles in one ovary or ovarian volume 10 cm <sup>3</sup> in one ovary)	Biochemical hyperandrogenism (elevated total/free testosterone and/or DHEAS)
	Polycystic ovaries on ultrasound ( 12 antral follicles in one ovary or ovarian volume 10 cm <sup>3</sup> in one ovary)		Ovarian volume 10 cm <sup>3</sup> in one ovary
Requires 2 of 2	Requires 2 of 3	Requires hyperandrogenism	Requires 3 of 3

<sup>a</sup>All the above diagnostic criteria assume the exclusion of other disease processes with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; PCOS, polycystic ovarian syndrome.

## Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann, Kathleen M. Hoeger, M. Hassan Murad, Renato Pasquali, and Corrine K. Welt

- Most recently, in 2013, the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines suggested that the diagnosis of PCOS in an adolescent girl be made based on the presence of clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism (after exclusion of other pathologies) in the presence of persistent oligomenorrhoea

	Clinical or biochemical hyperandrogenism	Oligomenorrhoea/ chronic anovulation	Polycystic ovaries	
Rotterdam (ESHRE/ASRM), 2012	Yes	Yes (*present for at least 2 years)	Yes	Clinical and biochemical hyperandrogenism
Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, 2013	Yes	Yes	Not in adolescents	In adults, requires 2 of 3 criteria

# PKOS : Tanı

- PCOS hayat boyu sürekli tıbbi takibe bağımlılığı sebebiyle sağlık sistemi için önemli bir yük getirmekte olup başlangıçta tanısının kesin olarak konması oldukça önem arz etmektedir. Bu nedenle PCOS un adolesanlarda tanı ve tedavisi önemlidir



# TANI

- Başlıca şikayeti hirsitismus, tedaviye dirençli acne ve menstruel düzensizlik olan (devam eden menstruel düzensizlik, veya ciddi anovulatuvar anormal uterin kanamalar) yada obesite olan bir adolesanda pcös düşünölmeli ve araştırılmalıdır
- Hiperandrojenemi bulunmayan adolesanda ise pcös düşünölmemelidir

# Diagnostik yaklaşım

- Anemnez ve fizik muayene
- Hiperandrojeneminin değerlendirilip araştırılması

PKOS dışındaki hirsutismus yapan nedenler için USG gerekirse  
MR

- . Endokrin araştırma
- . Bulguların değerlendirilmesi

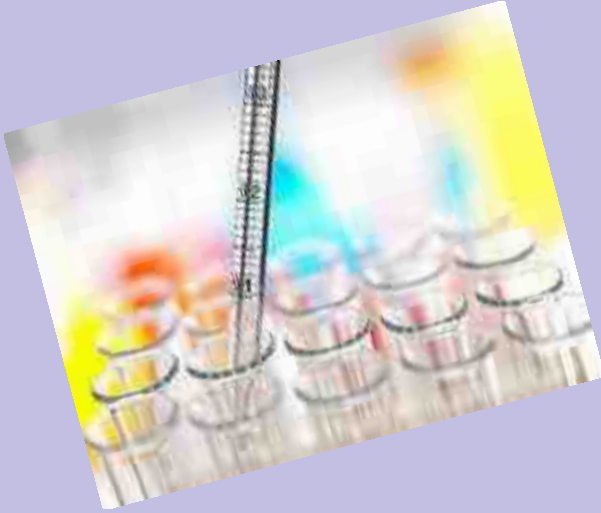
# PCOS TANISI



- Temel olarak, laboratuvar teknikleri ile PCOS tanısı konulamaz.
- PKOS'tan şüphelenilen adolesanlarda minimum endokrin araştırma yapılmalıdır. Bu da; total ve free testesteron, DHEAS ve 17 hidroxyprogesterondur
- Testesteron ve DHEAS araştırmanın başlıca nedeni overin androjen salgılayan tümörü veya adrenal tümörü ekarte etmektir.
- Neoplazm ekartasyonu için testesteronda 200 ng/dl DHEAS için de 7000 ng/dl eşik değerdir.

## Yardımcı Tanı:

- 21 hidrosilaz eksikliğinin neden olduğu adrenal hiperplaziyi ekarte etmek için 17-hidroxyprogesteron tayini faydalıdır.



# ADOLESAN VE PKOS ERKEN TANI

- Adolesanda pubis bölgesinde kılların görünmeye başlaması veya hafif bir hirsutismus hiperandrojenizm olarak algılanmamalıdır.
- Ancak devam eden ve giderek artan kıl büyümesi fazla androien salımı veya PCOS olarak değerlendirilm



# Ovaryan disfonksiyon

- Menarştan sonraki 2-3 yıllık takipte mensruel bozukluk, oligomenore devam ediyorsa veya 16 yaşına gelmiş primer amenoresi varsa PKOS yönünden araştırılmalıdır
- Menarştan sonra 2-3 yıl geçtiği halde oligomenore devam ediyorsa menstruel düzensizliğin devam edeceği düşünülmelidir. çünkü menarştan sonra düzensizlik normalde de görülür, ancak 2-3 yıl içinde düzelir



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

# Metabolism

[www.metabolismjournal.com](http://www.metabolismjournal.com)



## Adolescent Oligomenorrhea (Age 14–19) Tracks Into the Third Decade of Life (Age 20–28) and Predicts Increased Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome



- Oligomenorrhea in adolescence should be considered as a significant risk factor for future development of young adult IFG + T2DM, MetS, and polycystic ovary syndrome.

# Polikistik ovaryan morfoloji

- Erişkinde USG de kriter olarak sayılan PCOM adolesanda kriter olarak bir fonksiyonu yoktur
- Multikistik overler menarşta ovaryal gelişimin doğal bir sonucudur
- 17 yaşın altındaki adolesanda USG first line bir araştırma metodu değildir

- Pubertal gelişim sırasında normal adolesan-larda da 6 dan fazla 4 mm den büyük mili-metrik kistler olabilir.
- Bu nedenle hemen adolesanın başındaki çocuklarda bu durumu multikistik overler olarak adlandırıyoruz.

# Laboratory Parameters

**Table 2. Evaluation of polycystic ovary syndrome in adolescents**

PCOS evaluation in adolescents

Prolactin

Pelvic ultrasound (transabdominal if virginal)

Total and free testosterone

DHEAS

17-OH progesterone

FSH, LH, estradiol

TSH

±Androstenedione

Additional considerations for the adolescent with PCOS

Fasting 75 g 2-h OGTT

Fasting lipid panel

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

# Yönetim stratejisi

Adolesanlarda pcos un tedavi seçimi adolesanının isteği ve hedefinin ne olduğuna bağlıdır

- hayat tarzı değişiklikleri
- OCPs
- Progestinler
- Anti androjenik preparatlar
- İnsülin sensitize ediciler

# HAYAT TARZI DEĐIŐİKLİĐİ

Tedavide ilk seçenek fazla kilo ve obeziteyle ilgili olmalıdır

- Diyet, egzersiz
- Kilo kontrolü

olmak üzere

# Oral kontraseptifler

- Östrojen progesterin kombinasyonları hipotalamo hipofizer ovaryen aksı suprese ederler
- Over tarafından salgılanan fazla androjenin azaltılması düzensiz menstruasyon ve anovulatuvar fazla kanamayı, hirsutismus ve akneyi düzeltir. hirsutismus üzerindeki etkisi tedaviye başladıktan 3-6 ay sonra görülür
- Progesterin komponentide endometriyal proliferasyonu inhibe ederek hiperplaziyi önler

- Kısa boylu ve epifizleri kapanmamış, ilerde lineer büyüme potansiyele sahip perimenarşal kızlarda kullanılması kontrendikedir. Çünkü oral kontraseptif içindeki östrojen büyümeyi inhibe eder

# Oral kontraseptiflerdeki progestin

## Drospirenone

Spironolactone analogudur

Antiandrogenic and antimineralocorticoid özelliindedir

## Norgestimate

düşük androgenic etki

akne lezyonlarında drospirenone lu OCP nin s norgestimate OCP hafif bir üstünlüğü vardır

## Ethinodioldiaceate

düşük androgenic potansiyelindedir

bunu içeren OCP vardır

# PROGESTİNLE TEDAVİ

- Östrojenin kontrendike olduğu, yada kişinin kombine oral kontraseptif kullanamadığı veya kullanmak istemediği durumlarda siklik progestin ekseriyetle menstruel anormallikleri düzenler
- Ayrıca oral progestinlerle siklik tedavi endometriyum üzerinde direkt inhibitör etkiye sahiptir
- Ancak hirsutismus tedavisinde etkisizdir

androjen seviyelerinde geçici bir gerileme olur fakat bu deęişkendir ve umudedilen gerilemede yetersizdir

# Progestin tedavisi

- Progestinin yan etkileri
- -mood symptoms (depresyon örneđin) ,göğüslerde hassasiyet
- Mikronize progesteron ( 100-200 / day /oral )
- MPA ( 10 mg / day )  
7-10 gün / ayda

progestin tedavisini 6 haftalık sikluslar şeklinde ayarlarsak menstruasyonun normale döndüğünü yakalama şansımız olur

# Fazla kanamanın yönetimi

- Ovulatuvar disfonksiyon nedeniyle olan düzensiz menstrüel kanama pcos un sık görülen tezahürlerinden biridir
- Fazla uterin kanama ciddi derecede bir anemiye neden olabilir
- Kombine oral kontraseptif veya sadece progestin genelde bu semptomun yönetiminde etkilidir

# Fazla kanamanın yönetimi

- Ciddi uterin anormal kanamanın tedavisi için gereken östrojen dozu düzensiz menstruasyonun tedavisi için gereken dozun üç dört katı dozu gerektirir

Aktif kanama kontrol altına alındıktan sonra rekürensi önlemek için siklik oral kontraseptif veya progestinle devam edilir

# Antiandrojenik tedavi

- Adolessanların % 50 sinde hiperandrojenizm bulguları vardır
- Kozmotik ve dermatolojik önlemlere yeterli cevap vermeyen ciddi hirsutisimli hastalarda oral kontroseptiflerle yeterli cevap alınamaz ve antiandrojenler devreye girer
- Antiandrojenlerin menstruel bozukluklara neden olmaması için oral kontraseptif veya siklik progestinle birlikte verilmesi gerekir

- Lazer tedavisi : kılları devamkî olarak yok eder.elektrolisisten daha etkilidir,kullanıldığı alan sınırlıdır
- Elektrolisis:dermal papillaları harabederek kılları yok eder ancak scara neden olabilir
- Eflornithine hydrochloride krem .6-8 haftada kılların büyümesini inhibe eder.nadiren diğer tedavilere ilave edilir

# Antiandrojenik tedavi

- Cyproterone asetat

Antiandrojenik aktiviteli bir progestindir ve hirsutismus tedavisinde etkilidir

Avrupada diğer progestinlerle karşılaştırıldığında hepatoksisitesi nedeniyle second line tedavi olarak önerilmektedir

# Antiandrojenik tedavi

- Spironalactone
- Güvenli ve potent bir antiandrojenik aktivitesi vardır
- 2x1 100 mg la başlanır, maksimal etki elde edinceye kadar,yaklaşık 9-12 ay tedavi devam eder
- Sonra doz 2x1 50 mg dozda idame tedavisiyle devam edilir
- İyi tolere edilir fakat halsizlik ve hiperkalemi görülebilir
- 1-2 haftada bir elektrolitler ve KC fonksiyon testlerine bakılır

# Antiandrojenik tedavi

## Flutamide

- Cypreoterone acetat a benzer spesifik bir antiandrojendir
- Pahalı ve hepatotoksisitesi olan bir preparattır.bu nedenle çok düşük dozlarda kullanılmaktadır
- En düşük dozda 3 ay gerekirse testler normale yarım doz daha artırılarak 3 ay daha verilebilir

- Finasteride
- Spironalaktondan daha az etkilidir.adolesanlarda çalışması yoktur
- Cyproteron asetat ve flutamide adolesanlarda çalışılmış etki ve side efekt yönünden iyi olarak değerlendirilmiştir.
- Bizimde ciddi hirsutismuslu vakalarda siklik progesterin,flutamide ve obeziteside olanlarda metforminide ilave edip iyi sonuç aldığımız vakalar vardır

# Anahtar noktalar

- 1-adolesanlarda menstruel düzensizlikler daha sık görülmekte ve hirsutismus ve akne daha az oranda PKOS la ilişkilendirilmektedir
- 2-adolesanlarda PKOS tanısı için daha spesifik tanı kriterlerine ihtiyaç vardır.menarştan sonra 2 yıl kadar takip etmek gerekir
- 3-tedavide temel unsur ;kilo verilmesi ve ileriye dönük kvh gibi uzun dönem sağlık problemlerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir

# Anahtar noktalar

- 4-bu konuda daha önce yapılan çalışmalar :  
OKS lerin siklus kontrolü için ilk seçenek olması gerektiği ve obesitede varsa metforminin ikinci seçenek olarak önerilmesi gerektiğini desteklemektedir
- .5-OKS nin yetersiz kaldığı ve hiperandrojenemi bulgularının ciddi olduğu durumlarda antiandrojenler ilave edilmelidir
- 6-adolesan popülasyonunda hayat kalitesi ve vücut imajı ile ilgili problemler dikkate alınmalı ve erken dönemde bu konularda tedavide yer almalıdır

# Teşekkürler...

[sevimsdcengiz@hotmail.com](mailto:sevimsdcengiz@hotmail.com)





- PCOS bulgularının bir kısmı normal pubertal gelişim bulguları ile çakıştığından tanı geç konulur.
- Yüzde görülen hiperandrojenizmin belirtileri olan fazla tüylenme çene ve boyun bölgesine uzananabilir.
- Yüz hirsutismusu keza abdominal tüylerde aşırı büyüme ile birlikte görülebilir ki mons pubisten göbeğe doğrudur ve erkek tipi tüylenmeye benzer.



## ADOLESAN VE PCOS: ERKEN TANI

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS,  
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS  
AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW:  
GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND  
TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – PART 1**

*Neil F. Goodman, MD, FACE<sup>1</sup>; Rhoda H. Cobin, MD, MACE<sup>2</sup>; Walter Futterweit, MD, FACP, FACE<sup>3</sup>;  
Jennifer S. Glueck, MD<sup>4</sup>; Richard S. Legro, MD, FACOG<sup>5</sup>; Enrico Carmina, MD<sup>6</sup>*

- A specific concern of anti-androgen therapy in adolescents is the effect on bone mass.
- A recent retrospective study of adolescents treated with metformin or metformin plus an anti-androgenic OCP and flutamide for at least 1 year found no differences between the groups with respect bone density and bone geometry parameters measured using peripheral quantitative computed tomography (52).

Bechtold S, 2012

Goodman NF, Endocrine Practice, 2015

# Obesity

- Diet and exercise are first-line treatments
- If obese patients with PCOS achieve weight loss, about half of them experience improvement in the PCOS symptoms.
- The patients with the pseudo-PCOS of obesity who can expect the greatest symptomatic benefits with weight loss .

# Insulin resistance

- Adolescents with PCOS
  - 29.6% had impaired glucose tolerance
  - 3.7% had type 2 diabetes

Palmert MR, J Clin Endocrinol Metab, 2002

- The risk of dysglycaemia is further enhanced if the family history is positive for type 2 diabetes or metabolic syndrome.

# Insulin resistance

- High levels of insulin resistance may benefit from adjunctive treatment to improve glucose metabolism, usually in conjunction with OCPs or others.
- Metformin is the first-line therapy for this purpose

# Insulin resistance

## Metformin

- Indicated when abnormal glucose tolerance or lipid abnormalities of the metabolic syndrome cannot be normalized by weight loss.
- Endocrine Society guidelines for the treatment of PCOS in adolescents also supports this approach.

# Insulin resistance

## Metformin

- Start with 500mg/day, before evening meal
- Increase the dose by 500 mg/week until reached effective dose (1500-2000mg)
- In lean adolescent girls, 850 mg daily may be effective in overweight and obese adolescents, dose escalation to 1.5 to 2.5 g daily is likely required.

Goodman NF, 2015

- Effect is anticipated after 3 month-use.

# Other Considerations

- Women with PCOS are at increased risk of mood, anxiety disorders, and depression, and should be screened for these emotional disorders.
- Obese adolescents with PCOS are at risk for sleep-disordered breathing and should be screened accordingly.

# Evaluation of First Degree Relatives

- Management of PCOS in adolescents also includes evaluation of first-degree relatives.
- Hyperandrogenism and metabolic syndrome components have familial elements.
- In particular, screening the overweight or obese parents of women with PCOS for diabetes is suggested, because only about half of the parents with diabetes are symptomatic at the time their daughter is diagnosed with PCOS.

Treatment	Mechanism of action	Potential side effects
Hormonal contraceptives	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Decrease ovarian androgen production via inhibiting pituitary gonadotropin secretion</li> <li>▶ Decrease free testosterone concentration by increasing SHBG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Increased risk of venous thromboembolism (particularly in individuals with a factor V Leiden deficiency/mutation)</li> <li>▶ Changes in insulin sensitivity, glucose tolerance and lipid metabolism</li> </ul>
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Unknown, but believed to be secondary to lowering hyperinsulinaemia consequent to improvement in insulin sensitivity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gastrointestinal discomfort (diarrhoea, nausea, vomiting)</li> <li>▶ Increased risk of lactic acidosis (particular when combined with alcohol consumption) and dehydration</li> </ul>
Androgen receptor blockers ▶ Spironolactone	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Androgen receptor antagonist</li> <li>▶ Inhibits androgen action</li> <li>▶ May suppress androgen production</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hyperkalaemia</li> <li>▶ Gastrointestinal discomfort (nausea, vomiting, diarrhoea)</li> <li>▶ Urticaria, rash</li> <li>▶ Headache, drowsiness, lethargy</li> <li>▶ Potential teratogen</li> </ul>

# Time to success?

## Menstrual irregularity

- Few months

## Serum androgen levels

- Within first 3 weeks
- Recheck androgens at third month and if not regressed further investigation is needed

# When to stop?

Controversial !!

- Until Gynecological maturity is reached (5 years after menarche)
- Successful excess weight management

## To Summarize;

- The choice of therapy depends on the individual adolescent's symptoms, her goal for treatment, and preferences.
- OCPs are as first-line treatment for adolescents who suffer the menstrual and cutaneous symptoms of PCOS, rather than other therapies.
- Spironolactone is the first choice among antiandrogenic medications. Should be used in combination with OCPs due to teratogenicity.
- The effects of hormone treatments on hirsutism are maximal after 9 to 12 months of therapy.

## To Summarize;

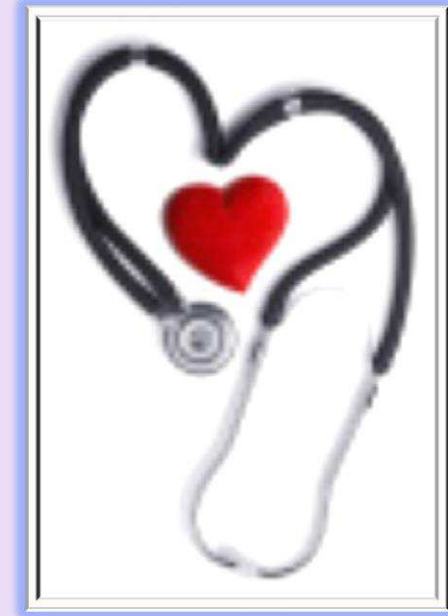
- Insulin-lowering agents improve ovulation in about half of cases and modestly reduce androgen levels.
- Metformin is the only agent, widely used in adolescents with PCOS, in whom it is useful as an adjunct to weight-control measures and to treat coexistent insulin-resistant metabolic abnormalities.

# PCOS

- Diagnosis of PCOS has life-long implications with increased risk for infertility, metabolic syndrome, type2 diabetes mellitus and possibly cardiovascular disease and endometrial carcinoma.
- Early diagnosis gives the chance to overcome;
  - Metabolic risks
  - Cardiovascular risk
  - Psychologic issues
  - Dermatologic issues

# PCOS :Uzun d6nlem riskler

- Glukoz intoleransı ve Tip 2 Diabet  
Bu risk pcos lu adolesanda 3 kat artmıştır
- Dislipidemi
- Kardiyovask6ler Hastalık
- Hipertansiyon
- Endometrial Kanser



- Ayrıca neoplastik bir kaynaktan androjen salınımında da süratle gelişen ciddi bir tüylenme söz konusudur.
- Etnik unsur da unutulmamalıdır (Asya/Avrupa androjen konsantrasyonu aynı).

**ADOLESAN VE PCOS ERKEN TANI**

# OCPs

- Lower serum free testosterone levels mainly by decreasing ovarian production via suppression of serum gonadotropin levels.
- The estrogenic component increases sex hormone binding globulin (SHBG) levels.
- They also modestly lower DHEA-S.
- The effect on hirsutism appears at 3rd-6th month of treatment.