

2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi

The management of long-term risks of Polycystic Ovary Syndrome in accordance to 2018 international guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

Derya Kılıç, Tolga Güler, Erkan Alataş

Gönderilme tarihi: 02.01.2019

Kabul tarihi: 14.02.2020

Özet

Polikistik Over Sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınlarda izlenen sık endokrin ve metabolik bozukluktur. Yüksek prevalansına rağmen farklı fenotipleri, yaş bağımlı heterojen kliniği ve etnik farklılıkları hem klinisyen hem de hasta açısından tanıda zorluklara yol açmaktadır. PKOS oluşumunun temel mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir. Güncel bilgiler ışığında PKOS'un bir çok faktörün bir araya gelmesi ile oluşan multifaktoriyel bir sendrom olduğu kabul edilmektedir. Her ne şekilde olursa olsun gerek insülin rezistansı gerekse de hiperandrojenemi veya bu ikisinin beraber varlığı hastaları ilerleyen dönemlerde obezite, dislipidemi, kompensatuvar hiperinsülineminin eşlik ettiği insülin rezistansı, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk grubuna almaktadır. PKOS yaşamın farklı dönemlerinde reproduktif, metabolik, sistemik veya psikolojik etkileri ayrı ayrı kliniklerde ön plana çıkabilir. PKOS'a eşlik eden hastalıklar çoğunlukla bilinmekle birlikte bu hasta grubunda eşlik eden hastalıklar açısından optimal tarama, total risk değerlendirmesi ve klinik yönetimle ilgili algoritmalar hala oldukça tartışmalıdır. Olguların yönetiminde baskın şikayete yönelik tanı ve tedavi planlaması yapılırken, hastalığın heterojen özelliği gözardı edilmekte, hastalığın komorbiditeleri ve uzun dönem riskleri üzerinde çoğunlukla yeterli danışmanlık yapılmamaktadır. Oysa yaşam süresi boyunca hastalığın seyri belirgin klinik varyasyon izlenmekle beraber kronik süreçte PKOS'a eşlik eden medikal problemler yükledikleri ek komorbiditelerle hastaların karşısına yeniden çıkabilmektedir. Bu yayının amacı PKOS tanı ve yönetiminde '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi (2018 PKOS Rehberi) doğrultusunda eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı uzun dönem riskler açısından önerilerin detaylı olarak irdelenmesidir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, menopoz, obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalık.

Kılıç D, Güler T, Alataş E. 2018 Uluslararası kanıta dayalı Polikistik Over Sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda uzun dönem risklerin yönetimi. Pam Tıp Derg 2020;13:453-461.

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS); is the most common endocrine and metabolic disturbance during reproductive period in women. Although its high prevalence, different phenotypes, heterogeneous clinic presentations related to age and ethnical differences; result in diagnostic dilemmas for both the clinicians and the patients. The exact pathophysiology of PCOS is yet to be defined. PCOS is thought to be a multi-systemic disease currently. In any case, both insulin resistance and hyperandrogenemia, and the presence of both conclude with an increased long-term risk of patients for obesity, dyslipidemi, insulin resistance with compensatuvar hyperinsulinemia, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Reproductive, metabolic, systemic, or psychological effects of PCOS may come into prominence separately in different periods of life. Although the comorbidities of PCOS are mostly known, the algorithms related to optimal screening, total risk assessment, and clinical management are still controversial for comorbidities in this patient group.

While the diagnosis and treatment planning for the complaints, the heterogeneous nature of the disease is generally ignored, and there is often insufficient consultation on the comorbidities and long-term risks of the disease. However there is a marked clinical variation in the course of the disease throughout life, medical problems associated with PCOS may reappear with additional comorbidities in the chronic process. The aim of this review is to examine the recommendations with respect to the 2018 International Evidence Based PCOS Assessment and Management Guideline (2018 PCOS Guideline) in terms of concomitant co morbid diseases and long-term risks related to PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome, menopause, obesity, insulin resistance, cardiovascular disease.

Derya Kılıç, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: deryakilic.md@gmail.com (orcid.org/0000-0001-2345-6789) (Sorumlu Yazar)

Tolga Güler, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: tolgaguler@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6673-8604)

Erkan Alataş, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: erkanalatas@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6423-5106)

Kılıç D, Güler T, Alataş E. The management of long-term risks of Polycystic Ovary Syndrome in accordance to 2018 international guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Pam Med J 2020;13:453-461.

Giriş

Polikistik Over Sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınların %12-18'ini etkileyen önemli bir toplum sağlık sorunudur [1, 2]. Bu yaş grubundaki en sık endokrin ve metabolik bozukluktur. Yüksek prevalansına rağmen farklı fenotipleri, yaş bağımlı heterojen kliniği ve etnik farklılıkları hem klinisyen hem de hasta açısından tanıda zorluklara yol açmaktadır. Henüz PKOS'un küratif bir tedavi yöntemi yoktur ve farklı fenotipteki hastalar için tedavinin bireyselleştirilmesi gerekliliği aşikardır. Ancak

tedaviye geçmeden önce bugün geldiğimiz noktada PKOS'a ait tanı kriterlerinde ve yönetim şeklinde yeni modifikasyonlar yapılması gerekliliği yeniden karşımıza çıkmıştır. Bu amaçla yakın zamanlı olarak 'European Society of Human Reproduction and Embriology' (ESHRE) ve 'American Society of Reproductive Medicine' (ASRM) nin de ortaklık ettiği '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi (2018 PKOS Rehberi)' yayınlanmıştır [3]. Bu rehber doğrultusunda PKOS tanı kriterlerindeki farklılıklar ve üzerinde durulan önemli noktalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Table 1. '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi' doğrultusunda PKOS tanı kriterlerindeki yenilikler ve üzerinde durulan önemli noktalar.

Ovulatuvar Disfonksiyon	<ul style="list-style-type: none"> • İrregüler menstrual siklus: <ul style="list-style-type: none"> -Menarş sonrası 1-3 yıl arasında, 21 günden kısa veya 45 günden uzun olması -Menarş sonrası 3. yıldan itibaren perimenopoza kadar 21 günden kısa veya 35 günden uzun (veya senede 8 siklustan az) olması -Menarş sonrası 1. yıldan itibaren her hangi bir siklusun 90 günden uzun sürmesi ve/veya 15 yaşı itibarıyla veya telarş sonrası 3 yıl itibarıyla primer amenore izlenmesi olarak tanımlanmıştır. • Ovulatuvar disfonksiyon regüler siklulara eşlik edebilir. Bu nedenle ovulasyonun konfirme edilmesine ihtiyaç duyulan olgularda serum progesteron ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperand- rojenizm	<ul style="list-style-type: none"> •Biyokimyasal hiperandrojenizmin tanısında total veya serbest testosteron seviyelerini tutarlı olarak gösteren direkt bir test yoktur (radyoimmunoassay ve kemiluminesans assay). Testosteron ölçümleri için en güvenilir yöntem 'Liquid Chromatography/ Liquid Chromatography Mass Spectrometry' (LC/LCMS) olarak tanımlanmıştır. •Dolayısıyla klinik hiperandrojenemisi olmayanlarda biyokimyasal hiperandrojeneminin duyarlı bir şekilde tespiti pratikte mümkün gözükmemektedir. • Adölesanlarda akne ve alopesi değerlendirmesi için bir standardizasyon mevcut değildir. •Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasının kabul edilen normal üst sınırlarının toplumdan topluma farklılık gösterdiği unutulmamalıdır.
Polikistik over görüntüsü	<ul style="list-style-type: none"> • Menarştan 8 yıl sonrasına kadar polikistik over morfolojisi değerlendirilmesi önerilmemektedir. •Rotterdam kriterlerinde 12 olan folikül sayısı yeni teknoloji proplar için (8MHz transvajinal) 20 veya üzeri olarak revize edilmiştir. Ovaryan volüm için ise $\geq 10\text{cm}^3$ sınırı devam etmektedir. • Transabdominal bakıda veya eski teknoloji prob kullanımında ise folikül sayısından ziyade ovaryan volümün dikkate alınması önerilmiştir ($\geq 10\text{ cm}^3$).

PKOS oluşumunun temel mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir. Güncel bilgiler ışığında PKOS'un bir çok faktörün bir araya gelmesi ile oluşan multifaktoriyel bir sendrom olduğu kabul edilmektedir [4]. Bu sendromun gelişimine değişik genetik varyasyonlar ve çevresel faktörlerin etkileşimi katkıda bulunmaktadır. Öne sürülen bazı bozukluklar şunlardır; gonadotropin sekresyon ve aktivitesi ile ilgili değişiklikler, obezite, insülin salınımı ve postreseptör etki bozuklukları bozuklukları ve steroidogenezdeki değişiklikler.

Sonuçta PKOS'un hormonal, metabolik, inflamatuvar değişikliklerin izlendiği kompleks moleküler yollar ihtiva eden genetik geçiş gösteren multisistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir [4]. PKOS olgularında yüksek oranda glukoz metabolizması bozukluklarının tanımlanması, neredeyse tüm PKOS olgularında bir ölçüde insülin rezistansı varlığının dokümanite edilmesi ve insülinin direk olarak teka hücreleri üzerinden androjen sentezini etkilemesi patofizyolojide insülin rezistansının merkezi rol aldığını düşündürmektedir [5]. Hastalığın ayrılmaz parçası ise hiperandrojenizmdir. İnsülin rezistansının tam olarak hangi yollar ile ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenemiye neden olduğu kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Öne sürülen görüşlerden en çok gündeme getirileni insülin rezistansı neticesinde oluşan hiperinsülineminin ovaryan steroidegenezi etkileyerek hiperandrojenizme ve dolayısıyla da ovulatuvar disfonksiyona neden olduğudur. PKOS'ta bulunan insülin rezistansının post-reseptör defektler neticesinde olduğu düşünülmektedir. Bu defektlerin diğer etkenlerle kombinasyonu ise farklı fenotiplere neden olabilir. PKOS'lu kadınların overlerinin insülin ile tetiklenen androjen sentezine daha duyarlı oldukları da düşünülmektedir [6]. Ayrıca dislipidemi, PKOS olgularında yüksek oranda izlenir. Özellikle 40 yaşından sonra olguların yaklaşık %70'inde lipid profilinde değişiklikler izlenmektedir [7, 8]. Androjen ve insülin ilişkili farklı genetik yollar üzerinde durulmuş olmakla birlikte güncel bir çalışmada LDL döngüsünde rol alan dislipidemi ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) proteininin polimorfizmlerinin PKOS olgularında yüksek plazma testosteron düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9].

Her ne şekilde olursa olsun gerek insülin rezistansı gerekse de hiperandrojenemi veya bu ikisinin beraber varlığı hastaları ilerleyen dönemlerde obezite (özellikle visseral tip), dislipidemi, kompensatuvar hiperinsülineminin eşlik ettiği insülin rezistansı, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk grubuna almaktadır [9, 10].

Olguların yönetiminde baskın şikayete yönelik tanı ve tedavi planlaması yapılırken, hastalığın heterojen özelliği gözardı edilmekte, hastalığın komorbiditeleri ve uzun dönem riskleri üzerinde çoğunlukla yeterli danışmanlık yapılmamaktadır. Oysa yaşam süresi boyunca hastalığın seyrinde belirgin klinik varyasyon izlenmekle beraber kronik süreçte PKOS'a eşlik eden medikal problemler yükledikleri ek komorbiditelerle hastaların karşısına yeniden çıkabilmektedir. Bu yayının amacı PKOS tanı ve yönetiminde '2018 PKOS Rehberi doğrultusunda eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı uzun dönem riskler açısından önerilerin detaylı olarak irdelenmesidir.

PKOS'lu kadınlarda menapoz

PKOS'da tedavi semptom temelli olmakla beraber ilerleyen yaş ve menapozla beraber baskın semptomların şiddetinin değişmesi uygulanan tedavinin kesilmesi veya subklinik seyrederek kümülatif etki gösteren uzun dönem risklerinin gözardı edilmesi ile sonuçlanmaktadır. PKOS'un doğal seyri ve yaşla birlikte fenotiplere göre değişimi ile ilgili elimizde yeterli data mevcut değildir. Rotterdam kriterleri baz alınarak PKOS tanısı konulmakta ancak yaşla beraber tanı kriterlerinde ve fenotipte oluşan değişiklikler özellikle menapozal grupta tanı ile ilgili tartışmalara yol açmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte, tanı kriterlerinin üçünde de değişiklik olmaktadır [11, 12]. Örneğin, overyan volüm ve folikül sayısı yaşla birlikte azalmaktadır. PKOS olgularında bu azalmanın kontrol gruplarına göre daha az olduğu bildirilmekle birlikte yaşa göre standardize edilmiş değerler mevcut değildir. PKOS olgularında menstrual sikluslar yaşla beraber bir miktar daha regüle olur ancak perimenapozal dönemde ovulasyon fizyolojik olarak azalır. Bununla birlikte PKOS geç menapozla ilişkili bulunmuştur [13]. Postmenapozal PKOS olgularında androjen seviyeleri kontrollere göre yüksek saptanmakla birlikte androjen testleri özellikle postmenapozal

dönemde olduğu gibi düşük androjen düzeylerinde yeteri kadar duyarlı değildir [14].

2018 PKOS rehberinde önerildiği şekilde;

-Postmenapozal PKOS tanısı, reproduktif dönemde PKOS öyküsü varsa düşünülebilir.

-Postmenapozal PKOS persistansı devam eden hiperandrojeniminin varlığı ile değerlendirilmelidir.

-Yeni başlangıçlı, ciddi veya artış gösteren hiperandrojenemi halinde androjen sekrete eden tümörler ve overyan hipertekozis ekarte edilmelidir.

Sonuç olarak menapoz sonrasına özel bildirilmiş PKOS fenotipi mevcut değildir [15]. Bu bağlamda PKOS persistansı ve rezolüsyonu ile ilgili takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca postmenapozal PKOS olgularının hastalığa ait risk faktörlerinin yaşla kombine olacağı düşünülecek olursa metabolik riskler açısından değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

A. Glukoz metabolizması bozuklukları

PKOS olgularında %44-85 glukoz metabolizma bozuklukları varlığı bildirilmiştir [16, 17]. Görülme oranları arasındaki bu geniş aralık, çalışmalar arasındaki farklı PKOS fenotipleri ve farklı etnisiteler ile ilişkilidir. Genel olarak PKOS tanılı bir kadının yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile eşleştirildikten sonra Tip2 DM için yaklaşık 4 kat artmış riske sahip olduğu bildirilmiştir [18]. Yapılan sistematik derlemelerde de PKOS hastalarında obeziteden bağımsız olarak bozulmuş glukoz toleransı ve DM2 prevalansının yüksek olduğu ve daha erken yaşlarda görüldüğü yönündedir [19]. Ancak klinikte insülin rezistansı dokümente etmek her zaman kolay olmamaktadır. Bu amaçla altın standart kabul edilen testler sadece hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi, steady-state plazma glukoz veya insülin süpresyon testidir. "Homeostasis model assessment model of insulin resistance" (HOMA-IR) gibi rutinde kullanılmakta olan testlerin insülin rezistansını ölçmekteki yeri güvenilir değildir [20].

Uygulaması rutinde kolay olmamakla birlikte, öglisemik klemp testi ile yapılan çalışmalarda hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında belirli derecelerde insülin rezistansı olduğu dokümente edilmiştir [21]. PKOS hastalarında diabetes mellitus (DM) riskinin yüksek olduğu

bilinmekle birlikte klinikte bazen bu risk özellikle genç hastalarda göz ardı edilebilmektedir. Oysa adölesan grupta bile beta hücre disfonksiyonu olabildiği gösterilmiştir [22]. Tüm olgular göz önüne alındığında ise tanı almamış olgularla karşılaşma ihtimalinin %10'a kadar çıkabildiğini bildiren araştırmalar mevcuttur.

Bunun yanında PKOS olgularında DM2 açısından tarama önerilse bile hangi testin uygulanacağı (açlık kan şekeri, OGTT veya HbA1c) ve ne kadar sıklıkla yapılacağı tartışma konusudur. Tüm PKOS olgularının mı taranacağı yoksa ilave risk faktörleri (etnisite, VKİ, gestasyonel DM öyküsü, aile öyküsü) olan olguların mı taranacağı ise bir başka tartışma konusudur. HbA1C, açlık kan şekeri, 2. saat tokluk kan şekeri, insülin rezistansı, trigliserit düzeyleri, seks hormon bağlayıcı globulin düzeyleri ve bazal VKİ DM2 gelişimi açısından en iyi prediktörlerdir. Hangi grubun taranması gerektiği ile ilgili öneriler ise malesef yetersizdir [23, 24]. Ancak Asyalıların ve obez hastaların yüksek riskli grupta olduğu bilinmektedir. Elbette ilave risk faktörlerinin de değerlendirmesi ile değişmekle birlikte genel popülasyonda takip sıklığı en az 3 yıl olarak önerilmektedir. Optimal tarama testi olarak mutlak önerilen bir yöntem bulunmamakla birlikte bu amaçla HbA1C, açlık kan şekeri veya OGTT kullanılabilir. Bu konuda derneklerin önerileri farklılık göstermektedir. Örneğin 2018 tarihli ACOG 'Practice Bulletin'de PKOS tanısı alan her olguda 75 gr OGTT ile DM2 ve bozulmuş glukoz toleransı taraması yapılması önerilmektedir [25]. İnsülin rezistansı için ise tarama önerilmemektedir. Bunun yanında PKOS olgularında metabolik sendromun %30'lar kadar sık olabileceği de unutulmamalıdır [26].

2018 PKOS rehberi ise tarama ile ilgili olarak daha selektif önerilerde bulunmaktadır [3]. Bu öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- PKOS olgularının tümüne bazal glisemik kontrol yapılmalı, ilave risk faktörü olan olgularda değerlendirme her 1-3 yılda bir devam etmelidir.

- Gestasyonel diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve DM2 prevalansı yaştan bağımsız olarak tüm PCOS olgularında artmaktadır.

- Glisemik kontrol için 75 gr OGTT, AKŞ veya HbA1C kullanılabilir. 75 gr OGTT yüksek riskli PKOS olgularında önerilmektedir. Yüksek risk şu şekilde tanımlanır: VKİ 25 kg/m2 den

büyük olanlar; Asyalı olup VKİ 23 kg/m² den büyük olanlar; bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu veya gestasyonel DM öyküsü olanlar; ailesel DM2 öyküsü veya HT öyküsü olan veya yüksek riskli etnik gruptaki olgular. Asya ve Amerikalı PKOS olgularında DM2 riskinin Avrupalılara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu önerinin yorumu olarak ek risk faktörü olmayan Avrupa kökenli PKOS olgularına ilk değerlendirmede rutin 75 gr OGTT önerilmediği anlaşılmaktadır.

-Prekonsepsiyonel dönemde ya da fertilitte tedavisi gören tüm gebelere 75 gr OGTT yapılmalıdır. Eğer prekonsepsiyonel dönemde yapılmadıysa 20. haftadan önce ve 24-28. haftalarda tüm olgulara OGTT önerilmelidir.

B. KVS hastalıklar

PKOS'tan bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada kadın ölümlerinin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar çoğunlukla geç reproduktif ve postmenapozal dönemde ortaya çıkmakla birlikte risk faktörleri hastaları genç yaştan itibaren etkilemeye başlar ve kümülatif olarak artar. Bu nedenle PKOS olgularında iyi tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinin (etnisite, kilo, VKİ, bel çevresi, lipid profilleri, kan basıncı, glukoz seviyeleri ve fiziksel aktivite durumu) değerlendirilmesi bu hastaların takibinde oldukça önemlidir [27]. PKOS ile insülin rezistansı arasındaki kuvvetli ilişki göz önüne alındığında tüm PKOS olgularında metabolik sendrom ve komponentlerinin (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) değerlendirilmesi gerektiği aşikardır [26].

Ancak PKOS olgularında kardiyovasküler hastalık prevalansının artıp artmadığı kesin cevabı halen verilememiş başka bir tartışma konusudur. Örneğin eski tarihli bir 'Mayo Clinic' çalışmasında uzun süreli takip boyunca (ortalama 23 yıl) PKOS olgularında miyokard infarktüsü ve diğer kardiyak hastalıklarda artış izlenmemiştir [28]. Ancak bu çalışmada DM2 prevalansında da fark saptanmaması PKOS grubu tanımının hassaslığı konusunda soru işareti oluşturmaktadır. Geniş serili "Nurse Health Study"de ise düzensiz menstrüasyon varlığının miyokard infarktüsü riskini arttırdığı saptanmıştır [29]. Literatürde PKOS olgularında kardiyovasküler hastalık prevalansının arttığını gösteren prospektif

bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bu konuda literatürdeki tutarsız sonuçların heterojen hasta grupları ve PKOS tanımlamaları ile de ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle kesin bir yargıya varmak için yeterli kanıt olmasa da özellikle obez, hiperandrojenemik ve metabolik sendrom komponentlerinden biri veya birkaçına sahip olgularda daha hassas bir değerlendirme yapılması gündeme gelmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskini işaret edecek belirteçler konusunda da rutin uygulamaya girmiş bir öneri bulunmamakla birlikte, karotis intima media kalınlığı ve aortik kalsifikasyon değerlendirmesi halen araştırma safhasındadır. 2018 tarihli ACOG 'Practice Bulletin'de tüm PKOS olgularında VKİ, açlık lipid profili ve metabolik sendrom komponentlerinin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

2018 PKOS rehberinde de bu konuda eski bilgilerle uyumlu benzer öneriler yapılmaktadır [3].

-PKOS olgularının hepsi kardiyovasküler risk faktörleri ve global kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir.

-Obezite, sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz intoleransı, azalmış fiziksel aktivite saptanan olgular yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.

-Yüksek riskli olgular daha sık olmak üzere tüm PKOS olgularının kan basınçları yıllık kontrol edilmelidir.

-Tüm PKOS olguları kilo alımı ve değişimleri açısından monitorize edilmelidir. Takip sıklığı bireyselleştirilmiş olarak en uzun 6-12 ay aralıklarla olmak üzere her ziyarette olmalıdır.

-VKİ ve bel çevresi etnik ve adolesan değişim aralıklarına göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine uygun olarak yapılmalıdır. Asyalı ve yüksek riskli etnik gruplara özellikle VKİ ve bel çevresi ölçümü takipleri yapılmalıdır.

-Kilolu ve obez PKOS olgularının, yaştan bağımsız olarak lipid profiline bakılmalıdır. Takip sıklığı değerleri hiperlipideminin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığına göre belirlenmelidir.

-Etnisiteler arasındaki farklılıklar unutulmamalıdır.

Tüm bu bilgiler gözönüne alındığında, PKOS olgularının yönetiminde baskın şikayete yönelik tanı ve tedavi planlaması yapılırken, hastalığın heterojen özelliği gözardı edilmekte, hastalığın komorbiditeleri ve uzun dönem riskleri üzerinde çoğunlukla yeterli danışmanlık yapılmamaktadır. Oysa yaşam süresi boyunca hastalığın seyrinde belirgin klinik varyasyon izlenmekle beraber kronik süreçte PKOS'a eşlik eden medikal problemler yükledikleri ek komorbiditelerle hastaların karşısına yeniden çıkabilmektedir.

Kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede daha hassas ve güvenilir yöntemlere ve bu nedenle daha homojen hasta grubu üzerinde yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Böyle bir tarama testi tanımlanana kadar tüm hastaların yukarıda tartışılan şekilde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

C.Obstruktif Uyku Apnesi (OSA)

Obstruktif Uyku Apnesi (OSA), PKOS'a eşlik eden obezite, insülin direnci ve diyabet ilişkili metabolik bozukluklar ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak OSA, PKOS'da obeziteden bağımsız olarak da daha sık görülmektedir [30]. Hiperandrojenizm bu duruma katkıda bulunuyor olabilir [31]. OSA aynı zamanda ileri yaşla pozitif korelasyon göstermektedir. Yapılan bir meta-analize göre, OSA riskinin adölesanlarda ise farklı olarak anlamlı ölçüde artmadığı yönündedir [32].

2018 PKOS rehberi, elimizdeki mevcut verilere göre, taramanın sadece semptomların (horlama, uykudan yetersiz soluk alarak uyanma, gündüz uyuklama ve yorgunluğa bağlı mood değişiklikleri) belirlenmesi ve azaltılmasına yönelik yapılmasını önermektedir. OSA tedavisinin genel populasyon ve PKOS olgularında kardiyometabolik risk parametrelerine faydasını gösteren yeterli kanıt mevcut değildir. Bu amaçla, Berlin anketi kullanılabilir ve pozitif saptanan olgular uzmana refere edilebilir. Tek başına pozitif test tedavi gerekliliği anlamına gelmez ancak ileri inceleme için hastanın refere edilmesi düşünülebilir [3].

D. Endometrial kanser

Endometriumun anovulasyona bağlı uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti patofizyolojide temel rol almakla birlikte obezite, infertilite, DM2, metabolik sendrom mevcudiyeti

de PKOS olgularında risk artışına yol açar. Üstelik bu hastalarda endometrial progesteron rezistansı da var olabilir [33]. İlginç olarak bu hastalarda artan yaş ile azalan over rezervi ve eş zamanlı azalan androjen siklusların zamanla daha düzenli olmasına yol açabilmektedir [12].

Bazen PKOS olgularında karşılanmamış östrojen nedeniyle çok ağır disfonksiyonel uterin kanamalarla da karşılaşılabilir. Yine aynı şekilde karşılanmamış östrojen nedeniyle bu grup hastalar endometriyal hiperplazi ve kanserler de gelişebileceği görülmüştür. Düzensiz kanamaları olan hastalarda yaş ilerledikçe azalan antral folikül sayısına ve buna bağlı olarak da androjen üretiminde azalma ile düzenli sıklara sahip olabilmektedirler [12].

Tip 1 endometrial kanserler PKOS olgularında 2-6 kat daha fazla görülmektedir ve çoğunlukla premenapozal dönemde izlenir [34]. Ancak rutin tarama önerilmemektedir. Sadece uzamış amenoreisi olan, persistan endometrial kalınlığı olan, anormal kanaması olan veya aşırı kilo gibi ek risk faktörü olan olgularda transvajinal ultrasonografi ve/veya endometrial biyopsi ile değerlendirme önerilir [33].

Optimal koruma yöntemi belirlenememiştir. 90 günden uzun siklusu olan oligoamenoreik olgularda kombine oral kontraseptif ve progestin terapisi faydalı olacaktır. Bununla birlikte metforminin endometrium kanserinde koruyucu etkisi bulunamamıştır [34]. Klomifen çalışmaları yeterli güçte olmamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif risk artışına yol açtıkları gösterilmiştir [35]. Letrozole ile ilgili data yetersiz olmakla birlikte meme kanserindeki kullanım alanı göz önüne alınarak hormon ilişkili kanser riskini azaltabileceği öngörülmektedir [34]. Sonuç olarak PKOS olgularının patofizyolojisi çok faktörle ilişkili ve kompleks olmakla birlikte artmış endometrial kanser riski olduğunun farkında olmak önemlidir.

Güncel kılavuzda hormon ilişkili olabilecek diğer kanserler üzerinde durulmamıştır. Meme kanserinde androjenik yolların moleküler etkileri araştırılmış ve androjenlerin meme epitel proliferasyonu üzerinde engelleyici etkisi olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, biyoyararlanımı artmış androjenler östrojenlere dönüşüm nedeniyle meme kanserinin rekürrensi ile ilişkilendirilmiştir. PKOS'un medikal tedavisi, metabolik etkisi ve hormonal ortamı nedeniyle

meme kanseri ile ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ancak klinik raporlar tutarsızdır ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [36].

E. Emosyonel iyilik

PKOS olgularının çoğunluğunda düşük yaşam kalitesi skorları bildirilmekte ve bu durumun da en çok depresyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [37]. Kronik hastalıklar ve tedavi sürecinin hastalar üzerindeki fiziksel, sosyal ve duygusal etkileri gözardı edilmemelidir. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi düşüklüğünün kişisel öncelikler gözönüne alınarak bireyselleştirilmiş yaklaşımlarla düzeltilmesi tedavi sürecinin bir parçasıdır. Menstruel düzensizlikler, obezite, hirsutizm, akne, infertilite gibi semptomlarla birliktelik gösteren PKOS'un yaşam kalitesi üzerine etkileri özel anketlerle değerlendirilebilir (Polycystic ovary syndrom questionnaire (PCOSQ)- Modified Polycystic ovary syndrom questionnaire (MPCOSQ)) [38]. Özellikle adolesanlarda PKOS'un anksiyete ve depresif bozukluklar için yüksek prevalans gösterdiği unutulmamalıdır. Tanı anında hastalar bu açıdan rutin taranmalı ve gereğinde ileri değerlendirme için refere edilmelidir. Anksiyete ve depresif bozukluklar açısından optimal değerlendirme aralığı belirlenememiştir. Semptomlar bölgesel kaynaklar veya depresif ve anksiyete bozukluğunu sorgulayan bir kaç başlangıç sorusunu takiben belirlenmiş anketlerle yapılabilir (Patient Health Questionnaire (PHQ)- Generalised Anxiety Disorder Scale (GAD7)) [38]. Farmakolojik tedavi uygun görülürse ajanların obezite gibi PKOS semptomlarını arttırabileceği ve PKOS semptomlarının (örneğin: obezite, infertilite, hirsutizm) anksiyete ve depresif semptomları arttırabileceği unutulmamalıdır. Depresyon, olumsuz vücut algısı ve özgüven düşüklüğünün yol açabileceği psikoseksüel bozukluklar ise bir diğer önemli sağlık sorunudur. Psikoseksüel disfonksiyon düşünülen olgular belirlenmiş anketlerle değerlendirilerek (Female Sexual Function Index (FSFI)- Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)) hastalar danışmanlık için refere edilebilir [39]. Hirsutizm, obezite ve menstruel regülasyonun sağlanması hastaların psikoseksüel yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyecektir. Negatif vücut algısının PKOS olgularında daha sık gözlemlendiği unutulmamalıdır [40]. Bununla birlikte bu hastalarda yeme

bozuklukları daha sık izlenir. Şüphelenilen olgular anketlerle değerlendirilerek gereğinde refere edilebilir (Sick, Control, One Stone, Fat, Food (SCOFF)) [41].

Sonuç olarak, PKOS kronik bir hastalıktır ve yaşam süresince hasta hastalığının farklı etkileriyle karşılaşabilir. Multidisipliner yaklaşım hastanın yaşam kalitesini arttıracaktır. Aynı zamanda hastaların hastalığın biyopsikososyal etkileri ile ilgili kanıta dayalı geniş kapsamlı eğitimleri oldukça önemlidir [3]. PKOS yaşamın farklı dönemlerinde reproduktif, metabolik, sistemik veya psikolojik etkileri ayrı ayrı kliniklerde ön plana çıkabilir. PKOS'a eşlik eden hastalıklar çoğunlukla bilinmekle birlikte bu hasta grubunda eşlik eden hastalıklar açısından optimal tarama, total risk değerlendirmesi ve klinik yönetimle ilgili algoritmalar hala oldukça tartışmalıdır. Bu anlamda 2018 PKOS rehberi klinisyenleri yönlendirecek ve baskın şikayetin yanında gözardı edilen ek komorbiditelerin multidisipliner olarak değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu rehberde farklı olarak eşlik edebilecek hastalıklar ve uzun dönem riskler üzerinde özellikle durulmaktadır. Gündeme getirdiği pratik öneriler ile bu olguların uzun dönem multidisipliner yönetimindeki standardizasyonu sağlayabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bozdog, G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2016;31:2841-2855. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew218>
2. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod 2010;25:544-551. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep399>
3. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Available at: https://www.monash.edu/data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_EvidenceBased-Guidelines_20181009.pdf 2018. Accessed Marc 01, 2020.

4. Kahsar Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*, 2001;75:53-58. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01662-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01662-9)
5. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome Part 1. *Endocr Pract* 2015;21:1291-1300. <https://dx.doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
6. Asagami T, Holmes TH, Reaven G. Differential effects of insulin sensitivity on androgens in obese women with polycystic ovary syndrome or normal ovulation. *Metabolism* 2008;57:1355-1360. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.002>
7. Macut D, Bjekic Macut J, Savic Radojevic A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Horm Res* 2013;40:51-63. <https://dx.doi.org/10.1159/000341683>
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
9. Xavier LB, Soter MO, Sales MF, et al. Evaluation of PCSK9 levels and its genetic polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. *Gene* 2018;644:129-136. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.006>
10. Palomba S, Falbo SSA, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health* 2015;7:745-763. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S70314>
11. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20 year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;119:263-269. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823f7135>
12. Elting MW, Korsen TJM, Rekers Mombarg LT, Schoemaker J. Woman with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when aging. *Human Reprod*, 2000;15:24-28. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.1.24>
13. William T, Cefalu, MD. American Diabetes Association, standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40:6-10.
14. Pinola P, Piltonen TT, Puurunen J. Androgen profile through life in women with polycystic ovary syndrome: a nordic multicenter collaboration study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3400-3407. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2123>
15. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril* 2011;96:1259-1265. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.002>
16. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod* 2013;28:777-784. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des463>
17. Diamantin Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33:981-1030. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1034>
18. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-363. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq001>
19. Rubin KH, Gliintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3848-3857. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01354>
20. Diamanti Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1273-1276. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031205>
21. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800. <https://dx.doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>
22. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:66-71. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.1.7123>
23. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update* 2018;24:455-467. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
24. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:495-500. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr001>
25. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2018;131:157-171. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656>

26. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1329>
27. Calderon Margalit R, Siscovick D, Merkin SS, et al. Prospective association of polycystic ovary syndrome with coronary artery calcification and carotid-intima-media thickness: the coronary artery risk development in young adults women's study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2688-2694. <https://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304136>
28. Iftikhar S, Collazo Clavell ML, Roger VL, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med* 2012;70:74-80.
29. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2013-2017. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.5.8471>
30. Mokhlesi B, Scoccia B, Mazzone T, Sam S. Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women. *Fertil Steril* 2012;97:786-791. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.024>
31. Andersen ML, Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Med Rev* 2008;12:365-379. <https://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2007.12.003>
32. Helvacı N, Karabulut E, Demir AU, Yıldız BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect* 2017;6:437-445. <https://dx.doi.org/10.1530/EC-17-0129>
33. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013;78:782-785. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.004>
34. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* 2016;2:14. <https://dx.doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>
35. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod* 2013;28:2813-2821. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det323>
36. Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues Â, Oliveira J, Figueiredo Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;243:125-132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.011>
37. Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2019;14:e0223329. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0223329>
38. Dokras A, Stener Victorin E, Yıldız BO, et al. Androgen excess polycystic ovary syndrome society position statement on depression, anxiety, quality of life and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;109:888-899. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.038>
39. Veras AB, Bruno RV, de Avila MA, Nardi AE. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome: clinical and hormonal correlations. *Compr Psychiatry* 2011;52:486-489. <https://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.10.013>
40. Deeks AA, Gibson Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril* 2010;93:2421-2423. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.018>
41. Karacan E, Çağlar GS, Gürsoy AY, et al. Body satisfaction and eating attitudes among girls and young women with and without polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:72-77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpog.2013.08.003>