

Güncel polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler'

'Updated' and 'reiterated' views in diagnosis according to recently published guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

Erkan Alataş, Derya Kılıç, Tolga Güler

Gönderilme tarihi:12.05.2019

Kabul tarihi:30.07.2019

Özet

Reprodüktif çağda %10-13'lere kadar yüksek oranlarda görülen Polikistik Over Sendromu (PKOS) önemli bir toplum sağlık sorunudur. Sendromun heterojen yapısı nedeniyle kimi hastada reprodüktif, kimi hastada metabolik bozukluklar ön plana çıkmakta ve tedavi modaliteleri kişiden kişiye ve uygulayıcı hekime hatta branşlara göre farklılık gösterebilmektedir. Halbuki PKOS olgularının tanı ve yönetiminde ideal olan uluslararası kabul görmüş tanı ve tedavi kriterlerini içeren ve bireysel farklılıkları gözardı etmeyen rehberlerin oluşturulmasıdır. Bir çok dernek ve kuruluşun kendi bakış açılarıyla tanımlamaya çalıştığı PKOS'un daha objektif ve detaylı tanımlanması amaçlanarak '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) yakın tarihte yayınlanmıştır. Bu rehberde birçok "yeni" nokta belirtilirken, bazı eski bilgiler ise "yine" vurgulanmaya devam etmiştir. PKOS reprodüktif (irregüler menstruel sikluslar, hirsutizm, infertilite, gebelik komplikasyonları, vb), metabolik (insülin rezistansı, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, vb), psikolojik (anksiyete, depresyon, vücut algı bozuklukları, seksüel fonksiyon bozuklukları, yeme bozuklukları vb) özellikleri ile multisistemik bir hastalıktır. Bireysel bileşenler üzerinden düşünüldüğü zaman belirgin klinik varyasyon göstermesi tanı ve tedavide farklılıklarla sonuçlanmaktadır. Bu durum ise gecikmiş tanı ve yetersiz bakıma yol açabilmektedir. Bu anlamda 2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberinin eski rehberlerden farklı olarak gündeme getirdiği net tanımlamalar ve pratik öneriler ile olguların değerlendirilmesi ve yönetimindeki standardizasyonun sağlanması için önemli bir adım olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, amenore, obezite, insülin direnci.

Alataş E, Kılıç D, Güler T. Güncel polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler'. Pam Tıp Derg 2019;12:595-602.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an important public health problem that can have a high prevalence as 10-13%. This syndrome has a heterogeneous nature and may present either with reproductive or metabolic problems in different women. The treatment modalities therefore may differ among patients and also for distinct specialties. However, the ideal approach should consist of standardized diagnostic criteria and the therapeutic applications should consider individual disparities. 'International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome' has been recently published. This guideline includes views of various groups and societies, and defines PCOS more objectively and exhaustively. This consensus guideline states some new perspectives along with reiterating several other facts. PCOS is a multisystem disease consisting of reproductive (irregular menstrual cycles, hirsutism, infertility, pregnancy complications, etc.), metabolic (insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular disorders, etc.), and psychological (anxiety, depression, body dysmorphic disorder, sexual function problems, eating disorders, etc.) aspects. Individual disparities result in different diagnostic and therapeutic approaches. With respect to the heterogeneous nature of the syndrome, this new consensus guideline that brings new and more objective definitions along with practical recommendations, has an important value to further improving evaluation and management standards of the syndrome.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, amenorrhea, obesity, insulin resistance.

Alataş E, Kılıç D, Güler T. A glimpse at the recently published guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Pam Med J 2019;12:595-602.

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

Derya Kılıç, Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: deryakilic.md@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8003-9586) (Sorumlu yazar)

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

Giriş

Etnik farklılıklar göstermekle birlikte reproduktif çağda %10-13'lere kadar yüksek oranlarda görülen Polikistik Over Sendromu (PKOS); reproduktif, metabolik ve psikolojik etkileri ile önemli bir toplum sağlık sorunudur [1]. Ancak bu olguların büyük çoğunluğu ya hiç tanı alamamakta ya da geç veya yanlış tanı ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu duruma yol açan başlıca sebepler; hastalığın halen standart tanısının olmaması, anlamlı klinik heterojenite izlenmesi, etnik farklılıklar ve yaşam süresi boyunca hastalığın seyirinde belirgin klinik varyasyon izlenmesidir.

Tanım

PKOS patofizyolojisinin tam olarak bilinmemesi ve yaygın etnik farklılıklar olması uluslararası ortak tanı kriterlerinin konulmasını zorlaştırmaktadır. Evrimsel bakış açısıyla PKOS'un sağkalım üzerinde pozitif etki yapan bir varyasyon olabileceği bile öne sürülmektedir [2]. Sendromun heterojen yapısı nedeniyle kimi hastada reproduktif, kimi hastada metabolik bozukluklar ön plana çıkmakta ve tedavi modaliteleri kişiden kişiye ve uygulayıcı hekime hatta branşlara göre farklılık gösterebilmektedir.

Halbuki PKOS olgularının tanı ve yönetiminde ideal olan, uluslararası kabul görmüş tanı ve tedavi kriterlerini içeren ve bireysel farklılıkları gözardı etmeyen rehberlerin oluşturulmasıdır.

Tarihçe

Stein ve Leventhal; ilk kez 1935 yılında sendromun tanı kriterlerini organize ederek sundukları yazılarında menstrüel düzensizlik, hirsutizm ve çok sayıda küçük folikül içeren overlerin birlikteliğini belirtmişler ve bu olguların tedavisinde kama rezeksiyonun yeri olabileceğini öne sürmüşlerdir [3, 4].

Takip eden çeşitli tanımlamalardan sonra 1990 yılında "National Institute of Health/ National Institute of Child Health and Human Development" (NIH/NICHD) kriterlerinde belli hastalıkları dışlamak suretiyle PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin menstrüel disfonksiyon ile beraberliğinin gerekli olduğu belirtilmiştir [3]. Önemli olarak, bu kriterlere göre polikistik over görüntüsünün tanısal bir değeri bulunmamaktadır.

2003 yılındaki Rotterdam ESHRE/ASRM toplantısında gelişen ultrasonografik teknoloji de tanı kriterlerine dahil edilmiştir. 2004 Rotterdam kriterleri (oligomenore/ amenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, ultrasonografide overlerde polikistik görünüm) olarak bilinen bu tanı kriterleri de değişik hasta fenotiplerini ihtiva etmesi, hiperandrojenemisi olan ve olmayan hastaların aynı grupta değerlendirilmesi nedeniyle eleştirilmiştir.

2006 yılında sadece hiperandrojenemik vakaların PKOS tanısı alabileceğini belirten "Androgen Excess Society" (AES) kriterleri öne sürülmüştür.

Bir çok dernek ve kuruluşun kendi bakış açılarıyla tanımlamaya çalıştığı PKOS'un daha objektif ve detaylı tanımlanmasının açık bir gereklilik olması bilgisiyle çok yakın tarihli 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. Birçok "yeni" nokta belirtilirken, bazı eski bilgiler ise "yine" vurgulanmaya devam etmiştir [5]. Bu yayının amacı PKOS tanı ve değerlendirmesindeki bu güncel rehberin "yeni"ler ve "yine"ler açısından detaylı olarak irdelenmesidir.

Patofizyoloji

Mendeliyen özellikte geçiş gösterilememiş ancak ailevi yatkınlık olması nedeniyle PKOS'un genetik geçişli multisistemik bir hastalık grubu olduğu öne sürülmüştür [6]. PKOS patofizyolojisinin temelinde insülin rezistansının önemi bilinmektedir. Birçok hastada karbohidrat metabolizma bozukluğunun mevcudiyeti ve overlerin insülinin tetiklediği androjen sentezine aşırı duyarlı olması bu bulguları desteklemektedir [7, 8]. Ancak insülin rezistansının tam olarak hangi yolaklar ile ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenemiye neden olduğu kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın ayrılmaz parçasının ise hiperandrojenizm olduğu öne sürülmektedir. 'American Association of Clinical Endocrinologists' (AACE) ve 'Androgen Excess Society' (AES) insülin rezistansının şu etkilerle PKOS özelliklerine neden olabileceğini belirtmektedirler: Overyan androjen üretiminin stimülasyonu; LH ile tetiklenen androjen sentezinin kuvvetlendirilmesi; hepatik seks

hormon bağlayıcı globulin' (SHBG) sentezinin azalması ve dolayısıyla serbest androjenlerin etkisinin potansiyelize edilmesi; IGF-1 artışı ile androjen sentezinin stimülasyonu; midantral folikül aresti gelişimine katkıda bulunarak ovulatuvar disfonksiyonun ortaya çıkması.

Temel üç kriter; ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi

PKOS tanısında en çok kullanılan ve rehberler içerisinde kendine en çok yer edinmiş olan kriterler "Rotterdam Kriterleri" olarak bilinen 2004 yılında yayınlanmış olan ESHRE/ASRM kriterleridir [9]. Buna göre sıradaki 3 parametreden en az 2 tanesinin

birlikte bulunması gerekmektedir: klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm; oligoovulasyon veya anovulasyon; polikistik overlerin varlığı. AES kriterleri ise daha fazla patogeneze odaklı bir yaklaşım ile hiperandrojenizm üzerine odaklanarak polikistik over görünümünün etkisini azaltmaya çalışmıştır [10]. İlk tanımlanmış olan NIH/NICHD kriterlerinde ise klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile beraber menstrüel disfonksiyonun beraber olması gerektiği öne sürülmüştür. Bu üç önerinin özeti Tablo 1'de sunulmuş ve aşağıda 2018 uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanı kriterleri eski rehberler ile karşılaştırılarak irdelenmiştir [5].

Tablo 1. PKOS tanısında önerilen farklı tanısal kriterler.

NIH/NICHD	ESHRE/ASRM 2004 (Rotterdam kriterleri)	AES 2006
•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm	•Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
•Menstrüel disfonksiyon	•Oligoovülasyon veya anovülasyon •Polikistik over görüntüsü	•Ovaryan disfonksiyon ve/veya polikistik overler
Her ikisi de beraber bulunmalı	En az iki tanesi bulunmalı	Her ikisi de beraber bulunmalı
Tüm kriterlerde diğer hormonal nedenler ve hastalıklar ekarte edilmiş olmalıdır.		

A. Ovulatuvar disfonksiyon

PKOS'un tüm gruplarca sabit tanı kriteri olan ovulatuvar disfonksiyon ve bunun neticesinde oluşan menstrüel düzensizlikler birçok olgunun major başvuru nedenidir. Ancak özellikle hiperandrojenemik olgularda düzenli siklulara %10-15 anovulasyonun eşlik edebileceği gözardı edilmemelidir. Bununla beraber reproduktif dönemin başlangıç ve sonunda fizyolojik değişiklikler ovulatuvar disfonksiyon ile karıştırılabilir. Bu nedenle, adolesanlarda ovulatuvar disfonksiyon tanısının hangi yaşta konulacağı tartışmaya açık bir konu olmaya devam etmiştir. Üreme çağındaki kadınlarda siklus uzunluğu için de farklı görüşler mevcuttur. Örneğin AACE-AES 2016 önerilerinde >35 gün siklus uzunluğunun kronik anovulasyonu işaret ettiği ve ileri test gerekmediği belirtilmektedir. Ancak daha hafif düzensizliklerin (32-35 gün) ovulatuvar disfonksiyon için değerlendirilmesi önerilmektedir [6].

Normal luteal fonksiyonun dökümantasyonu için ise yine literatürde farklı öneriler mevcuttur. AACE-AES 2016 önerilerinde midluteal tek

ölçümde >7 ng/ml veya 3 tekrarlayan ölçümde toplamda >15 ng/ml progesteron değerinin kullanılması önerilmektedir. Tüm bu önerilerin pratik uygulamasında ise AES oligomenore tanımı için 35 gün ve üzerindeki siklus uzunluğunu kesim değeri olarak önermekle birlikte, adolesan dönemde 40 güne kadar siklus uzunluğunun normal olabileceğini belirtmektedir. ACOG ise 2018 yılındaki önerilerinde menstrüel hikayenin açık şekilde oligoovulasyonu işaret etmediği olgularda midluteal >3 ng/ml progesteron değerinin ovulasyon varlığı için (ovulasyon kalitesinden bağımsız olarak) kullanılabilirliğini söylemektedir. Bununla birlikte ACOG önerilerinde oligo-anovulasyon için açık bir şekilde tanımlanmış ve değişik yaş gruplarına göre adapte edilmiş bir menstrüel siklus uzunluk sınırı belirtilmemiştir.

İşte 2018 PKOS rehberi yeni olarak tüm bu yukarıda bahsedilen tartışmalı konulara daha net ve objektif kriterler getirmektedir [5]. Bu rehberde irregüler menstrüel siklusların tanımı için aşağıdaki öneriler yapılmıştır;

- Menarş sonrası ilk yılda normaldir.

- Menarş sonrası 1-3 yıl arasında, 21 günden kısa veya 45 günden uzun olarak,
- Menarş sonrası 3. yıldan itibaren perimenopoza kadar 21 günden kısa veya 35 günden uzun (veya senede 8 siklustan az),
- Menarş sonrası 1. yıldan itibaren her hangi bir siklusun 90 günden uzun sürmesi ve/veya
- 15 yaşı itibariyle veya telarş sonrası 3 yıl itibariyle primer amenore izlenmesi olarak tanımlanmıştır.

Bu bilgiler ışığında adölesan dönemde tanı kriterlerine tam uymayan ancak PKOS özellikleri gösteren kızlarda, değerlendirmenin ileride tekrarlanarak (menarş sonrası 8 yıl) tanının kesinleştirilmesi önerilmektedir. Ovulatuvar disfonksiyon regüler siklusa eşlik edebilir. Bu nedenle ovulasyonun konfirme edilmesine ihtiyaç duyulan olgularda serum progesteron ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.

B. Hiperandrojenizm

PKOS tanı kriterlerinde kullanılan hiperandrojenizm biyokimyasal ya da klinik olarak sınıflandırılabilir. Ancak biyokimyasal hiperandrojenizmin tanımlanmasında kullanılacak laboratuvar yöntemlerinin birçoğunun güvenilirlikleri sorgulanmaktadır. Bunun yanında hangi androjenlerin ölçülmesi gerektiğine yönelik farklı öneriler ve yaklaşımlar mevcuttur. Biyokimyasal hiperandrojenemi tanısında kullanılacak parametreler şunlardır; 'calculated bioavailable testosterone', 'calculated free testosterone' ve 'free androjen indeksi' (FAI). PKOS olgularının %30 kadarında Dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) yüksekliği olabileceği bilinmekle birlikte bunun tanısız katkısı ve izole DHEAS yüksekliğinin klinik önemi hakkında kesin bir görüş bulunmamaktadır.

Uzun zamandır serbest testosteron ölçümünün androjen fazlalığını göstermede total testostere göre daha sensitif olduğu bilinmektedir [7]. Ancak serbest testosteron ölçümünde analog radyoimmünoassaylerin (RIA) güvenilir olmadığı bilinmekte ve "equilibrium dialysis technique" kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu teknik ise her laboratuvarında bulunmamaktadır. Bu tekniğin kullanılmadığı koşullarda ise genellikle hesaplanan serbest testosteron değerinin

kullanılması önerilmektedir. İlginç olarak son yıllarda en güvenilir ölçüm olarak 'Liquid Chromatography/ Liquid Chromatography Mass Spectrometry' (LC/LCMS) vurgulanmaya başlanmakla birlikte AACE-AES 2016 önerilerinde hassas pürifikasyon tekniklerinin kullanıldığı RIA yöntemlerinin de karşılaştırılabilir derecede güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Dolayısıyla serbest testosteronun "equilibrium dialysis technique" ile ölçülemediği veya LC/LCMS imkanının bulunmadığı olgularda bu hassas pürifikasyon yöntemleri sonrası RIA ile total testosteron ölçümü ve SHBG ile serbest testosteron hesaplanması da kabul edilebilir olarak gözükmemektedir.

2018 PKOS rehberi önerilerinde androjen ölçümleri için optimal zamanın erken foliküler dönem olduğu ve eğer oral kontraseptif kullanımı mevcutsa bunun kesilmesinden en az 3 ay sonra ölçüm yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca biyokimyasal hiperandrojenizmin tanısında total veya serbest testosteron seviyelerini tutarlı olarak gösteren direkt bir test olmadığı hatırlatılmaktadır (radyoimmünoassay ve kemiluminesans assay). 2018 PKOS rehberi önerilerinin getirdiği en önemli sıkıntılardan birisi burada ortaya çıkmaktadır. Total testosteron ölçümü için de en güvenilir olarak tanımlanan yöntem LC/LCMS olarak belirtilmektedir. Dolayısıyla bu öneriler ışığında yukarıdaki yöntemlerin kullanılmadığı durumlarda biyokimyasal hiperandrojeneminin duyarlı bir şekilde tespiti mümkün gözükmemektedir. Bu durum özellikle klinik hiperandrojenemisi olmayan olgularda önemli bir tanısız sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. 2018 PKOS rehberi önerilerinde de androstenedion ve DHEAS ölçümünün klinikteki faydası oldukça sınırlı olarak bildirilmekte ve total veya serbest testosteronun normal saptandığı olgularda androstenedion ve DHEAS ölçümünün düşünülebileceği belirtilmektedir. Kendinden önceki diğer tüm önerilerde olduğu gibi 2018 PKOS rehberinde de yine gerekli olgularda adrenogenital sendrom ekartasyonu için 17-hidroksi progesteron ölçümü önerilmektedir [5].

2018 PKOS rehberi önerilerinde yine doğrudan testosteron ölçümlerinin güvenilir olmadığı belirtilmekte ancak kullanılmaması gerektiği şeklinde net bir öneri bildirilmemektedir. İleri çalışmalar ile testosteron ölçümünün

standardize edilmesi gerektiği şeklinde ucu açık bir ifade yer almaktadır. Bununla birlikte “*free androgen index (FAI)*” hesaplamasının sıkça kullanıldığına vurgu yapılmakta ve biyokimyasal hiperandrojenemi değerlendirmesinde “*calculated free testosterone*” veya *FAI* hesaplanmasının kullanılması önerilmektedir. Ancak ilk tercih olarak hangisinin önerildiği net bir şekilde belirtilmemektedir. Tüm bu değerlendirmenin sonucunda biyokimyasal hiperandrojenemi değerlendirilmesinde acil bir şekilde optimizasyon ve standardizasyona ihtiyaç duyulduğu aşikardır [5].

Her üç tanısal kriter sisteminde de bulunan klinik hiperandrojenizmin değerlendirilmesi ise başka bir tartışmalı konudur. Klinik hiperandrojenemi değerlendirilmesinde farklı klasifikasyon sistemlerini öneren araştırmacılar da mevcuttur [11, 12]. Genel olarak bir çok yönergede hirsutizm, alopesi ve aknenin klinik hiperandrojenemi için aşikar belirtiler olduğu vurgulanmaktadır. Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorunun 5’in üzerinde olduğu olgularda PCOS prevalansının %70’in üzerinde olduğu gösterilmiştir [13]. Özellikle Rotterdam kriterleri sonrası bu belirti ve bulguların adölesan dönemdeki değeri de tartışmaya açılmıştır. AES’in bu konudaki görüşü adölesan dönemde sadece hirsutizmin dikkate alınması ve akne varlığının tanısal anlamda kullanılmaması yönündedir. Yine de adölesan dönemdeki şiddetli veya tedaviye yanıtız aknenin ileride %40 olguda PKOS gelişimi ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür [14]. Hirsutizm için ise neredeyse tüm kaynaklarda önerilen modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) ölçeğidir. Ancak mFG ölçeğinin yetişkin kadınlar için geliştirilmiş olması, bunun adölesanlarda kullanımının etkinliğinin de tartışma konusu olmasına sebep olmuştur. Bu nedenle adölesan grupta biyokimyasal hiperandrojeneminin daha önemli hale geldiği AES tarafından belirtilmektedir.

2018 PKOS rehberi önerilerinde fizik muayenede hirsutizm ve akne varlığına dikkat çekilmekle birlikte AACE-AES önerilerinden farklı olarak fizik muayenede virilizasyon (erkek tipi kellik, ses kalınlaşması, klitoromegali) veya maskülenizasyon bulgularının değerlendirilmesi gerekliliği üzerinde de durmaktadır. Adölesanlarda akne ve alopesi değerlendirmesi için bir standardizasyon mevcut olmadığını yeniden belirtmektedir. Bu rehberde hirsutizm

değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntem olan mFG skorlamasının kabul edilen normal üst sınırlarının ise toplumdan topluma farklılık gösterdiği yeniden vurgulanmaktadır. Ancak bu farklılıklar için detaylandırılmış bir ölçek sunulmamaktadır. 2018 PKOS rehberi önerilerinde klinik hiperandrojenemi için önerilen mFG skoru $\geq 4-6$ olarak belirtilmektedir [5].

C. Polikistik over morfolojisi

Polikistik over (PKO) görünümü sendrom için ilk tanımlanan bulgulardan birisi olmasına rağmen tanı kriterleri içerisinde en çok tartışmaya yol açan kriter olmuştur. AES kriterlerinin getirdiği en önemli yeniliklerden birisi PKO görünümünün tanısal değerini oldukça azaltmasıdır. Öyle ki kendinden önceki Rotterdam kriterlerine göre oligomenoresi olan PKO görüntüsüne sahip bir kadın PKOS tanısı alabiliyor iken AES’e göre bu tanı konulamamaktadır. Aslında PKO görünümü sadece Rotterdam kriterlerinde ön plana çıkarılan bir parametre olmuştur (kendisinden önceki NIH/NICHD kriterlerinde de PKO görünümü tanısal kriterler içerisinde bulunmamaktadır). PKO görüntüsünün tanısal değeri yanında PKO görüntüsünün tanımı da zaman içerisinde oldukça tartışılan bir konu olmuştur. Rotterdam kriterlerinde PKO görünümü şu şekilde tanımlanmaktadır; tüm over içerisinde 2-9 mm çaplı en az 12 folikül varlığı veya 10 mL üzerindeki over hacmi; bu ölçümler esnasında over içerisinde büyümekte olan folikül bulunması ölçümleri geçersiz kılacaktır [9]. Ancak bu tanımlama birçok açıdan tartışmaya açık olmuştur (örneğin teknik faktörler, yaşa bağlı değişimler, adölesanlardaki aşırı tanı eğilimi ve yetersiz kanıt desteği). Bu tanımlamaya en büyük eleştiri 2014 yılında içinde AES’in de olduğu grup tarafından yapılmış ve tanı için folikül sayısı kriteri 25’e yükseltilmiştir [15]. Bu modifikasyonda over hacmi için olan 10 mL sınırı değiştirilmemiştir. Yeni teknoloji ultrason cihazları ile ölçülebilen folikül sayısındaki değişim bu modifikasyonun altında yatan gerekçe olarak öne sürülmüştür. Değişen teknoloji ile over hacminin ölçümünün ise farklılık göstermediği belirtilmiştir. 2014 yılındaki bu modifikasyondaki en önemli eksiklik ise farklı popülasyonlarda veya adölesan ve ileri yaş grubunda folikül sayısında farklı kesim değerlerinin belirtilmemiş olmasıdır. Bu nedenle klinisyenlerin kendi kullandıkları teknolojilere hakim olmaları ve tanısal sınırları buna göre göz

önünde bulundurmaları gerekmektedir. AACE-AES önerilerinde optimal PKO morfolojisi değerlendirmesinde en az 8mHz problemlerin kullanılması önerilmektedir. İğinci olarak 2018 tarihli "ACOG Practice Bulletin" içerisinde ise halen Rotterdam kriterlerinde önerilen 12 folikül sınırı kullanılmaktadır. Adölesan kızlarda büyük multifoliküler overler sıklıkla izlenebildiğinden AACE-AES 2016 önerilerinde 17 yaş altında ultrasonun PKOS tanısında ilk basamakta kullanılmasının uygun olmadığı şeklinde nispeten hafif bir yorum bulunmaktadır.

2018 PKOS rehberi önerilerinde ise yeni olarak PKO morfolojisi hakkında daha önce rutinde kullanıma sokulmamış belirgin değişiklikler yapılması önerilmiştir [5]. Bu değişikliklerin en göze çarpanları şunlardır;

- Menarştan 8 yıl sonrasına kadar PKO morfolojisi değerlendirilmesi önerilmemektedir. Bu oldukça keskin ve sınırlayıcı bir öneri olarak dikkati çekmektedir ve dikkat edileceği üzere örneğin 13 yaşında menarş olmuş bir genç kız için 21 yaşına kadar uzamaktadır.

- Yaşa bağlı yeni kesim değerleri belirlenmesi gerektiği vurgulanmış ancak bir tanımlama yapılmamıştır.

- Rotterdam kriterlerinde 12 olan folikül sayısı yeni teknoloji problemler 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 volüm dikkate alınması önerilmiştir ($\geq 10\text{cm}^3$).

D. AMH ölçümü

Anti-Müllerian hormon (AMH), sadece preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan "Transforming growth factor-beta (TGF- β)" ailesine ait bir polipeptiddir. Aynı zamanda erkeklerde embriyogenezde müllerian kanalın involüsyonundan sorumludur. AMH, PKOS hastalarında ovulatuvar disfonksiyonu tanımlamak amacıyla alternatif bir marker olarak öne sürülmüştür ve bunun fazlası olarak PKOS patogenezi ve farklı PKOS fenotiplerini öngörebileceği düşünülmüştür [16]. PKOS hastalarında kontrollere göre AMH düzeyleri yüksek saptanmıştır ancak mevcut literatür oldukça

heterojendir [17]. Yaşa göre belirlenmiş cut-off değerleri mevcut değildir. Önceki referans ve rehberlerde AMH kullanımına yönelik net bir öneri bulunmamaktadır. İğinci olarak AACE-AES 2016 önerilerinde yeterli overyan ultrason yapılamadığı durumlarda artmış AMH değerinin ($>4,5\text{ ng/mL}$) PKO morfolojisi yerine kullanılabilmesi belirtilmektedir.

2018 PKOS rehberi önerilerinde, serum AMH seviyelerini PCOS tanısında tek bir test olarak ya da PKO morfolojisini belirlemede alternatif bir test olarak kullanılmasını destekleyecek elimizde yeterli veri olmadığı vurgulanmaktadır. Yaşa ve etnisitelerine göre belirlenmiş eşik değerlere, daha hassas standardize edilmiş ölçümlere ihtiyaç duyulduğu belirtilmekte ve AMH ölçümünde bu eksikliklerin giderilmesi durumunda ileride PKO morfolojisi tayininde daha önemli hale gelebileceği vurgulanmaktadır [5].

E. Etnik varyasyonlar

Farklı etnik gruplarda ve coğrafi bölgelerde, PKOS prevalansı ve klinik özellikleri farklılık göstermektedir. Etnik varyasyonlar kılavuz önerilerinin PKOS tanı ve yönetiminde adaptasyonunu gerektirmektedir.

2018 PKOS rehberine göre [5]:

- Beyaz ırkta rölatif olarak hafif fenotip izlenir.

- Beyaz ırkta özellikle Kuzey Amerika ve Avustralya'da vücut kitle indeksinin (VKİ) daha yüksek olduğu izlenir.

- Orta Doğu, Hispanik ve Akdeniz kökenli kadınlarda daha ciddi hirsutizm izlenir.

- Güneydoğu Asya ve Avustralya yerlilerinde artmış santral obezite, insülin rezistansı, diyabet, metabolik riskler ve akantoz izlenir.

- Doğu Asyalılarda düşük VKİ ve daha hafif form hirsutizm izlenir.

- Afrikalılarda daha yüksek VKİ ve metabolik özellikler izlenir.

Buna göre hastaların bireysel değerlendirmesinde diyet ve yaşam tarzı farklılıkları da göz önünde bulundurularak rehberlerin etnik ve coğrafi varyasyonlar göz önüne alınarak tekrar yorumlanması gerekmektedir. Ancak halen değişik etnik varyasyonlara göre standardize edilmiş klinik

hiperandrojenemi değerlendirmesinde yardımcı olabilecek bir ölçek tanımlanmış değildir.

Sonuç olarak, PKOS reproduktif (irregüler menstrüel sikluslar, hirsutizm, infertilite, gebelik komplikasyonları vb), metabolik (insülin rezistansı, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar vb), psikolojik (anksiyete, depresyon, vücut algı bozuklukları, seksüel fonksiyon bozuklukları, yeme bozuklukları vb) özellikleri ile multisistemik etkileri olan önemli bir toplum sağlık sorunudur. Ayrıca reproduktif çağda en sık izlenen endokrinopatidir. Bireysel komponentler üzerinden düşünüldüğü zaman belirgin klinik varyasyon göstermesi tanı ve tedavide farklılıklarla sonuçlanmaktadır. Bu durum ise gecikmiş tanı ve yetersiz bakıma yol açabilmektedir. Uzun süredir standardize edilmiş uluslararası bir rehber ihtiyacı duyulduğu aşikardır. Bu anlamda 2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberinin eski rehberlerden farklı olarak gündeme getirdiği net tanımlamalar ve pratik öneriler ile olguların değerlendirilmesi ve yönetimindeki standardizasyonun sağlanması için önemli bir adım olduğu düşünülmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bozdogan 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.
2. Ünlütürk U, Sezgin E, Yildiz BO. Evolutionary determinants of polycystic ovary syndrome: Part 1. *Fertil Steril* 2016;106:33-41. <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.010>.
3. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:555-558. <https://www.doi.org/10.17219/acem/61987>
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
5. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS), Monash University, Melbourne Australia 2018. monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline. 2018:1-201
6. Khasar-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.
7. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). 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://www.doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
8. 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://www.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.002>
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25. <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245. <https://www.doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
11. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1999;71:319-322.
12. Geithövel F, Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS)—an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online* 2007;14:522-535.
13. Yildiz, B.O, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*, 2010;16:51-64. <https://www.doi.org/10.1093/humupd/dmp024>
14. Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol* 2004;84:201-204. <https://www.doi.org/10.1080/00015550410023248>
15. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014;20:334-352. <https://www.doi.org/10.1093/humupd/dmt061>

16. Cassar, S, Teede HJ, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Mullerian hormone: Role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:899-906. <https://www.doi.org/10.1111/cen.12557>
17. Iliodromiti, S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3332-3340. <https://www.doi.org/10.1210/jc.2013-1393>