

# Polikistik over sendromlu ergenlerin klinik ve biokimyasal özellikleri

Damla Kazar Ağaçkiran<sup>1</sup>, Melis Pehlivan Türk Kızılkınan<sup>2</sup>, Sinem Akgül<sup>3,\*</sup>, Nuray Kanbur<sup>4</sup>, Orhan Derman<sup>4</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doktora Öğretim Üyesi, <sup>3</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Profesörü

\*İletişim: sinemhusnu@gmail.com

**SUMMARY:** Kazar Ağaçkiran D, Pehlivan Türk Kızılkınan M, Akgül S, Kanbur N, Derman O. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The clinic and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2020; 63: 9-13.

Signs and symptoms of polycystic ovary syndrome (PCOS) begin during adolescence. According to the the Pediatric Endocrine Society the diagnostic criteria for PCOS for adolescents include chronic anovulation with biochemical and/or clinical hyperandrogenism. The aim of this study was to evaluate the biochemical and clinical findings of PCOS in adolescents between 13-18 years of age diagnosed and followed at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Division of Adolescent Medicine. Patients were divided into 4 groups according to the phenotypic application model. The patients' mean age was  $15.6 \pm 1.3$  years and the mean menarche age was  $12.2 \pm 1.3$  years (10.0 - 15.4 years). Acne was detected in 32 (61.5%) patients, acantosis nigricans in 6 (11.5%), dyslipidemia in 20 (37%) and HOMA-IR  $>2.5$  in 19 (35.2%) patients. Forty (76.9%) patients had biochemical and 44 (84.6%) patients had clinical hyperandrogenism. According to PCOS phenotypic application model, 37 (71.2%) group 1, seven (13.5%) group 2, four (7.7%) group 3 and four (7%) group 4. The debate concerning the diagnostic criteria for PCOS for adolescents continues. Hyperandrogenism and chronic anovulation differ for adolescents. It is important to continue to follow patients who do not meet the full diagnostic criteria to enable early diagnosis.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, chronic anovulation, hyperandrogenism, adolescence.

**ÖZET:** Polikistik over sendromunun (PKOS) bulgu ve belirtileri genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar. Günümüzde adolesan bireyler için PKOS tanı kriterleri Pediyatrik Endokrin Topluluğu (Pediatric Endocrine Society) tarafından belirlenen biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm ile kronik anovulasyonu içerir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ergen Sağlığı Polikliniği'ne başvuran ve PKOS tanısı alan 13-18 yaş arasındaki hastaların verileri geriye dönük olarak tarandı. Rotterdam tanı kriterlerinin fenotipik uygulama modeline göre hastalar dört gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 52 hastanın ortalama yaşı  $15.6 \pm 1.3$  ve ortalama menarş yaşı  $12.2 \pm 1.3$  (10.0- 15.4) idi. Hastaların 32'sinde (%61.5) akne, altısında (%11.5) akantosis nigricans, 19'unda (%35.2) HOMA-IR  $> 2.5$  ve 20 (%37) hastada dislipidemi saptandı. Hastaların 40'ında (%76.9) biyokimyasal, 44 (%84.6) hastada klinik hiperandrojenizm saptandı. PKOS fenotipik uygulama modeline göre hastaların 37'si (%71.2) grup 1, yedisi (%13.5) grup 2, dördü (%7.7) grup 3 ve dördü (%7.7) grup 4 olarak sınıflandırıldı. Ergen yaş grubu için PKOS tanı kriterleri hâlâ tartışmalıdır. Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon adolesan yaş grubu için farklılık göstermektedir. Tanı kriterlerini tamamını karşılamayan hasta grubunun yakından izlenmesi ve erken tanı açısından belirli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** polikistik over sendromu, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm, ergen.

Polikistik over sendromunun (PKOS) genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan; kronik anovulasyona sekonder hiperandrojenizm, amenore veya oligomenore ile karakterize hirsütizm, akne ve obesitenin eşlik ettiği, üreme çağındaki kadınların %5-7'sinde görülen PKOS'un bulgu ve belirtileri tipik olarak pubertede ortaya çıkar.<sup>1</sup> Pubertenin özelliklerinden olan menarş sonrası geçici anovulatuvar döngüler ve buna ikincil multikistik over varlığını, PKOS ile ilişkili olan persistan anovülasyon ve polikistik over morfolojisi (PKOM) ile ayırmak kolay değildir. Oligomenore ergenlik döneminde normal bir bulgu olup oligomenoreik kızların izlemlerinde, büyük bölümünde PKOS için tipik olan biyokimyasal parametrelerin olduğu ve sonunda sendromun ileri dönem klinik özelliklerini gösterdikleri görülmüştür.<sup>2</sup>

PKOS tanısı için farklı kriterler kullanılmaktadır. Örneğin, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health, NIH) kriterlerine göre tanı kronik anovulasyon ve biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenemi varlığında konulmaktadır; ancak ultrasonografik olarak over kistlerinin görülmesi (PKOM) gerekli değildir. Rotterdam tanı kriterlerine göre, üç kriterden (oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, PKOM) ikisinin bulunması PKOS için tanısaldır.<sup>3</sup> Amsterdam'da 2012 yılında yapılan bir toplantıda ergenlere PKOS tanısı koyabilmek için Rotterdam kriterlerinin üçünün olması gerektiği belirtilmiştir.<sup>4</sup> Günümüzde adolesan bireyler için PKOS tanı kriterleri Pediatrik Endokrinoloji Derneği (Pediatric Endocrine Society) tarafından belirlenen biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm ile kronik anovulasyonu içerir.<sup>5</sup> Polikistik over sendromu tanılı hastalar infertilite, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve endometrial karsinom için yaşam boyu risk altındadırlar.<sup>6,7</sup> Maternal PKOS, PKOM, hiperandrojenemi ve metabolik sendrom PKOS için risk faktörleridir.

Bu çalışmanın amacı üçüncü basamak bir hastanenin ergen sağlığı kliniğinde PKOS tanısı alan ergenlerin başvuru nedenlerini ve klinik özelliklerini incelemektir.

## Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk

Hastanesi Ergen Sağlığı Polikliniği'ne başvuran ve PKOS tanısı alan 13-18 yaşı arasındaki hastaların verileri geriye dönük olarak tarandı. Oligomenore, 45 gün boyunca adet görmeme, amenore ise altı ay boyunca kanama olmaması olarak tanımlandı. Hastalar menarştan iki yıl sonra çalışmaya alındı. Biyokimyasal hiperandrojenizm toplam testosteron değeri 50 ng/ml'nin üzerinde, klinik hiperandrojenizm ise Ferriman-Gallwey (m-FG) 8 ve üzeri kabul edildi.<sup>8</sup> Orta veya şiddetli akne varlığı not edildi.

Hastaların başvuru yaşı, başvuru nedeni ve laboratuvar bulgularından tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, açlık glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi, insülin direnci (HOMA-IR) değerleri, östrojen, total testosteron, cinsiyet hormonu bağlama globülini (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO<sub>4</sub>), 17-hidroksi-progesteron, folikül stimülan hormon (FSH), luteinize edici hormon prolaktin düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Tüm hastaların pelvik ultrasonografi sonuçları kaydedildi. Rotterdam tanı kriterlerinin fenotipik uygulama modeline göre hastalar dört gruba ayrılmıştır: Hiperandrojenizm, PKOM ve kronik anovulasyonu olanlar grup 1; hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonu olanlar grup 2; hiperandrojenizm ve PKOM'u olanlar grup 3; PKOM ve kronik anovulasyonu olanlar grup 4.

İstatistiksel incelemeler için SPSS (v23) paket programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde, ortalama  $\pm$ SD veya ortanca (en düşük-en yüksek) gibi tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için kullanılırken, nominal değişkenler için vaka sayısı ve yüzde (%) kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 52 hastanın ortalama yaşı 15.6 yıl  $\pm$  1.3 ve ortalama menarş yaşı 12.2  $\pm$  1.3 (10.0- 15.4) yıl idi. Ortalama beden kitle indeksi (BKİ) 25.5  $\pm$  5.6 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanan hastaların 14'ünde (%26.9) obesite saptandı. Ortalama mFG skoru 7.5  $\pm$  7.8 (0-34) idi ve 23 hastada mFG skoru sekizin üzerinde olarak belirlendi. Hastaların 32'sinde (%61.5) akne, altısında (%11.5) akantosis nigrikans vardı. Hastaların 19'unda (%35.2) HOMA-IR >2.5 ve 20 (%37) hastada dislipidemi saptandı.

Hastaların 40'ında (%76.9) biyokimyasal, 44'ünde (%84.6) klinik hiperandrojenizm saptandı. Ultrasonografi bulgularında 37 (%68.5) hastada iki taraflı polikistik over, beş hastada (%9.3) tek taraflı polikistik over, üç hastada (%5.6) over hacmi >10 cm<sup>3</sup> ve dört hastada (%7.4) normal over morfolojisi saptandı. Hastaların klinik ve biyokimyasal bulguları Tablo I'de verilmiştir.

PKOS fenotipik uygulama modeline göre hastaların 37'si (%71.2) grup 1, yedisi (%13.5) grup 2, dördü (%7.7) grup 3 ve dördü (%7.7) grup 4 olarak sınıflandırıldı.

### Tartışma

Ergenlerde PKOS sık görülse de ergenlik döneminin normal fizyolojik bulguları ile benzerlik gösteren özellikleri nedeniyle tanı gecikebilir. Oligomenore ergen yaş grubunda sık rastlanan bir bulgu olup, PKOS'a özgül değildir. Anovulatuvar döngüler menarş sonrası

ilk bir yılda %85, üçüncü yılda %59 ve ilk altıncı yılda %25 oranındadır.<sup>9</sup>

Hirşütizm, androjene duyarlı bölgelerde, terminal kılların büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Ferriman Galleway skorlama sistemi, yarı-nicel bir değerlendirme yöntemi olup hirşütizm tanısını koymada yardımcıdır. Androjene duyarlı olduğu düşünülen dokuz bölgede terminal kıl büyümesini değerlendirilir. Her alan görsel olarak sıfır (terminal kıl görülemiyor) ile dört (iyi gelişmiş terminal kıl) arasında bir puan verilerek değerlendirilir.<sup>10</sup> Ancak öznel bir değerlendirme yöntemi olduğu için sınırlılıkları vardır. Ergenler kozmetik açıdan rahatsız edici olabileceği için kılları almış olabilirler ki bu durum doğru değerlendirmeyi engeller. Çalışmamızda hastaların %44.2'sinde hirşütizm tespit edildi.

Komedonal akne ergenlerde sık görülür.<sup>5</sup> Orta ile şiddetli inflamatuvar akne veya tedaviye dirençli akne olan tüm kızlar hiperandrojenizm

**Tablo I.** Hastaların klinik ve biokimyasal parametreleri.

Parametreler	Sonuçlar
Yaş (yıl) (ortalama, SD)	15.6 ± 1.29
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 ± 5.6
Ferriman- Gallaway skoru	7.5 ± 7.8
Biokimyasal hiperandrojenizm, n (%)	40 (76.9)
Klinik hiperandrojenizm, n (%)	44 (84.6)
FSH (mIU/ml)	5.45 ± 1.81
LH (mIU/ml)	9.04 ± 5.98
Total testosteron (ng/dl)	52.29 ± 26.15
Östrodiol (pg/ml)	43.50 ± 18.65
17-OH-progesteron (ng/ml)	0.96 ± 0.59
DHEA-S (ng/ml)	234.00 ± 105.30
SHBG (nmol/L)	35.41 ± 25.90
Prolaktin (mIU/L)	12.27 ± 6.80
Trigliserid (mg/dl)	108.23 ± 60.33
HDL-kolesterol (mg/dl)	50.04 ± 12.07
LDL-kolesterol (mg/dl)	109.95 ± 28.11
Total kolesterol (mg/dl)	170.87 ± 36.23
Açlık glukoz (mg/dl)	84.77 ± 9.02
HOMA-IR	3.42 ± 3.91
İnsülin (µIU/ml)	14.28 ± 14.18
TSH (uIU/ml)	1.92 ± 1.25
sT4 (uIU/ml)	11.69 ± 2.21

FSH: folikül stimulan hormon, LH: lüteinize edici hormon, DHEA-SO<sub>4</sub>: dehidroepiandrosteron sülfat, SHBG: sex hormone binding globulin, HOMA-IR: insülin direnci, TSH: tiroid stimüle edici hormon, sT4: serbest tiroksin.

açısından değerlendirilmelidir. Çalışmamızda hastaların 32'sinde (%61.5) akne tespit edilmiştir. Ancak akılda tutulmalıdır ki ergenlik döneminde akne PKOS'a özgül bir bulgu değildir.

Ultrasonografide PKOM bulgusu tayini adolesan yaş grubu için birtakım zorluklar oluşturduğu için tanı kriterlerinden çıkarılmıştır. PKOM bulgusu transabdominal ultrasonografiye kıyasla transvajinal yolla daha iyi görüntülenmektedir. Özellikle obes hastalarda transabdominal yöntem ile PKOM değerlendirmesi oldukça sınırlıdır. Ancak transvajinal ultrasonografi ergenlerde pratik ve etik kaygılara yol açmaktadır.<sup>11</sup> Bugüne kadar yapılan çalışmalarda sağlıklı ergenlerde %33-35 oranında PKOM bulgusunun olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup> Çalışmamızda toplam 42 (%77.8) hastada PKOM saptanmakla birlikte hastaların dördünde (%7.4) normal over morfolojisi saptandı.

Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenemi PKOS tanısı için önemli bir parametre olup tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Ancak çalışmamızda hastaların %15.4'ünde klinik, %23.1'inde biyokimyasal hiperandrojenemiye rastlanmadığı görüldü. İnsülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus ve dislipidemi PKOS ile ilişkili metabolik bozukluklardandır.<sup>2</sup> İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patogenezinde temel bir role sahiptir. PKOS bulunan ailelerde insülin direnci çok daha sık görülmektedir. PKOS'lu kadınların ailelerinde pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin az çalışmasının genetik geçişli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. PKOS gelişimi ile ilgili olduğu düşünölen genler sitokrom P450c-17 $\alpha$  enzimini kodlayan CYP17A (sitokrom P450, aile 17, altaile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, altaile A) geni ve insülin genidir. PKOS bulunan kadınların annelerinde dislipidemi, yüksek androjen ve insülin direncinin serum göstergeleri saptanmıştır.<sup>13</sup> Bu çalışmada hastaların %35.2'sinde insülin direnci saptanmış olup yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.<sup>14</sup> Erişkin PKOS'lu hastalarda obesite yaygın olmakla birlikte yapılan çalışmalarda ergen bireylerde de %60'dan daha fazla görüldüğü gösterilmiştir.<sup>15</sup> Çalışmamızda hastaların 14'ünde (%26.9) obesite saptanmış olup literatüre göre daha az orandadır.<sup>16</sup>

PKOS'un altında yatan nedenlere ve patofizyolojisine özgül bir tedavi yoktur. İki tedavi bileşeni vardır. Bunlardan ilki hiperandrojenizmin bulgularının kontrolü (hirsütizm, akne, düzensiz adet döngüleri veya infertilite), ikincisi ise PKOS ile ilişkili uzun vadede morbiditeyi (metabolik sendrom, tip 2 diyabet gibi) iyileştiren ve önleyen tedavilerdir. Ergenin tedavi sürecine dahil edilmesi ve ergen ile işbirliği sağlanarak bir tedavi yolu belirlenmesi gerekmektedir. Bu yaklaşım tedavinin sürdürülebilirliğinin sağlanmasında büyük öneme sahiptir. Yaşam tarzı değişiklikleri, kombine oral kontraseptifler, antiandrojenler, metformin, bariatrik cerrahi ve yerel kozmetik tedaviler PKOS'ta uygulanabilecek tedavi yöntemleri arasındadır.<sup>1</sup>

Ergen yaş grubu için PKOS tanı kriterleri hâlâ tartışmalıdır. Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon adolesan yaş grubu için farklılık göstermektedir. Tanı kriterlerini tamamını karşılamayan hasta grubunun yakından izlenmesi ve erken tanı açısından belirli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Baldauff NH, Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 56-66.
2. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasings RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod* 1999; 14: 2223-2229.
3. 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.
4. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97: 28-38. e25.
5. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 376-389.
6. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med* 2016; 374: 2430-2440.
7. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2100-2104.
8. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447.

9. Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol* 1983; 97: 213-219.
10. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al; American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131(Suppl 3): S163-S186.
11. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565-4592.
12. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3786-3790.
13. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, et al. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP11A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 205-216.
14. Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burgert TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 42-49.
15. Nicandri KE, Hoeger K. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 497-504.
16. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 883-896.