

Polikistik Over Sendromu ve Yeni Tanı Kriterleri

Timur GÜRGAN, Gürkan BOZDAĞ

Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

Received 17 February 2005; accepted 15 April 2005

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome and Recent Diagnostic Criterion

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequent reproductive endocrinopathy in reproductive ages with an incidence of 4-6%. Also, a group of long term health risks such as type 2 diabetes mellitus, endometrial cancer and coronary heart disease should be evaluated associated with underlying pathophysiology of PCOS. However, the selection of the optimum diagnostic criterion to confirm the diagnosis is controversial. From 1990 NIH sponsored consensus to 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored international meeting, an important degree of changes have been considered. In this manuscript, the recent PCOS associated diagnostic criterion, the reasons forcing the authors to alter the diagnostic criterion and long term health risks were reviewed.

Keywords: polycystic ovary syndrome, diagnostic criterion, hyperandrogenism, long-term care

Özet

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık %4-6 oranında görülüp bu dönemde karşılaşılan en sık endokrinopatidir. Polikistik over sendromunun altta yatan patofizyolojisi sebebiyle tip 2 diyabet, endometrial kanser ve koroner kalp hastalıkları gibi bazı uzun dönem sağlık riskleri de beraberinde gelmektedir. Ancak, tanıyı doğrulamak açısından uygulanabilir en uygun tanı kriterleri hakkında tam bir fikir birliği yoktur. 1990 NIH sponsorluğunda yapılan ortak karar toplantısından 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM toplantısına kadar olan süreçte önemli oranda değişiklikler yapılmıştır. Bu makalede, yeni PKOS tanı kriterleri, konusunda uzman hekimleri ve araştırmacıları bu değişikliğe zorlayan faktörler ve uzun dönem sağlık riskleri özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: polikistik over sendromu, tanı kriterleri, hiperandrojenizm, uzun dönem sağlık riskleri

Giriş

Polikistik over sendromu üzerine düzenlenmiş ilk uluslar arası kongre üzerinden yaklaşık 15 yıl kadar bir zaman geçmiştir ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) Bethesda, Maryland'de yaptığı bu ilk toplantıdan beri PKOS üzerine geniş ve hararetli tartışmalar yapılmaktadır. Fikir birliğine varılan ilk tanı kriterleri, kanıta dayalı tıp perspektifinden daha çok o toplantıda bulunan çoğunluğun üzerinde fikir birliği sağladığı kriterlerden oluşmaktaydı. İlk tanı kriterleri şu şekilde idi (1) klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm varlığı, (2) kronik anovulasyon, (3) diğer sebeplerin dışlanması.

Bu tanı kriterleri her ne kadar PKOS'deki heterojen hasta grubu düşünüldüğünde arzulanan seviyede olmasa da en azından tanı açısından belli bir standardizasyonu sağlamıştır. Ayrıca belirlenen bu tanı kriterlerinin klinik, biyokimyasal ve uzun

dönem sağlık riskleriyle ilişkisini irdeleyen çok merkezli ve klinik birçok yeni çalışmaya da vesile olmuştur (1,2). Ancak 2000'li yıllara gelindiğinde mevcut tanı kriterlerinin tüm olası PKOS klinik özelliklerini kapsamadığı ve mevcut tanısal kriterlerle uzun dönem sağlık riskleri arasında tam bir korelasyon kurulamadığı anlaşılmıştır. Tanısal kriterlerdeki bu yetersizlikler ve morfolojik veya klinik tanı kriterlerinden hangisinin daha baskın olduğuna yönelik tartışmalar sonunda bizleri 2003 yılında düzenlenen Rotterdam'daki ortak karar toplantısı aşamasına getirmiştir. Bu konsensus toplantısı tanı kriterleri açısından birbirinden farklılık gösteren ESHRE ve ASRM gruplarının bir araya gelmesi ve ortak tanı kriterleri oluşturma çabalarının bir ürünü olarak da düşünülebilir.

Rotterdam, 2003 PKOS Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu bir ovarian disfonksiyon patolojisi olarak düşünülmektedir ve kadınlarda üreme çağında görülen en sık endokrinopatidir. En önemli belirtileri hiperandrojenizm ve polikistik over görünümüdür (3). Bunun yanında klinik olarak kendini oligo-amenore olarak gösteren menstrual düzensizlikler, androjen fazlalığına ait bulgular ve obesite bulunabilir. Artmış glukoz intoleransı ve tip 2

Corresponding Author: Dr. Gürkan Bozdağ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Sıhhiye, Ankara, Türkiye
Phone : +90 312 305 18 01
E-mail : gbozdog@hacettepe.edu.tr

diyabet sıklığı da söz konusudur (4). Dolayısıyla PKOS tanımını sadece klinik basit bir başlık olarak değil, uzun dönem ciddi sağlık riskleri getiren bir semptomlar topluluğu olarak da düşünmek gerekir. Bütün bunların yanında, hastanın mevcut klinik semptom ve bulgularını açıklayabilecek Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi gibi olası tanıların mutlaka dışlanması gerektiğini de belirtmekte fayda vardır. Bu kapsamda bazal sabah 17-hidroksiprogesteron seviyeleri, tiroid fonksiyon testlerinin bakılması faydalı olabilir. Tablo 1'de 1990 NIH ve 2003 ESHRE/ASRM sponsorluğundaki kongrelerde kabul edilen tanı kriterleri görülmektedir.

Tanı kriterlerinde bahsi geçen oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarşdan itibaren yılda 6'dan az âdet şeklinde tarif edilmiştir. Hiperandrojenizm olarak tarif edilen durum ise, biyokimyasal ve/veya klinik olarak (hirsutizm) kendini gösteriyor olabilir. Ancak bugün bilmekteyiz ki, biyokimyasal hiperandrojenizmin en iyi göstergesi klinik hirsutizmdir ve her zaman laboratuvar ortamında kanıtlanması gerekmeyebilir. Gerek androjen hormonların biyovaryasyonları gerekse de mevcut serum androjen seviyelerinin doğru biçimde saptanabilmesi için *in vivo* mikroçevreyi taklit eden serbest T 'equilibrium' diyaliz yöntemlerinin sağlanmış olması gereği vardır (5). Mevcut çalışmalardan elde edilen ve normal serum androjen seviyelerini yansıttığı varsayılan parametreler, bireylerin ilaç kullanımı, yaş ve vücut kütle indeksi (VKİ) gibi değişkenlerin göz önüne alınmadığı çalışma gruplarından elde edilmiştir. Erişkin bireylerin yanı sıra, yaşlı veya adolesan dönemdeki bireyler için de normal androjen seviyelerini gösterebilecek bir normogram ihtiyacı duyulmaktadır.

Ultrasonografik olarak overde, en az tek taraflı 2-9 mm boyutlarında folliküllerden ≥ 12 adet bulunması veya en az tek taraflı over hacminin (>10 mm follikül olmadığı bir durumda ölçüm yapılmalıdır) $\geq 10\text{cm}^3$ olması durumu, polikistik over (PKO) görünümü olarak tarif edilmektedir (6,7). Over hacminin ölçümü $0.5 \times$ over uzunluğu \times kalınlığı \times eni formülü ile hesaplanmaktadır (8). Transabdominal ultrasonografi varlığında ise en az 10 adet tek taraflı antral follikül varlığı gereklidir. Ayrıca eskiden olduğu gibi, sadece periferik yerleşimli, 'inci kolye' manzarası ortaya çıkaran antral follikül yerleşimi artık polikistik over görünümü lehine bir kriter değildir. Santral stromal hipereko-

jenite de artık aranmayan ve kullanılması önerilmeyen bir kriterdir. Bu üç tanı kriterinden en az ikisinin olması PKOS tanısı için gereklidir.

2003 ortak karar toplantısında üzerinde tartışılan bir diğer konu da, mevcut test yöntemlerindeki problemlerden dolayı, hem genel popülasyonun hem de yüksek riskli grubun insülin rezistansı açısından taranıp taranmaması üzerine idi. Bunun yerine, metabolik sendrom tanı kriterleri ortaya atılması tercih edildi. Bu tanı kriterleri, insülin rezistans sendromunu, santral obesiteyi, hipertansiyonu, açlık hiperglisemisini ve dislipidemiye içermektedir (9). Bir kısım araştırmacı ise glukoz intoleransını değerlendirmek için açlık kan testlerine 2 saatlik 75 g oral glukoz tolerans testi yapılmasını önermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre 2. saat glukoz seviyesi 140-199 mg/dL ise artmış glukoz intoleransı (IGT) (10,11) olarak tarif edilir. Artmış glukoz intoleransı, uzun bir süredir diyabet için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir ve son zamanlardaki çalışmalar göstermiştir ki mevcut diyabete ilerleyiş yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve farmakolojik girişimlerle geciktirilebilir (12,13). Ek olarak, IGT özellikle kadınlarda artmış mortalite riski ile de beraberlik gösterir (14). Obez olan PKOS kadınlarda IGT ve tip 2 diyabet tanısı prevalansı yüksek olduğundan, PKOS'li ve obes hastaları (VKİ $>27\text{kg/m}^2$) OGTT ile taramaya tabi tutmanın gerekliliği aşıkardır (15). Metabolik sendromun hem zayıf hem de obes PKOS'lilerdeki özelliklerinin prevalansının test edilmesi için ise daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. İnsülin rezistansı olan hastaların tedavilere cevap verip vermeyeceğini önceden tahmin edecek parametreler hakkında güncel bilgi yoktur (16). Dolayısıyla, PKOS'nin tanısında bu belirteçlerin rolü ve bunların spesifik tedaviler üzerindeki etkinliği ise belirsizdir.

İnsülin hassaslaştırıcı ajanların kullanım alanı hakkında da elde yeterli veri yoktur. Bugün için obes ve IGT tanısı almış hastalara tedavinin bir parçası verilebileceği kabul edilse de, zayıf ve OGTT'si normal kadınlara verilir verilmemesi, verilecekse ne kadar süreyle verilmesi gerektiği, gebelikte verilmesinin abortus ve gestasyonel diyabet gibi gebelik komplikasyonlarını engelleyip engellemediği net olarak belirlenmemiştir (7).

Yukarıda detaylıca tarif edilen yeni üç tanı kriteri ise beraberinde ek problemler getirmiştir. Örneğin hiperandrojenizmi ve hirsutizmi olan ama âdetleri düzenli olan hastalar PKOS kapsamına alınmalı mıdır? Bunun yanında ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olan ancak hirsutizm taşımayan kadınlarda tanı ne olmalıdır? Dolayısıyla üç tanı kriteriyle ortaya çıkan toplam 9 fenotip ve bu fenotiplerden 4'ünün (oligomenore+hirsutizm +PKO, oligomenore+hirsutizm, hirsutizm +PKO ve oligomenore+PKO) her birinin PKOS için varsaydığımız uzun dönem risk faktörlerini taşıyıp taşımadığı, bu hastaların hepsine benzer medikal yaklaşımlarda bulunup bulunulmayacağı bugün için net değildir (17). Dolayısıyla, PKOS tanı kriterleri bakımından halen istenen ve arzu edilen seviyeye gelebilmek için daha ileri çalışmalara ve gözlemlere ihtiyaç vardır.

Tablo 1. 1990 NIH ve 2003 ESHRE/ASRM sponsorluğundaki kongrelerde kabul edilmiş PKOS tanı kriterleri

1990 NIH tanı kriterleri (her iki kriter varlığı da şarttır)
1. Kronik anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer sebeplerin dışlanması
2003 ESHRE/ASRM tanı kriterleri (üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı şarttır)
1. Oligo- veya anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik over görünümü ile diğer sebeplerin dışlanması

Kaynaklar

1. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.
2. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
3. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755-67.
4. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
5. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2014-5.
6. Balen A LJ, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update* 2003;9:505-14.
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
8. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9:219-22.
9. Executive Summary of The 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). *Jama* 2001;285:2486-97.
10. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AA-CE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:1297-303.
11. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AA-CE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:933-9.
12. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
14. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354:617-21.
15. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
16. Moghetti P CR, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139-46.
17. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online* 2004;8:644-8.