



Konu Yazarı
Prof. Dr. Hikmet HASSA

Yazışma adresi
Osmangazi Üniversitesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
ESKİŞEHİR

**ANDROJEN FAZLALIĞI İLE GİDEN
OVULATUVAR DİSFONKSİYONLU
OLGULARIN OVULASYON
İNDÜKSİYONUNDA
GLUKOKORTİKÖİD
SUPRESYONUNUN YERİ VARMIDIR?**

Androjen fazlalığı bulunan olgularda hirsütizm, akne ve ovülasyon disfonksiyonuna bağlı olarak oligo-ovülasyon, anovülasyon semptomları ile karşılaşılabilmektedir.

%50-70 gibi çoğunlukta olgu grubunda Over kaynağı, fazla androjen sekresyonundan sorumlu olmakla birlikte adrenal androjen salınım fazlalığı da hiperandrojenizm nedenidir.

Klinik pratikte tanı kriterlerine bağlı olarak %5-22 arasında rastlanılan PCOS heterojen klinik bir durum olmasına karşılık hiperandrojenizm ve anovülasyonun sık nedenlerinden biridir.

Sirküle Adrenal Androjenlerin (AA) artımı PCOS nin LH yüksekliği ve İnsülin rezistansındaki artım gibi endokrin özelliklerden birini oluşturur. Subfertil olguların ise yaklaşık %40 da Ovülasyon bozukluğu vardır. Normal olgularda serum dehydroepiandrosterone sulfatı (DHEAS) büyük ölçüde Adrenalden salınan bir steroid olup, AA ların spesifik belirteci kabul edilir.

PCOS olgularının yaklaşık %50 de artmış DHEAS düzeyleri görülebilir⁽¹⁾.

Konumuzu teşkil eden ve androjen fazlalığı ile giden Ovulatuvar disfonksiyon tedavisinde fazla Androjen yapımının süpresyonunun değerlendirilmesi ve Glukokortikoidlerin (GC) buradaki olası rolleri ve güncel durum tartışılacaktır.

Adrenal Androjen Fazlalığının Over Fonksiyonu Üzerindeki Olası Etkileri Nelerdir?

Bu konuda ileri araştırmalara gerek olmakla birlikte bazı potansiyel mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Dexamethasone (DEX) insan luteinize granuloza hücreleri ve Oositlerde bulunan 11-beta-OH-dehydrogenase enziminin regülasyonunu düzenleyerek direkt olarak follikül gelişimini ve bunun final matürasyonuna etkiler.⁽²⁾

DEX indirekt olarak serum IGF-I, GF ve folliküler sıvı IGF-I konsantrasyonlarını artırıcı etkidedir. Ayrıca immüno-supresif etki ile endometrial çevreyi koruyucudur. Dişi ratlarda DEX folliküler faz uygulamalarında granuloza hücreleri üzerinde FSH nin etkisini artırıcıdır. Luteal faz da ise, LH-stimulated steroidogenezi zayıflatıcıdır.

Diğer yandan Adrenal hiperandrojenizminin Oligo-ovülasyon oluşturma mekanizması da açık değildir.

Zira DHEAS ve DHEA relatif olarak zayıf androjenlerdir. Sirküle DHEAS Testosterone (T) dan 10.000 kere çok konsantrasyonları ciddi androjenite nedeni olmaktadır.

Menotropin ile tedavi edilmiş kadınlarda sirküle DHEAS ın folliküler sıvıdaki T nun %50 si kadarının prekürsörü olduğu gösterilmiştir. Adrenal androjenlerin (AA) önemli düzeylerdeki artımlarında buna paralel artış gösterecek intrafolliküler- T, folliküler atrezi açısından önemli olabilir.

Bu bağlantılar nedeni ile de (AA) lerin Androjen fazlalığı olan olgularda ovulatuvar disfonksiyonu başlatıcı yada devam ettirici role sahip olabilecekleri düşünülmektedir.

(AA) fazlalığında ayrıca E1 (Oestrone) fazlalığı üzerinden ve Hipotalamo-Pitüiter (HT-Pit) sistem etkisi ile LH/FSH oran artımı ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda da Over dengelerinde değişim ile Anovülasyon, Progesteron (P) eksikliği ve normal yada artmış Estrogen düzeyleri ile karşılaşılmaktadır⁽³⁾.

Androjen Fazlalığı Bulunan Olgularda Glukokortikoidlerin Tedavideki Muhtemel Etki Mekanizmaları ?

Bu konuda ki görüşler tartışmalıdır. Aşağıda bazı etki mekanizmalarına özetle değinilecektir⁽⁴⁾.

HT-Pit-Adrenal axis ve adrenal androjen sekresyonunun süpresyonu.

Androjen fazlalığı bulunan kadınlarda en az 2 ay hergün yada günde 0.5 mg Dex yada günlük 5-7.5 mg Prednisone uygulamaları sonucunda ortalama sirküle Kortikotropin (ACTH) total ve Serbest-Testosterone, DHEAS, Androstenedione (A4) ve 3 alfa- androstenediol Glukuronid (3alfa.diolG) düzeylerinde azalma söz konusudur. Sonuç olarak Dex uygulamaları ile Adrenal orijin esas olmak üzere androjen artımında azalma ve klinik seyirde iyileşme beklenmelidir.

Sex-Hormon-Bağlayıcı Globulin (SHBG) süpresyonu

Normal ve hirsüt olgularda Dex kullanımı SHBG düzeylerinde azalma nedenidir. Diğer yandan PCOS olgularında SHBG düzeyleri düşüktür. Bu mekanizmalar serbest-T artımına nedendir.

Ancak (GC) lerin SHBG üzerindeki etkileri doz bağımlıdır. Dex in SHBG üzerindeki inhibisyon etkisi yüksek dozları için (eg. 2-8 mg/gün) söz konusu iken Düşük Dex Dozları (eg. 1 mg/gün) kullanımlarında SHBG düzeylerinde bozacak etki yapmamaktadırlar.

Gonadotropin düzeyleri üzerindeki etkileri

İnsanda Dex in gonadotropinlerin sekresyonu

üzerindeki etkisi çok açık değildir. Bu konuda farklı çalışmalarından çıkan sonuç: Dex in gonadotropin sekresyonuna direkt supresyon etki yapmadığı yönündedir.

Dex in Adrenokortikal steroidogenez üzerindeki direkt etkisi

Dex sirküle ACTH inhibisyonundan bağımsız olarak adrenokortikal steroidogenez üzerine inhibisyon etki yapar. Bu direkt etkinin HT-Hip-Adrenal axis de değişiklik yapmaksızın ortaya çıkan bir etki olduğu postülatı benimsenmiştir.

Ovulatuvar disfonksiyonun iyileştirilmesi

Oligo-ovülasyona neden olan Adrenal hiperandrogenizmin bu konudaki rolü açık olmamakla birlikte fazla sirküle DHEAS ın intrafolliküler-T artımı yolu ile folliküler atrezi riskini arttırması söz konusudur. Bu açıdan, (GC) lerin iyileştirici etkisinin intrafolliküler -T düzeylerinin azaltılması üzerinden olacağı düşünülmektedir.

Androjen Fazlalığı Bulunan İnfertil Olgularda Tedavi Yaklaşımları ve Glukokortikoidlerin Tedavideki Yerleri?

Hiperandrogenizm infertil olgularda ovulatuvar disfonksiyonun sık nedenlerinden biri olup, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları, hipotalamik disfonksiyon ile gidebilen diğer endokrin bozukluklardan daha çok görülen bir durumdur.

Ovarian disfonksiyonlu hiperandrogenik infertil olgularda tedavi planı genellikle Klomifen Sitrat(CC), yada Gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonudur. Bu yaklaşımlardaki başarısızlıklarda diğer yöntemler GnRH-analogları, Cerrahi, Yardımla üreme Teknikleri kullanılmaktadır.

Bu olgularda etkinlik, güvenilirlik, kolay kullanım açısından CC ilk basamak tedavidir.

Ancak olguların %25 de 150 mg/gün x 5 CC kullanımına %25 ve 250 mg/gün x 5 CC kullanımında da %15 dolaylarında ovülasyon başarısızlığı görülebilmektedir.

CC ye yanıtız çoğu olgunun hiperandrogenik ve fazla kilolu olduğu bilinmektedir.

Hiperandrogenik infertil olguların önemli bir kısmında Androjen düzeyleri GC-supresibl dir.

Kaynaklarda bu olgularda düşük doz GC tedavi ile serum Androjen düzeylerini düşürerek ovulatuvar fonksiyonun iyileştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

PCOS olgularında DHEAS >2000ng/ml düzeylerinde iken CC ye ek olarak Dex kullanımı ile ovülasyon da iyileşme olabileceği bildirilmektedir⁽⁵⁾. Ayrıca GC tedavi ile sağlanacak androjen supresyonu sonucunda spontan abortus hızlarında da azalma saptanmaktadır.

Düşük doz GC in Hiperandrogenik Ovarian disfonksiyona olan tedavi edici etkisi direkt olarak Over fonksiyonuna yada Gonadotropin sekresyonuna olan etkisinden değil, Adrenal androjen yapımına olan süpresif etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu görüşlerin klinik pratikte kullanılmasında da bazı yaklaşım modelleri önerilmiştir. Buna göre Serum androjen düzeyleri yüksek olan olguların Glukokortikoid süpresibl olup olmadığı minimum 2 gün olmak üzere günde 2 mg Dex ile yapılan Dex-süpresyon testi ile belirlenmektedir⁽⁶⁾.

Bazal -T veya DHEAS düzeyleri normal sınırları üzerinde olan olgularda test sonrası değerlerin normale dönmesi yada bazal değerinin <50% inmesi olgunun GC-süpresibl hiperandrogenemi ye sahip olduğunu gösterir.

Bu olgularda düşük-doz GC tedavisi sonrasında Over fonksiyonu normale dönebilir yada bu olgular CC, Gonadotropin tedavisinden istifade edebilirler denilmektedir.

Test sonucunda GC-rezistan hiperandrogenik olgular ise androjen yüksekliğinin neoplasm, Cushing vb ayrıncı tanıları yapılarak, emin olunduktan sonra tedavi planına alınması önerilmektedir.

Androjen Fazlalığı Bulunan Ovulatuvar Disfonksiyonlu Olguların Tedavisinde Glukokortikoidlerin Kullanım Modelleri ve Etkinlikleri

Yanıtız- Glucocorticoid Tedavi modeli

Bu konudaki ilk çalışmalarda ovülatuvar fonksiyonun değerlendirilmesinden çok, menstruasyon değişikliklerinin esas alındığı, Ovulatuvar disfonksiyonlu Oligo-ovülatuvar olgularda GC kullanımı sonucunda menstrüasyonda %30-%60 iyileşme görülmüştür⁽⁴⁾.

Azziz R ve ark çalışmalarında ovülatuvar fonksiyonun Basal Vücut Isısı, 22-24 gün Progesteron düzeyleri ile değerlendirildiği oligo-ovülatuvar hiperandrogenik olgulardan elde olunan sonuçlara göre ise şu yorum yapılmıştır.: 4 ay devamlı 0.5 mg/gün Dex kullanımı düzenli ovülasyon ile sonuçlanmış olup, bu etki basal DHEAS düzeylerinden bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Ayrıca çalışmacılar AA lerin fonksiyonel androjen

fazlalığında önemli role sahip olmasına karşılık, olguda sendrom oturduktan sonra ovülatuar disfonksiyon üzerine fazla etki yapmadıkları sonucuna varmışlardır. Ancak bu çalışmada GC kullanım süresi kısalığına da dikkat çekilmiştir.⁽⁴⁾

Ek-Glukokortikoid kullanım Modelleri.

2.-a. CC+GC

Bu konuda da farklı yaklaşımlar olmakla birlikte GC lerin CC-rezistan ovülasyon indüksiyonuna iyileştirici etkiye sahip oldukları fikri yaygındır.

Bu uygulamalarda kullanılan Dex kısa, interval kullanım yada devamlı düşük doz kullanım rejimleri olarak tatbik edilmektedir.

Dex- kısa kullanım rejiminde: Dex 2mg/gün dozlarında ve siklüsün 5-14 cü günlerinde uygulanmaktadır.

Dex- devamlı düşük doz kullanım rejiminde: Dex 0.25-0.50/gün dozlarında kullanılmaktadır.

M.H.Parsanezhad ve ark⁽⁷⁾ CC-rezistan DHEAS düzeyleri normal olan PCOS olgularında kontrol gruplarına göre adjunctive Dex kullanımı ile follüküler gelişmede, ovülasyon hızında, kümülatif gebelik hızında iyileşme sağladıklarını bildirmişlerdir

Araştırmacılar CC-rezistan olgularda tedaviyi gonadotropinlere, cerrahi yaklaşımlara yönlendirmeden önce CC+GC rejiminin faydalı bir uygulama olacağına dikkat çekmişlerdir.

Bu konuda CC ek Prednisone 5mg/gün kullanımında benzer iyileştirici etkileri üzerinde de durulmaktadır⁽⁸⁾

Bazı çalışmalarda özellikle PCOS olgularında bazal DHEAS değerinin tedavi etkinliğini göstermede bir kriter olabileceği ve bu değer DHEAS>2000ng/ml olması durumunda CC ye eklenecek Dex in ovülasyon ve konsepsiyon hızını arttıracığı gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Ancak bu bilginin her PCOS olgusu için geçerli olmayacağı ve bazal DHEAS ölçümünün gebelik başarısı açısından ne derece prediktif olduğu tartışmaya açıktır.⁽⁴⁾

K Yoshihito ve ark ise PCOS olgularını Human corticotropin –releasing hormone (hCRH) cevabına göre Ovarian tip ACTH-hyperresponsive tip, Hypercortisolism tip olarak gruplara ayırmış ve tedavi modellerini bu gruplara göre önermiştir⁽¹⁰⁾.

Çalışmacılar 1, grup için tedavide CC kullanımını tavsiye ederken; grup 2 ve 3 için ise adrenal supresyonun yalnız GC yada CC ye ek GC kullanımını şeklinde yapılabileceğini ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

2-b Human Menopausal Gonadotropin(HMG +GC (Dex)

Bu konuda yeterli prospective randomized ve kontrollü çalışmanın olmaması nedeni ile yorum yapmak zordur. Bu konudaki gözleme dayalı kontrolsüz çalışmada kombine tedavinin ovülatuar siklüsler açısından faydalı olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁾

2-c GnRH-analog+Gonadotropin+GC(Dex)

Bu konuda da farklı çalışma sonuçlarına rastlanılmaktadır. InVitro Fertilization programlarındaki PCOS olgularında Dex supplementasyonunun faydalı bir yaklaşım olmadığını gösteren yayınlar olduğu gibi PCOS olgularında da: Gün-1 ile Oosit -Toplanımı(OPU)günü arasında kullanılan düşük doz Dex ek-tedavisinin maksimal ovarian yanıt sağladığı da belirten yayınlar vardır⁽¹¹⁾.

Sonuç

Androjen Fazlalığı ile giden Ovulatuvar Disfonksiyonlu Olguların Ovülasyon İndüksiyonunda Glukokortikoid süpresyonu günümüzde kesin sınırları belirlenmiş bir uygulama değildir.

Günümüzdeki genel görüş Yanlış Glukokortikoid tedavinin ovülasyonlu siklüsler açısından fazla ekili olmadığı (Etki<%20), Bu olgularda GC tedavi ye klinik yanıt açısından olgu androjen düzeylerinin de prediktif olmayacağı yönündedir.

Tartışmalı olmasına rağmen bir sınır alınacak ise: DHEAS>2000ng/ml olmalıdır.

Özellikle CC-dirençli PCOS olgularında CC ye ek Dex tedavisinin bazı olgu gurupları için faydalı olacağı ve bu tedaviyi denenmeden Ovülasyon indüksiyonu için diğer rejimlere geçilmemesi önerilmektedir.

Bu konuda net sınırların belirlenmesi için geniş randomize prospektif kontrollü çalışmalara gereksinim vardır⁽⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Carmina E, Rosato F, Janni A. Increase DHEAS levels in PCOS: Evidence for the existence of two subgroup of patients. J Endocrinol Invest 1986;9:5-9
2. Keay SD, Lenton EA, et al. Low-dose dexamethasone augments the ovarian response. Hum.Reprod.2001;16:9:1861-65
3. McKenna TJ, Cunningham S. Adrenal androgen production in PCOS. Eur J Endocrinol 1995;133:383-9

4. AzzizR. Glucocorticoid Supression in the treatment of androgen Excess. (in): Androgen excess Disorders in Women, Azziz R, Nestler JE, DewaillyD(eds), Lippincott-Raven Publishers-NewYork 1997:737-747
5. PCOS. ACOG Practice Bulletin.No:41, Vol 100, No.6, December 2002:1389-1402
6. LJ Rodriguez-Rigau. Infertility and Androgen Excess. (in): Androgen excess Disorders in Women, AzzizR, Nestler JE, Dewailly D (eds), Lippincott-Raven Publishers-NewYork1997:673-679
7. ME Parsanezhad, S Alborzi, S Mötazedian, G Omrani. Use of Dex and CC in the treatment of CC-resistant patients with PCOS and normal DHEAS levels: a prospective, double blind, placebo controlled trial. Fertil Steril. 2002;78;5:1001-1004
8. JD Isaacs, Jr, SR Licoln, BD Cowan. Extended CC and Prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. Fertil Steril. 1997;67:641-3
9. DC Daly, CA Walters, ce Soto-Albors, et. al. A randomized study of Dex in ovulation induction with CC. Fertil Steril 1984;41:844-8 (Level I)
10. K Yoshihito, U Tsuguo, I Masahiko, et. al. Classification of PCOS into three types according to response to human corticotropin-releasing hormone. Fertil Steril. 1999;72:15-20
11. SD Keay, EA Lenton, ID Cooke, et. al. Low-dose Dex augments the ovarian response to exogenous gonadotropins leading to a reduction in cycle cancellation rate in a standart IVF programme Hun Reprod 2001;16(9):1861-5