TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA SUBKLİNİK OTONOMİK GLUKOKORTİKOİD HİPERSEKRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra TUTAL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Rıfat EMRAL

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA SUBKLİNİK OTONOMİK GLUKOKORTİKOİD HİPERSEKRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra TUTAL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Rıfat EMRAL

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Müdürlüğü tarafından 06B3330010 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

Kısım:.....
Dosya No:.....**Sayı:**.....
Konu:.....
.....

Ankara
/ /

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Polikistik Over Sendromunda Subklinik Otonomik Glukokortikoid Hipersekresyonunun Araştırılması" başlıklı, Dr.Esra Tutal'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 05 / 05 / 2009

Prof.Dr.Necati ÖRMECİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Hamdi AKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Rıfat EMRAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Yar

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeci olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, çalışma süresince tezimin her aşamasında kolaylık sağlayan ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Rıfat Emral'a, tezimin oluşum aşamasında ve devamında bana destek veren Doç. Dr. Bülent Berker'e ve Dr. Semavi Kurt'a, istatistiklerimi yapmama yardımcı olan Can Ateş'e, sevgili arkadaşım Dr.Müyesser Saykı Arslan'a ve hayatım boyunca beni hiç yalnız bırakmayan aileme teşekkür ederim.

Dr. Esra TUTAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ..... viii

TABLOLAR DİZİNİ ix

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1. Polikistik Over Sendromu 3

2.1.1. Patogenez 4

2.1.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular 6

2.1.3. Prognoz 7

2.1.4. Tedavi 7

2.2. Polikistik Over Sendromu ve Metabolik Sendrom 8

2.3. İnsülin Direnci ve Adrenal Androjen Artışı.....10

2.4. Polikistik Over Sendromunda Generalize Adrenokortikal Hiperaktvite 10

2.5. Polikistik Over Sendromunda Adrenal Over İlişkisi 11

2.6. Subklinik Otonomik Glukokortikoid Hipersekresyonu 12

2.7. Metabolik Sendrom ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks 13

2.8. Polikistik Over Sendromu ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks ilişkisi 14

3. HASTALAR VE YÖNTEM 15

3.1. Hastalar 15
3.2. Yöntem 16
3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇ 30
ÖZET 31
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) 33
KAYNAKLAR 35

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon (adrenocorticotrophic hormone)
AES	:	Androjen Excess Society
BKİ	:	Beden kitle indeksi
CRH	:	Kortikotropin salıverici hormon (corticotropin releasing hormone)
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:	Dehidroepiandrosteron sülfat
FSH	:	Follikül stimüle edici hormon (follicle stimulating hormone)
GH	:	Büyüme hormonu (growth hormone)
GnRH	:	Gonadotropin salıverici hormon (gonadotropin-releasing hormone)
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein)
HOMA-IR	:	Homeostasis model assesment-insulin resistance
HPA	:	Hipotalamo-pituiter-adrenal
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin like growth factor 1)
IGF BP-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (insulin like growth factor binding protein 1)
LH	:	Luteinleştirici hormon
MS	:	Metabolik sendrom
NCEP ATP III	:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolü Tespiti, Değerlendirme ve Tedavi Raporu Uzman Paneli (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults)
NHANES III	:	National Health and Nutrition Examination Survey III
NIH	:	Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
PKOS	:	Polikistik over sendromu
SHBG	:	Seks hormon bağlayıcı globulin

SOGH	:	Subklinik otonomik glukokortikoid hipersekresyonu
T	:	Total Testosteron
γ3-MSH	:	γ3 melanosit uyarıcı hormon (γ3-melanocyte-stimulating hormone)
17 βHSD	:	17 β hidroksisteroid Dehidrogenaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

2.1. PKOS'ta hipotalamo-pitiuter-ovariyen aks 5

2.2. PKOS patogenezinde insülin direncinin rolü 9

4.1. Hasta ve kontrol grubunun ortanca bazal ACTH değerleri 20

4.2. Hasta ve kontrol grubunun ortalama bazal kortizol değerleri 20

4.3. Hasta ve kontrol grubunun 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası ortanca serum kortizol düzeyleri.....21

4.4. Hasta grubunda HOMA-IR değerlerine göre bazal kortizol değerleri.....22

4.5. Hasta grubunda HOMA-IR değerlerine göre 1mg deksametazon baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyleri 22

4.6. Hasta grubunda bel çevresine göre 1 mg deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri 23

4.7. PKOS tanı kriter sayısı ve total testosteron düzeyleri arasındaki ilişki.....24

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

2.1. PKOS tanı kriterleri 3

4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri 18

4.2. Hasta ve kontrol grubunun bazal ACTH, kortizol, idrar serbest kortizolleri ve 1 mg deksametazon baskılama testi sonuçları.....19

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağdaki kadınları etkileyen en sık endokrinopatilerden biridir. Hiperandrojenizm ve oligo/anovulasyonun en sık nedenidir. PKOS, hafif semptomlardan, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, abdominal obezite gibi metabolik dengesizlikleri ve infertiliteyi kapsayan geniş spektrumda bozukluklara neden olan, endokrinolojik, jinekolojik, dermatolojik ve psikiyatrik açılardan multidisipliner ele alınması gereken bir bozukluktur.

PKOS'un patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salınım sıklığının artması, buna bağlı olarak luteinleştirici hormon (LH) ve follikül stimüle hormon (FSH) salınım sıklığında değişikliklerin meydana geldiği ve bunun sonucu olarak teka hücrelerinde androjen sentezinin arttığı bilinmektedir. PKOS patogenezinde bir diğer önemli nokta insülin direncidir. Hiperinsülinemi overler üzerinde LH ile sinerjik etki yaparak hiperandrojenemiye yol açar. İnsülin direnci ayrıca hastalarda gözlenen tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin sıklığının artması ile de ilişkilidir. PKOS'lu hastalarda insülin direncinin varlığı obeziteden bağımsızdır ancak obezite hiperinsülinemiyi şiddetlendirir. PKOS metabolik sendromun (MS) bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. PKOS'ta MS sıklığı yaklaşık olarak %43-47 civarındadır.

Subklinik otonomik glukokortikoid hipersekresyonu (SOGH), belirgin Cushing fenotipi olmaksızın otonomik bir kortizol fazlalığı ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks fonksiyon bozukluğu ile seyreden bir klinik tablodur. Başlangıçta adrenal insidentalomalarla ilişkili bir durum olarak tanımlanmış olsa da daha sonra kontrolsüz tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezitenin de subklinik kortizol fazlalığı ve HPA aks fonksiyon bozukluğu ile seyredebileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda MS'de de HPA aks aktivitesinin hiperkortizolemi ile sonuçlanacak şekilde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca kortizol düzeylerinin devamlı olarak normalin üzerinde seyretmesi de abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve

hipertansiyonla sonuçlanır. Nedenin saptanıp hiperkortizolemik durumun düzeltilebildiği hastalarda ise bu klinik sonuçların düzeldiği gösterilmiştir. SOGH tanısının konmasında halen tam bir fikir birliği yoktur. Ancak en çok kabul gören tanısal yöntem, deksametazon alımını takiben serum kortizol düzeylerinde yeterli baskılanma olup olmadığının değerlendirildiği deksametazon baskılama testleridir.

PKOS'ta da HPA fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Gerek bazal koşullarda gerekse de adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı, kortikotropin salıverici hormon (CRH) uyarısı sonrası kortizol düzeylerinin bu hastalarda daha yüksek olduğu farklı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Ayrıca PKOS'ta diğer adrenokortikal hormonların sentezinin de adrenokortikal hiperaktiviteyi destekler şekilde, değişik basamaklarda arttığının tespit edildiği çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışma, PKOS'lu hastalarda HPA aks disfonksiyonunun ve SOGH varlığının araştırılması amacı ile planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

PKOS; infertilite, hirsutizm, obezite, insülin direnci ve oligomenore ile karakterize bir klinik tablodur. Kadınlarda anovulasyona bağlı infertilitenin en sık nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, doğurganlık çağındaki kadınların %6-10'unu etkilemektedir[1]. PKOS, bir ovariyen disfonksiyon durumudur. En önemli özelliği hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over morfolojisidir[2]. Diğer klinik bulgular ise menstruel düzensizlik, androjen artışı bulguları ve obezitedir.

Tablo 2.1: PKOS tanı kriterleri

Tanımlama/yıl	Tanısal kriterler	Dışlama kriterleri
NIH / 1990	Her iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Menstruel disfonksiyon	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi
Rotterdam / 2003	En az iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, akne) ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Ovulatuar disfonksiyon 3. Polikistik over morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu
AES / 2006	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli: 1. Oligo-anovulasyon 2. Polikistik over morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi Androjenik /anabolik ilaç kullanımı Ciddi insülin direnci sendromları Tiroid disfonksiyonu

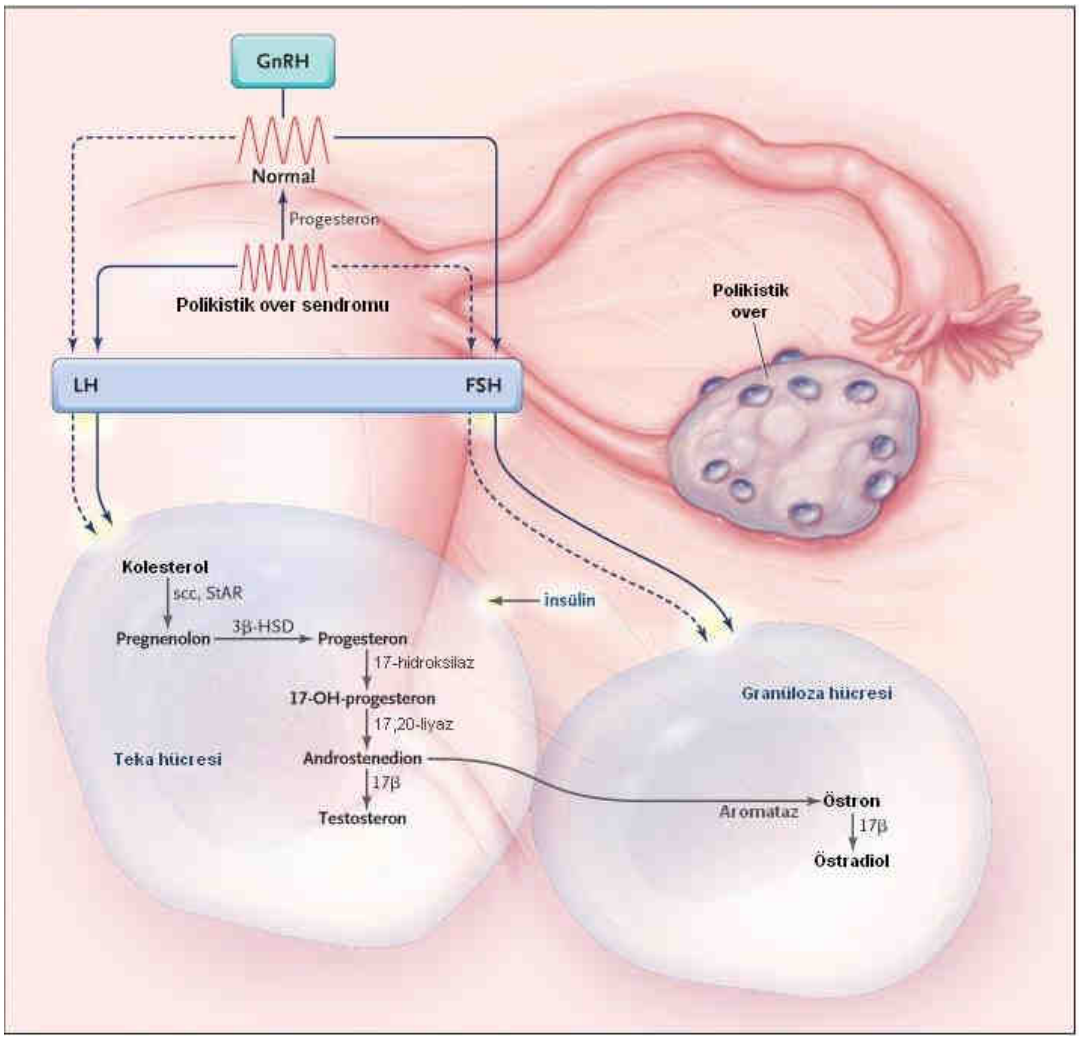
1990 yılında, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)-PKOS Konferansı'nda ovariyen disfonksiyon semptom ve bulgularını kapsayan tanısal kriterler kabul edilmiştir[3]. Fakat günümüzde düzenli siklusları ve hiperandrojenizm ve/veya polikistik overleri olan hastalarda da PKOS olduğu kabul edilmektedir. 2003 yılında Rotterdam PKOS Çalışma Grubu tarafından PKOS tanı kriterleri güncellenmiştir[4]. Son olarak 2006'da 'Androjen Excess Society (AES)' gelecekte yapılacak klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda standardizasyon ve kolaylık sağlaması için tanı kriterlerini belirlemiştir[5]. Tablo 2.1'de PKOS için farklı zamanlarda farklı gruplar tarafından ortaya konulan tanı kriterleri gösterilmiştir.

2.1.1. Patogenez

PKOS'un patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Luteinleştirici hormon (LH) uyarısına yanıt olarak ovariyen teka hücreleri androjen sentezler. Androjen biyosentezi sitokrom p450c17 enzim sistemi (17α hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktiviteleri) ile sağlanır. Sentezlenen androstenediondan, 17β hidroksisteroid dehidrogenaz (17 βHSD) ile testosteron veya aromataz enzimi ile östron oluşur[6]. Yapılan çalışmalarda in vivo ve in vitro polikistik ovariyen teka hücrelerinin normal teka hücrelerine göre androjenik öncüllerden daha fazla testosteron sentezlediği gösterilmiştir[7].

LH teka hücreleri üzerinden androjen sentezinde, FSH da granuloza hücreleri üzerinden aromataz aktivitesini düzenleyerek androjenik öncüllerden östrojen sentezinde rol alır. LH düzeyi, FSH'dan daha fazla olmaya başlayınca overler ağırlıklı olarak androjen sentezler. Teka hücrelerinde androjenik öncüllerin artması, androstenedion üretiminin artmasına neden olur ve bu da ya 17βHSD tarafından testosterona ya da aromataz enzimi aracılığı ile östrona dönüşür. Östron ise granüloza hücrelerinde 17βHSD ile östradiola dönüşür. GnRH salınım sıklığı, FSH ve LH salınım sıklığını belirler. GnRH salınım sıklığının artması durumunda, LH β alt birimi/FSH β alt birimi oranı artarken; azalması durumunda tersi meydana gelir. PKOS'lu kadınlarda LH salınım sıklığının arttığı bilinmektedir[8]. Bu da GnRH salınım sıklığının arttığını düşündürmektedir. GnRH salınımındaki bozukluğun ise

intrensek bir anomali mi yoksa göreceli düşük progesteron düzeyi ile ilişkili bir durum mu olduğu bilinmemektedir



Şekil 2.1 PKOS'ta hipotalamo-pitiuter-ovariyen aks (N Engl J Med 2005;352:1223'ten alınarak modifiye edilmiştir).

İnsülin, PKOS'ta hiperandrojeneminin patogenezinde direk ve indirek rol oynar. LH ile sinerjik olarak teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır. Aynı zamanda hepatik seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini inhibe eder. Sonuç olarak plazmada dolaşan serbest testosteron artar. PKOS'lu hastaların önemli bir kısmında saptanan hiperinsülinemi, total testosteron miktarı normal veya hafif yüksekken serbest testosteronun yüksek olmasını açıklar (şekil 2.1).

PKOS patogenezinde bir diğer bozukluk follikülogenezdeki anormalliklerdir. Polikistik overler sağlıklı overlerden daha fazla sayıda primer, sekonder ve küçük antral folliküllere sahiptir[9]. PKOS'ta follikül sayısındaki bu artışın nedeni bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda PKOS'lularda follikül sayısı ile serum testosteron ve androstenedion düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır[10]. Dihidrotestosteron uygulanan farelerde over hacminin ve follikül sayısının arttığı, polikistik ovariyen morfolojinin meydana geldiği saptanmıştır[11]. Bir başka çalışmada ise non-steroidal antiandrojen flutamid ile tedavi edilen PKOS'lu adolesan kızlarda, over hacminin küçüldüğü anormal follikül profilinin düzeldiği görülmüştür[12]. PKOS'lu anovulatuar kadınlarda antral follikül gelişimi, folikül 10 mm çapa ulaşmadan önce dominant folikül oluşmadan duraklar. Bu duraklama folikül hücrelerinin LH, insülin veya her ikisi ile olan aşırı uyarılmasından kaynaklanmaktadır[13].

PKOS'ta genetik faktörlerin de rolü olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Son zamanlarda PKOS'un, karışık multigenik bir hastalık olduğu kabul edilmektedir[14].

2.1.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

PKOS'un en önemli bulgularından birisi hiperandrojenizmdir. Fakat bu özellik kişinin etnik kökeni, kilosu ve yaşı ile ilişkilidir. Hiperandrojenizm klinik bulgular ve biyokimyasal testlerle değerlendirilir. Klinik olarak hirsutizm, akne ve kadın tipi kellik hiperandrojenemi göstergeleridir. Bunlar arasında en sık saptananı (yaklaşık %60 civarında) hirsutizmdir[15]. Hirsutizmin derecesi etnik kökenle yakından ilişkilidir. Örneğin Asyalı kadınlarda daha seyrek rastlanan bir bulgudur[16]. Biyokimyasal olarak hiperandrojenemi en sık olarak serum total testosteron (T), SHBG, serbest androjen indeksi (T/SHBGx100), serbest testosteron, androstenedion ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ile değerlendirilir.

Kronik anovulasyon bir diğer klinik özelliktir. Oligomenore veya amenore en önemli bulgusudur. Oligomenore, menstruel siklusların 35 günden daha uzun

aralıklarla olması; amenore ise gebelik olmaksızın 3 aydan daha uzun süre menstruasyonun olmaması şeklinde tanımlanır. Luteal faz progesteron düzeyi ovulasyonla uyumlu değilse siklusların düzenli olması anovulasyonu ekarte ettirmez. PKOS'lu hastaların yaklaşık %16'sında sikluslar düzenlidir[17].

Ultrasonografide overlerin polikistik görünümde saptanması PKOS'un tanısal özelliklerinden biridir. Foliküler fazda, 10 mm'den büyük çaplı folikülün olmayışına ek olarak, her iki overde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla sayıda folikülün varlığı veya toplam over hacminin 10 ml'nin üzerinde olması polikistik over morfolojisi olarak değerlendirilir[17].

2.1.3. Prognoz

PKOS'a bağlı potansiyel sağlık sorunları hayat boyu devam eder. PKOS'lu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus görülme sıklığı artmıştır[18,19]. Hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperandrojenemi, inflamasyon göstergeleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri bu hastalarda artmış olarak saptanmasına rağmen kardiyovasküler hastalık riskinin arttığına dair kanıt yoktur[20]. Bunların dışında endometriyum kanseri, meme kanseri, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, depresyon gelişme riski de bu hastalarda artmıştır.

2.1.4. Tedavi

Günümüzde PKOS'ta değişik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedavi hastanın semptom ve bulguları ile tercihi göz önüne alınarak düzenlenmektedir. Menstruel düzensizlik ve cilt semptomları varlığında kombine oral kontraseptifler; kombine oral kontraseptif kullanamayanlarda ise tek başına progestinler veya GnRH agonistleri tercih edilebilir.

Hirsutizmin öncelikle kozmetik ve fiziksel yöntemlerle tedavi edilmesi önerilir. Gerekirse tedaviye antiandrojenler, 5α reduktaz ve ornitin dekarboksilaz inhibitörleri eklenir.

Obez hastalarda kilo verilmesinin sağlanması ovulasyon, akantozis nigrikans ve hiperandrojenemide düzelme sağlar. İnsülin duyarlılaştırıcı ajanlar (metformin, glitazonlar) da ovulasyonda düzelme, androjen düzeylerinde düşme sağlar. Ovulasyon indüksiyonunda ise antiandrojenler (klomifen sitrat) tek başına veya insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla birlikte kullanılabilir.

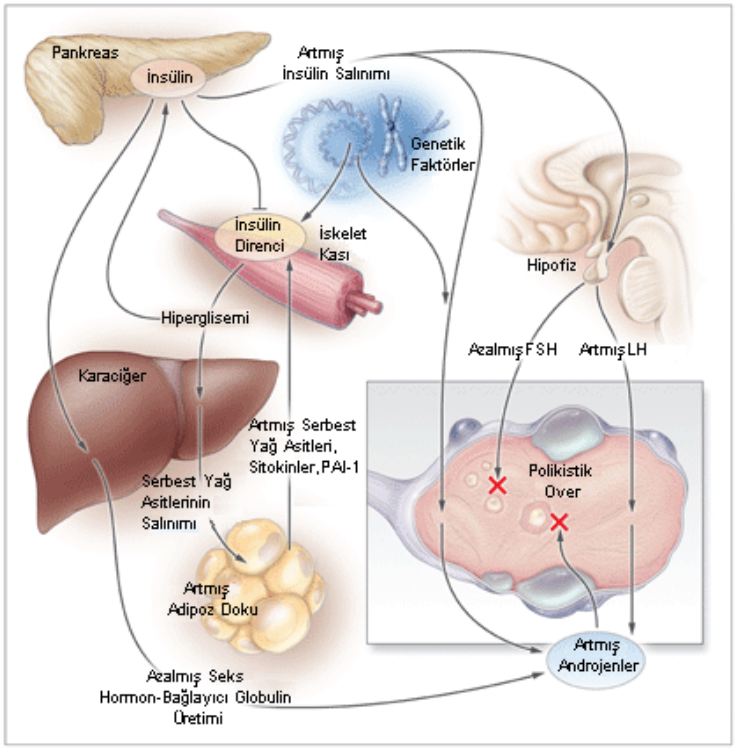
2.2. Polikistik Over Sendromu ve Metabolik Sendrom

Bozulmuş glukoz metabolizması, obezite, abdominal tip yağlanma, dislipidemi, hipertansiyon, hiperürisemi, protrombotik ve prokoagulan ortam ve mikroalbuminüri gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunması MS olarak adlandırılmaktadır[21]. PKOS dislipidemi, obezite, glukoz intoleransı gibi MS bileşenleri ile yakından ilişkilidir. 'National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)' e göre 20-29 yaş ve 30-39 yaş arası kadınlarda MS prevalansı sırasıyla %6 ve %15 olarak bulunmuştur[22]. PKOS'ta MS prevalansı ise %43-47 civarındadır [23-25].

2005 yılında güncellenen 2001 Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Pogramı (NCEP) tarafından hazırlanan Erişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolü Tespiti, Değerlendirme ve Tedavi Raporu'nda (ATP III) MS'nin tanısı için beş kriter belirlenmiştir. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır[26]. Bu kriterler şunlardır;

1. Abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm),
2. Hipertrigliseridemi (trigliserid ≥150 mg/dl) veya hipertrigliseridemi nedeniyle fibrat tedavisi alıyor olmak),
3. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinin erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl olması
4. Kan basıncının ≥130/85 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı
5. Açlık kan şekerinin ≥100 mg/dl olması veya antidiyabetik ilaç kullanımı.

İnsülin direnci, MS patogenezinde anahtar rol oynamaktadır (Şekil 2.2). İnsülin direnci, dolaşımda normal düzeyde insülin bulunmasına rağmen insülinin glukoz transportu üzerindeki etkisi ve antilipolitik etkisinin bozulduğu durumdur. PKOS'ta insülin direnci kompansatuar hiperinsülinemiye yol açar ve bu durum insüline daha az duyarlı olan dokularda abartılı etkilerin oluşmasına neden olur. Bunlar, ovariyen teka hücrelerinden androjen sekresyonunun artması, ciltte bazal hücre büyümesinde artış (akantozis nigrikans), artmış endotelyal ve vasküler reaktivite, anormal periferal ve hepatik lipid metabolizması, hepatik SHBG ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (IGF BP-1) sentezinin azalması ve bunun sonucu olarak dolaşan seks hormonlarının ve IGF-1'in düzeylerinde artış şeklinde sıralanabilir[27-29]. İnsülin ovariyen androjen sentezini, kendi homolog reseptörü aracılığı ile uyarır. PKOS'lu kadınlarda overler, insülin etkisine aşırı duyarlı iken[30] kas, yağ dokusu gibi klasik hedef dokular insüline dirençlidir. Ayrıca insülin, direkt olarak folliküler gelişimi etkileyerek veya indirekt olarak intraovariyen androjen düzeylerini veya gonadotropin sekresyonunu etkileyerek ovulasyonu engeller[31]. Sonuç olarak hiperinsülinemi PKOS patogenezinde önemli rol oynamaktadır.



Şekil 2.2. PKOS patogenezinde insülin direncinin rolü (N Engl J Med 2008;358:47'den alınarak modifiye edilmiştir)

NHANES III verileri ile karşılaştırıldığında PKOS'da MS sıklığı aynı yaş grubundaki PKOS olmayan kadınlardan yaklaşık 2 kat fazladır[22,24]. PKOS'da gözlenen MS sıklığındaki artış beden kitle indeksi ile orantılı değildir. Tüm beden kitle indeksi aralıklarında, MS sıklığı genel populasyondan daha yüksektir. MS kriterlerine sahip olan PKOS'lu hastalarda MS olmayan PKOS'lu hastalara göre hiperandrojenemi daha ciddidir, serum testosteron düzeyleri daha yüksek ve SHBG düzeyleri ise daha düşüktür[19].

2.3. İnsülin Direnci ve Adrenal Androjen Artışı

İnsülin direnci, PKOS'ta sık görülen bir bulgudur**.** Altta yatan moleküler mekanizma tam olarak bilinmemektedir. PKOS'ta insülin direnci, hiperandrojenizmi indirekt olarak uyarır. Çünkü insülin in vitro teka hücreleri üzerinde LH ile sinerjistik etki yaparak androjen üretimini uyarır[27].

Bazı çalışmalarda insülinin serum DHEAS düzeylerini azalttığı gösterilmiştir ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur[32,33]. On üç PKOS'lu hastaya adrenal ve ovariyen ven kateterizasyonunun yapıldığı bir çalışmada insülin düzeyleri ile androstenedion, testosteron ve kortizol düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır[34]. Bir başka çalışmada ise insülin infüzyonu ile ACTH uyarımı sonrası 17-hidroksi pregnenalon, 17-hidroksi progesteron (17-OH P) ve DHEAS düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir[35]. İnsülin direnci ve kronik hiperinsülinemisi olan 7 hiperandrojenemik hasta ile insülin düzeyleri normal olan 8 hiperandrojenemik hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEAS ve ACTH uyarımı sonrası DHEA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır[36]. Sonuç olarak insülin direnci ve adrenal androjen artışı arasındaki ilişki halen net olarak anlaşılabilmiş değildir.

2.4. Polikistik Over Sendromunda Generalize Adrenokortikal Hiperaktivite

PKOS'ta adrenokortikal hormon sentezi, bazal ve ACTH uyarımı sonrası, steroid sentezinin değişik basamaklarında artmış olarak tespit edilmiştir[37]. Özellikle bazal

adrenal androjen düzeyinin fazla oluşu, generalize adrenal hiperaktivitenin varlığını desteklemektedir.

Bir çalışmada hiperandrojenemik kadınların %53'ünde ACTH uyarısı sonrası DHEA düzeyleri aşırı yüksek saptanmıştır[38]. Başka bir çalışmada da DHEAS düzeyleri ile ACTH'ya kortizol ve deoksikortizol yanıtının doğru orantılı olduğu gösterilmiştir[39].

DHEAS düzeyi yüksek olan PKOS'lu kadınlarda bazal DHEAS, androstenedion ve kortizol düzeyleri ile ACTH uyarısı sonrası androstenedion ve kortizol düzeyleri, DHEAS düzeyi normal olan PKOS'lulardan daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında adrenal androjen artışı olan PKOS'lularda bazal total testosteron, serbest testosteron, androstenedion ve ACTH uyarısı sonrası androstenedion düzeyleri daha yüksek saptanmıştır[40]. Tüm bu bulgular ışığında adrenal androjen artışı olan PKOS'lu hastaların ACTH'ya adrenal korteks yanıtında genel bir artış olduğu düşünülebilir.

2.5. Polikistik Over Sendromunda Adrenal-Over İlişkisi

Adrenal androjenler ovariyen steroidogenezde öncüldür. Tersine adrenal androjen artışı anormal ovariyen sekresyona ikincil gelişmiş olabilir. Ooferoktemize kadınlara yüksek doz ekzojen testosteronun verildiği bir çalışmada, DHEA'nın DHEAS'a dönüşümünde hafif düzeyde bir artışın gözlenmiş olması, DHEA sülfasyonunun arttığını, DHEA üretiminin ise artmadığını düşündürmektedir[41].

Uzun etkili GnRH analogları ile tedavi edilen PKOS'lularda DHEAS düzeylerinde anlamlı bir düşüş olması, ovariyen steroidlerin adrenal androjen sentezini uyardığını destekler mahiyettedir. Ovariyen steroidlerin baskılanması ile DHEAS düzeylerinde kısmi bir düşüş sağlanması ovariyen olmayan, insülin gibi primer veya sekonder faktörlerin varlığını da akla getirmektedir.

2.6. Subklinik Otonomik Glukokortikoid Hipersekresyonu

SOGH, Cushing sendromunun klinik bulgularının ortaya çıkmadığı, ılımlı bir otonomik kortizol fazla üretimi ve HPA aks fonksiyonlarında düzenin bozulduğunu gösteren biyokimyasal testlerin pozitif olması şeklinde tanımlanabilir.

Subklinik hiperkortizolizm veya subklinik Cushing sendromu ilk kez 1973 yılında tanımlanmıştır[42]. SGOH, adrenal insidentaloma ile ilişkili bir terim olarak kullanılmaktadır ancak adrenokortikal karsinomlu, miyelolipomalı hastalardan da glukokortikoid fazla salınımı gösteren vakalar bildirilmiştir[43,44]. Fakültemizde Emral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 70 adrenal insidentalomalı hastada sıklığı %5.71 olarak bildirilmiştir[45]. Tütüncü'nün yaptığı çalşmada ise sıklık %6,06 olarak saptanmıştır[46]. Ayrıca kontrolsüz tip 2 diabetes mellitus hipertansiyon, osteoporoz ve obezite gibi klinik durumlarda da subklinik hiperkortizolemi varlığı gösterilmiştir[47-49]. Kontrolsüz tip 2 diabetes mellitus olgularında HPA aksın incelendiği değişik çalışmalarda otonomik glukokortikoid hipersekresyon sıklığı %3.3-5.5 olarak saptanmıştır[50-52]. Subklinik otonomik glukokortikoid hipersekresyonu tanısı için şu iki kriterin sağlanıyor olması gerekmektedir:

1. Hastalarda belirgin Cushing fenotipinin olmaması
2. HPA aks fonksiyonlarında hiperkortizolemiyi gösterir şekilde bozukluk olduğunun tespit edilmesi.

SOGH, ileri radyolojik tekniklerin rutin kullanıma girmesi sonrası daha sık saptanmaya başlanan adrenal kitleler nedeni ile son zamanlarda sıkça sözü edilen ve tartışılan bir durum olarak gündemdedir. SOGH tanısında HPA aks fonksiyonlarını incelemek için çeşitli endokrin testler kullanılmasına rağmen tanıda halen güçlükler mevcuttur. Tanıda en yaygın kullanılan testler deksametazon baskılama testleridir. Buna karşın, kullanılan deksametazon dozu ve kabul edilen yeterli kortizol eşik değeri açısından farklı görüşler mevcuttur[53]. Çoğu araştırmacı, kolay uygulanabilmesi ve hastaneye yatış gerektirmemesi gibi üstünlüklerinden dolayı gecelik 1 mg baskılama testini tercih etmektedir. Kortizol baskılanmasında, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nce belirlenen eşik değer 5 µg/dl'dir [54]. Fakat subklinik düzeylerdeki hiperkortizolemiyi saptamak için daha düşük değerlerin (1.8

µg/dl) kullanılmasını öneren yazarlar da mevcuttur[53]. Bu eşik değerde testin duyarlılığı artarken özgünlüğü azalmaktadır. Bunların dışında 2.5 µg/dl, 3 µg/dl eşik değerini öneren yazarlar da mevcuttur[55,56]. Tsagarakis'e göre deksametazon baskılama testi sonrası kortizol düzeyi, adrenal adenomlu hastalarda rezidüel otonomik glukokortikoid sekresyonunun derecesi hakkında fikir verebilir[53].

Tanıda kullanılabilecek bir diğer yöntem idrar serbest kortizol itrahının tayinidir. Fakat Cushing sendromlu hastalarda bile yüksek oranda yanlış negatif sonuçlar alınabilmesi ve hafif düzeylerdeki glukokortikoid artışlarında duyarlı bir gösterge olmaması nedeni ile pek kullanışlı bir yöntem değildir[57,58]. Bunun dışında kortizol salınımının sirkadiyen ritmini değerlendirmek için gece yarısı kortizol düzeylerine bakılması ve DHEAS düzeyinin tayini de tanıda kullanılan diğer yöntemlerdir.

2.7. Metabolik Sendrom ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks

MS'de HPA aks aktivitesi artmıştır. Farklı vaka serilerinde glukoz intoleransı, hipertansiyonu, insülin direnci ve hipertrigliseridemisi olan hastalarda sabah 09:00'da bakılan plazma kortizol düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur[59]. MS'li hastalarda sabah kortizolünde saptanan bu artışın yanı sıra düşük doz (1 µg) ACTH uyarısı sonrası kortizol yanıtı ve total idrar kortizol metabolit ekskresyonu artmıştır[60]. Bu hastalarda çok düşük doz deksametazon (0.25 mg) baskılamasına yanıtın normal olması HPA aksında negatif feedback mekanizmadan ziyade, merkezi kontrolünde bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir[59]. Benzer şekilde tip 2 diyabetli hastalarda da plazma kortizol düzeyleri ile oral glukoz tolerans testi sonrası plazma kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır[61]. MS'de HPA aksındaki bu artmış aktivasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Gerek hayvan modellerinde gerekse insanlarda, MS'nin ve plazma kortizolündeki artışın düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olarak saptanması HPA aks fonksiyonlarının hayatın erken dönemlerinde programlanmış olabileceğini düşündürmektedir[62].

2.8. Polikistik Over Sendromu ve Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks İlişkisi

PKOS'ta artmış adrenal andojen düzeylerinin bir nedeninin de HPA aks disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Lanzone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlarda bazal ACTH, kortizol düzeyleri ile CRH uyarısı sonrası ACTH ve kortizol düzeyleri yaş ve beden kitle indeksi olarak eşleştirilmiş kontrollerden 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur[63]. Yüksek β-endorfin, γ-3 melanosit uyarıcı hormon (γ3-MSH) ve kortikotropin düzeyleri ile gecelik metirapon sonrası β-endorfin, γ3-MSH düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması PKOS'lu hastalarda hipotalamo-pitüiter disfonksiyonu göstermektedir[64]. Altmış PKOS'lu hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada, hastaların %16'sında bazal kortizol düzeyleri yüksek, %21'inde ise bazal kortizol düzeyleri normalken CRH uyarısı sonrası ACTH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır[65]. Bu durum CRH'ya pituiter düzeyde aşırı duyarlılığa bağlanmıştır. İnvitti ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda sabah 08:00-12:00 ve gece 23:00-03:00 saatleri arasında ACTH, kortizol düzeylerine bakmışlar ve ortalama ACTH, kortizol düzeyleri ile bunların eğri altında kalan değerlerini PKOS'lu hastalarda hem gündüz hem de gece ölçümlerinde, anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Ayrıca normalde beklenen fizyolojik nokturnal azalmanın PKOS'lularda olmadığını tesbit etmişlerdir[66].

PKOS'ta HPA aks disfonksiyonu olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Ancak PKOS'ta SGOH olup olmadığı bilinmemektedir. Bu tez çalışması PKOS'lu olgularda SGOH'un varlığının araştırılması amacıyla yapılmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Aralık 2007-Şubat 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları polikliniklerine ardı sıra başvuran, PKOS tanısı almış 43 hasta ve 27 sağlıklı gönüllü dahil edildi. PKOS tanısı, 2003 Rotterdam kriterlerine göre klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi, oligo/amenore, ultrasonda polikistik over morfolojisi varlığına bakılarak kondu. Tiroid disfonksiyonu serum tiroid stimüle edici hormon, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi bazal 17-OH P, hiperprolaktinemi serum prolaktin düzeylerine bakılarak dışlandı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 26/12/2007 tarih ve 27205 karar no'lu izin alınmış ve çalışma Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya PKOS tanısı alan 43 hasta ile yaş ve beden kitle indeksi eşleştirilmiş 27 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Reproduktif çağdaki kadın hastalar
2. Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş ve hiperandrojenemi ve/veya menstruel disfonksiyonun diğer nedenleri dışlanmış olan hastalar
3. Onam formunu kabul eden ve imzalayan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Son üç ay içinde PKOS tedavisine yönelik ilaç kullanan hastalar
2. Hiperkortizolemiye neden olabilecek ek hastalıkları olanlar (depresyon, anksiyete, alkolizm)
3. Gebelik
4. Son üç ay içinde glukokortikoid tedavi almış olmak

3.2. Yöntem

Antropometrik Ölçümler

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı giysilerle aç olarak ölçüldü. Boy ölçümleri çıplak ayakla, ayakta dik dururken ve derin inspirasyon sırasında yapıldı. Beden kitle indeksi, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması formülünden elde edildi (ağırlık/boy^2= kg/m^2). Bel çevresi, en alt kosta ile prossesus spina iliaka anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel mezura ile ölçülerek kaydedildi[67]. Kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus kasının, önde ise simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Olguların hirsutizm skoru modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasına göre yapıldı[68].

Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastaların açlık serum glukoz düzeyi hekzokinaz yöntemi ile Roche Modular cihazında, FSH, LH, total testosteron, DHEAS, Prolaktin, ACTH, kortizol düzeyleri luminescence immunoassay yöntemi kullanılarak (Roche E170), açlık insülin, serbest testosteron, 17 hidroksi progesteron, idrar serbest kortizol düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Merkez Laboratuvarlarında ölçüldü. Hastalardan kan örnekleri sabah aç olarak 08:00 ile 09:00 saatleri arasında alındı. ‘Homeostasis Model

Assesment-Insulin Resistance' (HOMA-IR) skoru, açlık insülini (μU/ml) x açlık serum glukozu (mg/dl) /405 kriterine göre hesaplandı[69]. Gecelik 1 mg deksametazon baskılama testi, hasta gece saat 23:00'te 2 adet 0,5 mg dekort tableti ağız yoluyla aldıktan sonra ertesi sabah saat 08:00-09:00 arasında serum kortizol düzeyinin tayini ile yapıldı. Kortizol düzeyleri 1.8 μg/dl'nin altına baskılanmayan hastalara 2 gün süreyle 6 saat aralarla 0.5 mg dekort tablet ağız yoluyla verildi. Testin 2. günü serbest kortizol için idrar toplandı ve son dozdan 6 saat sonra serum kortizol düzeyinin tayini için kan örneği alındı. Tetkikler adet gören hastalarda menstruasyonun 3 ile 6. günleri arasında, amenoresi olan hastalarda ise herhangi bir zamanda yapıldı.

Ultrasonografi

Tüm hastaların pelvik ultrasongrafisi suprapubik yolla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ında tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. İki-dokuz mm çaplı, 12 veya daha fazla kistin varlığı veya over hacminin 10 ml'nin üzerinde olması durumunda polikistik over tanısı konuldu[70].

3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler

Verilerin analizi için SPSS 15 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup sayısı iki olan verilerde dağılım normal ise t testi, normal değilse 'Mann Whitney-U' testi kullanıldı. Kategorik verilerin, grup bazında (hasta-kontrol) karşılaştırılmasında ki kare testi ve 'Fisher Exact test' kullanıldı. Sonuçların yorumlanmasında elde edilen p değerlerinden yararlanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri

	Hasta (n=43)	**Kontrol (n=27)**	**P**
Yaş (yıl)	22.7 ±4.8	24.04 ±3.65	AD
Boy (m)	1.64±0.06	1.65±0.06	AD
Kilo (kg)	66.4±15.1	59.8±7.7	AD
BKİ (kg/m^2)	24.64±5,01	21.97±2.93	AD
Bel çevresi (cm)	82.03±11.99	73.04±5.68	0.000
Kalça çevresi (cm)	102.45±11,12	100.26±7.13	AD
Bel / kalça oranı	0.79 ±0.06	0.73±0.08	0.001
Hirsutizm skoru	8.5±2.7	1.3±2.1	0.000
Açlık kan şekeri (mg/dl)	82 (68-99)	77 (67-91)	0.001
Açlık insülin düzeyi (µIU/ml)	9.65 (3.2-29.5)	6.6 (2.3-17.3)	0.001
HOMA-IR	2.03 (0.7-6.6)	1.20 (0.46-3.53)	0.000
LH (mIU/ml)	9.7 (1.37-70.8)	5.9 (2.37-18.21)	0.011
FSH (mIU/ml)	5.41 ±1.74	5.83±1.14	AD
LH/FSH oranı	1.80 (0.50-26.5)	1.05 (0.42-2.58)	0.004
Total testosteron (ng/dl)	72.86 ±33.48	45.21±17.10	0.000
Serbest testosteron (pg/ml)	2.4 (1.2-6.8)	1.9 (1-4.2)	AD
DHEAS (µg/dl)	335.36±137.96	227.93±90.50	0.000

AD: Anlamlı değil

Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, boy, kilo, BKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalça çevresi açısından gruplar arasında anlamlı fark

saptanmazken, bel çevresi (82.3±11.99 cm ile 73.04±5.68 cm) ve bel/kalça oranı (0.79±0.06 ile 0.73±0.08) hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla; p<0.001 ve p=0.001). Serum FSH, serbest testosteron ve prolaktin düzeyleri iki grupta benzer olarak bulundu. Açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR skoru hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla; p=0.001, p=0.001 ve p<0.001). LH, total testosteron ve DHEAS düzeyleri de hasta grubunda daha yüksekti (sırasıyla; p<0.005, p<0.001 ve p<0.001). Hasta grubunun %74.4'ünde oligomenore, %25.6'sında ise amenore mevcuttu. Hirsutizm skoru hasta grubunda ortalama 8.5±2.7 olarak hesaplandı. Tablo 4.2'de hasta ve kontrol gruplarının bazal ACTH, kortizol, idrar serbest kortizolleri ve 1 mg deksametazon baskılama test sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun bazal ACTH, kortizol, idrar serbest kortizolleri ve 1 mg deksametazon baskılama testi sonuçları.

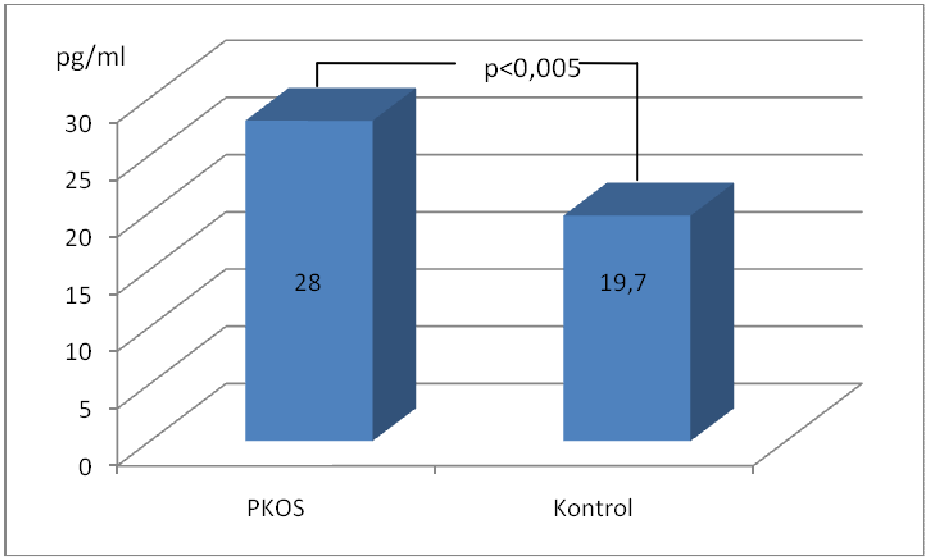
	Hasta (n=43)	**Kontrol (n=27)**	**p**
ACTH (sabah) (pg/ml)	28 (9.2-103)	19.73 (4.6-65)	0.004
Kortizol (sabah) (µg/dl)	16.7±7.8	14.6±5.4	AD
İdrar serbest kortizolünün yüksek bulunanların oranı (%)	8.8 (n=3)	3.8 (n=1)	AD
Deksametazon sonrası baskılanmayanların oranı (%)	19.5 (n=8)	0	0.013
Deksametazon sonrası kortizol (µg/dl)	0.97 (0.11-4.3)	0.45 (0.26-1.7)	0.002

AD: Anlamlı değil

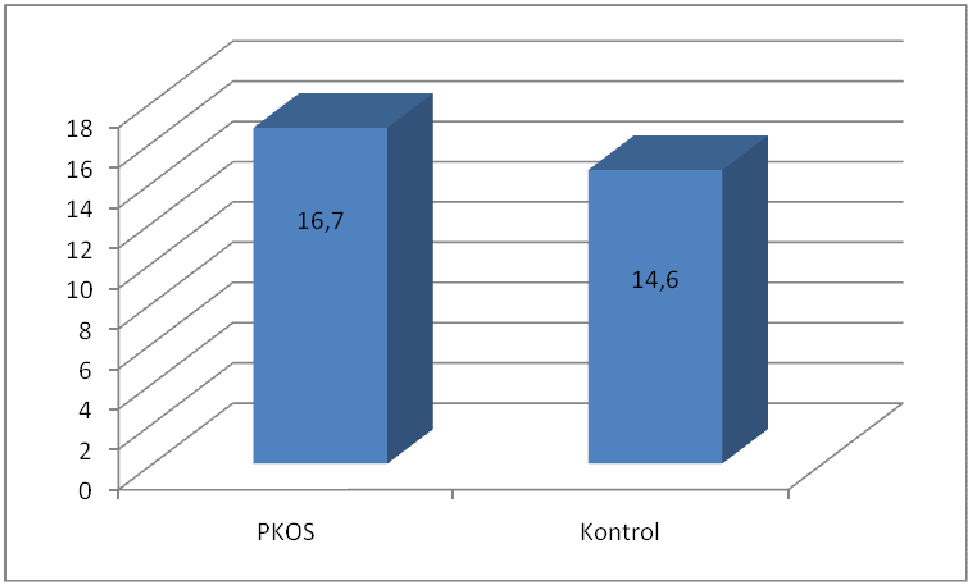
Hasta grubunda bazal ACTH düzeyi kontrollerden daha yüksek olarak saptandı (28 pg/ml ile 19.73 pg/ml, p=0,004). Bazal kortizol değerleri açısından ise hasta ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı (16.7±7.8µg/dl ile 14.6±5.4µg/dl). İdrar serbest kortizol düzeyleri de iki grupta benzerdi (şekil 4.1 ve şekil 4.2).

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrollerin deksametazon baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyleri 5 µg/dl'nin altına baskılandı. Eşik değer 1.8 µg/dl olarak alındığında ise hasta grubunda 8 hastada baskılanma olmazken kontrol grubunun tamamı baskılandı. 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası ortanca

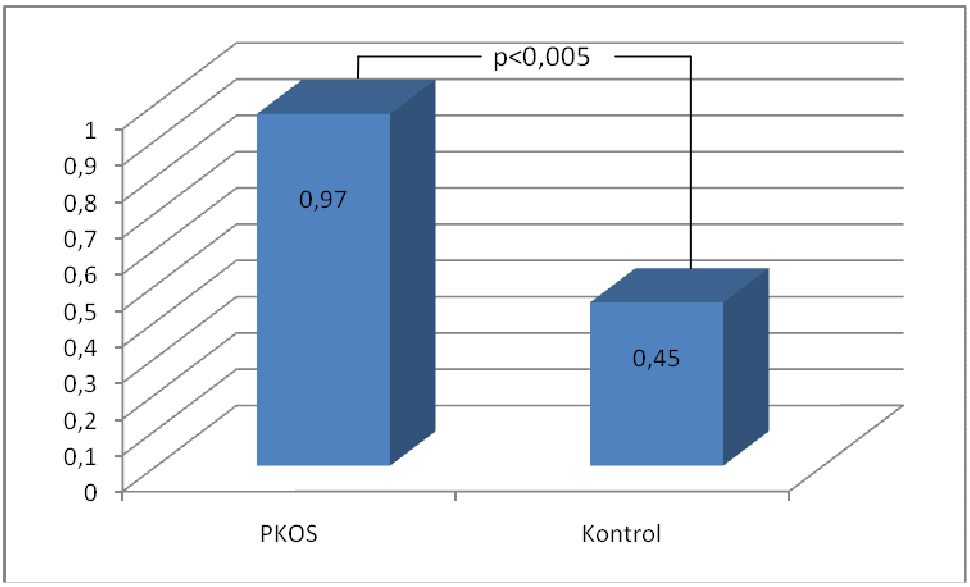
serum kortizol düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu (0.97 µg/dl'ye karşı 0.45 µg/dl, p=0.002) (şekil 4.3). Baskılanma olmayan hastalara 2 mg klasik deksametazon baskılama testi uygulandı ve tamamında baskılanma saptandı; yani test sonrası serum kortizol değerleri <1.8 µg/dl olmuştur.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun ortanca bazal ACTH düzeyleri

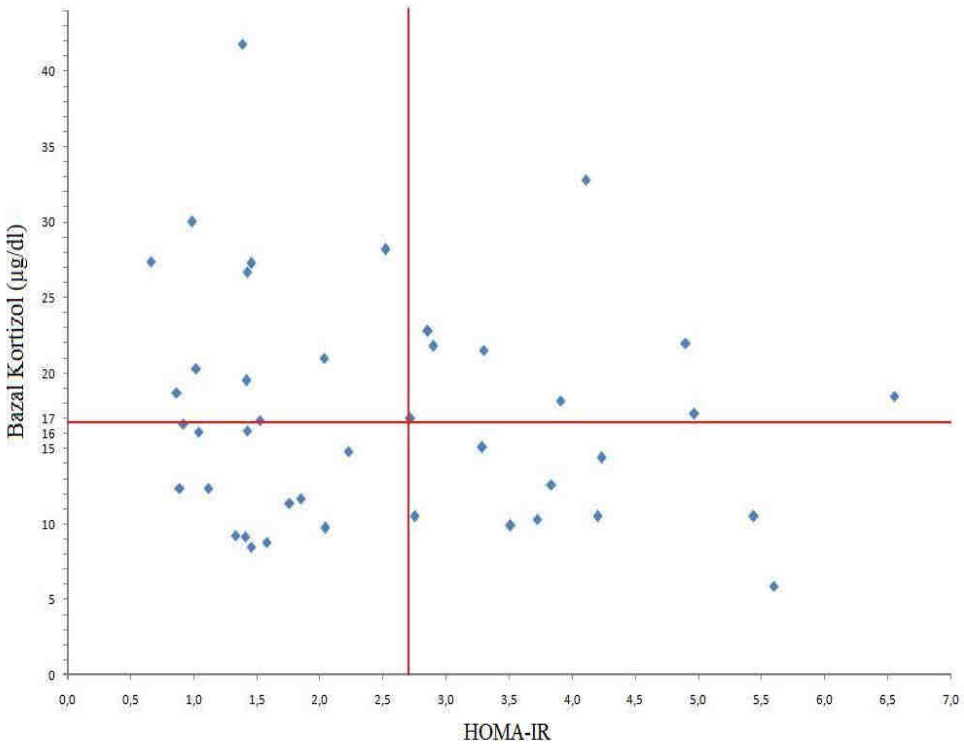


Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunun ortalama bazal kortizol düzeyleri

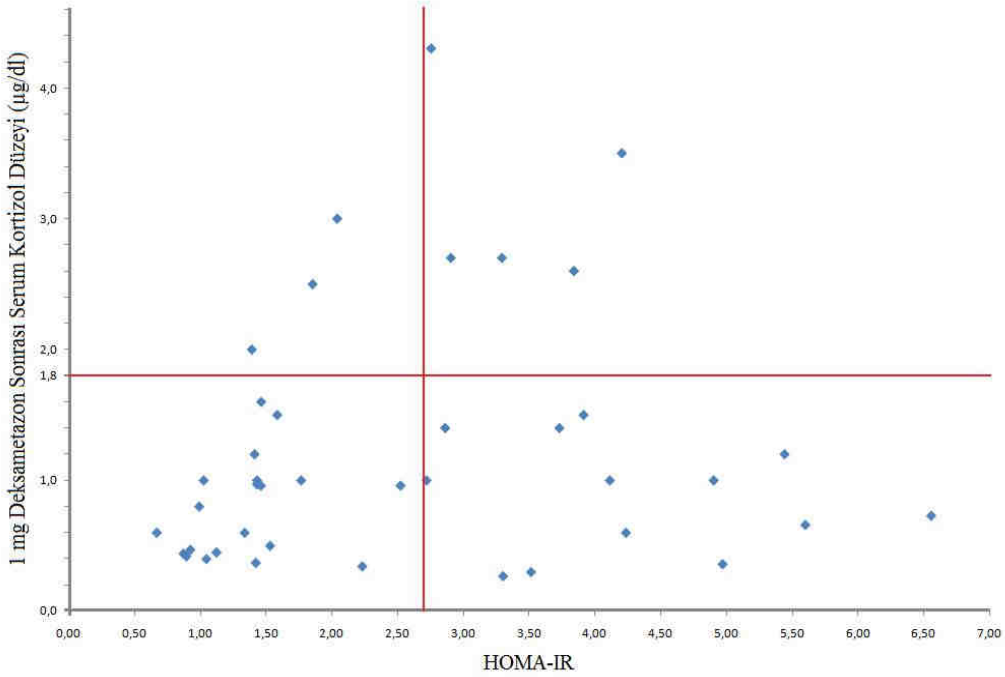


Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası ortanca serum kortizol düzeyleri.

HOMA-IR ≥2.7 değerine ulaşanlarda insülin direncinin var olduğu düşünülerek vakalar gruplandırılmıştır. Hasta grubunda HOMA-IR ile bazal kortizol düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında, HOMA-IR ≥2.7 olanlar ile <2.7 olanlarda bazal kortizol düzeyi benzerdi (sırasıyla; ortanca**:** 16.05 µg/dl ile 16.7 µg/dl) (şekil 4.4). HOMA-IR ≥2.7 olan hastalarda bazal ACTH düzeyi, <2.7 olanlardan daha yüksekti ancak aradaki fark anlamlı değildi (sırasıyla; ortalama 38.6±20.3 ile 34.8±27). HOMA-IR ≥2.7 olan hastaların 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyi <2.7 olanlardan daha yüksek saptandı ancak aradaki fark anlamlı değildi (sırasıyla; ortalama: 1.5±1.2 µg/dl ile 0.99±0.7 µg/dl) (şekil 4.5)). Deksametazon baskılama testi sonrası 1.8 µg/dl eşik değerine göre baskılanma olmayan 8 hastanın 5'inde HOMA-IR ≥2.7 idi.

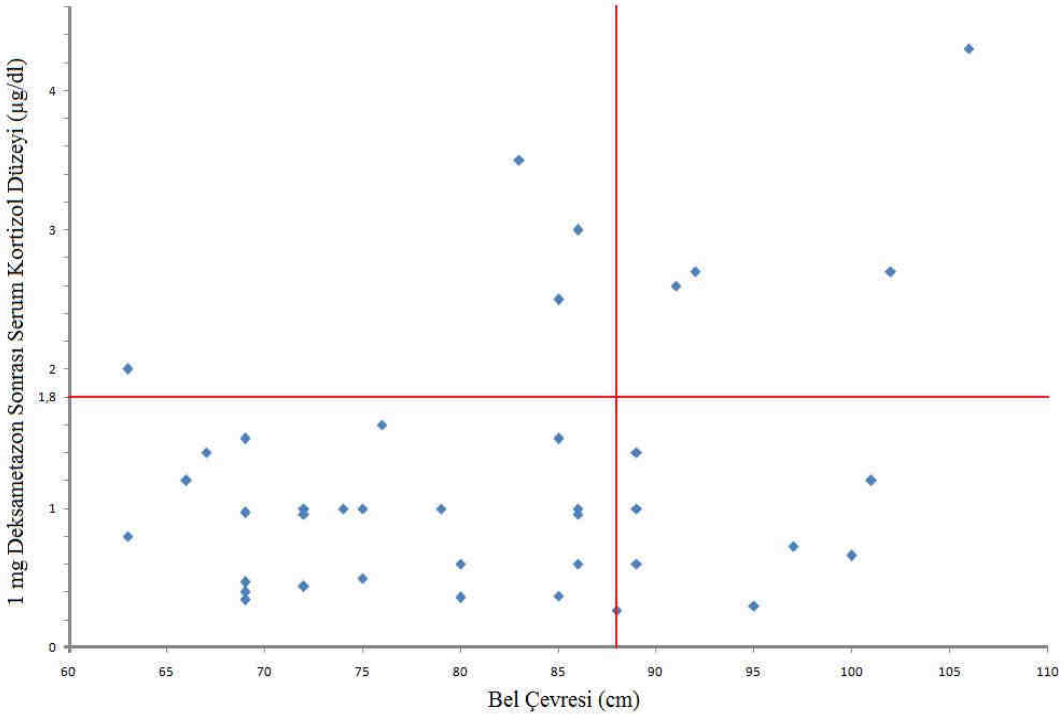


Şekil 4.4. Hasta grubunda HOMA-IR değerlerine göre bazal kortizol değerleri



Şekil 4.5. Hasta grubunda HOMA-IR değerine göre 1mg deksametazon baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyleri

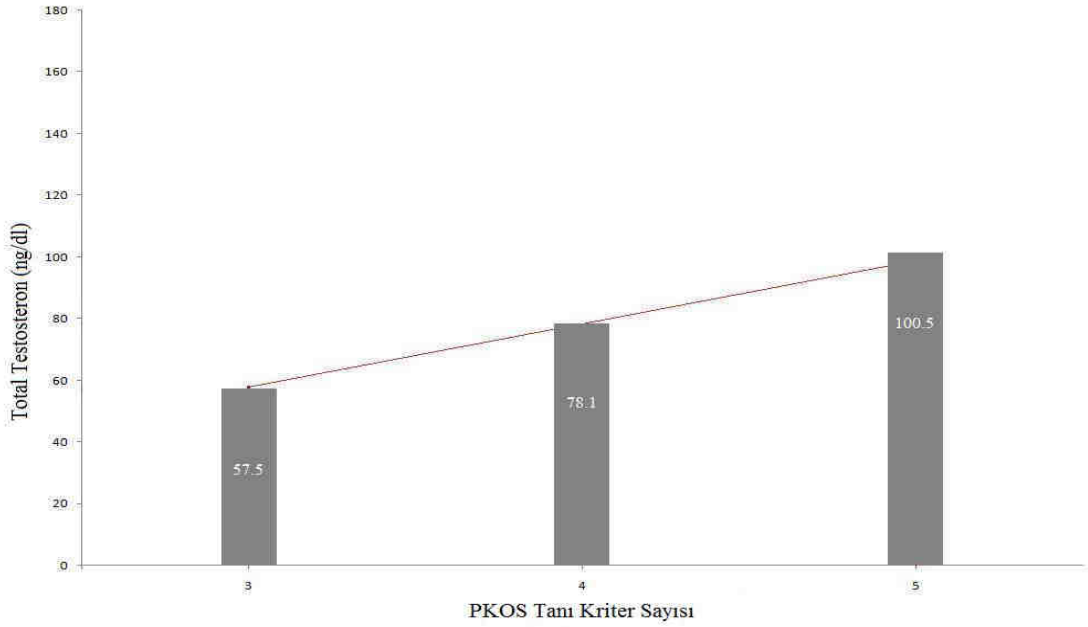
Hasta grubu bel çevresi 88 cm ve üzerinde olanlar ve 88 cm'nin altında olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, bazal ACTH değerleri ile 1mg deksametazon sonrası kortizol değerleri bel çevresi 88 cm'nin üzerinde olanlarda daha yüksekti. Yine bel çevresi 88 cm'nin üzerinde olan hastaların %33.3'ünde 1 mg deksametazon sonrası kortizol düzeyinde baskılanma olmazken (eşik değer 1.8 µg/dl olarak alındığında), 88 cm'nin altında olan hastaların %15.4'ünde baskılanma olmadı; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hasta grubunda bel çevresine göre 1 mg deksametazon sonrası serum kortizol düzeyleri

PKOS'lu hastalar hiperandrojenemi, polikistik over görünümü, klinik androjen fazlalığı, oligo/amenore ve LH/FSH >2 olması kriterlerinin her birine 1 puan verilerek 3 (+), 4 (+) ve 5 (+) şeklinde gruplara ayrıldı. Bu kriterlerin sayısının artmasının bazal kortizol, ACTH, deksametazon sonrası kortizol, bel çevresi, HOMA-IR ve total testosteron üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildi. Gruplar arasında bazal kortizol, ACTH, deksametazon sonrası kortizol düzeyleri, HOMA-IR ile bel çevresi açısından anlamlı fark yoktu. Ancak total testosteron düzeyi 5 kriteri de pozitif olanlarda 3 kriteri taşıyanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak

bulundu (p=0.007). Bu açıdan bakıldığında PKOS kriterleri ile total testosteron düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (şekil 4.7).



Şekil 4.7. PKOS tanı kriter sayısı ve total testosteron düzeyleri arasındaki ilişki.

Çalışma grubumuzda deksametazon sonrası kortizol düzeyinin baskılanma oranı ile BKİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Baskılanma olanların ortanca BKİ 22.1 kg/m^2 iken baskılanma olmayanların ortanca BKİ 26.7 kg/m^2 olarak saptandı (p=0.001).

Total testosteron, DHEAS ile bazal ACTH, kortizol, 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası kortizol değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, polikistik over sendromu (PKOS) olan hastaları hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirmek ve bu hastalarda subklinik otonomik glukokortikoid hipersekresyonu (SOGH) varlığını araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmanın kontrol grubu, yaş ve BKİ uyumlu, menstruel siklusları düzenli olan, hiperandrojenemi veya hirsutizmi olmayan, ultrasonografik incelemede polikistik over morfolojisi bulunmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Biz bu çalışmada SOGH'u araştırmak amacıyla PKOS'lu ve sağlıklı kontrol vakalarına bazal ACTH, kortizol, 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinin ölçümü yanında gecelik 1 mg deksametazon baskılama testi ile tarama yaptık. Sonuçlarda 1 mg gecelik deksametazon baskılama testi sonrası kortizolün eşik değeri hem 5 µg/dl hem de 1.8 µg/dl alınarak karşılaştırma yapılmıştır. Ne çalışma ne de kontrol grubunda, bu test sonucunda plazma kortizol düzeyleri 5 µg/dl üstünde bulunmuştur. Bu bize çalışma ve kontrol grubumuz içinde 1 mg gecelik deksametazon baskılama testi sonrası plazma kortizol düzeyi 5 µg/dl eşik değer kriter olarak alındığında hiçbir vakada SOGH olmadığını göstermektedir. Bununla beraber SOGH'da her zaman aşikar hiperkortizolemi olmayacağı düşüncesinden hareketle deksametazon baskılama testi sonrası eşik değer 1.8 µg/dl alındığında sağlıklı kontrollerin hiçbirinde yine bu test sonucunda hiperkortizolemi ile uyumlu bulgunun olmadığı görülmektedir. Oysa PKOS'lu vakaların 8/43'ünde (%19.5) 1.8 µg/dl eşik değerin üzerinde kortizol düzeyi tespit edilmiştir. Bu vakaların hiçbirinde aşikar Cushingoid fenotipin bulunmadığı gözlenmiştir. Literatürde gecelik düşük doz ayaktan yapılan deksametazon baskılama testinin eşik değeri düşürüldüğünde (<1.8 µg/dl) testin özgünlüğünün düştüğü bildirilmektedir [58,71]. Biz de, ayaktan yapılan gecelik 1 mg deksametazon baskılama testi sonucunda plazma kortizolü 1.8 µg/dl üzerinde kalan PKOS'lu 8 hastamızı hastanemizde yatırarak 2 günlük 2 mg klasik deksametazon baskılama testini uyguladık. Bu test sonucunda, bu 8 hastamızın

tümünde eşik değer olarak kabul edilen 1.8 µg/dl'nin altına inen plazma kortizol düzeyi tespit edilmiştir. Yine bu 8 hastanın tekrarlanan sabah-akşam ACTH, kortizol ölçümlerinde diürnal ritmisitenin korunduğu ve hiçbirinde hiperkortizolemiye delalet eden idrar serbest kortizol yüksekliğinin olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla bizim hasta grubumuzu oluşturan PKOS vakalarının hiçbirinde SOGH olmadığı sonucuna varılmıştır.

Literatürde PKOS'ta SOGH varlığını araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız orijinal bir çalışma niteliği taşımaktadır. Bununla birlikte PKOS'ta HPA aks fonksiyon bozukluğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Adrenokortikal hiperaktivitenin araştırıldığı bir çalışmada, ACTH uyarısına abartılı düzeyde adrenal androjen ve kortizol yanıtı olduğu gösterilmiştir[72,73]. Azziz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hiperandrojenik kadınların %40-50'sinde, ACTH uyarısı sonrası kortizol, 11-deoksikortizol ve DHEA salınımının serum DHEAS düzeyleri ile orantılı bir biçimde arttığı saptanmıştır[39]. Adrenokortikal hiperaktivitenin araştırıldığı 12 hirsutizm ve oligo/amenoreli hasta ile Cushing hastalığı tanısı almış 4 hasta ve 7 sağlıklıdan oluşan bir çalışmada PKOS olduğu düşünülen 12 vakanın 6'sında hafif ancak baskılanabilir düzeyde hiperkortizolemi tespit edilmiştir[74]. Bu durum hafif düzeyde adrenokortikal hiperplazinin eşlik ettiği hiperkortizoleminin varlığını akla getirmektedir[75]. Ancak bu çalışmalar belirtildiği gibi PKOS'ta uzun süredir ileri sürülen adrenal hiperaktivitenin gösterilmesi amacıyla yapılmış çalışmalardır. Nitekim benzer sonuçları olan bir çalışma fakültemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Kamel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada bazal ve ACTH uyarısı sonrası DHEAS ve kortizol düzeyleri ile bazal ve buserelin uyarısı sonrası 17-OH P düzeyleri PKOS'lu hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada da adrenal hiperaktivite olduğu gösterilmiştir[76]. Fakat bu çalışmaların hiçbiri direkt SOGH varlığını değerlendirme amacını taşımamaktadır.

Stewart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu ve normal menstruel siklusu olan kadınlar karşılaştırılmış; 06:00 ve 18:00 saatleri arası ACTH ve kortizol sekresyon şekli arasında anlamlı fark saptanmazken, PKOS grubunda 12 saatlik ACTH salınım sıklığı kontrollerden daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada kortizol

salınım sıklığı, ortalama ACTH ve kortizol düzeyleri ise PKOS'lu ve kontrol gruplarında benzerdir[77]. Bizim çalışmamızda ise ortalama ACTH düzeyleri PKOS'lu vakalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak, yalnız bazal ölçüm yapıldığından ACTH salınım sıklığı ile ilgili verimiz mevcut değildir. Bununla beraber kortizol düzeylerinin de kontrol grubundan farklı olmadığı ve sabah-akşam bakılan ACTH, kortizol düzeylerinin gerek PKOS gerekse kontrol grubunda diürnal ritme uygun seyrettiği göz önüne alınırsa çalışma grubumuzun sabah ACTH düzeylerindeki anlamlı yüksekliğin bir hiperkortizolemi nedeni olmadığı düşünülebilir. Bu belki de PKOS'lu vakalarda öne sürülen kortizolün metabolik klirensinin artışına bağlı ACTH uyarımının bir yansıması olabilir[78]. Bazı çalışmalarda bazal ve ACTH uyarısı sonrası kortizol düzeyinin normal olmasına rağmen idrar serbest kortizol düzeylerinin yüksek olarak saptanması PKOS'lularda kortizol metabolizmasının hızlanmış olabileceğini düşündürmektedir. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ile orantılı artmış hepatik 5α-redüktaz aktivitesi, inaktif kortizonun aktif kortizole dönüşümünü katalize eden 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzim aktivitesinin azalması kortizol metabolizmasında değişikliklere neden olur[79]. Tsilchorozidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış 5α-redüktaz aktivitesi, insülin ve BKİ ile, 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 aktivitesi ise bel çevresi ile ilişkili bulunmuştur[78]. PKOS'ta kortizolün periferik metabolizmasındaki bu artış, ACTH üzerinde negatif feedback etkinin azalmasına ve kortizolün normal düzeylerinin sürdürülebilmesi için HPA aks aktivitesinin artmasının PKOS'taki adrenal androjen artışına neden olabileceği düşünülmektedir[80]. Bu veriler doğrultusunda, insülin duyarlılaştırıcı ajanların kortizol metabolizmasındaki bu değişiklikleri düzeltmesi beklenebilir. Ancak Glintborg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 16 hafta süreyle pioglitazon tedavisi alan 30 PKOS'lu hastada tedavi sonrası metabolik göstergelerde (HOMA-IR, adiponektin, serbest yağ asitleri, büyüme hormonu (GH)) anlamlı düzelme olduğu gözlenirken, serum ve idrar kortizol düzeylerinde değişiklik olmamıştır. Aynı çalışmada 5α-redüktaz aktivitesinin büyüme hormonu (GH), IGF-I ve adiponektin ile korelasyon göstermesi, kortizol metabolizması ile GH/IGF-I sistemi ve PKOS'un metabolik risk faktörleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir[81]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda idrar serbest kortizol düzeyi normal sınırlarda bulundu.

Ancak PKOS'lu vakalarımızda 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu da bizim çalışma grubumuzun da benzer metabolik etkilenmelerinin olabileceğini akla getirmektedir. Bununla beraber çalışmamızda 5α-redüktaz ve 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzim aktivitelerinin ölçülmemiş olması bu önermemizi kanıtlama olasılığımızı ortadan kaldırmaktadır. PKOS'lu vakalarımız içinde insülin direnci olduğu düşünülen (HOMA-IR ≥2.7 ve/veya bel çevresi ≥88cm) subgrupta 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası kortizol düzeyleri anlamlı olarak diğerlerinden daha yüksek bulunmadığı için PKOS'lu vakaların tümü birlikte ele alındığında deksametazon testi sonrası kontrollere göre saptanmış olan kortizol düzeylerindeki anlamlı yüksekliğin direkt insülin direnci ile ilişkilendirilemeyeceği ortaya çıkmaktadır. Nitekim insülin direnci göstergesi olabilecek parametreler ile HPA aks fonksiyonları arasında anlamlı pozitif bir ilişki de saptanamamıştır.

Çalışmamızda PKOS'lu vakalarda deksametazon baskılama testi sonrası kortizol düzeyleri 1.8 μg/dl'nin üzerinde olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, baskılanmama sonucu ile pozitif korrelasyon gösteren tek parametrenin BKİ olduğu ve BKİ arttıkça kortizolün baskılanma olasılığın azaldığı görülmüştür. Bilindiği gibi obezite yalancı Cushing nedenlerinden birisidir. Obez bireylerde kortizol üretimi hızlanmıştır. Bunun nedeninin ise HPA aksının primer aktivasyonu olabileceği düşünülmektedir[82]. Farklı araştırmacılar obezlerde CRH uyarısına ACTH ve kortizol yanıtının arttığını göstermişlerdir[83,84]. Bu yönüyle BKİ yüksek olan vakalarda düşük doz gecelik deksametazon baskılama testi sonrası kortizol değerinin 1.8 μg/dl üstünde bulunması çok da beklenmeyen bir sonuç olmayıp daima SOGH ile özdeş bir bulgu olarak kabul edilemez. Zaten testi bozuk olan bu vakalarımızda SOGH'ı doğrulamak için yapılan klasik 2 mg'lık 2 günlük deksametazon baskılama testi sonuçlarının normal çıkmış olması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda hafif düzeyde hiperkortizolemi mevcut olmakla birlikte SOGH saptanmamıştır. İnsülin direnci ile hiperkortizolemi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Genel olarak BKİ'si yüksek PKOS'lularda düşük doz deksametazon baskılama testi sonrası kortizol düzeyinin eşik değer 1.8 μg/dl alındığında bozuk çıkma meylinde olduğu görülmektedir.

Dolayısıyla obez PKOS'lu vakalarda hiperkortizolemi araştırması için yapılan tarama testlerinde bozukluk görülebilir. Ancak dikkatli incelendiğinde bu vakaların da hiçbirinde HPA aks fonksiyonlarında belirgin bir bozukluk olmadığı anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada PKOS'lu olgular HPA aks fonksiyonları, hiperkortizolemi ve SOGH varlığı açısından araştırıldı. Çalışmaya katılanlar PKOS ve sağlıklı kontroller olmak üzere 2 grup şeklinde incelendi. PKOS tanısı Rotterdam 2003 kriterlerine göre kondu.

Buna göre;

1. Bazal ACTH değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; 28 (9.2-103) pg/ml, 19.73 (4.6-65) pg/ml, p=0,004). Bazal kortizol değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla; 17.27±7.85µg/dl, 15.54±5.43µg/dl). İdrar serbest kortizol düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
2. Gecelik 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası tüm hastalar ve kontrollerin plazma kortizol düzeyleri 5 µg/dl'nin altına baskılandı. Baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla 0.97 (0.11-4.3) µg/dl, 0.45 (0.26-1.27) µg/dl, p=0.002)
3. HOMA-IR hasta grubunda kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla; 2.03 (0.7-6.6), 1.20 (0.46-3.53), p<0.000). HOMA-IR ile bazal kortizol düzeyleri ve 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
4. Bel çevresi ile bazal kortizol düzeyleri ve 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.
5. PKOS'lu vakalarda baskılama testi sonrası serum kortizol düzeyi ile BKİ arasındaki ilişki anlamlı olarak saptandı (p=0.001).

Sonuç olarak, bizim çalışma grubumuzu oluşturan PKOS'lu vakalarda SOGH saptanmamıştır ve HPA aks dinamikleri korunmuştur. PKOS'lu vakalarımızın bir bölümünde insülin direnci mevcuttur. Ancak bu durum PKOS'ta hiperkortizolemiye neden olmamaktadır.

ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA SUBKLİNİK OTONOMİK GLUKOKORTİKOİD HİPERSEKRESYONUN ARAŞTIRILMASI

Tutal E., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Tezi, Ankara, 2009. Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenemi, obezite, oligo/amenore ve insülin direnci ile karakterize bir klinik durumdur. Subklinik otonomik glukokortikoid hipersekresyonu (SOGH), Cushing sendromunun tipik klinik semptom ve bulgularının olmadığı, ılımlı bir otonomik kortizol hipersekresyonu ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks fonksiyonlarının bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, PKOS olan hastalarda SOGH varlığını araştırmak ve HPA aks fonksiyonlarını değerlendirmektir. Çalışmaya Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı almış 43 hasta ile yaş ve beden kitle indeksi eşleştirilmiş 27 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm hastaların ve kontrollerin bazal ACTH, kortizol, idrar serbest kortizol düzeyleri ve gecelik 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası serum kortizol düzeylerine bakıldı. Bazal ACTH düzeyi PKOS'lu olgularda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla; ortanca: 28 (9.2-103) pg/ml ve 19.7 (4.6-65) pg/ml, p=0.004). Bazal kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; ortalama: 17.3±7.8 µg/dl ve 15.5±5.4 µg/dl). İdrar serbest kortizolünde yükseklik saptananların oranı iki grup için benzerdi (sırasıyla; %8.8 ve %3.8). Gecelik 1 mg deksametazon baskılama testi sonrası ortanca serum kortizolü PKOS'lu olgularda kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla; ortanca 0.97 (0.11-4.3) µg/dl ve 0.45 (0.26-1.7) µg/dl, p=0.002). Baskılama testinde 1.8 µg/dl eşik değerine göre PKOS'lu hastaların 35'inde ve kontrollerin tamamında baskılanma oldu. Baskılanma olmayan sekiz hastaya klasik 2 mg deksameatazon baskılama testi uygulandı ve sonrası yeterli baskılanma gözlendi. 'Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance' (HOMA-IR) hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla; 2.03'a karşın 1.20, p<0.000). Hasta grubunda bazal ACTH, kortizol, deksametazon sonrası kortizol düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuç olarak, PKOS'lu

olgularda SOGH ve HPA aks regulasyon bozukluğu bulunmamıştır. Bu vakalarımızın bir kısmında insülin direnci saptanmıştır. Ancak bu durum hiperkortizolemiye neden olmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, subklinik otonomik glukokortikoid hipersekresyonu, deksametazon, insülin direnci, hipotalamo-pituiter-adrenal aks.

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF SUBCLINICAL AUTONOMOUS GLUCOCORTICOID HYPERSECRETION IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Tutal E., Ankara University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2009. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a clinical condition characterized by hyperandrogenemia, obesity, oligo/amenorrhoea and insulin resistance. Subclinical autonomous glucocorticoid hypersecretion (SAGH) is defined as impaired hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis functions and a subtle autonomous cortisol hypersecretion without clinical signs or symptoms of Cushing's syndrome. The aims of this study were to investigate the presence of SAGH in patients with PCOS and to evaluate HPA axis functions. A total of 43 patients with PCOS diagnosed according to Rotterdam 2003 criterias and 27 age-and body mass index matched healthy controls were enrolled. Basal adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, urinary free cortisol levels and overnight 1 mg dexamethasone suppression test were performed to all patients and controls. Basal ACTH levels were significantly increased in PCOS individuals (respectively; median: 28 (9.2-103) pg/ml and 19.7 (4.6-65) pg/ml, p=0.004). There was no significant differences among the groups in terms of basal cortisol levels (respectively; mean: 17.3±7.8 µg/dl and 15.5±5.4 µg/dl). The rate of high urinary free cortisol levels were similar among groups (respectively; %8.8 ve %3.8). The median serum cortisol levels after overnight 1 mg dexamethason supression test were significantly increased in individuals with PCOS compared to controls (respectively; median: 0.97 (0.11-4.3) µg/dl and 0.45 (0.26-1.7) µg/dl, p=0.002). When cut-off level is employed 1.8 µg/dl in supression test, 35 of patients and all of controls were suppressed. Eight patients who failed to suppress were proposed a classic 2 mg dexamethason suppression test and adequate suppression were observed. Homeostasis Model Assesment-Insulin

Resistance (HOMA-IR) were significantly increased in patients (respectively; 2.03 vs. 1.20, $p<0.000$). There was no significant association between basal ACTH, cortisol, postdexamethasone cortisol levels and HOMA-IR. In conclusion, SAGH and HPA axis dysregulation was not found in cases with PCOS in our study. Insulin resistance were detected in a subset of these patients. However this condition does not cause hypercortisolemia.

Key words: Polycystic ovary syndrome, subclinical autonomous glucocorticoid hypersecretion, dexamethasone, insulin resistance, hypothalamo-pituitary-adrenal axis.

KAYNAKLAR

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, R. Azziz. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 3078 - 82.

2. 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(11):755-67.

3. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774 - 800.

4. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Fertil Steril 2004; 81(1): 19-25

5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. J Clin Endocrinol. Metab. 2006; 91: 4237 - 45.

6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2005 24;352(12):1223-36.

7. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001 86(12):5925-33.

8. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab. 1988 66(1):165-72.

9. Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, Erickson GF. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004 89(11):5321-7.

10. Pache TD, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1993 59(3):544-9.

11. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J Clin Invest. 1998 15;101(12):2622-9.

12. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, La Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1998 83(1):99-102.

13. Franks S, Mason H, White D, Willis D. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. Steroids. 1998 63(5-6):306-7.

14. Roldán B, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome: implications for therapy. Am J Pharmacogenomics. 2004;4(2):93-107

15. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril. 2005 83(6):1717-23.

16. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Am J Obstet Gynecol. 1992 167(6):1807-12.

17. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007 25;370(9588):685-97.

18. 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(1):165-9.

19. 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(1):141-6.

20. Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2006 86 Suppl 1:S20-1.

21. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation. 2004 27;109(3):433-8.

22. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey JAMA. 2002;287:356-9.

23. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 2006 29(3): 270-80

24. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 1929 -35.

25. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrom. Metabolism. 2003 52(7):908-15.

26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 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 PanelIII). JAMA, 2001; 285: 2486-97.

27. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 1986 62(5):904-10.

28. Nestler JE, Jakubowicz DJ, De Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin Stimulates Testosterone Biosynthesis by Human Thecal Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome by Activating Its Own Receptor and Using Inositolglycan Mediators as the Signal Transduction System. J Clin Endocrinol Metab 1998 83: 2001-2005

29. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991 72(1):83-9.

30. Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? J Clin Endocrinol Metab. 2006 91(1):22-4

31. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2008 3;358(1):47-54.

32. Nestler JE, Usiskin KS, Barlascini CO, Welty DF, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin: an evaluation of possible mechanisms. J Clin Endocrinol Metab. 1989 69(5):1040-6.

33. Buyalos RP, Bradley EL Jr, Judd HL, Zacur HA, Azziz R. No acute effect of physiological insulin increase on dehydroepiandrosterone sulfate in women with obesity and/or polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 1991 56(6):1179-82.

34. Martikainen H, Salmela P, Nuojua-Huttunen S, Perälä J, Leinonen S, Knip M, Ruokonen. Adrenal steroidogenesis is related to insulin in hyperandrogenic women. Fertil Steril. 1996 66(4):564-70.

35. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. J Clin Endocrinol Metab. 1996 81(3):881-6.

36. Azziz R, Bradley EL Jr, Potter HD, Parker CR Jr, Boots LR. Chronic hyperinsulinemia and the adrenal androgen response to acute corticotropin-(1-24) stimulation in hyperandrogenic women. Am J Obstet Gynecol. 1995 172(4 Pt 1):1251-6.

37. Loughlin T, Cunningham S, Moore A, Culliton M, Smyth PP, McKenna TJ. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1986 62(1):142-7.

38. Azziz R, Bradley EL Jr, Potter HD, Boots LR. 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogenism. Am J Obstet Gynecol. 1993 168(3 pt 1):889-95.

39. Azziz R, Boots LR, Parker CR Jr, Bradley E Jr, Zacur HA. 11 beta-hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. Fertil Steril. 1991 55(4):733-41.

40. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am. 2001 28(1):63-75

41. Azziz R, Gay FL, Potter SR, Bradley E Jr, Boots LR. The effects of prolonged hypertestosteronemia on adrenocortical biosynthesis in oophorectomized women. J Clin Endocrinol Metab. 1991 72(5):1025-30.

42. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004 25(2):309-40.

43. Barzon L, Scaroni C, Sonino N. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. J Clin Endocrinol Metab 1988,83:55-62

44. Bondanelli M, Campo M, Trasforini G. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. Metabolism 1997;46:107-13

45. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, Erdogan G. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. Endocr J. 2003 50(4):399-408

46. Tütüncü NB, Gedik O. Adrenal incidentaloma: report of 33 cases. J Surg Oncol. 1999 70(4):247-50.

47. Takao T, Mimoto T, Yamamoto M, Hashimoto K. Preclinical Cushing disease. Arch Intern Med. 2001 26;161(6):892-3.

48. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Intern Med. 2007 16;147(8):541-8.

49. Nagai T, Imamura M, Misumi S, Mori M. Subclinical Cushing's disease accompanied by malignant hypertension and diabetes mellitus. Intern Med. 2002 41(7):566-70.

50. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003 88(12):5808-13.

51. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. Eur J Endocrinol. 2005 153(6):837-44.

52. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1996 44(6):717-22.

53. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. J Endocrinol Invest. 2006 29(5):471-82

54. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003 4;138(5):424-9.

55. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, Vasiliou V, Alevizaki C, Thalassinos N. Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 49(2):165-71.

56. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000 29(1):43-56

57. Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 34(4):317-30

58. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM, Chene G, Grenier N, Laurent F, Tabarin A. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2001 144(4):401-8.

59. Walker BR. Cortisol--cause and cure for metabolic syndrome? Diabet Med. 2006 23(12):1281-8.

60. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB, Phillips DI. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. J Clin Endocrinol Metab. 2001 86(1):245-50.

61. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Whorwood CB, Wood PJ, Phillips DI. Elevated plasma cortisol in glucose-intolerant men: differences in responses to glucose and habituation to venepuncture. J Clin Endocrinol Metab. 2001 86(3):1149-53

62. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. Eur J Endocrinol. 2004 151 Suppl 3:U49-62

63. Lanzone A, Petraglia F, Fulghesu AM, Ciampelli M, Caruso A, Mancuso S. Corticotropin-releasing hormone induces an exaggerated response of adrenocorticotropic hormone and cortisol in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1995 63(6):1195-9.

64. Wortsman J, Wehrenberg WB, Gavin JR 3rd, Allen JP. Elevated levels of plasma beta-endorphin and gamma 3-melanocyte stimulating hormone in the polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1984 63(5):630-4.

65. Kondoh Y, Uemura T, Ishikawa M, Yokoi N, Hirahara F. Classification of polycystic ovary syndrome into three types according to response to human corticotropin-releasing hormone. Fertil Steril. 1999 72(1):15-20.

66. Invitti C, De Martin M, Delitala G, Veldhuis JD, Cavagnini F. Altered morning and nighttime pulsatile corticotropin and cortisol release in polycystic ovary syndrome. Metabolism. 1998 47(2):143-8.

67. Ergün A. Vücut kompozisyonunun belirlenmesi: Yavuzer S. Fizyoloji pratik kılavuzu, Antıp AŞ Yayınları 1999: 91-9

68. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med. 2005 15;353(24):2578-88.

69. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985 28(7):412-9.

70. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003 9(6):505-14

71. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Overnight dexamethasone suppression of cortisol is associated with radiocholesterol uptake patterns in adrenal incidentalomas. Boscaro M. Eur J Endocrinol. 2001 145(2):223-4.

72. Lachelin GC, Barnett M, Hopper BR, Brink G, Yen SS. Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1979 49(6):892-8.

73. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. J Clin Endocrinol Metab. 1986 62(5):840-8.

74. Meikle AW, Worley RJ, West CD.Adrenal corticoid hyperresponsiveness in hirsute women. Fertil Steril. 1984 41(4):575-9.

75. Maroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. Fertil Steril. 1981 36(3):273-305

76. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapçioğlu D, Baştemir M, Güllü S. Role of ovary and adrenal glands in hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2005 113(2):115-21.

77. Stewart PM, Penn R, Holder R, Parton A, Ratcliffe JG, London DR. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1993 38(4):387-91.

78. Tsilchorozidou T, Honour JW, Conway GS. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5alpha-reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. J Clin Endocrinol Metab. 2003 88(12):5907-13.

79. Chin D, Shackleton C, Prasad VK, Kohn B, David R, Imperato-McGinley J, Cohen H, McMahon DJ, Oberfield SE. Increased 5alpha-reductase and normal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase metabolism of C19 and C21 steroids in a young population with polycystic ovarian syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 13(3):253-9.

80. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. Lancet. 1990 24;335(8687):431-3.

81. Glintborg D, Hermann AP, Hagen C, Jensen LT, Frystyk J, Bennett P, Flyvbjerg A, andersen M. A randomized placeo-controlled study on the effects of pioglitazone on cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2009 91(3):842-50

82. Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, Andrew R, Olsson T. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. J Clin Endocrinol Metab. 2002 87(7):3330-6.

83. Vicennati V, Pasquali R. Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration. J Clin Endocrinol Metab. 2000 85(11):4093-8.

84. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flamia R, Labate AM, Barbara L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. J Clin Endocrinol Metab. 1993 77(2):341-6.