



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADÖLESAN DÖNEMDE

HİRŞUTİZM TANISI ALAN HASTALARDA

ETYOLOJİK DAĞILIM

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seçil ÇAKIR GÜNDOĞAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İlker Tolga ÖZGEN

İSTANBUL

2015

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADÖLESAN DÖNEMDE
HİRŞUTİZM TANISI ALAN HASTALARDA
ETYOLOJİK DAĞILIM

UZMANLIK TEZİ
Dr. Seçil ÇAKIR GÜNDOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İlker Tolga ÖZGEN

İSTANBUL

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, desteğini her zaman hissettiğim saygı değer hocam, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ruşen DÜNDARÖZ'e,

Tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabırla ve hoşgörüyü bilgisi ve yardımını esirgemeyen, görüşleri ve kişiliği ile tezime yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. İlker Tolga ÖZGEN'e,

Tez hazırlık sürecince yardımları ile destek olan Hemşire Meryem KURU MÜNER'e ve Uzm. Dr. Mehmet Şirin AKSU'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri geçen, tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım tüm saygıdeğer hocalarıma,

Başta yakın dostlarım Dr. Mine YÜKSEL, Dr. Nurhan ARUÇI KASAP ve Dr. Tuğrul DÖNMEZ olmak üzere beraber çalışmaktan büyük zevk duyduğum uzmanlarıma, aynı yolda yürürken bu zorlu süreç boyunca her türü güçlüğü beraber atlattığımız birbirimize destek olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel ekibine teşekkür ederim.

Ayrıca hayatım boyunca her türlü fedakârlıktan kaçınmayan sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan babam Temel ÇAKIR ve annem Raziye ÇAKIR'a, canlarım kardeşlerim Çağrı ÇAKIR ve Ersin ÇAKIR'a ve sevgisinden güç aldığım her anımda yanımda olan sevgili eşim Ersin GÜNDOĞAN'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Seçil ÇAKIR GÜNDOĞAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
ÖZET	3
ABSTRACT	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.Hirşutizm	6
2.1.1. Tanımlar	6
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	7
2.1.3. Patofizyoloji	7
2.1.4. Etyoloji	9
2.1.4.1.Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (Polikistik over sendromu)	10
2.1.4.2. İdiopatik hirşutizm.....	14
2.1.4.3.Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm ve klasik olmayan-nonklasik-konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)	14
2.1.4.4.Androjen salgılayan tümörler	15
2.1.4.5.İlaçlar	15
2.1.4.6. İdiyopatik hiperandrojenizm.....	17
2.2.Tanı.....	17
2.2.1.Öykü	17
2.2.2.Fizik muayene	17
2.2.3.Laboratuvar.....	19
2.2.4.Görüntüleme	21
2.3.Tedavi	24
2.3.1.Lokal tedaviler.....	24
2.3.2. Farmakolojik tedaviler.....	25
3.YÖNTEM VE GEREÇLER	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	40
6. KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

17-OHP: 17 hidroksi progesteron

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

DHEA: Dihidroepiandrosteron

DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat

DHT: Dihidrotosteron

E2: Östrodiol

FAH: Fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon

FOH: Fonksiyonel ovaryan hiperfonksiyon

FSH: Folikül stimüle edici hormon

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

KOK: Kombine oral kontraseptifler

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Lüteinizan Hormon

NKAH: Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi

PKOS: Polikistik over sendromu

PRL: Prolaktin

SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globülin

sT: Serbest testosteron

tT: Total testosteron

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. Hirşutizm ve hipertrikoza neden olan bazı ilaçlar

Tablo 2. PKOS tanı kriterleri

Tablo3. Hirşutizm ilişkili hastalıkların öykü, klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo 4. Hastaların etyolojik dağılım sayıları ve yüzdeleri

Tablo 5. Hastaların demografik parametrelerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

Tablo 6. Demografik, antropometrik ve laboratuvar değerlerinin etyolojik türlere göre değerleri

Tablo 7. Obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar değerleri

Tablo 8. NKAH tanılı hastanın ACTH uyarı testi sonuçları

Resim 1. Ferriman Gallwey hirşutizm skorlaması

ÖZET

Kadınlarda her yaş grubunda görülebilen yaygın klinik bir durum olan hirsütizm, terminal kıl foliküllerinin androjen duyarlı olan bölgelerde aşırı büyümesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanmadır. Hirsütizm varlığı her yaş için psikososyal gelişimi olumsuz yönde etkileyen son derece üzücü bir durumdur. Hastaların yeterince önem vermemesi ya da çekinmesi nedeni ile doktora başvurma oranını düşük olması, hem de doktora başvuran hastaların tanı ve tedavisindeki güçlükler sonucu istenilen başarıya ulaşamayan bir sağlık sorunudur. Ülkemizde adölesan kızlarda hirsütizm prevalansını, insidansını ve etyolojik dağılımı gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile bölgemizdeki hirsütizm nedenlerinin dağılımını görmeyi ve hirsütizme neden olan nadir hastalıkların görülme oranları hakkında bilgi vererek bu hastalıklara karşı farkındalığı arttırmayı amaçladık.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine tüylenme artışı şikâyeti ile Haziran 2011- Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran 10 ile 18 yaşları arasındaki kız hastalardan hirsütizm tanısı alan 138 tanesi çalışmaya alınarak demografik bilgiler, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri açısından sınıflandırılmıştır.

Hirsütizm tanısı alan hastaları etyolojik sınıflandırma açısından fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (polikistik over sendromu (PKOS) ve diğerleri), idiopatik hiperandrojenizm, idiopatik hirsütizm, fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm olmak üzere 4 grupta sınıflandırıldı.

Bizim yaptığımız çalışmada hirsütizm şikayetiyle hastanemize başvuran 138 hastanın %72.4'ünde fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm, %10.9'unda idiopatik hiperandrojenizm, %8'inde fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon, %7.2'sinde idiopatik hirsütizm, %0.7'sinde konjenital adrenal hiperplazi (KAH), %0.7'sinde prolaktinoma tespit edildi ve bu bulgular daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Sonuç olarak bölgemizdeki adölesan yaş grubukız çocuklarında hirsütizm etyolojisinde literatür ile uyumlu olarak en sık neden PKOS olarak saptanmış, prolaktinoma ve geç başlangıçlı KAH gibi diğer nedenlerin daha nadir olmakla beraber bölgemizde hirsütizm etyolojisinde rolü olabileceği görülmüştür.

ABSTRACT

Hirsutism, a common clinical condition that can occur in women of any age, is characterized by male pattern of body hair, caused by excessive growth of terminal hair follicles in androgen-sensitive areas. Hirsutism is an extremely distressing condition that adverse impact on the psychosocial development of women of all ages. Both the low rates of seeing a physician due to omission or embarrassment of the patients, and the difficulties surrounding the diagnosis and treatment of patients who did consult a physician, cause the rates of success to remain below the desirable level. In Turkey, adequate studies are not available to indicate the prevalence or incidence of hirsutism in adolescent women. This study aims to show the distribution of the causes of hirsutism in our region and provide information on the incidence rates of rare diseases that cause hirsutism, with a view to increasing awareness of those conditions.

Among female patients aged 10 to 18 years who presented with excessive body hair at the Outpatient Clinic of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Bezmialem Vakif University over the period of June 2011 – June 2014, 138 who were diagnosed with hirsutism were included in the study, and classified based on demographics, physical examination findings, and laboratory and imaging examination results.

Patients diagnosed with hirsutism were etiologically classified in four groups: functional ovarian hyperfunction (polycystic ovary syndrome (PCOS) and the others), idiopathic hyperandrogenism, idiopathic hirsutism (IH) and functional adrenal hyperandrogenism.

In this study, of the 138 patients who presented with hirsutism at our hospital 72.4% had functional ovarian hyperfunction, 10.9% had idiopathic hyperandrogenism, 8% had functional adrenal hyperfunction, 7.2% had idiopathic hirsutism, 0.7% had CAH, and 0.7% had prolactinoma, which is consistent with the literature.

As a result, in the adolescent age group girls in our region, the most common cause of the etiology of hirsutism has been found PCOS, which is consistent with the literature. It has been seen that the other reasons such as prolactinoma and late on set CAH, which are more rare causes, may have a role at the etiology of hirsutism in our region.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda her yaş grubunda görülebilen yaygın klinik bir durum olan hirsütizm, terminal kıl foliküllerinin androjen duyarlı olan bölgelerde aşırı büyümesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanmadır.

Reproduktif çağıdaki kadınlarda insidansı %5-15 civarı olan bu durumun yapılan adölesan çalışmalarında %10 civarında olduğu belirtilmiştir (1,2).

Hirsütizm varlığı her yaş için psikososyal gelişimi olumsuz yönde etkileyen son derece üzücü bir durumdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 4 milyon hirsütizm tanılı premenopozal kadın olduğu ve bunları tüy giderme işlemlerine ve ürünlerine yıllık 1,5 milyar dolar harcadığı tahmin edilmektedir (3).

Sonuç olarak hirsütizm, toplumda oldukça sık olarak bulunan ancak hem kültürel nedenlerle hastaların yeterince önem vermemesi ya da çekinmesi nedeni ile doktora başvurma oranını düşük olması, hem de doktora başvuran hastaların tanı ve tedavisindeki güçlükler sonucu istenilen başarıya ulaşılamayan bir sağlık sorunudur. Ülkemizde adölesan kızlarda hirsütizm prevalansını, insidansını ve etyolojik dağılımı gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile hirsütizm hakkında kısa bir bilgi sunduktan sonra, hastanemiz çocuk endokrinolojisi polikliniğine 2011-2014 yılları arasında hirsütizm şikâyeti ile başvuran adölesan dönemdeki kız hastaları değerlendirerek hirsütizme yol açan nedenleri ele almayı, bu hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemeyi ve hirsütizme yaklaşımda izlenmesi gereken yolları değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hirşutizm

2.1.1. Tanımlar

Kadın vücudunda androjene duyarlı bölgelerde (dudak üstü, çene, göğüs bölgesi, göbek üstü ve altı, sırt, bel, kollar ve bacaklar) terminal kılların aşırı büyümesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanmadır (3,4). İlaçlar, sigara, obezite vb. gibi faktörler veya polikistik over sendromu, insülin direnci, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi gibi ciddi kompleks hastalıklar hirşutizme yol açabileceği gibi idiopatik de olabilir (5).

Virilizasyon androjenik aktivite sonucu, hirşutizme ek olarak gelişen seste kalınlaşma, erkek tipi vücut gelişimi, erkek tipi saç dökülmesi, kliteromegali ve meme küçülmesi olarak tanımlanır. Virilizasyon hirşutizimli hastaların yaklaşık %1’inde görülebilmektedir. Bu açıdan hastalar akne, kliteromegali, seste kalınlaşma, artmış kas kütlesi, temporal bölgede saç dökülmesi ve kellik gibi bulgular açısından değerlendirilmelidir (6).

Hipertrikoz ise vücudun androjen duyarlı olan ve olmayan bölgelerinde, cinsiyete özgü özellik göstermeyen androjen artışı olmaksızın olan tüylenmedir. Konjenital olabilmekle beraber (Hurler sendromu, trizomi 18, fetal alkol sendromu) porfiriler, epidermolizis bülloza, malnütrisyon, hipotroidi veya ilaçlara bağlı olabilir (7).

Tablo 1. Hirşutizm ve hipertrikoza neden olan bazı ilaçlar (8)

<i>Hirşutizm</i>	<i>Hipertrikoz</i>
Anabolik steroidler	Siklosporin
Danazol	Diazoksit
Metoklopramid	Minoksidil
Metildopa	Penisilamin
Fenotiazinler	Fenitoin
Testosteron	Streptomisin

2.1.2. Epidemiyolojisi

Hirşutizm reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen yaygın bir medikal şikâyettir. Erişkinlerdeki prevalansı siyah ve beyaz ırklarda % 3-15 iken daha az tüy yoğunluğuna sahip asyalılarda daha az görülmektedir (1,8-11). Son dönem yapılan epidemiyolojik araştırmalarda hirşutizm adölesan dönemde % 8-13 prevalans aralığına sahip olup postmenarşal yaşlara göre daha sık görülen bir durum olmaya başladığı gösterilmektedir (1, 12,13).

2.1.3. Patofizyoloji

İnsan vücudunda üç çeşit tüy tipi mevcuttur. Birincisi, fetüsün derisini kaplayan yumuşak karakterde olan ve doğumdan sonra birinci ve dördüncü aylar arasında bulunan lanugodur.

İkincisi vellüsler; yumuşak, genellikle non-pigmente, çapları 0.03 mm'den az, boyları 2 mm'den kısa olan ve vücudun tüy içermeyen alanları dışında (el içleri, ayak tabanları ve dudaklar) her yerinde olabilen tüylerdir.

Üçüncü tip tüyler ise terminal kıllardır. Terminal kıllar uzun, pigmente ve kaba yapıda tüyler olup normal bayanlarda sadece kaşlarda, kirpiklerde, saçlı deride, koltuk altı bölgesinde ve pubik bölgede bulunur (14).

Kıl folikülünün büyüme döngüsü üç majör fazdan oluşur:

- Anagen: hızlı büyüme evresi
- Telogen: rölatif duraklama, zayıflama
- Katagen: apoptozis

Hirşutizmde kıl folikülünün büyüme siklusunda değişiklik olur. Anagen fazında uzama olup, vellüsler terminal tipte kıla dönüşürler. Bu değişiklik androjenlerin etkisi altında oluşur. Salgılanan androjen miktarı, androjenlerin periferde son ürünlere dönüşmesi, kandaki serbest androjenlerin miktarı, metabolik yıkım hızı ve kıl foliküllerinin duyarlılığı patolojiyi etkileyen faktörlerdir.

Kadınlarda dolaşımda bulunan androjenler;

Adrenal kökenli dihidroepiandrosteron (DHEA) ve dihidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), adrenal ve overlerden eşit olarak salgılanan androstenedion, hem overden salgılanan hem de dolaşımdaki DHEA ve androstenediondan dönüşümle ortaya çıkan testosterondur (15).

Adrenal androjen üretimi başlıca adrenokortikotropik hormon (ACTH), ovaryen androjen üretimi ise luteinizan hormon (LH) kontrolü altındadır. Androjenik yanıt elde etmek için hedef hücrelerdeki androjenler reseptörlerine bağlanmadan önce testostereone veya dihidrotestosterona (DHT) dönüşmeleri gerekmektedir. Asıl tabloyu oluşturan testosteron ve androstenodion düzeyleridir (15).

Büyük miktarlardaki androjenler, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), kortizol bağlayıcı globülin, albümin gibi spesifik plazma proteinlerine bağlıdır. Total testosteronun sadece %1-2' si serbest formdadır. Östrojenler SHBG düzeylerinin artmasını sağlarken, insülin, androjenler SHBG düzeyini azaltır (15).

Kıl büyümesini sağlayan en güçlü androjen dihidrotestosteron (DHT) olup, kıl folikülü içinde bulunan 5α redüktaz enzimi aracılığıyla testosteron ve androstenodiondan yapılır. İnsülin, IGF-1 ve hiperandrojenemi bu enzimin aktivitesini artırır (15).

Dihidrotestosteron son olarak 5α -androstan- $3\alpha\beta$ -diol glucronide dönüşür. Birkaç klinik çalışmada obez kadınlarda, SHBG düzeyinin azalıp metabolik klirens hızının artması ile testosteron, DHT ve metaboliti 5α -androstan- $3\alpha\beta$ -diol glucronid üretiminin 2 kat arttığı gösterilmiştir (16).

Hirşutizimli hastaların çoğunda menstrüel disfonksiyon (oligomenore, amenore) anovulatuvar sikluslar, yağlı deri, akneler gibi hiperandrojenizm belirtileri de görülebilir. Ovulatuvar menstrüel siklusu olan veya androjen düzeyleri normal olan hirşutizimli hastalarda (idiopatik hirşutizm) vücut kıllarındaki artış, pilosebase birimin normal androjen seviyelerine artmış duyarlılığı ile açıklanabilir. Bu hastalarda androjen reseptör sayısında artış, 5α redüktaz aktivitesinde artış ve DHT metaboliti 5α -androstan- $3\alpha\beta$ -diol glucronide düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (17, 18, 19).

2.1.4. Etyoloji

Hirşutizmi değerlendirirken, onun hiperandrojenizmin sonuçlarından sadece biri olduğu unutulmamalıdır. Androjen artışı sonucu oluşan hirşutizmin nedenleri ailesel, idiopatik, ovaryen androjen yapımında artış (PKOS, tümör), adrenal androjen yapımında artış (konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, adrenal tümör), androjenin eksojen olarak artışı, SHBG düzeyinde azalma, hiperinsülinemi, 5 α redüktaz enzim aktivitesinde artış olarak sıralanabilir.

Hirşutizmin en sık nedeni polikistik over sendromudur (5, 20). Sonrasında idiopatik hirşutizm ve ardından da geç başlangıçlı-klasik olmayan KAH alır.

Hirşutizimli hastada adet döngüsü normal, serum androjen düzeyleri artmamış ve USG'de overler normal yapıda saptanmış ise idiopatik hirşutizm tanısı konulur (21). Klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin USG incelemesi normal olan hastalar ise idiopatik hiperandrojenemi tanısı alır.

Hirşutizm Nedenleri (21)

A. Fonksiyonel Gonadal Hiperandrojenemi

Primer fonksiyonel overiyel hiperandrojenemi

Sekonder polikistik over sendromu

Over steroidogenezinde blok

Ağır insülin direnci sendromu

Portohepatik şant

Epilepsi veya valproik asit tedavisi

Adrenal kalıntılar

Cinsiyet farklılaşma bozuklukları

Kronik gonadotropin ilişkili

B. Fonksiyonel Adrenal Hiperandrojenemi

Primer fonksiyonel hiperandrojenemi

Konjenital adrenal hiperplazi

Prolaktin veya büyüme hormonunun fazla salgılanması

Deksametazona dirençli fonksiyonel adrenal hiperandrojenemi

Cushing sendromu

Kortizol direnci

Kortizon redüktaz eksikliği

C. Periferde Androjen Yapımının Artması

Şişmanlık

İdiyopatik hiperandrojenizm

D. Tümöre bağlı gelişen hiperandrojenizm

E. Androjenik ilaçlar

2.1.4.1.Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (Polikistik over sendromu)

Over kaynaklı androjen artışının en sık nedeni PKOS'tur (21). Stein ve Leventhal tarafından ilk kez 1935 yılında 7 kadın hastada hirsütizm, amenore ve bilateral polikistik overler ile tanımlanmış olanbu sendrom, reproduktif çağıdaki kadınların %5-7'sini etkileyen önemli bir endokrin hastalıktır. Hastalığın tanı kriterleri tanımlandığı günden bugüne bazı değişikliklere uğramıştır (20,22).

Ulusal Sağlık Enstitüsünün "National Health Institute (NIH)" 1990 yılında belirlediği kriterlere göre PKOS; tiroid veya adrenal disfonksiyon gibi başka bir etyoloji olmaksızın klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgularıyla beraber olan kronik anovulasyon şeklinde tanımlanmıştır. Rotterdam'ın 2003 yılındaki "Rotterdam European Society for Human Reproduction/American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM)" kriterlerine göre PKOS; başka açıklayan bir etyoloji olmaksızın belirlenen üç kriterden ikisinin olması ile tanı almaktadır (23).

- oligo ve/veya anovulasyon
- klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- polkistik görünümlü overler

Androjen artışı ve PKOS derneği “Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS)” 2009 yılında hiperandrojenizmin PKOS tanısında hiperandrojenizm kriterinin gerekmediğini önermiştir (24).

Tablo 2. PKOS tanı kriterleri

PKOS tanımlamaları 1990-2009			
PKOS tanımı	Klinik Hiperandrojenizm (FG skoru \geq 8) veya Biyokimyasal Hiperandrojenizm (Artmış total/serbest testosteron düzeyi)	Oligomenore (senede 6-9'dan az mens siklusu) veya oligoovulasyon	Polikistik over görünümü (bir overde 12 ve daha fazla antral folikül olması) veya Over hacmi \geq 10cm ³
NICHHD (1990)	Evet	Evet	Hayır
Rotterdam (2003)	Evet	Evet	Evet
	3 kriterden 2 tanesinin olması yeterli		
AE-PCOS Society (2009)	Evet	Evet	Evet
	2 kriterden 1 tanesi yeterli		

(PKOS: polikistik over sendromu)

(NIHCD: The National Institute of Child Health and Human Development, AE-PCOS: Androgen Excess and polycystic ovary syndrome society)

Yukarda sayılan hiçbir grup, adölesan popülasyonda PKOS tanısı için farklı bir kriter önermemiştir.

Polikistik over sendromunun semptomları yaş, ırk, ağırlık ve kullanılan ilaçlara göre değişmekle birlikte tanı koymayı da güçleştirmektedir. Adölesan hastalarda yukarıda sayılan kriterler tanısal bir takım problemlere yol açmaktadır. Şöyle ki, normal pubertenin özellikleri sıklıkla PKOS'un belirti ve bulgularını örtmektedir. Hipotalamus-hipofiz-ovaryen aksı menarştan birkaç yıl sonra tamamen düzenini sağlamaktadır (24).

Ayrıca puberte esnasında fizyolojik olarak artan androjen seviyesi ile beraber ortaya çıkan akne v.b. durumların her zaman PKOS'a bağlı olmadığı bilinmektedir. Hirsütizm varlığı tanı koymada daha faydalı olabileceği gibi objektif olarak değerlendirilmelidir (25).

Adölesan popülasyonda PKOS olmasa bile polikistik görünümde overler olabilmektedir.

Van Hooff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal siklusu olan adölesan kızların %9'unda, düzensiz adet döngüsü olan kızların %28'inde ve androjen yüksekliği olan kızların %45'inde polikistik over görünümü tespit etmişlerdir (26). Buradaki zorluk adölesan çağıdaki kızların over boyutları ve şekilleri zamana göre değişiklik göstermesi ve kullanılması daha uygun olan transabdominal ultrasonografi yönteminin obez hastalarda değerlendirmeyi sınırlamasıdır.

Bu yüzden bazı çevreler adölesan hastalarda PKOS tanısındaki kriterleri değiştirmeyi önermişlerdir. Sultan ve Paris (27) şu 5 kriterden 4 tanesinin adölesan PKOS tanısında olması gerektiğini öne sürmüşlerdir:

- Menarştan 2 yıl sonra olan oligo/amenore
- Klinik hiperandrojenizm
- Biyokimyasal hiperandrojenizm
- İnsülin direnci veya hiperinsülinemi
- Ultrasonografide polikistik over görünümü

Carmina ve arkadaşları ise Rotterdam kriterlerinin hepsinin adölesan dönemde PKOS tanısı için gerekli olması gerektiğini savunmuşlardır (28).

Polikistik over sendromu açısından araştırılan hastalar metabolik yönden de mutlaka detaylı incelenmelidir. Obezite PKOS'da yaygın bir bulgudur ve erken yaşlarda ortaya çıkabilir. İnsülin direnci bu hastalarda daha fazla görülür. PKOS'lu obez hastaların, PKOS olmayan obez hastalara göre daha fazla metabolik sendroma, diyabete ve koroner arter hastalığına yakalanma ihtimali vardır (29, 30).

Polikistik over sendromu, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisi ile hormonal ve metabolik durumları etkileyen multifaktöryel bir hastalıktır. Yapılan çalışmalara göre tek bir gen değil multigenik bir hastalık olduğu ortaya konmuştur (19).

Bu hastalarda sıklıkla en sık görülen nöroendokrin bozulma Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınım sıklığıdır. Polikistik over sendromlu hastalarda GnRH salınma sıklığı artmış ve yaklaşık saatte bir şeklinde olmaktadır. Bu da hipofizden luteinizan hormon (LH) salınımını folikül uyarıcı hormona (FSH) göre daha fazla yaptırmaktadır. Bu

hastalarda LH/FSH oranının artmış olduğu görülmektedir. Bunun sonucunda teka hücrelerinden fazla miktarda üretilen androjenlerin aksine, granuloza hücrelerinde androjenlerin östrojene aromatisasyonu azalır ve foliküler gelişim-olgunlaşma, luteal progesteron salınımı azalır. Bunların sonucunda hiperandrojenizm ve ovaryen fonksiyon bozukluğu oluşur (31).

Overden salınan seks hormonlarından GnRH pulsasyonunu en çok etkileyen hormon progesterondur. Anovulatuvar sikluslar nedeni ile progesteron salınımı azalmıştır ve hipotalamusun progesterona olan duyarlılığı androjenler tarafından bozulmuştur. Bu durum hiperandrojenizmin yönettiği GnRH salınım bozukluğuna yol açan döngülere neden olur (31).

İnsülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinemi, PKOS'da yaygın bir bulgudur ve obezite veya vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsızdır. Androjen fazlalığının nedeninin insülin fazlalığı olduğu veya insülin fazlalığının androjen fazlalığı olduğu ya da iki durumun birbirinden bağımsız olaylar olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki; bilateral oofektomi sonrası veya uzun süreli GnRH agonisti kullanımı hiperinsülinemiye etkilemediği tespit edilmiş ve artmış androjen üretiminin başlıca nedeni hiperinsülinizm olduğu saptanmıştır. İnsülinin doğrudan veya dolaylı olarak birçok şekilde hiperandrojenik durumu arttırdığı bilinmektedir (32).

Bu mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır.

- Overden androjen salınımını direkt artırır veya LH'ı uyarır.
- ACTH ilişkili adrenal androjen üretimin uyarır
- SHBG düzeyini azaltır
- 5 α redüktaz aktivitesini artırır.

Polikistik over sendromunun tedavisinde yaşam tarzı değişikliği önemli bir yer tutar. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması tedavide ilk basamak olmalıdır. Vücut ağırlığındaki %5-10 düzeyinde bir kayıp testosteron düzeyini azaltır, SHBG düzeylerini artırır, menstrüel siklusu düzenler ve fertilitiyi artırır. İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar özellikle metformin, antiandrojen veya kombine oral kontraseptif tedavilere ek olarak kullanılması yaygın ve faydalıdır (32, 33, 34).

2.1.4.2. İdiopatik hirsütizm

Hirsütizmin PKOS sonrasındaki en sık nedenidir. Birçok kadında hirsütizmin spesifik bir nedeni bulunamaz. İdiopatik hirsütizm androjen fazlalığı bulguları olan, ancak normal menstürasyon, normal boyutlarda ve fonksiyonda overler ve adrenal bezleri olan kadınları tanımlamak için kullanılır. Hirsütizme yol açan tüm nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konur (21). Bu kadınlarda serum androstenedion ve testosteron düzeylerinde hafif yükseklik olabilir. SHBG düzeyinde azalma, normal serum testosteronu olmasına rağmen serbest testosteronun artışına neden olur. Aynı zamanda 5 α redüktaz aktivitesindeki artış ve androjen reseptör fonksiyonlarındaki değişiklikler de idiyopatik hirsütizm yapan nedenlerin başında gelmektedir. İdiopatik hirsütizimli hastalarda sıklıkla aile öyküsü vardır (7, 35).

2.1.4.3. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm ve klasik olmayan-nonklasik-konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)

Adrenal kaynaklı androjen fazlalığı ile giden en sık hastalıklardan biri, ülkemizde akraba evliliklerinin de fazla olması nedeni ile konjenital adrenal hiperplazilerdir. Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NKAH), otozomal resesif geçişli yaygın bir hastalıktır. En sık (%90-95) enzim defekti 21-hidroksilaz eksikliği olsa da, 11- β hidroksilaz ve 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliklerine bağlı olarakta görülebilir. Askenazi Yahudileri, Akdeniz milletleri, Ortadoğu ve Hindistan popülasyonlarında daha sık görülmektedir (36).

Kortizol biyosentezindeki defekt sonucu, kortizol düzeyleri düşer ve santral geri bildirim eksikliği neticesinde kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropin hormon (ACTH) sekresyonunda artış ile 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), androstenedion ve progesteron artışı saptanır (36).

Klinik olarak kortizol eksikliğinden çok androjen fazlalığına bağlı bulgular oluşur. Prematür pubarş, hızlı lineer büyüme, kliteromegali çocukluk döneminde görülebilir. Adölesan dönemde ise hiperandrojenik semptomlar olan hirsütizm başta olmak üzere, akne, alopesi, anovulasyon, menstrüel disfonksiyon, infertilite görülebilir. Tanı tuz kaybettiren ve basit virilizan KAH'ta yenidoğan döneminde koyulabilse de NKAH'ta daha geç yaşlarda şüpheli klinik bulguları olan hastalarda ACTH uyarı testine artmış 17-OHP düzeyleri ile konmaktadır. Bu test sabah ve foliküler fazda yapılırsa daha doğru sonuç vermektedir (36).

Serum 17-OHP değerinin 1500 ng/dL üzerindeki değerlerinin gen analizi ile doğrulanması önerilmektedir. Tedavisinde amaç semptomlara yönelik olmalıdır. Adölesan ve erişkin kadınlardaki amaç, menstrüel siklusların düzenlenmesi, hirsütizmin ve aknenin ilerlemesini engellenmesi ve fertilitenin sağlanmasıdır. Anti androjen ajanlar burda kullanılabilen en iyi ilaçlardır. Glukokortikoid tedavisi oluşabilecek iatrojenik adrenal supresyon riski açısından dikkatli kullanılmalıdır (36).

2.1.4.4. Androjen salgılayan tümörler

Androjen salgılayan over tümörleri ya da adrenal adenom ve karsinomlar çok sık görülmemekle birlikte virilizasyonun en sık görülen nedenlerinin başında gelir. Bu hastalarda hirsütizm ve virilizasyon başlangıcı hızlıdır ve her yaşta görülebilir. Virilizasyona yol açan over tümörleri; Sertoli-Leydig hücre tümörleri, hiler hücre tümörleri, lipoid hücre tümörleri ve adrenal rest tümörlerini içerir. Nadir olarak, overin diğer tümörleri de (Brenner tümörleri, kistadenomlar ve kistadenokarsinomlar) over stromasından androjen salgılanmasına yol açarak virilizasyona neden olabilirler. Olguların çoğunda (% 80) tek taraflı kitle ele gelir. Over tümörleri, androjenlere ek olarak, östrojen, insan koryonik gonadotropini (hCG), serotonin ve tiroksin gibi diğer hormonları da salgılayabilir (37).

Virilizan adrenal tümörlerde de semptom ve klinik belirtiler ani başlar ve hızla ilerler. Serum DHEAS düzeyinin 800 mg/dl (22 mmol/L)'nin üzerinde olması ya da idrar 17-ketosteroid düzeyinin 30 mg/gün (100 mmol/gün) üzerinde olması adrenal tümörü düşündürür. Over ya da adrenal tümör düşünüldüğünde BT veya MRI ile tümör görüntülenmeye çalışılmalıdır (37, 38).

2.1.4.5. İlaçlar

Çeşitli amaçlarla kullanılan ilaçlara bağlı olarak iatrojenik hirsütizm ortaya çıkabilir. Vücut geliştirme ya da menopoiz tedavisi gibi nedenlerle kullanılan androjenler, hirsütizm, amenore ve virilizasyon bulgularına yol açabilir (39).

Hirsutizm yapan ilaçlar

Androjenik ilaçlar

- Testosteron
- Danazol
- ACTH
- Metirapon
- Fenotiazin

Anabolik steroidler

Androjenik progestinler

- Levonorgestrel
- Norgestrel
- Noretindron

Asetozolamid

Valproik asit

Androjenik olmayan ilaçlar

- Siklosporin
- Fenitoin
- Diazoksit
- Minoksidil
- Minoksiklin
- Penisilamin
- Psoralens

2.1.4.6. İdiyopatik hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin USG incelemesi normal olan hastalar ise idiyopatik hiperandrojenizm tanısı alırlar (21).

2.2.Tanı

2.2.1.Öykü

Hırşutizmlı hastanın değerlendirilmesinde öykü, her hastalıkta olduğu gibi çok önemlidir. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile birleştirildiğinde tanıyı koymak kolaylaşır.

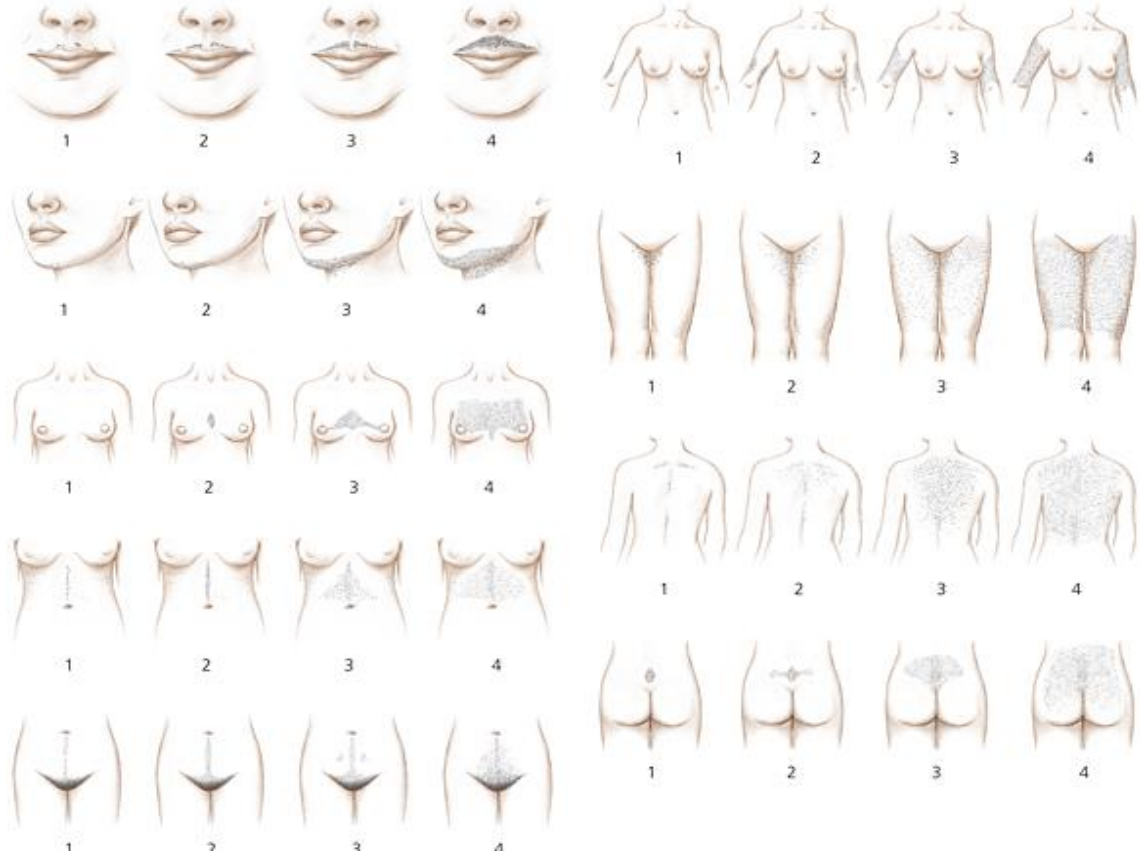
Öyküde pubertal gelişim ve menstrüasyon düzeni, kıllanma artışının başlangıç zamanı ve gelişim hızı, ilaç alımı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır.

- PKOS için; menstrüel düzen, kilo alımı, saç sökülmesi, akne şikâyetleri
- NKAH için; prematür pubarş, primer amenore
- Hiperprolaktinemi için; galaktore
- Hipofizer tümör için; görme bozukluğu, başağrısı
- Adrenal-overyan tümör için; virilizasyon bulguları olan seste kalınlaşma, kliteromegali, kas kitlesinde artış, libido artışı
- Tiroid fonksiyon bozukluğu için; soğuk-sıcak intoleransı, tremor, deri yapısı değişikliği, saç dökülmesi
- Cushing sendromu için; stria varlığı, ince-hassas deri, kilo alımı, enfeksiyonlara yatkınlık artışı, yorgunluk gibi semptomlar sorgulanmalıdır.

2.2.2.Fizik muayene

Hırşutizmlı hastanın muayenesinde öncelikle tüylenmenin miktarı, şiddeti ve yayılımı değerlendirilmelidir. Bunu standart hale getirmek için Ferriman Gallway (FG) skora sistemi kullanılmaktadır (6).

Vücutun 9 bölgesi için 1'den 4'e kadar puanlama yapılmaktadır. Sonuç olarak 8 ve üzeri hirsütizm olarak kabul edilir. 8-15 arası değerler hafif hirsütizm olarak kabul edilirken 15 ve üzeri orta- ağır hirsütizm sınıfına alınmaktadır (Resim 1).



Resim 1.Ferriman Gallwey hirsütizm skorlaması

Fizik muayenede dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta da hastaların boyu, kilosu ve vücut kitle indeksidir.

Tansiyon ölçümü ve yüksek tansiyon varlığı obezitede olduğu gibi Cushing sendromunun da bir bulgusu olabilir.

Deri bulgularından özellikle akantozis nigricans varlığı, akne, alopesi ve seboreik cilt yapısı hiperandrojenizmin diğer göstergeleridir. Akantozis varlığı insülin direnci ile birlikte olması sık görülen bir durumdur (38).

Hiperandrojenemi bulguları olan hastalar mutlaka virilizasyon açısından muayene edilmelidir. Kliteromegali, göğüs gelişim geriliği, seste kalınlaşma, kas kitlesinde artış gibi durumlar maskülinizasyon bulgularıdır. Batın ve pelvis muayenesinde ele gelen kitle varlığı araştırılmalıdır.

Cushing sendromu düşünölen hastada mutlaka tansiyon ölçümü yapılmalı, vücutta stria, ciltte incelme, aydede yüzü görünümü ‘‘buffola hump’’ denilen yağ dağılım bozukluğu, hiperpigmentasyon mutlaka bakılmalıdır.

Akne, alopesi, hirsütizm gibi durumlar hem PKOS’da hem Cushing sendromunda olması ile birbirleri ile karışabilir. O yüzden Cushing sendromunun diğere bulguları açısından dikkat edilmesi gereklidir (39).

Akromegaliden şüphenilen hastada kaba yüz görünüm, büyük eller, büyük ayaklar ve akantozis nigrikans açısından değerelendirilmelidir.

Tiroid bozukluklarında titreme, incelmış saç, diffüz saç kaybı, kuru cilt, taşikardi, ritm bozukluğu ve tiromegali varlığı araştırılmalıdır.

Hiperprolaktinemide ise galaktore açısından bakılmalıdır (38, 39).

2.2.3.Laboratuvar

Öykü ve fizik muayene sonrasında hirsütizm tespit edilen ve FG skorlamasında 8 ve üzeri puan alan hastalarda tanı amaçlı ileri laboratuvar tetkikleri kullanılmaktadır.

- Testosteron: Normalde total testosteron düzeyi 20-80 ng/dl, serbest testosteron düzeyi 0.6-3.0 pg/ml arasındadır.

İlk bakılması gereken tetkiklerin başında total testosteron yer almaktadır. Sabah ve menstrüel siklusun foliküler fazında bakılması uygundur. Eğer total testosteron normal ve androjen yüksekliği bulguları devam ediyorsa SHBG düzeyleri ve serbest testosteron düzeyleri bakılmalıdır.

Total testosteron düzeyinin 200 ng/dl üzerinde saptanması genellikle androjen üreten bir tümöre bağlıdır. Testosteron düzeyi artışları 200 ng/dl altında ise polikistik over sendromunu düşündürür (40).

- 17-hidroksi progesteron (17-OHP): Normalde folliküler fazda 0.4-1.0 ng/ml arasında bulunur. Sabah ve menstrüel siklusun foliküler fazında alınması gereklidir. 17-OHP \geq 200-300 ng/dL olan hastalarda NKAH tanısı için ACTH uyarı testi planlanarak 17-OHP düzeyindeki artışlara bakılması gereklidir. ACTH 0.25-1.0 mg IV uygulanmasından 30-60-90 dakika sonra 17-OHP düzeyleri ölçülür. Uyarılmış test sonrası 17-OHP \geq 1000 ng /dL olması geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi açısından tanısaldır (40, 41).

- ❑ Dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS): Hemen tümüyle adrenal korteksten salgılanır. Diurnal varyasyon göstermemesi uygulamada kolaylık sağlar. Normal düzeyi 35-450 mg/dl'dir. Hirsutizmin adrenal kökenli nedenlerinde yükselir. Adrenal tümör olasılığı 800 mg/dl üzeri değerlerde düşünülür. Adrenal karsinomda saptanan yüksek değerler deksametazonla baskılanamaz. Adrenal kaynaklı androjen yüksekliği araştırılması için 17-OHP, DHEAS bakılması yeterlidir (40, 41).
- ❑ Androstenedion: Erişkin kadında normal değerleri 0.4-2.7 ng/ml arasındadır. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazide artar, bu artış glukokortikoid ile baskılanabilir. Artmış düzeylerin baskılanması tedavinin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Diurnal varyasyon görülmemesi nedeniyle, tedavinin izleminde 17-hidroksi progesterondan daha yararlı olabilir.
- ❑ Gonadotropinler: LH polikistik over hastalığında 3 kat artış gösterir. FSH ise normal ya da hafif artmıştır. Düzeylerindeki değişikliklerden çok LH/FSH oranı önem taşır. LH/FSH oranının 2 ve üzerinde olması PKOS ile uyumlu olarak düşünülür.

Polikistik over sendromu için ayrıca LH, FSH, lipid profili ve glukoz açlık ve tokluk değerleri önemlidir. LH/FSH > 2 olması tanısal değil fakat anlamlıdır (7, 25, 40, 42).

İnsülin direnci ve obezitenin LH/FSH oranının normal olduğu hastalarda daha fazla görüldüğü bilinmekle beraber bu hastalarda normal olsa bile yıllık açlık ve tokluk glukoz değerleri ile insülin değerlerinin kontrolü gelişebilecek tip 2 diyabet açısından anlamlı olacaktır (43).

Açlık glukozu yüksek olan hastalarda oral glukoz tolerans testi yapılması insülin direnci açısından önemlidir.
- ❑ Prolaktin: Hiperprolaktinemi, hirsutizm nedenleri arasındadır ve daha çok prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarına bağlıdır. Bununla beraber, prolaktin düzeyleri PKOS, akromegali ve tiroid hastalıklarında da yüksek bulunabilir.
- ❑ TSH: Yüksek saptanırsa öncelikle serbest T3 ve T4 düzeylerinin ölçümü olmak üzere tetkikler hipotiroidiye yönelik sürdürülmelidir (38).

Cushing sendromundan şüphelenilen hastalarda tanı yöntemi olarak 24 saatlik idrarda kortizol ve gerekirse düşük doz deksametazon süpresyon testi ile sabah alınan kortizol düzeyleri gereklidir.

24 saatlik idrar kortizol değeri 50-100 µg/dl'nin üzerinde olması Cushing sendromu için en spesifik testtir (44).

Hızlı başlangıçlı bir hirsütizm tablosuna eşlik eden virilizasyon bulguları olan hastalarda bakılan serum testosteron >200 ng /dL veya 17-OHP > 700 ng /dL olması kuvvetle ihtimal over veya adrenal kaynaklı tümörlerin olabileceğini düşündürmelidir (45, 46).

2.2.4.Görüntüleme

Polikistik over sendromu, adölesan ve erişkin kadınlarda en sık hirsütizm nedeni olmasından dolayı öykü ve fizik muayene sonrası laboratuvar tetkiklerinden sonra da görüntülemeler ile desteklenmesi tanının konabilmesine yardımcı olmaktadır. Overlerin görüntülenmesinde ilk seçenek olarak tercih edilmesi gereken yöntem ultrasonografidir.

Adölesan kızlarda tercih edilen görüntüleme yöntemi transabdominal ultrasonografidir. Fakat obez olan hastalarda değerlendirme güçlüğü yaşanmaktadır.

Ultrasonografi PKOS tanısı için tanı koydurucu değil, yardımcı bir yöntemdir.

Polikistik over 2-8 mm boyutlarında, periferik yerleşimli, en az 10 adet folikül görülmesi veya over hacminin 10 cm³'ten fazla olması tanımlanır. Polikistik overler için ultrasonografik kriterler adölesanlarda, erişkin bayanlara göre farklıdır. Değerlendirme genellikle transabdominal ultrasonografi ile yapılır, elde edilen prospektif bir çalışmaya göre adölesanların over boyutları ve ihtiva ettikleri folikül sayısı erişkin bayanlara göre daha fazla saptanmıştır. Over boyutunun üst limiti 11.8 ml olarak bulunmuşken, over başına antral folikül sayısının normal değeri 17 olarak tespit edilmiştir (47).

Bu görüntünün görülmesi PKOS tanısı için tek başına yeterli olmadığı gibi overlerin normal olarak görülmesi de PKOS tanısını dışlamada yetersizdir.

Adrenal veya ovaryen tümör düşünülen olgularda bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme tercih edilmelidir.

Prolaktinoma gibi hipofizer adenom şüphesi mevcut ise hipofiz MR yöntemi kullanılabilir.

Tablo.3 Hirsütizm ilişkili hastalıkların öykü, klinik ve laboratuvar bulguları

	Öykü	Klinik bulgu	Laboratuvar						Riskler veya ek tetkikler
			T	DHEAs	17OHP	LH/FSH	KORTİZOL	PRL	
İdiopatik hirsütizm	Belirgin risk faktörü yok Tedaviye yanıtı	Orta derece hirsütizm (Ferriman – Gallwey skoru 8-15)	Normal veya Yüksek	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	
PKOS	Menstrüel düzensizlik Aile öyküsü	Akne Hirsütizm Alopesi Akantozis nigrikans Obezite	Normal veya Yüksek	Normal veya Yüksek	Normal	Normal veya >2:1	Normal	Normal veya Yüksek	SHBG Usg Lipid paneli Riskler: kardiyovasküler hastalık, DM, hipertansiyon, endometrial kanser, infertilite

	Öykü	Klinik bulgu	Laboratuvar						Riskler veya ek tetkikler
			T	DHEAS	17OHP	LH/FSH	KORTİZOL	PRL	
Geç başlangıçlı KAH	Erken başlangıçlı puberte Menstrüel düzensizlik Primer amonere Aile öyküsü	Akne Hirşutizm Prematür pubarş	Normal veya Yüksek	Normal veya Yüksek	Yüksek	Normal	Normal Veya Düşük	Normal	ACTH stimülasyon testi
Cushing hastalığı	Menstrüel düzensizlik Tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonlar	Akne Hirşutizm Alopesi İnce deri Stria Aydede yüzü Hipertansiyon	Normal veya Yüksek	Normal veya Yüksek	Normal	Normal	Yüksek	Normal	*24 saatlik idrar kortizolü *Deksametazon süpresyon testi *Glukoz *Lipid paneli *Potasyum Riskler: -hipokalemi, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, glokom

	Öykü	Klinik bulgu	Laboratuvar						Riskler veya ek tetkikler
			T	DHEAS	17OHP	LH/FSH	KORTİZOL	PRL	
Prolaktin yüksekliği	Amenore	Galaktore	Normal veya Yüksek	Normal veya Yüksek	Normal	Normal	Normal	Yüksek	Beyin MRI
Tümörler	Ani başlangıçlı Hızlı ilerleme İleri yaş	Virilizm bulguları Palpasyon ile ele gelen kitle	Over> 200 ng /dl Adrenal> 200 ng /dl	Normal >700ug/dl	Normal	Normal	Normal veya Yüksek	Normal	Pelvis-batın BT/MRI

PKOS: Polikistik over sendromu, KAH: konjenital adrenal hiperplazi, T: Testosteron, DHEAS: Dihidroepiandosteron sülfat, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, LH: Luteinizan Hormon, FSH: Folikül Stimulan Hormon, PRL: Prolaktin, SHBG:Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme

2.3.Tedavi

Hirşutizmin tedavisi, durumun şiddetine ve hastaya getirdiği stres miktarına göre yönlendirilmelidir. Tedavi lokal uygulamalarla veya farmakolojik olarak altta yatan nedeni hedefleyecek şekilde sınıflandırılır.

Obez olan hastalarda kesinlikle yaşam tarzı değişikliği ile birlikte kilo verimi başlıca polikistik over sendromu olmakla birlikte hiperandrojenemisi olan hastalarda androjen seviyelerini azaltmada ve medikal tedavinin başarısını arttırmada çok önemli yer tutmaktadır (48, 49).

2.3.1.Lokal tedaviler

Bölgesel olarak tüylerin alımında birçok metot mevcuttur. Bunların geçici ve kalıcı yöntemler olarak ayrılır.

Tıraşlama; hızlı, güvenli ve etkili bir yöntem olmasına rağmen sık tekrarlama ihtiyacı gerektirmesi ve tüylerin sonradan tekrar çıkarken kaba ve sert çıkması nedeni ile pek kişiler tarafından tercih edilmez.

Kimyasal tüy rengini değiştiren veya dökken maddeler ise etkili fakat deride iritasyon – dermatit yapma ihtimalleri yüksektir.

Ağda gibi epilasyon yöntemleri tüyleri köklerinden alırken uygulamanın verdiği rahatsızlığın yanı sıra uygulama sonrası iz kalma, pigmentasyon artışı veya folikülit görülebilmektedir.

Daha kalıcı yöntemlerin içinde elektroliz, lazer epilasyon ve fotoepilasyon yer almaktadır.

Elektroliz yönteminin galvanik veya termal şeklinde iki tipi mevcuttur. Her ikisi de hem acı verici hem de zaman alıcı yöntemlerdir. Çünkü her bir kıl kökü tek tek hedef alınarak uygulanması gerekmektedir. Bu yüzden elektroliz küçük bölgelerin temizlenmesinde daha uygun bir yöntem olarak kabul edilir.

Lazer epilasyon ise daha az acı verici ve elektrolize göre daha hızlı kullanım sağlayan bir yöntemdir. Ayrıca daha etkili olduğu bilinmektedir. Birçok lazer epilasyon çeşidi mevcuttur. Alexandrite, Ruby, Diod lazer, Q-switched yttrium-aluminium-garnet(YAG) lazer.

Diod lazerler diğçerlerine göre daha ucuz bir yöntemdir. Q –switched YAG lazerler ise koyu tenli kişilerde daha etkilidir. Yapılan Cochrane çalışmasına göre lazer yöntemleri arasında etkililik açısından çok küçük bir fark saptanmıştır (50).

Alexandrite ve diot lazerler altı haftalık tedavi sonrası %50 oranında tüy miktarında azalma sağlamaktadır. Lazer epilasyon en iyi koyu renkli tüylerde etki göstermekle beraber tedavi sonrası hiperpigmentasyon yapma olasılığı mevcuttur.

Diğçer lazer tiplerinde Ruby ve YAG lazer çeşitlerinin kısa dönem etkileri ve uzun dönem sonuçları hakkında yeterli çalışma yoktur.

Sonuç olarak lazer tedavisi etkili bir yöntem olsa da hiperandrojenemi durumunun devam ettiği durumlarda vellüs tüyleri terminal kıl şeklinde çıkmaya devam edebilmektedir (7).

2.3.2. Farmakolojik tedaviler

Hirşutizmin farmakolojik tedavisinde, androjenein kıl foliküllerindeki etkisi engellemek ya da androjen üretimini baskılamak hedeflenmelidir. Farmakolojik ajanlara yanıt, yavaş ve etki etmesi ayları bulabilen bir durumdur.

Lokal farmakolojik tedaviler

- ❑ Eflornitin hidroklorid: Ornitin dekarboksilaz inhibitörü, hücre yapısı için gerekli olan poliaminlerin yapımı engellenir. Topikal krem olarak kullanılan bu madde, kullanan kişilerin %32' sinde kıl büyüme hızını azalttığı görülmüştür. Ama kullanım bırakıldığı andan itibaren sekiz hafta içinde tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir (51, 52).

Sistemik farmakolojik tedaviler

Hirşutizmin uzun süreli sistemik tedavisinde asıl amaç androjen yapımını baskılamak veya reseptör düzeyinde bloke ederek etkisini azaltmaktır.

Androjen yapımını baskılayan ajanların başında kombine oral kontraseptifler (KOK), glukokortikoidler, insülin duyarlaştırıcı ajanlar gelirken; reseptör blokajı yapanlar spironolakton, siproteron asetat ve finasterid, flutamid gibi 5 α redüktaz inhibitörleri olan ajanlar bulunmaktadır. Bu tedavilerin seçimi hastanın etyolojisine bağlı olarak değişmektedir.

Androjen sentezini baskılayan ajanlar

- ❑ Kombine oral kontraseptifler: Bu ilaç grubu bünyesinde hem östrojen hem de progesteron türevlerini içermektedir. İçindeki östrojen komponenti LH düzeyini baskılayarak ovaryen androjen sentezini azalttığı gibi, SHBG üretimini de artırarak serbest testosteron düzeyinin azalmasına da katkıda bulunur. Östrojen olarak preparatlarda etinil östradiol bulunmaktadır. Progesteron komponenti ise testosteron ve DHT'nun yıkımını artırır, 5 α redüktaz aktivitesini artırır. Endometriumu östrojenin artmış etkisinden korur. Progesteron olarak spironolakton analogu olan 4. Kuşak progestin drospirenon preparatlarda tercih edilmektedir. 25 mg spironolaktone eşdeğerdir.

30 μ g etinil östrodiol + 3 mg drospirenon

20 μ g etinil östrodiol + 3 mg drospirenon

Yan etkileri: KOK kullanımında özellikle ilk 3 ayda adet kanama değişiklikleri, bulantı, kilo artışı, duygudurum değişiklikleri, memelerde hassasiyet ve baş ağrısı gibi hafif yan etkiler oluşabilir. Sağlık riskleri ise genel olarak kardiyovasküler sistem ve onkoloji alanlarında gruplandırılabilir. Önemli kardiyovasküler riskler arasında venöz tromboembolizm, miyokard infarktüsü ve inme sayılabilir. KOK'ler vasküler hastalık riskini kardiyak fonksiyonu, kan basıncını, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını ve kan pıhtılaşmasını etkileyerek, ayrıca damar duvarı üzerindeki doğrudan etkileriyle artırabilirler. KOK'lerle ilişkilendirilen kardiyovasküler sorunlardan venöz tromboembolizm riski, KOK'lerdeki östrojen dozunun zaman içerisinde düşürülmesiyle azalmıştır. Hepatoselüler adenom riskinin uzun süreyle ve yüksek doz etinil östradiol kullanan hastalarda arttığı düşünülmektedir. Klinik pratikte KOK kullanan bir hastada hepatoselüler adenom görülmesi durumunda KOK uygulamasının sonlandırılması önerilir. Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. KOK kullanan kadınlarda over kanseri insidansında %30 ile %50 oranında azalma görülmekte ve bu koruyucu etki KOK kesildikten sonra yıllarca devam etmektedir. Endometriyum kanseri insidansı da yaklaşık %50 oranında azalma sergilemektedir ve KOK kesildikten sonra en az 15 yıl sürmektedir. KOK'ler kolorektal kanser riskinde %20-30 oranında azalma sağlamaktadır. Sonuç olarak KOK kullanımının genel kanser riskinde artışa neden olmadığı söylenebilir (53).

- ❑ Glukokortikoidler: Uzun dönem adrenal bezin baskılanmasına ihtiyaç duyulan KAH tedavisinde kullanılır. Polikistik over sendromuna bağlı gelişen hirsütizm ve adet döngüsü düzensizliğinde etkisi çok azdır. Düşük doz deksametazon tedavide tercih edilir.

- ❑ İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar: Özellikle hirsütizmin en sık sebebi olan PKOS'un tedavisinde büyük yer kaplayan bu maddeler obezitesi olan insülin direnci gelişmiş adölesan kızlarda sık tercih edilir (54). Bu ajanların içinde en çok kullanılan metformindir. İnsülin overde androjen yapımını uyarır, SHBG düzeyini azaltır ve kıl folikülünün büyümesinde etkili bir faktördür. Bu yüzden hiperinsülinemisi gelişen hastalarda insülin duyarlaştırıcıları kullanarak bu etkilerini azaltmak amaçlanmıştır. Doz olarak 750-2250 mg/gün kullanımı olan ilacın özellikle PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığını arttırdığı, insülin ve androjen düzeylerini düzenlediği, menstrüel döngünün düzenini sağladığı gösterilmiştir. Polikistik over sendromu tedavisinde uzun dönem metabolik komplikasyonları azaltmada ya da önlemedeki etkisini gösteren yeterli prospektif çalışma yoktur. Metformin kullanımının kesilmesi sonrası metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu etkisinin kaybolması söz konusu olsa da PKOS ve insülin ditrenci olan hiperandrojenemi durumlarında etkili bir terapötik ajan olarak kabul edilmektedir (55). Metforminin en sık yan etkisi diyare, bulantı ve kusma semptomlarını içeren gastrointestinal sistem yan etkileridir. En önemli ve tehlikeli yan etkisi ise laktik asidozdur. Laktik asidoz, metformin kullanımının seyrek görülen ama ciddi bir yan etkisidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi komorbid durumların varlığında daha sık görülmektedir. Laktat, hepatik glükoneogenez için bir substrat olduğundan, metformin kullanımı ile laktatın karaciğer tarafından alımı azalmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde bu hafif artış başka mekanizmalarla, örneğin fonksiyonları normal olan böbrek ile temizlenmekte ve kan laktat düzeyinde anlamlı bir yükselme olmamaktadır. Fakat renal fonksiyon bozukluğunda hem metformin klirensi hem de laktat klirensi azalmakta ve her ikisinin de kan seviyeleri yükselmektedir. Laktik asid atılım bozukluğunun en sık sebebi böbrek yetersizliğidir. Artmış laktik asidoz riskinden dolayı kreatinin seviyesi kadınlarda 1.4 mg/dl ve erkeklerde 1.5 mg/dl'nin üstünde ise metformin kullanımı önerilmemektedir (55, 56).

Androjen reseptör blokajı yapan ajanlar

- ❑ Spironolakton: Aldosteron antagonistive orta derece diüretik etkili bir ajandır. Androjen reseptörü, SHBG ve 5α redüktaza bağlanmak için androjenler ile yarışır. Aynı zamanda progesteronal aktiviteye sahip olmasından dolayı da ovaryen androjen üretimini baskılar.
Başlangıç dozu günlük 50 mg olan ilaç 200 mg'a kadar çıkılabilir. Etkisini göstermesi en az altı ayı bulmaktadır. Yan etki olarak poliüri, hipotansiyon, başağrısı, senkop görülebilir. Diğer potasyum tutucu diüretikler ile birlikte, böbrek yetmezliği durumlarında, fazla potasyum alımı olan durumlarda hayatı tehdit eden hiperkalemi durumlarına yol açmamak için kullanılmamalıdır. Diğer hafif yan etkileri gastrit, dispepsi, kuru cilt olan spironolakton özellikle böbrek yetmezliği, hiperkalemi, normal uterin kanama durumlarında kontrendikedir (57).
- ❑ Siproteron asetat: Yüksek progestin aktivite içeren antiandrojen ajandır. Testosteron ve androstenodion düzeylerindeki düşüşü LH düzeyini azaltarak sağlamaktadır. Genellikle etinil östrodiol ile kombine şekilde kullanılmaktadır. 50-100 mg/gün şeklindeki dozu 30 µg etinil östrodiol ile birleştirilerek oluşturulan preparatları kombine oral kontraseptifler ve spironolakton kadar etki sağlamaktadır. Yan etki olarak adrenal yetmezlik ve libidoda azalmaya neden olabilir (58).
- ❑ Finasterid: 5α redüktaz tip 2 inhibitörü olarak benign prostat hiperplazisi için FDA onayı olan bu ilaç, testosterondna DHT dönüşümünü de azalttığı için hirsütizm tedavisinde de kullanılmaktadır.
5 mg/gün şeklinde kullanımı olan ilacın en önemli yan etkisi teratojen olabilmesidir (58).
- ❑ Flutamid: FDA tarafından prostat kanseri için adjuvan tedavi olarak kullanılan bu ilaç bir androjen reseptör blokörüdür. Hirsütizmde 500 mg /gün olarak kullanılan bu ajanın en önemli yan etkisi karaciğer toksisitesi yapmasıdır (58).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine Haziran 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran 10 ile 18 yaşları arasındaki kız hastaların elektronik ortamdaki dosyaları taranarak hasta öyküsü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirildikten sonra 138 tanesi hirsütizm tanısı aldılar ve retrospektif bir araştırmaya dahil edildiler. Çalışma protokolü daha önce hastane etik ve eğitim planlama (EPK) kurullarınca (etik kurul rapor numarası: 71306642-050.01.04-) onaylandı.

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, hastalara ait elektronik ortamdaki dosyalar taranarak demografik bilgiler, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sınıflandırıldı.

Hasta dosyalarından elde edilen verilerin incelenmesi ile hirsütizm değerlendirilmesinde öykü dışında fizik muayenede antropometrik ölçümlerin yanı sıra Ferriman Gallway skor sonuçları, hastaların kayıtlı sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kullanıldı. Laboratuvar tetkiklerinden total testosteron, serbest testosteron, SHBG, FSH, LH, E2, PRL, DHEAS, 17-OHP, Androstenedion, kortizol, glukoz, insülin, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) değerleri değerlendirilmeye alındı. Bu laboratuvar parametrelerinden total testosteron, SHBG, FSH, LH, E2, prolaktin, insülin Abbott ARCHITECTi2000 SRhormon otoanalizörü ile elektrokemilüminans yöntemle çalışıldı. Serbest testosteron ve 17-OHP parametreleri AB-SCIEX 4500 QTRAP LC-MS/MS cihazında kütle spektrofotometrik metotla çalışılmıştır. Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, glukoz parametreleri biyokimyasal testler olup Abbott C-16000 cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır.

Görüntüleme yöntemi olarak over ve adrenal patolojileri değerlendirmek için abdominopelvik ultrasonografi tetkikleri kayıt edildi. Çalışmaya alınan hastaların verileri değerlendirildikten sonra hirsütizme yol açan durumlar; fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (PKOS ve diğerleri) idiyopatik hiperandrojenizm, idiyopatik hirsütizm, fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm, olmak üzere dört grupta sınıflandırıldı. Konjenital adrenal hiperplazi saptanan tek hasta olduğundan, bu hastanın verileri ayrı olarak

değerlendirildi. Rotterdam kriterlerini karşılayan ve hiperandrojenemisi olan hastalar polikistik over sendromu tanısı aldı (23). Bazal ve/veya ACTH uyarısı sonrası hafif DHEA-S artışı ile beraber androstenedion ve 17OHP artışı olan fakat KAH düzeylerine ulaşmayan hastalar fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm tanısı aldı (7).

Androjen yüksekliği olmasına karşın ultrasonografide normal over görünümü ve menstrüel döngüleri düzenli olan hastalar idiyopatik hiperandrojenizm olarak kabul edildi (21). Normal androjen düzeylerine sahip olan, menstrüel düzensizliği olmayan ve hirsutizme neden olabilecek tespit edilmiş başka bir nedeni bulunmayan hastalar idiyopatik hirsutizm olarak kabul edildi (1, 55). Foliküler fazda sabah alınan 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyinin 2 ng/ml'nin üzerinde veya ACTH uyarılı 17-OHP düzeyinin 12 ng/ml üzerinde olan bir hasta konjenital adrenal hiperplazi tanısı aldı.

Bakılan tetkikler sonucunda prolaktin değeri 54.24 ng/mL olan bir hastamız bu sınıflamaya uymayarak hiperprolaktinemi tanısı aldı. İki hastamızda da yapılan transabdominal ultrasonografi sonucu over kisti tanısını aldı. Tanı sınıflandırılması yapıldıktan sonra laboratuvar tetkikleri kendi içlerinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel, çoklu ve ikili verilerin karşılaştırılmasında sırasıyla Kruskal Wallis ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine tüylenme artışı şikayeti ile Haziran 2011- Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran 10 ile 18 yaşları arasındaki kız hastalardan hirsütizm tanısı alan 138 tanesi çalışmaya alınarak demografik bilgiler, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri açısından sınıflandırılmıştır.

Tablo 4. Hastaların etyolojik dağılım sayıları ve yüzdeleri

ETYOLOJİ	Sıklık	Yüzde dilimi (%)
Polikistik Over Sendromu	100	72.4
Konjenital Adrenal Hiperplazi	1	0.7
Fonksiyonel Adrenal Hiperfonksiyon	11	8.0
İdiyopatik hiperandrojenizm	15	10.9
İdiyopatik hirsütizm	10	7.2
Hiperprolaktinemi	1	0.7
Toplam	138	100.0

Hirsütizm tanısı alan hastaları etyolojik sınıflandırma açısından PKOS, NKAH, fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon, idiyopatik hiperandrojenizm ve idiyopatik hirsütizm olmak üzere beş gruba ayrıldı. Tanımlamalar hastaların fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri değerlendirilerek sınıflandırıldı. Tüm vakaların % 72.4'ü PKOS ile uyumlu gelirken ikinci sıklıkta %10.9 oranıyla idiyopatik hiperandrojenizm tespit edildi. En nadir görülen gruplar ise birer vaka (% 0.7) ile NKAH ve hiperprolaktinemi olduğu görüldü.

Tablo 5. Hastaların demografik parametrelerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

	En düşük	En yüksek	Ortalama değer
Yaş (yıl)	11.19	18.79	15.2472 (±1.6)
Boy (cm)	139.60	178.00	159.2481 (±6.5)
Vücut ağırlığı (kg)	39.10	107.00	65.6022 (± 15)
Vücut kitle indeksi	11.66	41.53	25.6855 (±5.3)
VKİ sds değeri	-1.92	2.40	1.0743 (± 0,9)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100.00	180.00	121.4103 (±16.1)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	50.00	130.00	66.0000 (±14.7)
Ferriman Gallway skoru	8	28	17.69 (±5.6)

(VKİ: vücut kitle indeksi)

Olguların genel antropometrik ölçümleri, fizik muayenedeki kan basıncı ölçümleri ve Ferriman Gallway skorlama sonuçları, tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 6. Demografik, antropometrik ve laboratuvar değerlerinin etyolojik türlere göre değerleri

	FOH (PKOS)	FAH	İdiyopatik Hiperandrojenizm	İdiyopatik Hirsütizm	P (<0.05)
YAŞ (yıl)					
<i>Ortalama</i>	15.39 (± 1.71)	15.23 (±0.90)	15.14 (±1.3)	13.9 (±2.09)	0.203
<i>En düşük</i>	12.19	13.80	13.13	11.19	
<i>En yüksek</i>	18.79	16.90	17.59	18.9	
BOY (cm)					
<i>Ortalama</i>	159.8 (±6.36)	160 (±5.1)	158.5 (±5.9)	155.3(± 4.8)	0.245
<i>En düşük</i>	139	153.1	150.6	140.1	
<i>En yüksek</i>	178	168.9	173.0	171.9	
KİLO (kg)					
<i>Ortalama</i>	66.2 (±15.0)	722(±13.5)	64.6(±16.8)	54.5(±9.8)	0.037
<i>En düşük</i>	39.10	44.4	45.90	44.20	
<i>En yüksek</i>	107,0	88.0	97.00	70.20	
VKİ					
<i>Ortalama</i>	25.7 (±5.3)	28.1 (±4.9)	25.5 (±6.3)	22.5 (±3.3)	0.151
<i>En düşük</i>	11.66	18.55	18.60	18.11	
<i>En yüksek</i>	44.53	36.09	40.79	27.63	
VKİ-SDS					
<i>Ortalama</i>	1,07 (±0.93)	1.39 (±0.80)	1.09 (±0.83)	0.65 (±1.01)	0.365
<i>En düşük</i>	-1.92	-0.49	-0.26	-1.04	
<i>En yüksek</i>	2.40	2.23	2.40	1.82	
SİSTOLİKKB(mmHg)					
<i>Ortalama</i>	120.7 (±14)	127.50(±27.8)	116.6 (±5.7)	119.4 (±10.6)	0.775
<i>En düşük</i>	100.0	100.00	110.00	100.00	
<i>En yüksek</i>	150.0	180.00	120.00	125.00	

	FOH (PKOS)	FAH	İdiyopatik Hiperandrojenizm	İdiyopatik Hirsütizm	P (<0.05)
DİASTOLİK KB(mmHg) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	65.6 (±14.7) 50.0 130.0	67.5 (±18.3) 50.0 100.0	66.6 (±11.54) 60.0 80.0	64.5 (±10.5) 60.00 75.00	0.362
FG-SKOR <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	17.60 (±5.3) 8 27	22.33 (±4.9) 19 28	16.0(±5.5) 10 25	13.00 (± 7.07) 8 18	0.191
SERBEST T. (pg/mL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	2.66 (±1.05) 0.42 7.25	2.59 (±0.23) 2.33 2.91	2.48(± 0.84) 1.10 3.73	1.39 (±0.44) 0.93 1.84	0,024
TOTAL T. (ng/mL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	0.60 (±0.31) 0.04 2.40	0.52 (±0.15) 0.36 0.77	0.55 (±0.3) 0.18 1.40	0.25 (±0.10) 0.10 0.38	0.005
SHBG (nmol/L) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	40.61 (±45.8) 10 277	15.39 (±9.7) 2 28	53.46 (±17.56) 23 75	35.02 (±24.85) 2 55	0.011
FSH (mIU/mL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	5.44 (±1.91) 0.50 10.63	5.39 (±3.04) 2.13 11.98	5.75 (±1.71) 1.94 8.17	4.33 (±1.80) 1.49 6.82	0.251

	FOH (PKOS)	FAH	İdiyopatik Hiperandrojenizm	İdiyopatik Hirsütizm	P (<0.05)
LH (mIU/ml) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	11.57 (±9.3) 0.04 47.97	3.99 (±2.35) 2.26 9.71	3.76 (±2.4) 0.34 8.87	3.43 (±2.04) 0.33 7.50	0.000
E2 (hg/mL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	66.26 (±42.2) 16.10 190.10	47.35 (±36.1) 14.35 118.71	50.91 (±39.74) 1.02 114.90	68.2(± 41.34) 13.13 136.90	0.250
PROLAKTİN(ng/mL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	13.04 (±6.6) 3.61 33.63	17.07 (±12.15) 6.88 38.90	22.6 (±15.6) 4.81 54.24	11.45 (±4.38) 5.53 16.70	0.499
GLUKOZ(mg/dL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	83.07(±15.02) 10 107	83.7 (±5.2) 76 92	83.2 (± 5.91) 71 80	88.2 (±10.04) 79 102	0.909
İNSULİN (mU/L) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	22.2 (±12.04) 4.47 65	19.86 (±9.91) 7.60 35.28	12.6 (±5.5) 6.80 26.3	17.8 (±6.07) 12.01 28.08	0.082
HOMA-IR <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	5.47 (±3.03) 1.99 13.10	4.6 (±1.79) 3.16 6.63	3.05 (±0.32) 2.68 3.24	2.93 (±0.53) 2.34 3.37	0.120

	FOH (PKOS)	FAH	İdiyopatik Hiperandrojenizm	İdiyopatik Hirsütizm	P (<0.05)
TOTAL KOL.(mg/dL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	154.94 (±27.82) 106 221	163.17(±50.2) 127 254	149.50 (±296) 121 208	147.00 (±17.05) 133 166	0.903
HDL (mg/dL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	68.1 (±36.4) 30 236	48.5 (±15.2) 27 72	71.3 (±22.17) 41 98	63.66 (±5.85) 46 190	0.265
LDL (mg/dL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	77.16 (± 32.88) 29 169	96.33 (±54.48) 46 190	71.12 (±25.9) 36 105	69.6 (±19.4) 53 91	0.898
TRİGLİSERİD(mg/dL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	90.55 (±42.48) 33 235	73.71 (±22.19) 41 93	75.37 (±12.63) 54 91	66.33 (±9.2) 60 77	0.515
DHEAS (ug/mL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	283.47 (±127.37) 57.09 726.80	382,97 (±68.37) 294.90 522.10	247.15 (±65.56) 112.60 348.20	153.61 (±58.65) 90.70 252.20	0.000
17-OHP(ng/mL) <i>Ortalama</i> <i>En düşük</i> <i>En yüksek</i>	0.73 (±0.48) 0.12 3.01	0.54 (±0.31) 0.23 1.26	0.79 (±0.65) 0.08 2.26	0.61 (±0.37) 0.16 1.36	0.641

(KB: kan basıncı, FG-skor: Ferriman Gallway skor, T: Testosteron, DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, LH: Luteinizan Hormon, FSH: Folikül Stimulan Hormon, PRL: Prolaktin, SHBG:Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin, VKİ: vücut kitle indeksi, FOH: fonksiyonel ovarian hiperfonksiyon, FAH: fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon)

Tablo7. Obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar değerleri

	Obez olmayan PKOS	Obez PKOS	P (<0.05)
Yaş (yıl)	15.52 (±1.72)	15.41(±1.83)	0.655
Boy (cm)	158.79 (±6.52)	162.00±4.85)	0.025
Kilo (kg)	58.30 (±9.19)	83.58 (±9.69)	0.000
VKİ	23.13 (±3.01)	31.49 (±4.21)	0.000
VKİ-sds	0.68 (±0.85)	1.96 (±0.22)	0.000
FG skor	18.55 (±3.69)	14.80 (±8.40)	0.274
Sistolik KB (mmHg)	111.92 (±10.31)	128.92(±13.75)	0.000
Diastolik KB (mmHg)	59.61(±9.00	72.00 (±17.50)	0.000
Serbest T. (ng/mL)	2.39 (±0.70)	3.24 (±0.85)	0.001
Total T. (ng/mL)	0.56 (±0.24)	0.72 (±0.42)	0.055
SHBG (nmol/L)	51.70 (±56.4)	18.76 (±7.50)	0.000
FSH(mIU/mL)	5.45(±1.92)	5.71 (±1.93)	0.796
LH(mIU/mL)	11.91(±10.19)	12.31(±8.51)	0.483
E2 (pg/mL)	70.30(±43.68)	53.17 (±30.64)	0.108
Prolaktin (ng/mL)	13.30 (±7.01)	13.17 (±6.37)	0.955
Glukoz (mg/dL)	84.15 (±15.99)	84.56 (±8.39)	0.587
İnsülin (mU/L)	18.04 (±10.17)	27.2 (±13.36)	0.002
Homa-IR	4.36 (±2.77)	6.61(±3.02)	0.022
Total Kolesterol (mg/dL)	153.04 (±24.32)	155.57 (±33.76)	0.960
HDL (mg/dL)	61.77 (±21.02)	74.65 (±48.08)	0.692
LDL (mg/dL)	74.11(±25.97)	79.15 (±41.97)	0.939
Trigliserid (mg/dL)	91.28 (±46.19)	92.80 (±40.73)	0.907
DHEAS (ug/mL)	273.36 (±143.67)	301.30 (±101.31)	0.185
17-OHP (ng/mL)	0.77 (±0.53)	0.68 (±0.42)	0.711

(KB: kan basıncı, FG-skor: Ferriman Gallway skor, T: Testosteron, DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, LH: Luteinizan Hormon, FSH: Folikül Stimülant Hormon,, PRL: Prolaktin, SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin, VKİ: vücut kitle indeksi)

Olguların demografik ve antropometrik ölçümleri tüm etyolojik gruplar arasında karşılaştırıldığında yaş, boy, VKİ sds, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, fg skoru, FSH, E2, prolaktin, HomaIR, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, 17-OHP parametrelerinde anlamlı fark bulunamazken, kilo, serbest testosteron, total testosteron, SHBG, LH ve DHEAS parametrelerinde anlamlı fark tespit edildi. Parametrelerin p değerleri için tablo 2'ye bakınız. Grupların kendi aralarında birebir çoklu karşılaştırılmaları sonucu gruplar arasında bazı parametrelerde anlamlı fark bulundu.

Polikistik over sendromu tanılı hastalar ile fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon tanılı hastalar karşılaştırıldığında, PKOS'lu hastaların LH ve SHBG değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (p: 0.010 ve p: 0.026). İdiyopatik hiperandrojenizm grubu ile karşılaştırma sonucunda da yine LH ve SHBG değerleri PKOS'lu hastalarda daha yüksek bulundu (p<0.001 ve p: 0.021). İdiyopatik hirsütizm grubu ile yapılan karşılaştırmada ise PKOS'lu hastaların değerleri kilo, serbest testosteron, total testosteron, LH ve DHEAS parametreleri de daha yüksek olduğu görülmüştür (p değerleri sırasıyla 0.018, 0.003, 0.001, 0.008, 0.001).

Polikistik over sendromu tanılı hastalar kendi aralarında obez ve obez olmayan grup şeklinde ikiye ayrılarak karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında bakılan demografik, antropometrik ve laboratuvar bulgularında yaş, FG skoru, total testosteron, FSH, LH, E2, prolaktin, glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, DHEAS ve 17-OHP parametrelerinde anlamlı sonuç bulunamamıştır. Kilo, boy, VKİ, VKİ-sds, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, serbest testosteron, insülin ve Homa-IR değerleri obez PKOS'lu hastalarda daha yüksek bulunmuştur. SHBG değeri de obez olmayan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 7).

Fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon tanılı hastalar ile idiyopatik hiperandrojenizm tanılı hastalar birebir karşılaştırıldığında, SHBG ve DHEAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. SHBG idiyopatik hiperandrojenizmde daha yüksek bulunmuş iken (p:0.007), DHEAS değeri ise fonksiyonel adrenal hiperfonksiyonda daha yüksek tespit edilmiştir (p< 0.001). Fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon hastalarının ayrıca idiyopatik hirsütizm grubuna göre kilo, total testosteron ve DHEAS parametrelerindeki değerlerin daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p değerleri 0.007, 0.005 ve <0.001).

İdiyopatik hiperandrojenizm tanılı hastalar ile idiyopatik hirsütizm tanılı hastalar arasındaki karşılaştırmanın sonucunda serbest testosteron, total testosteron ve DHEAS değerlerinin idiyopatik hiperandrojenizmde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p değerleri 0.016, 0.008 ve 0.009).

Hasta grubunun içinde sadece bir tane Konjenital Adrenal Hiperplazi tanılı hasta olması nedeni ile o vaka istatistiksel değerlendirilmeye alınmadı. Hasta 13 yaşında, 147 cm boyunda 57.5 kg ağırlığında idi, VKİ 22.78, Ferriman Gallway skoru 21 olan hastanın yapılmış olan ACTH yükleme testindeki değerleri aşağıdaki gibidir.

Tablo 8. NKAH tanılı hastanın ACTH uyarı testi sonuçları

	0. Dakika	30. dakika	60. dakika
17-OHP (ng/mL)	53.58	55	52.5
DHEAS (ug/mL)	399.4	410.2	406.9
Kortizol (ug/dL)	15.9	18.5	19.4
Serbest T (pg/ml)	3.76		
Total T (ng/ml)	0.95		
FSH (mIU/ml)	3.99		
LH (mIU/ml)	5.36		
E2 (hg/ml)	241.58		

(17OHP: 17-hidroksi progesteron, DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat, T: Testosteron, LH: Luteinizan Hormon, FSH: Folikül Stimulan Hormon, E2: östrodiol)

Hasta grubunun içinde hiperprolaktinemi – prolaktinoma tanısı alan bir hasta belirlendi ve istatistiksel değerlendirilmeye alınmadı. Hasta 16,5 yaşında, 154 cm boyunda 97 kg ağırlığında idi. Vücut kitle indeksi 40.79, Ferriman Gallway skoru 15 olan hastanın yapılmış olan prolaktin değeri 54.2 ng/mL, serbest testosteron değeri 3.25 ng/ml, total testosteron değeri 0.70 ng/ml, FSH değeri 8.1mIU/ml, LH değeri 7.2 mIU/ml tespit edildi. Bu bulgular sonucu hiperprolaktinemi tanısı alan hastaya kabergolin tedavisi başlandı.

5. TARTIŞMA

Hirsutizm, kadınlarda normalde olmaması gereken bölgelerde androjen bağımlı terminal kılların ortaya çıkışıdır. Erkek tipi terminal kıllanmayla karakterize bir durumdur (59, 60). Esas olarak bu durum dolaşımdaki androjenlerin ve kıl foliküllerinin bu androjenlere duyarlılığının bir göstergesidir. Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen, psikososyal boyutu olan ve çoğu zaman hayatı tehdit etmeyen benign bir durumdur (1). Nadiren altta yatan ciddi bir hastalık olabilir. Olguların büyük bir kısmı (%75-80) hiperandrojenemi zemininde gelişir. Bunların arasında PKOS %70-80 ile en sık sebebi oluşturur (61). PKOS dışında hirsutizme yol açan diğer hiperandrojenemi nedenleri daha nadirdir. İkinci sık neden olarak İH bilinir. İdiyopatik hirsutizm, hirsutizmin sık görülen sebeplerinden birini oluşturur. Normal androjen düzeylerine sahip olan, menstrüel düzensizliği olmayan ve hirsutizme neden olabilecek tespit edilmiş başka bir nedeni bulunmayan kadınlarda ortaya çıkan hirsutizm, İH olarak tanımlanmaktadır (1). Non-klasik adrenal hiperplazi kadınlarda hiperandrojeneminin %2,5-5'inden sorumludur, literatürde de üçüncü en sık neden olarak geçmektedir (4).

Azziz ve arkadaşları hiperandrojenizm nedeniyle başvuran 873 erişkin hastanın incelemesinde; vakaların %82'sinde PKOS, %4.7'sinde İH, %3.1'inde HAIR-AN sendromu, %0.6'sında 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH, %0.2'sinde androjen sekrete eden neoplazi bildirmiştir. Hastaların %6.75'inde ise hiperandrojenemi, hirsutizm ve normal ovulasyon tespit ederek bu gruptaki hastalara dikkat çekmiştir (idiyopatik hiperandrojenizm) (62). Ünlühırcı ve arkadaşları hirsutizm nedeniyle başvuran 168 erişkin hastanın incelemesinde; %57.1 hastada PKOS, %16.0 hastada İH, %7.1 hastada NKAH, %1.8 hastada adrenal karsinom ve %0.6 hastada Cushing hastalığı bildirmişlerdir. Hastaların %17.4'ünde hiperandrojenemi nedeni bazal testlerle açıklanamamıştır. Bu tür hastalarda ACTH stimülasyon testi ile NKAH tespit edilememiş ve pelvik ultrason görüntülemesinde normal over morfolojisine rastlanmıştır. Bu grup hastalar düzenli bir menstrüel siklusa sahip olup idiopatik hiperandrojenemi olarak adlandırılmıştır (63).

İran'da, Ansarin ve arkadaşları 2001-2003 yılları arasında (64) hirsutizm nedeniyle başvuran 790 hastanın incelemesinde; %62.5'inde PKOS, %35.19'unda İH, %0,38'inde KAH, %0.13'ünde prolaktinoma bildirmiştir. Bu çalışmada hiperandrojenemi % 46.7 oranında saptanmıştır.

Aynı zamanda bu hastaların %70'inde akne, %38.6'sında menstruel düzensizlik, %21.3'ünde androjenik alopesi, %6.5'inde obezite, %4.9' unda akantozis nigrikans, %0.6'sında tip 2 DM tespit edilmiştir (64). Bizim yaptığımız çalışmada hirsutizm şikayetiyle hastanemize başvuran 138 hastanın %72.4'ünde PKOS, %10.9'unda idiyopatik hiperandrojenizm, %8'inde fonksiyonel adrenal hiperfonksiyon, %7.2'sinde İH, %0.7'sinde NKAH, %0.7'sinde prolaktinoma tespit edildi ve bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu.

Adölesan dönemde PKOS tanısı koymak komplikedir, menarştan sonraki ilk 2 sene fizyolojik olarak düzensiz döngüleri olan adölesanların PKOS kriterlerini tam olarak karşılaması zordur. Bu nedenle adölesan dönemde PKOS prevalansı tam anlamıyla belirlenememiştir (65). Van Hooff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oligomenoresi olan kız hastaların %57'sinin LH ve androjen seviyelerinin 95. persentilin üzerinde olduğu tespit edilmiştir (66). Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise oligomenoresi olan adölesan hastaların %55'inin Rotterdam kriterlerini karşıladığı, %22'sinin ise ultrasonografide polikistik over görünümüne sahip olduğu görülmüştür (67). Yapmış olduğumuz çalışmada hirsutizm şikayeti ile başvuran hastanın 100 tanesi (%72.4'ü) Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almıştır.

Obez/fazla kilolu adölesan çalışmalarında PKOS prevalansı net olarak bilinmemektedir. Erişkin verilerine bakıldığında görülmektedir ki, obez/yüksek kilolu kadınlarda PKOS riskidaha yüksektir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 113 adet fazla kilolu/obez premenopozal hastanın %28.3 'ü PKOS tanısı almıştır (68). Coviello ve arkadaşlarının yaptığı adölesan PKOS tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 78 hastanın 49'u metabolik sendrom tanısı almıştır (30). Yine PKOS tanılı adölesanlar ile yapılan başka bir çalışmada fazla kilolu olma ($VKI > 95$. Persentil) prevalansı %55-73 olarak bulunmuştur (69).Yaptığımız çalışmada biz 100 PKOS tanılı hastanın %28'inin obez olduğunu tespit ettik. Polikistik over sendromu tanılı adölesan hastaların metabolik sendrom açısından, normal adölesan popülasyonuna göre daha yüksek bir riske sahip olduğu bilinmektedir (70,71). Obezite ve insülin direnci metabolik sendrom açısından daha belirgin risk faktörleri olmasına rağmen hiperandrojenemi obezite ve insülin direncinden sonra önemli bir risk faktörüdür (30).

Hiperinsulinemi ve insulin direnci ile ilişkisi PKOS'un iyi bilinen bir özelliğidir. Obez olmayanlarda daha hafif düzeyde olmak üzere hastaların %50'sinden fazlasında insülin direnci görülür (72). Bizim çalışmamızda HomaIR değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark çıkmasa da (p:0.082) fonksiyonel ovarian hiperfonksiyon tanılı hasta grubunda (PKOS'lu hastalar) diğer gruplara göre daha yüksek olma eğilimindeydi.

Bizim çalışmamızdaki hastaların FG skoru 16.8 idi. Polikistik over sendromlu hastalarda LH salınım ampitüdü ve frekansı artmıştır. LH/FSH oranlarında da artış izlenir (22). Fakat bu artışın tanısız açıdan değeri düşük olarak kabul edilmektedir. Banaszewska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LH/FSH oranının PKOS tanılı hastalarının % 4.5' inde 2'nin üzerinde tespit edilmiş ve PKOS ve PKOS olmayan hasta grupları arasında LH/FSH oranının anlamlı bir farka neden olmadığını göstermiştir (44). Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastaların LH düzeylerinin ortalaması 11.7 ± 20 ve LH/FSH oranlarının ortalaması 2.2 saptandı.

NKAH, adrenal kökenli hirsutizm ve hiperandrojeneminin en sık nedenlerinden birisidir. Steroid biyosentezinde yer alan 21- α hidroksilaz, 11- β hidroksilaz veya 3- β hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların önemli bir kısmını 21- α hidroksilaz eksikliği oluşturur. Klinik prezentasyon her üç tipinde de benzerdir ve PKOS'a çok benzer. Klinik bulguların benzerliği ve tanı testlerinin uygulama zorluğundan dolayı çoğu vaka PKOS veya İH tanısı almaktadır. Klasik formlarının aksine, puberteye kadar genellikle belirgin bir semptom bulunmaz ve genital anormallikler yoktur. Pubertede başlayan progresif hirsutizm ve anovuluar mens kanamaları ile dikkat çekebilirler. Premature adrenarş ve oligomenore gelişebilir.

Literatürdeki birçok çalışmada hormon düzeyleri ve androjen profilleri (sT, DHEAS) PKOS hastalarıyla benzer bulunmuştur. Bazı vakalar asemptomatik seyir gösterir (73). Bizim hastamızın da yapılmış tetkiklerinde LH/FSH oranının PKOS ile uyumlu olabilecek düzeyde olmadığı fakat androjen düzeyi olarak sT ve DHEAS düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Hirsutizm nedeniyle başvuran hastalarda yapılmış olan çeşitli çalışmalarda, 21- α hidroksilaz eksikliği sıklığı % 1-20 arasında rapor edilmiştir (74,75). Genel popülasyondaki sıklığı da farklı çalışmalarda % 0.3-3 olarak bildirilmiştir bunun nedeni olarak da etnik grup farklılığıdır (74,75). Türk popülasyonundaki sıklığı %3.1 olarak tespit edilmiştir (76). Tanı amacıyla, daha erken tanı konulup tedavi edilebilmesi için foliküler fazda bazal 17-

OHP düzeyine bakılır. Bazal 17-OH progesteron düzeyi 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır. Bu değer 8 ng/ml'den büyük olması tanı için anlamlıdır ve ACTH testine gerek kalmaz. Ancak 2-8 ng/ml arasında ölçülen değerler için 250 µg ACTH testine gerek vardır. Test sonucunda 17- OH progesteron cevabının 10 ng/ml üzerinde olması NKAH tanısını koydurur (77). Bununla birlikte, bazal 17-OH progesteron için cut-off değeri 4 ng/ml olarak kullanıldığında 21-α hidroksilaz eksikliği için iyi bir tarama testi olabileceği savunulmuştur (78). Kuttan ve arkadaşlarına ait Fransada yapılmış bir çalışmada NKAH prevalansı % 6 olarak bulunmuştur (75). Speiser ve arkadaşları NKAH insidansını Askenazi yahudilerinde %3.7, Hispaniklerde ise %1,9 olarak bulmuşlardır (77). Ege Üniversitesi'nde yapılmış olan bir çalışmada ise hirsutizm şikayeti ile başvuran kadınların %9.75'inde geç başlangıçlı KAH saptanmıştır (79). Kamel ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada da hirsutizmi olan kadın hastaların %9.2'sinde 21-α hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH saptanmıştır (80). Keleştimur ve arkadaşlarınınca yürütülmüş olan bir çalışmada hirsutizmi olan 124 kadın hastada 11β-hidroksilaz eksikliği prevalansı % 6,5 olarak saptanmıştır (81).

Yapmış olduğumuz çalışmada hirsutizimli 138 hastanın 1'inde (% 0,7) NKAH saptandı. Görülme oranının literatürlerden farklı görülmesinin nedeni iki duruma bağladık. İlk olarak çalışmamızın az sayıda hasta grubuyla gerçekleştirilmiş olması ve bulunduğumuz bölgede akraba evliliklerinin Türkiye ortalamasının altında olmasıdır, ikinci olarak da çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeni ile tüm hastaların tetkiklerine ulaşılamamış olması ve her hastaya ACTH stimülasyon testi yapılamamış olmasıdır. Retrospektif olarak elde ettiğimiz veriler sonucu tarama testlerinde 138 hastanın 100 tanesinin bazal 17-OHP testinin olduğu bunlardan da 65 tanesine ACTH uyarı testi yapılmış olduğu tespit edilmiştir. ACTH uyarı testi yapıp 1 kişide NKAH tespit edilme oranı %1.53 olarak hesaplanmaktadır.

Hiperprolaktinemi, GnRH pulsasyonlarını değiştirerek gonadotropin salgısını etkiler. Östrojenin LH üzerine olan pozitif feedback etkisini engeller ve adrenal kaynaklı androjenlerin salgısını uyarır. Buna bağlı olarak veya sıklıkla eşlik eden PKOS'a bağlı olarak hirsutizm görülür (82). Primer yakınması tüylenme fazlalığı olan ve galaktore yakınması olmayan bir hastamızda bakılan FG skoru 17 idi. Hastanın yapılmış olan tetkikleri incelendiğinde sT ve tT değerlerinin PKOS'ta olduğu gibi yüksek olduğu fakat insülin direncinin olmadığı ve LH/FSH < 2 olduğu görülmüştür. İleri tetkik planlandığında ise hipofiz MR'da mikroadenomu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak hirsutizmin etyolojik faktörlerinin incelendiği bu çalışma, etnik ve kültür spekturumu çeşitli olan bölgemizde, literatürle uyumlu olarak, hirsutizmin en sık nedeninin polikistik over sendromu olduğunu göstermiştir. Literatürlerde ikinci en sık neden idiopatik hirsutizm olarak tespit edilmişken bizim çalışmamızda idiopatik hiperandrojenizm ikinci sıklıkta görülen tanı olmuştur. Hiperprolaktinemi, non-klasik adrenal hiperplazi, Cushing sendromu ve androjen salgılayan tümörler gibi nadir görülen durumlar da ekarte edildikten sonra hirsutizmin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *EndocrRev* 2000;21:347-362.
2. Noorbala MT & Kefaie P. The prevalence of hirsutism in adolescent girls in Yazd, Central Iran. *Iranian Red Crescent Med J* 2010;12:111-117.
3. Mirabile J, Ellis H. The cutting edge: laser hair removal. *Female Patient* 2002;27:42.
4. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353(24):2578-2588.
5. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1105-1120
6. Withcel SF. Hirsutism and Polycystic Ovary Syndrome. In Lifshitz F (Ed) *Pediatric Endocrinology* 5th Ed. Info Healthcare USA Inc, NY 2007;325-348.
7. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014: 569-664
8. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, and Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2434-2438.
9. Sagsoz N, Kamaci M, Orbak Z. Body hair scores and total hair diameters in healthy women in the Kirikkale region of Turkey. *Yonsei Med J* 2000;45:483-491.
10. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1345-1350
11. Sanchón R, Gambineri A, Alpañés M, Martínez-García MÁ, Pasquali R, Escobar-Morreale HF. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. *Hum Reprod* 2012;27:1209-1216.

12. Büyükgebiz A. Hirsutism in adolescent girls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(4):473-474.
13. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ & Hart R. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod* 2011;26:1469–1477.
14. Gambineri A, Prontera O, Fanelli F, Repaci A, Di Dalmazi G, Pagotto U & Pasquali R. Epidemiological survey on the prevalence of hyperandrogenic states in adolescent and young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1641–1650.
15. Wendelin DS, Pope DN & Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:161–179.
16. Falchetti R, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and Hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:275-284.
17. Falsetti L, Rosina B, De Fusco D. Serum levels of 3 α -androstenediol glucuronide in hirsute and non hirsute women. *Eur J Endocrinol* 1998;138:421-424.
18. Horton R, Hawks D, Lobo RA. 3,17-Androstenediol glucuronide in plasma: A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *J Clin Invest* 1982;82:1203-1207
19. Serafini P, Ablan R, Lobo RA. 5-Reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:349-55
20. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565.
21. Tütüncüler F. Hirsutism. In Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan, B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisi*. Istanbul: Nobel; 2013; 203-210.
22. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
23. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.

24. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456–488.
25. 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;83:1717-1723.
26. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 2000;74:4958.
27. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2006;86(suppl 1):S6.
28. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:201.e1-e5.
29. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:2409-13
30. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:492-497.
31. Nippoldt TB, Reame NE, Kelch RP, Marshall JC. The roles of estradiol and progesterone in decreasing luteinizing hormone pulse frequency in the luteal phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:67–76.
32. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RJ. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327–333.
33. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009;30:1–50.

34. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: An old medication of new fashion: Evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:193.
35. McLachlan RI, McClure N, Healy DL, Burger HG. The ovary: Basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. McGraw-Hill 1995: 1016-1052.
36. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2010;94(2):684–689.
37. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company 1998: 751-817.
38. Kovacs WJ, Wilson JD. Hirsutism and virilization. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill 1998:292-294
39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril* 2006; 86 (4 Suppl.): 241–247.
40. Dunaif A, Green K, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: Clinical, histological and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;75:590-595.
41. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:31-60.
42. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-408.
43. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Bialymst* 2003;48:131–134
44. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979;28:955–977

45. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1958). *Am J Med* 1981;71:855–875
46. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:394
47. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res* 1995;38:974.
48. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescents: *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(3):677-705.
49. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(5):800-805.
50. Haedersdal M, Gøtzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev*2006;(4):CD004684.400
51. Hickman JG, Huber F, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflornithine HCl 13.9% cream (Vaniqa), a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin* 2001;16:235-244.
52. Eflornithine cream for facial hair reduction. *Med Lett Drugs Ther*2000;42:96.
53. Black A, Francoeur D, Rowe T. Canadian Contraception Consensus. SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(3):219-254.
54. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1–50.
55. Khurana R, Malik IS. Metformin: Safety in cardiac patients. *Heart* 2010;96:99-102
56. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician* 2003;67:65–72.
57. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:587–594.
58. Sachdeva S. Hirsutism: evaluation and treatment. *Indian J Dermatol* 2010;55(1):3-7.

59. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
60. Moran C, Tapia MDC, Hernandez E, García-Hernández E, Bermúdez JA. Etiologic review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-314.
61. Gilchrist VJ, Hecht BR. A practical approach to hirsutism. *Am Fam Physician* 1995;52:1837-46.
62. Azziz R, Sanchez LA, Knochelhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol* 1992;327:157-162.
63. Unluhizarcı K, Gökce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: Idiopathic Hyperandrogenemia is a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:504-509.
64. Habib A, Mir-Hadi AJ, Abbas R, Razieh S. *Arch Iran Med* 2007;10:7-13.
65. Stanley T, Misra M. Polycystic ovary syndrome in obese adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(1):30-6.
66. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaar C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14–16 year old adolescents. *Hum Reprod* 1999;14:2223–2229.
67. Wiksten-Almstromer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:65–72.
68. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081–2086.
69. Glueck CJ, Morrison JA, Friedman LA, Goldenberg N, Stroop DM, Wang P. Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. *Metabolism* 2006;55:508–514.
70. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH 2003 Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Aug;157(8):821-7.

71. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494–2497.
72. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
73. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915-925.
74. Romaquera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R. Prevalence of 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:59-62.
75. Kuttan F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowicz I. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Eng J Med* 1985;313:224-231.
76. Akinci A, Yordam N, Ersoy F, Uluşahin N, Oğuz H. The incidence of non-classical 21-hydroxylase deficiency in hirsute adolescent girls. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:99-106.
77. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-667.
78. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: Current concepts, *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-815.
79. Saygili F, Oge A, Candeger Y. The ratio of late-onset congenital adrenal hyperplasia among women with hirsutism admitted to Ege University endocrinology outpatient clinic *Ege Tıp Dergisi* 2004;43:159-163.
80. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapçioğlu D, Baştemir M, Güllü S.1. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from central Anatolia. *Endocr J* 2003;50:815-823.
81. Keleştimur F, Sahin Y, Ayata D, Tutuş A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Oct;45(4):381-4.

82. Glasow A, Breidert M, Haidan A, Anderegg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3103-3111.