



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDİOPATİK HİRSUTİZMLİ

HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

VE METFORMİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nuran Ahu BAYSAL

KAYSERİ – 2008



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

İDİOPATİK HİRSUTİZMLİ

HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

VE METFORMİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nuran Ahu BAYSAL

Danışman

Doç. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI

KAYSERİ – 2008

TEŐEKKÖR

Asistanlık eğitimim süresince katkıda bulunan değerli hocalarıma, doktor arkadaşlarıma ve diğer çalışma arkadaşlarımla bu tezin hazırlanması sırasında istatistik çalıőmalarında yardımcı olan Uzm. Ferhan Elmalı'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tanım	3
Kıl gelişimi ve pilosebace ünite	4
Steroid biyosentezi	6
Adrenal steroidogenez	7
Ovaryan steroidogenez	8
Kadınlarda androjenler ve metabolizması	9
Hirsutizmde klinik değerlendirme ve tanısal yaklaşım	12
Hirsutizm nedenleri	14
İdiopatik hirsutizm.....	19
İnsülin direnci	22
MATERYAL VE METOD.....	27
BULGULAR	31
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	48
TEZ ONAY SAYFASI	60

KISALTMALAR

3β-HSD	: 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz
11β-HSD	: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz
11 β-OH	: 11 β -hidroksilaz
11-S	: 11-deoksikortizol
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron
21-OH	: 21-hidroksilaz
ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Enstitüsü
EAA	: Eğrinin altında kalan alan
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes mellitus
E₂	: Östradiol
FGS	: Ferriman-Gallwey skorlaması
FSH	: Follikül stimulan hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HOMA	: Homeostasis model assessment
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
i.v	: İntravenöz
İH	: İdiopatik hirsutizm
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein

LH	: Lüteinizing hormon
NKAH	: Non klasik adrenal hiperplazi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
SCC	: side-chain cleavage
SHBG	: Seks hormonu bağlayan globulin
TSH	: Tiroid stimülan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1 : Adrenal steroidogenezde rol oynayan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler	8
Tablo 2 : Androjenlerin üretim yerleri ve periferal dönüşüm oranları.....	10
Tablo 3 : Hirsutizm sebepleri ve sıklıkları	15
Tablo 4 : Polikistik over sendromu tanı kriterleri	16
Tablo 5 : Hasta ve kontrol grubunun yaş, VKİ ve FGS düzeyleri.....	31
Tablo 6 : Hasta ve kontrol grubunun insülin direnç parametreleri	32
Tablo 7 : Hasta ve kontrol grubunun bazal hormon düzeyleri	33
Tablo 8 : Hasta grubunun 0. ve 6. ayındaki klinik ve hormonal özellikleri.....	34
Tablo 9 : Tedavinin 0. ve 6. ayındaki insülin direnç parametreleri	35

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1 : Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi.....	11
Şekil 2 : Ferriman-Gallwey skora skolası.....	14

ÖZET

Amaç: İdiopatik hirsutizm (İH); kılınma artışı ile seyreden, altta yatan bir neden gösterilemeyen, androjen düzeyleri normal olan ve düzenli ovulatuar menstrüel siklusların olduğu bir klinik durumdur. İH ve insülin direnci ile ilgili yapılan az sayıda çalışmada hiperinsülinemi ve insülin direnci kaydedilmiştir. Bu çalışmada insülin direncine yönelik metforminin İH’de hormonal ve metabolik parametreler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya İH’u olan 16 kadın ve 13 sağlıklı kadın alındı. Hastalarda hirsutizm (FGS >8), düzenli ovulatuar menstrüel siklus, normal androjen düzeyleri mevcuttu. Diğer hirsutizm sebepleri dışlandı. Ovulasyon, 22-24. günlerde bakılan progesteron düzeylerine göre teyid edildi. Tüm bireylerden menstrüasyonun 3-7. günlerinde; FSH, LH, östradiol, serbest testesteron, total testesteron, androstenedion, DHEAS, SHBG düzeylerine bakıldı; vücut kitle indeksleri (kg/m^2) hesaplandı. 12 saat açlık sonrası kan şekeri, total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri, böbrek, karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli’nin (NCEP-ATP III) metabolik sendrom tanısı için belirlediği beş kriter her hasta için değerlendirildi. İnsülin direnci varlığı için; her iki grubun oral glukoz tolerans testine (OGTT) glukoz ve insülin cevapları, HOMA-IR skorları, EAA_{Glukoz} , $EAA_{\text{İnsülin}}$ değerleri kaydedildi. Hastaların 6 aylık metformin (1700 mg/gün) tedavisi sonrası hirsutizm skorlaması, bazal hormon düzeyleri, lipid panelleri, OGTT’ne glukoz ve insülin cevaplarına tekrar bakıldı; metabolik sendrom kriterleri değerlendirilip değişim kaydedildi.

Bulgular: İki grubun VKİ, bazal hormonları, lipid panelleri benzerdi. OGTT sonuçlarına göre bir hastada (%6,2) bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi. Açlık kan şekeri ve EAA_{Glukoz} düzeyi açısından iki grup arasında fark yoktu. OGTT 2. saat kan şekeri, $EAA_{\text{İnsülin}}$, bazal insülin, HOMA-IR skoru hasta grubunda anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Tedavi sonrası VKİ ve hirsutizm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak anlamsız azalma kaydedildi ($p<0,05$). Tedavi sonrası androstenedion ve serbest testesteron düzeyleri anlamlı yüksek olmakla birlikte normal referans aralıkları içerisindeydi. Östradiol ve SHBG düzeylerindeki artış, DHEAS düzeyindeki azalma anlamlı değildi. Açlık glukoz, EAA_{Glukoz} ,

bazal insülin, $EAA_{insülin}$, OGTT'de 2.saat glukoz ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı azalma izlenmedi. Lipid panellerinde fark yoktu.

Sonuç: İdiyopatik hirsutizmlı hastalarda insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğuna bir eğilim vardır. Bu nedenle, bu hastaların PKOS vakaları gibi Tip 2 DM gelişimi yönünden risk altında olduğunu ve uzun dönem metabolik sonuçlar yönünden takibinin uygun olacağını düşünöyoruz. İH'li hastalarda metforminin hirsutizm skoru ve insülin direnci üzerine sınırlı da olsa olumlu etkileri olmakla birlikte mevcut bilgilere göre metformin İH bulunan her vakada önerilmemekte, sadece glukoz intoleransı olan vakalara önermekteyiz. Bu konuda daha çok vaka içeren daha çok çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik hirsutizm, insülin direnci, metformin

ABSTRACT

Aim: Idiopathic hirsutism (IH) is characterized by normal ovulatory function, normal circulating serum androgen levels and without any identifiable causes. There are not enough data showing whether patients with IH also have insulin resistance and hyperinsulinemia. The aim of this study was to investigate the presence of insulin resistance and the effects of metformin in patients with idiopathic hirsutism.

Materials and methods: Sixteen women with IH (mean age: 21.6 ± 1.1 years) and thirteen healthy women (mean age: 27.1 ± 0.5) were included in the study. All patients had hirsutism (FGS >8), regular ovulatory menstrual cycles, normal circulating serum androgen levels. Other causes of hirsutism were excluded. Ovulation was confirmed by the measurement of day 22-24 serum progesterone level. In follicular phase of menstrual cycle (3-7.day) serum FSH, LH, estradiol, total testosterone, free testosterone, DHEAS, androstenedion, SHBG levels and body mass index (BMI)(kg/m^2) were measured. After 12 hour fasting, fasting glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, trigliseride levels, renal and hepatic function tests were measured. Each patients evaluated according to Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria. Fasting glucose and insulin, HOMA scores, $\text{AUC}_{\text{Glucose}}$, $\text{AUC}_{\text{Insulin}}$ values of the patients were calculated from OGTT responses which performed to investigate the presence of insulin resistance. At sixth month of the metformin therapy (1700 mg/day) hirsutism score and hormonal assays, glucose and insulin responses to OGTT, serum lipid profiles were repeated and also ATP III criteria were evaluated.

Results: BMI, basal hormone levels and lipid profiles were similar in the two groups. According to OGTT responses one of the sixteen patients (6.2%) had impaired glucose tolerance. There were no difference between fasting glucose and $\text{AUC}_{\text{Glucose}}$ levels between the patients and control subjects. Mean HOMA scores, $\text{AUC}_{\text{Insulin}}$, fasting insulin and OGTT 2nd hour glucose values were higher than the control group ($p < 0.05$). After the metformin therapy, clinically insignificant but statistically significant decrease in BMI and hirsutism scores were found ($p < 0.05$). Although after the therapy androstenedion and free testosterone levels significantly increased, they were still in normal reference interval. Increased estradiol

and SHBG levels and decreased DHEAS levels were found. Decrease in HOMA scores, AUC_{Insulin} , fasting insulin, AUC_{Glucose} and OGTT 2nd hour glucose values were not significant. There were no difference in the lipid profiles after the therapy.

Conclusion: There is a tendency to insulin resistance and impaired glucose tolerance in patients with IH. We think that, these patients are at the risk of developing Type 2 DM and should be followed for long term metabolic disorders. Although limited, positive effects upon the insulin resistance and hirsutism scores were found, we only suggest metformin therapy for the patients with glucose intolerance and IH. More studies in larger numbers of patients should be performed.

Key words: Idiopathic hirsutism, insulin resistance, metformin

GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde erkek tipi kıllanma olarak tanımlanır. Dolaşımdaki artmış androjen konsantrasyonu, kıl follikülündeki pilosebace ünitenin normal androjen düzeylerine hassasiyeti veya bu faktörlerin kombinasyonu hirsutizme sebep olur. (1) Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların %5-10'unu etkiler (2). Hirsutizm kadınlarda önemli psikososyal sonuçları da olan tıbbi bir problemdir. Hirsutizimli kadınların %70-80'inde hiperandrojenemi bulunmaktadır. Hirsutizmin en sık nedeni polikistik over sendromu (PKOS) ve idiopatik hirsutizm (IH)'dir. Daha nadir olarak Cushing sendromu, non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH), adrenal ve over tümörleri hirsutizm sebebi olabilir (3). İdiopatik hirsutizimli olgular ise altta yatan herhangi bir neden gösterilemeyen, androjen düzeyleri normal olan ve düzenli ovulatuvar menstrüel siklusları olan kadınlardır.(1).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İn vivo ortamda, plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun üzerinde ise insülin direncinden bahsedilir.(4). Temelinde insülin direncinin olduğu metabolik sendrom; abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığını içeren heterojen bir hastalık topluluğudur. İnsülinin metabolik etkileri dışında in vitro

olarak kıl follikül gelişimini uyardığı bilinmektedir. Bununla birlikte idiopatik hirsutizm ve hiperinsülinemi ile ilgili yapılan bir çalışmada idiopatik hirsutizimli olgularda hiperinsülinemi tespit edilmiş ve flutamid tedavisi ile geri dönebileceği gösterilmiştir.(5). Yine başka bir çalışmada idiopatik hirsutizimli olgularda insülin direnci varlığı gösterilmiştir (6).

Genel olarak hirsutizmin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar; vücutta androjen sekresyonunu baskılamayı, antiandrojenlerin kullanımıyla ciltte androjen reseptörleri üzerinde androjenlerin etkisini bloke etmeyi veya 5 α -redüktaz (5 α -R) enzim inhibisyonunu kapsar. Hirsutizm tedavisinde kullanılan antiandrojenler; siproteron asetat, flutamid ve spironolakton, 5 α -R inhibitörü ise finasterid'dir. Metformin ise insülin hassaslaştırıcı bir ilaç olup PKOS'da etiyopatogeneze rolü olduğu düşünülen insülin direncine yönelik yaygın olarak kullanılmaktadır ve olumlu etkisi izlenmektedir. Hirsutizm tedavisinde kullanılan antiandrojenler dışında etiyopatogeneze yönelik bilgiler arttıkça başka ajanların kullanımı merak uyandırmaktadır.

Bu çalışmada daha önce ilk kez kliniğimizde gösterilen idiopatik hirsutizm-insülin direnci ilişkisinin yeniden incelenmesini ve insülin direncine etkili bir ilaç olan metforminin idiopatik hirsutizimli olgularda kullanıldığında hormonal ve metabolik parametreler üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde erkek tipinde kıllanma ile kendini gösteren klinik bir durumdur. (7). Androjen fazlalığı veya normal androjen düzeylerinde kıl follikülünün androjenlere hassasiyetinin artması sonucu gelişir (1). Genellikle üst dudak (bıyık), çene (sakal), alt göbük, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında tüylenme artışıyla kendini gösterir (8). Kadınlarda hem kozmetik hem de psikososyal sorunlara neden olan medikal bir problemdir ve nadiren hayatı tehdit eden hastalıkların bir işareti olabilir (7). Literatürde ilk tanımlar 1920 ve 1930'lu yılların başlarında görülmüştür.(9)

Hirsutizm, hipertrikozis ve virilizmden ayırt edilmelidir. Hipertrikozis, genetik kökenli veya bazı ilaçların (glukokortikoid, fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi) kullanımı sonucunda ortaya çıkan vücutta yaygın vellüs tipi kıl gelişimidir. Her ne kadar hiperandrojenemi bu durumu şiddetlendirse de androjenlerle ilişkili değildir (10). Virilizm ise dolaşımdaki artmış androjen düzeyinin kadında kıllanma artışının yanında bir takım somatik değişikliklere neden olmasıdır. Bu değişiklikler alın saç çizgisinde gerileme, ses kalınlaşması, meme atrofisi, klitoris hipertrofisi, artmış kas kitlesi ve normal kadın vücut yapısının değişmesidir (11).

Hirsutizm, üreme çağındaki kadınların %5 ile %10'unu etkiler (2). En sık sebebi kronik anovulasyonun eşlik ettiği polikistik over sendromu ve idiopatik

hirsutizmdir. İdiopatik hirsutizm; düzenli adet gören ve normal ovulatuvar fonksiyonları bulunan hirsutizimli hastalarda normal androjen seviyeleri altında, hirsutizmi açıklayacak herhangi bir neden bulunmamasıdır. Daha nadir olarak Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal ve over tümörleri hirsutizm nedeni olabilirler (3). 21-hidroksilaz (21-OH) ve 11β-hidroksilaz (11β-OH) eksikliği sonucu ortaya çıkan non-klasik adrenal hiperplaziler (NKAH) adrenal hirsutizmin en sık nedenleridirler (12).

KIL GELİŞİMİ VE PİLOSEBASE ÜNİTE

İnsan vücudunu kaplayan yaklaşık 50 milyon kıl folikülü vardır. Bunlardan 100.000 ile 150.000'i kafa derisinde, geriye kalanı ise yüzde ve vücudun diğer bölgelerindedir (ayak tabanları, avuç içleri ve dudaklar hariç). Doğumdan sonra çok az kıl folikülü oluşur ve 40 yaşından sonra folliküllerin sayısı azalmaya başlar (13,14).

Ciltte, kıl follikülleri folliküler üniteleri oluşturmak üzere grup oluştururlar; her folliküler ünite yaklaşık iki-dört adet kıl follikülü ile beraber sebaceöz glandlar ve bağ dokudan oluşur (15). Buna pilosebace ünite de denir. Pilosebace ünite (PSÜ); kıl follikülü ve yağ bezi dışında erekteör pili kası yapılarını da içerir. Androjenler, seksüel kıl ve sebace glandın gelişiminde zorunludurlar. Androjenler kıl follikülünün çapını, kıl lifinin çapını ve terminal kılların anagen fazda geçirdikleri zamanı uzatırlar. Her PSÜ'nin terminal kıl follikülüne ya da sebace folliküle farklılaşma kapasitesi vardır. Puberteden önce androjene hassas bölgelerdeki kıl vellüs şeklindedir, sebace glandlar da küçüktür. Artan androjen düzeylerine cevap olarak; seksüel kıl bölgelerindeki PSÜ'ler seksüel kıllara dönüşürken, sebace alanlarda da sebace folliküllere dönüşürler (16).

Yapısal olarak üç tip kıl mevcuttur: **Lanugo kıllar**; bebeklerin tüm vücudunu kaplayan ince ve yumuşak kıllardır ve doğumdan sonraki 1-4. aylarda dökülür. **Vellüs tipi kıllar**; postnatal dönemde lanugo kılların yerini alan, tüm vücudu kaplayan yumuşak, ince ve pigment içermeyen kıllardır. **Terminal kıllar**; uzun, kalın ve pigmente olan bu kıllar; kaş, kirpik, saçlı derideki kılların yanısıra her iki

cinsteki pubik ve aksiller kılları, erkeklerin yüz ve vücutlarının büyük bir kısmındaki kılların çoğunluğunu oluştururlar (17).

Kıl gelişiminde izlenen 3 faz vardır. Bu gelişim, kılların aktif olarak büyüdüğü **anagen faz**, büyümenin durduğu **katagen faz** ve son olarak da kılın dinlenme periyodunda olduğu **telogen fazdan** ibarettir. Farklı kıl follikülleri arasındaki disenkroni sonucu kıllar devamlı uzun görünümde dirler. Bazı kıllar büyüme aşamasında iken (anagen), diğerleri duraklama döneminde dir (telogen), veya tam tersidir. Bu da sürekli bir büyüme olduğu izlenimi vermektedir. Kıl folikülünün lokalize olduğu yere göre, örneğin saçta anagen faz 2-6 yıl arasında iken, vücut kıllarında bu süre 3-6 aydır. Anagen - telogen evre oranı sıklıkla derinin farklı bölgelerindeki kıl gelişim aktivitesini belirlemekte kullanılır. Bu oranın yüksek olması aktif kıl gelişimini göstermektedir (2).

KIL BÜYÜMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Seks steroidleri ve birçok lokal ve sistemik faktörler, doğrudan veya dolaylı olarak kıl gelişimini düzenlemek için dermal papillaya etki ederler.

1. Lokal ve sistemik faktörler: Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörleri α ve β (TGF α, β) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin kıl gelişimini etkilediği gösterilmiştir (18,19). Bu etkenlerin, büyümeyi hızlandırmak için dermal papillayı etkileyen bir matriks metalloproteinazı olan, stromolizin sentezinin artması ile oluştuğu düşünülmektedir (20). Ayrıca büyüme hormonu (IGF-1 (insülin like growth faktör-1) aracılığı ile), insülin, glukokortikoidler, östrojen ve tiroid hormon gibi birçok hormonun da PSÜ gelişmesi ve büyümesinde rolleri bulunmaktadır (16).

2. Seks steroidleri: Androjenler insan vücudundaki kılların tipinin ve dağılımının belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Androjenlerin etkisiyle kıl follikülleri, vellüs tipi kıllardan terminal kıllara dönüşmek üzere uyarılırlar (2). Androjenler ayrıca sebum salgılanmasını arttırmaktadır. Bu nedenle androjenler, sadece mevcut kılın türünü değiştirmekle kalmaz, ayrıca anagen döneminin süresini uzatarak vücut kıllarının uzamasını, deri ve kılların yağlılığının artmasını da sağlayabilir. Seks steroidlerinin kıl follikülü üzerindeki etkilerinin dolaşımdaki

düzeylelerinden bağımsız olduğu bilinmektedir (2,21). Östrojenler, daha ince ve daha az pigmente kıl gelişimine sebep olurken progesteronlar androjenik potenslerine uygun etkilere sahiptir.

3. Deri 5 α -redüktaz enzim aktivitesi; DHT, erkeklerde T'nin periferik nonhepatik 5 α redüksiyonu ve kadınlarda da androstenedion'nun 5 α redüksiyonu ile oluşmaktadır ve pek çok çalışmada; deride ve kıl folliküllerinde T, A ve DHEA'un DHT'a dönüşümü gösterilmiştir (22,23). Tip 1 ve 2 olmak üzere iki izoenzimi vardır. Her ne kadar son çalışmalara göre, Tip 2 izoenzimi testis, prostat ve sakaldaki kıl follikülleri ve genital kıllarda baskın şekilde bulunmaktaysa da, her iki 5 alfa redüktaz izoenzimi vücutta geniş bölgelere yayılmıştır (24). 5 α -R enziminin androjenleri metabolize etme yeteneği açısından bireysel ve bölgesel olarak önemli farklılıkları vardır.

STEROİD BİYOSENTEZİ

İnsanlardaki tüm steroid hormonlar kolesterolden sentez edilir. Steroidogenik dokulardaki hücreler, asetat'tan, kolesterol esterlerinden veya plazmadaki lipoproteinlerden kolesterol sentezleyebilirler. Steroid hormonların öncü maddesi olan kolesterolün, yaklaşık %80'i lipoproteinlerden ve özellikle dolaşımdaki LDL (low-density lipoprotein) kolesterolden sağlanır. Steroidogenik dokulardaki spesifik LDL reseptörleri sayesinde kolesterol hücre içine alınır. Burada esterifiye edilip, kullanımına kadar ester şeklinde depo edilir. Kolesterol esterleri steroid biyosentezine girmeden önce mitokondride 20-22 desmolaz enzimi tarafından serbest kolesterole hidrolize edilir (25,26).

ADRENAL STEROİDOGENEZ

Adrenal korteks, insan vücudunda başlıca üç tip hormon üretir. En dışta bulunan glomeruloza tabakasından mineralokortikoid (aldosteron, deoksikortikosteron) üretimi yapılır ve daha çok anjiyotensin II'nin kontrolünde salgılanır. Daha içte bulunan fasikülata ve retikularis tabakalarından sırasıyla glukokortikoidlerin ve

androjenlerin sentezi yapılmaktadır ve ACTH (adrenokortikotropin hormon) tarafından kontrol edilmektedir (26,27). ACTH hem adrenokortikal büyümeyi regüle eder hem de steroid sentez hızını belirler. Androjenler erkekte primer ve sekonder seks karakterlerinin, kadınlarda ise bazı sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur.

Adrenal bezde steroid biyosentezinde, sitokrom P-450 enzim ailesine ait dört enzim yer almaktadır. Bunlardan kolesterol side-chain cleavage (SCC) ve 11β -hidroksilaz enzimleri mitokondride; 17α -hidroksilaz ve 21-hidroksilaz enzimleri endoplazmik retikulumda bulunurlar. 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -HSD) enzimi ise pregnenolonu progesterona dönüştürür ve sitokrom P-450 enzim ailesine ait değildir. ACTH'un hücre membran reseptörüne bağlanmasıyla hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) oluşur. Oluşan cAMP, proteinkinaz aktivasyonuna yol açar. Sonuçta kolesteroller mitokondri iç membranına doğru hareket ederler. Mitokondrideki kolesterol, SCC enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüşür (26). Bu aşamadan sonra steroid biyosentezi iki ayrı yol izler. 17α -hidroksilaz yoluyla devam edip 17-hidroksi pregnenolonu oluşturur ve 17-20 liyaz enzimi ile de dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşür veya pregnenolon 3β -HSD enzimiyle önce progesterona, daha sonra sırasıyla 17α -hidroksilaz, 17-20 liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir. Ayrıca 3β -HSD, 17-hidroksi pregnenolonun 17-hidroksi progesterona ve de DHEA'un androstenediona dönüşümünde rol oynar (25).

Zona glomerulozada progesteronun ve zona fasikülatada 17-hidroksi progesteronun, 21-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonu sonucunda sırasıyla deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol (11-S) oluşur. Sonrasında 11-S, 11β -hidroksilaz enzimi aracılığıyla kortizole dönüşür. Zona glomerulozada aynı enzim aracılığı ile deoksikortikosterondan kortikosteron meydana gelir. Kortikosteron aldosteron sentaz (18 -hidroksilasyon ve 18 -metil oksidasyon) ile aldosterona dönüşür (26,28). Zona glomerulozada 17α -hidroksilaz enzimi olmadığından burada androjenler ve kortizol oluşamaz.

Steroid biyosentezindeki enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar birçok hastalıklara yol açarlar (26,29). Adrenal steroidogeneizde yer alan enzimler ve bunları kodlayan genler tablo 1’de gösterilmiştir (26).

Tablo–1. Adrenal steroidogeneizde rol oynayan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler

Enzim İsmi	İlgili Genler
Kolesterol side chain cleavage (SCC) (desmolase)	CYP11A1
3 β –hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β –HSD)	HSD3B2
17 α –hidroksilaz/17,20 liyaz	CYP17
21–hidroksilaz	CYP21A2
11 β –hidroksilaz	CYP11B1
Aldosteron sentaz	CYP11B2

(26 no’lu kaynaktan yararlanılmıştır)

OVARYAN STEROİDOGENEZ

Overlerde başlıca üretilen steroid hormonlar progesteron ve östrodioldür. Androjenlerden özellikle androstenedion ve testosteron da üretilir. Androjenlerin büyük kısmı aromataz enzimi etkisiyle östrodirole dönüşür. Östron, 17 α -hidroksiprogesteron, 20 α -hidroksiprogesteron, 5 α -hidroksiprogesteron ve 3 α -androstenediol overlerde üretilen diğer steroid hormonlardır. Östrodiol antral follükülün granuloza hücrelerinden sentezlenirken, androjenler çoğunlukla follüküler teka hücreleri ve interstisyel hücrelerden sentezlenir. Ovaryan steroidogeneiz hipofizden salgılanan follükül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizing hormon (LH)’un etkisi altındadır. Progesteron sekresyonu hem LH hem de FSH’nın uyarımı ile olurken, androjen sekresyonu sadece LH uyarımıyla olur. LH primer olarak steroid biyosentezinin erken basamaklarını düzenlemede rol oynar. Kolesterolün düzenleyici proteinler yardımıyla mitokondriye taşınmasını ve pregnenolona dönüşümünü sağlar. FSH ise androjenlerin östrojenlere dönüşmesini sağlayan aromataz aktivitesini düzenler. Sonuçta FSH yokluğunda LH, androjen ve/veya progesteron oluşumunu

arttırırken; LH yokluğunda aromatisasyon için yeterli substratlar olmadığından FSH aktivasyon gösteremez (30). Adrenal ve ovaryan steroidogenez şekil 1’de gösterilmiştir (31).

KADINLARDA ANDROJENLER VE METABOLİZMASI

Kadınlarda periferik kanda bulunan androjenlerin esas kaynağı overler, adrenal bezler ve periferik yağ dokularıdır (32). Dolaşımda bulunan testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) güçlü androjenlerdir ve bunların büyük bir kısmı, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS)’ın periferik dokularda dönüşümünden meydana gelmektedir. Kadınlarda bu periferik dönüşüm dolaşımdaki testosteron düzeylerinin çoğunluğundan sorumludur.(26).

Adrenaller ve overlerden doğrudan salgılanan androstenedion, testosteronun %10 ile %20’si kadar biyolojik aktiviteye sahiptir. Testosteronun %67’si ile DHT’un, %50’si androstenedionun periferik dönüşümünden elde edilmektedir (11,26).

DHEA ve DHEAS, testosteronun ancak %3 ile %4’ü kadar androjenik etkiye sahiptirler. DHEAS’ın %90-95’i adrenal bezden üretildiğinden adrenal kaynaklı androjenlerin belirteci olarak kullanılmaktadır (11,26).

En güçlü androjenik aktiviteye sahip olan DHT; kıl follikülleri ve androjenlere hassas bölgelerde 5 α -redüktaz enzimiyle testosterondan elde edilmektedir. Vücudun pek çok bölgesinde kılların gelişiminden sorumludur. Lokal 5 alfa redüktaz aktivitesi, büyük oranda DHT üretimi ve sonucunda androjenlerin kıl folliküllerine etkilerini belirlemektedir. Ancak, tüm androjenlerin periferik 5 alfa redüktaz aktiviteleri ve kıl uzamasına etkileri eşit değildir. DHT’un doku metaboliti 3 α -androstenediol glukuroniddir (3 α -diol G). 3 α -diol G, 5 α -redüktaz ile yakın bir korelasyon gösterdiğinden periferik DHT metabolizmasının iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir (22). Androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları tablo 2.’de gösterilmiştir (11,29,31). Hedef dokularda etki eden testosteron ve DHT’dur. Hedef doku deri ve yağ dokusudur. Bu dokularda aynı zamanda aromataz, 17 β -HSD

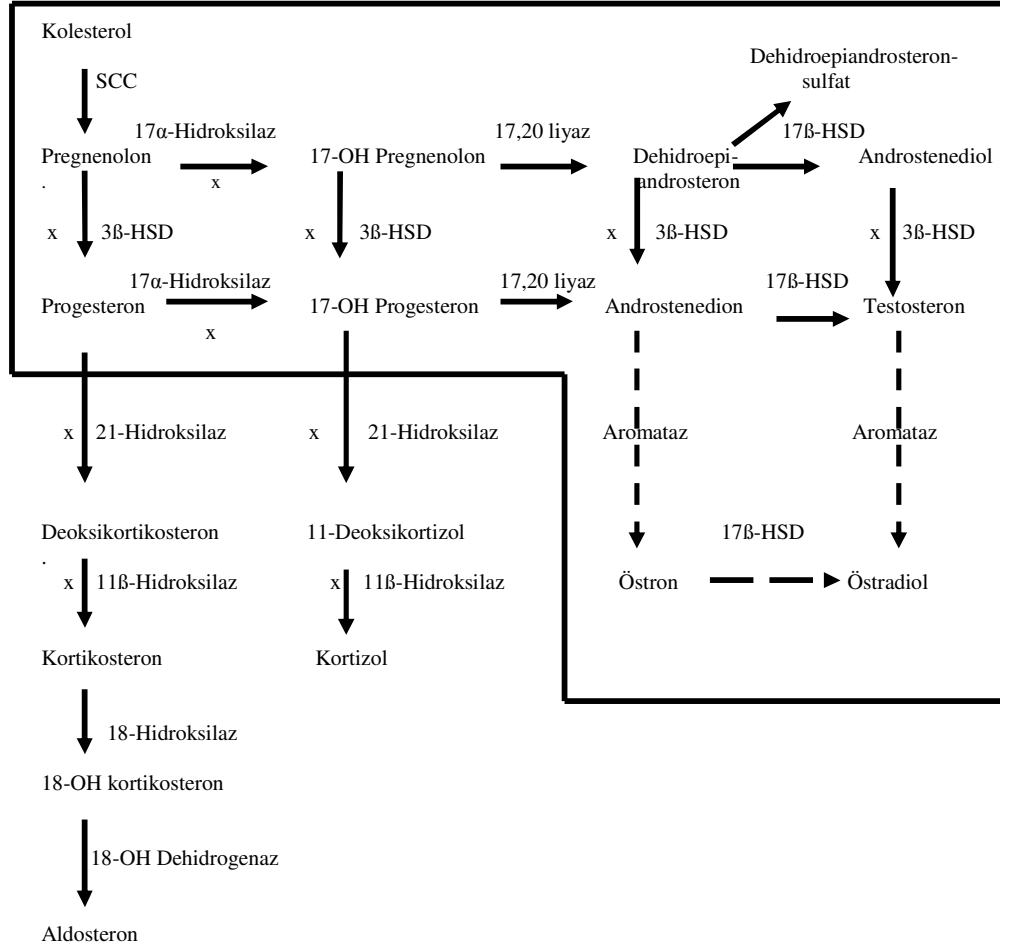
veya ketoreduktaz gibi testesteronu androjenik olarak inaktif androstenediona veya östradiole metabolize ederek androjenik aktiviteyi dengede tutan lokal enzimler de vardır.

Tablo–2. Androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları

Androjen	Adrenal (%)	Over (%)	Periferik dönüşüm (%)
Testosteron	5-25	5-25	50-70
DHT	100
Androstenedion	30-45	45-60	10
DHEA	80	20	...
DHEAS	> 90	<5	...

DHT: Dihidrotestosteron, DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteronsülfat. (29 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır.)

Androjenler kanda daha çok proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Dolaşımdaki androjenlerin %80'i seks hormonu bağlayan globülin (SHBG)'e, %19'u albümin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunur. Geriye kalan % 1'lik bölüm dolaşımda serbest halde bulunur ve biyolojik olarak aktif kısmı oluşturur (32,33).

Mineralokortikoidler**Glukokortikoidler****Seks hormonları**

Şekil-1. Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi. Kalın çizgi içindeki alan: Adrenal ve gonadal dokulardaki ortak biyosentez yollarını göstermektedir. Düz oklar: Ana yollar, Kesikli oklar: Ovaryumdaki ana yollar, adrenallerdeki tali yollar. X: Konjenital adrenal hiperplaziye yol açan enzimatik defektler. SCC: Kolesterol side chain cleavage enzimi. 3β-HSD: 3β-Hidroksisteroid dehidrogenaz. 17β-HSD: 17β-Hidroksisteroid dehidrogenaz. (31 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır.)

SHBG düzeylerindeki artış ve azalışlar, aktif testosteron seviyelerinde değişikliklere yol açabileceğinden, androjenlere hassas dokuların etkilenme derecesini belirler. Hiperinsülinemi, obezite, hiperandrojenizm, akromegali, hipotiroidizm ve karaciğer hastalıkları gibi SHBG'yi azaltan durumlar serbest

testosteronu arttırarak dokularda androjenik etkiyi belirginleştirir. Bunun aksine, hamilelik, dışardan östrojen kullanımı gibi durumlar ise SHBG'yi arttırlar ve serbest testosteronu azaltırlar (32,33).

Tüm steroid hormonlar gibi androjenler de karaciğerde metabolize edilirler. 5 α ve 3 α -redüktaz enzimleriyle bir kısmı oksidasyona, bir kısmı da redüksiyona uğrar. Son olarak konjugasyonla glukronik ve sülfirik aside bağlanarak idrarla atılırlar (22).

HİRSUTİZMDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANISAL YAKLAŞIM

Hirsutizmden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde, aşırı kıllanmanın terminal veya vellus tipinde olup olmadığının ve erkeklerinkine benzer olup olmadığının incelenmesi gerekmektedir. Vellus tipi kıl büyümesinin aşırı olması, hiperandrojenizmin bir yansıması olmamaktadır ve nedeni genetik nedenler, GH veya tiroid hormon üretimi veya kullandığı ilaçlar olabilir. Hirsutizmin tanısında ve değerlendirilmesinde dikkatli bir öykü ve fizik muayene, laboratuvar testleri kadar değerlidir. Aile hikayesi, hirsutizmin başlangıç yaşı, ağırlığı, ilerleme hızı sorgulamada önemlidir. Puberte ile birlikte başlayan hirsutizmde daha çok polikistik over sendromu (PKOS), hipertekozis, non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH) düşünülmelidir. Buna karşın, ani başlayan ve hızlı ilerleme gösteren hirsutizmde klitoromegali, erkek tipi saç dökülmesi gibi virilizasyon bulguları da varsa adrenal veya over kaynaklı tümörler akla gelmelidir. Akantozis nigrikans varlığı PKOS veya hipertekozis ile ilişkili HAIRAN (hiperandrojenemi, insülin direnci, akantozis nigrikans) sendromunun tanısında yol göstericidir (34).

Menstrüel siklusların başlama yaşı (menarş) ve menstrüel düzen hakkında bilgi edinilmelidir. Menarştan bu yana olan düzensiz sikluslar androjen artışının adrenallerden ziyade over kaynaklı olduğunu düşündürür. Eşlik eden galaktore gibi yakınmalar hiperprolaktinemi ve olası bir hipotiroidiyi akla getirir. Hiperprolaktinemi adrenal androjen yapımını uyarır. Hipertansiyon, stria, ciltte kolay morarma, karın bölgesinde yağlanma ve halsizlik kortizol yüksekliğini düşündürür. Nadiren de olsa büyüme hormonu yükseklikleri olan olgular hirsutizm yakınmasıyla

başvurabilirler. Fenitoin, minoksidil veya siklosporin gibi ilaçlar androjenlere bağlı olmayan mekanizmalarla aşırı kıl gelişimine neden olabilirler. İnfertilite ve/veya ailede hirsutizm öyküsü olanlarda NKAH'ler düşünülmelidir (11).

Hirsutizm yakınmasıyla gelen genç bir hastada kıl dağılım ve miktarının somut değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu değerlendirme, hem hirsutizmin hipertrikozisten ayırt edilmesine, hem de tedaviye yanıtı belirlemede yardımcı olur. Hipertrikozis, androjenlerden bağımsız bir şekilde gelişen ve seksüel bölgeler dışında büyüyen vellüs tipi kıllar olarak tariflenir. Genellikle ailesel özelliklere bağlıdır. Metabolik hastalıklar (örneğin: tiroid bozuklukları, anoreksia nervoza) veya fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilir (11).

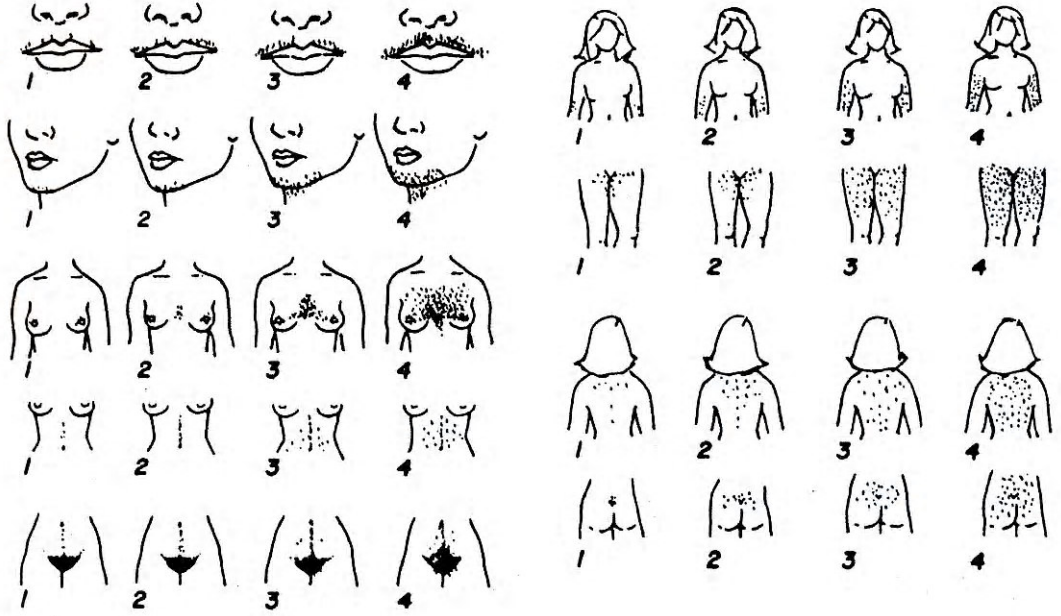
Hirsutizmin klinik teşhisi, kıl türü ve büyümesinin görsel değerlendirilmesine dayanan, oldukça öznel bir süreçtir. Hirsutizm skorlaması için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman–Gallwey skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman–Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam puan 8 ve üzerinde ise hirsutizm olarak kabul edilir (7,8). Ferriman-Gallwey skorlama skalası şekil 2.'de gösterilmiştir.

Hirsutizm etyolojisinde rol oynayan temel hormonlar androstenedion, DHEA, DHEAS ve testosterondur. Bunlardan DHEAS ve testosteron kan ölçümü önem arzeder. Plazma total testosteron düzeyinin 12 nmol/L (350 ng/dl)'den yüksek olması genellikle virilize edici bir tümör varlığını gösterirken, 7 nmol/L (200 ng/dl)'den fazla olması virilize edici bir tümör olasılığını akla getirmelidir (11).

Hirsutizme virilizasyon bulgularının da eşlik ettiği hastalarda, serum DHEAS düzeyinin 22 μ mol/L (8000 ng/ml)'den yüksek olması veya günlük idrar 17–ketosteroid düzeyinin 100 μ mol (30 mg)'den fazla olması durumunda adrenal tümörler düşünülmeli ve bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans (MRI) gibi görüntüleme yöntemleriyle teyit edilmelidir.

Over kaynaklı aşırı androjen salgılanmasında en sık neden PKOS'dur. LH/FSH oranında yükseklik PKOS'lu hastalarda sıklıkla görülmesine rağmen, gonadotropinlerin pulsatil salınmasından dolayı yarısından fazlasında gösterilemeyebilir. PKOS'lu hastaların çoğunda ultrasonografide genişlemiş overler ve stromal dokuda artış gözlenir (11).

NKAH en sık 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar ve sabah ölçülen 17-OHP düzeyi 6 nmol/L (2ng/ml)'den az ise güvenilir bir şekilde ekarte edilir (11).



Şekil-2. Ferriman-Gallwey skorlama skalası (8 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır.)

HİRSUTİZM NEDENLERİ

Hirsutizm, dolaşımda artmış androjen salgısı, kıl folliküllerinin artmış duyarlılığı ya da bu faktörlerin birlikte bulunması sonucu ortaya çıkabilir.

Hirsutizm nedenleri ve görülme sıklıkları tablo-3.'de gösterilmiştir (32,35).

Tablo 3: Hirsutizm Sebepleri Ve Sıklıkları

SEBEPLER	SIKLIK (%)
1.Adrenal kökenli sebepler:	% 3-5
a) Konjenital adrenal hiperplazi	
21 hidroksilaz eksikliği (geç başlangıçlı-NKAH)	%1
11 beta hidroksilaz eksikliği	<%1
3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği	<%1
b) Cushing sendromu	<%1
c) Androjen salgılayan adrenal tümörler	<%1
2. Over kaynaklı sebepler:	%70-80
PKOS	%70-80
Androjen salgılayan over tümörleri	<%1
3. İdiopatik hirsutizm	%5-15
4. İdiopatik hiperandrojenizm	%1,7-2
5. Diğer sebepler:	
a) İlaçlar: Fenitoin, diazoksit, siklosporin, dilantin, streptomisin, heksaklorobenzen, minoksidil, anabolik ve ekzojen steroidler (M14)	%2
b) Hiperprolaktinemi	
c) Akromegali	

Tablo 3: 36 no'lu kaynaktan alınmıştır.

1. OVER KAYNAKLI NEDENLER

A. POLİKİSTİK OVER SENDROMU: Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %5 ile %7'sini etkileyen ve kadınlarda en yaygın görülen endokrin bozukluktur (37-39). İlk olarak 1935 yılında, Stein–Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi kadında tariflenmiştir. Günümüze kadar PKOS alanında önemli gelişmeler izlenmekle beraber halen bu sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında

tartışmalar mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health: NIH) tarafından oluşturulmuş (40) ve 2003 yılında NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir. Polikistik over sendromu tanı kriterleri tablo 4.'de gösterilmiştir (41).

Tablo-4. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

1990 National Institute of Health (NIH) kriterleri

1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*

1. oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler

* Diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, tanı için üç kriterden ikisinin bulunması yeterlidir.

PKOS'nun özellikleri klinik, endokrin ve metabolik olmak üzere üç kısımda incelenebilir. Klinik olarak menstrüel düzensizlikler, hirsutizm, akne, alopesi, anovulatuvar sikluslar, infertilite ve tekrarlayan düşükler şeklinde karşımıza çıkabilirler. Endokrin olarak; androjen, LH, östrojen ve prolaktinin artmış düzeylerine rastlamak mümkündür. İnsülin direnci, obezite, lipid anormalliklerinin yanında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus (DM) riskinde artma bu sendromda karşılaşılan metabolik bozukluklar arasında sayılabilir (42).

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA PATOGENEZ: PKOS'nun patogenezi tek etyolojik faktörle açıklamak mümkün değildir ve patogeneizde birçok mekanizma öne sürülmüştür (42,43).

1. İnsülin sekresyonu ve aktivasyonunda bir defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci.
2. Primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artış.
3. Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryan androjen üretiminin artması.
4. Kortizol metabolizmasındaki bozukluk sonucu artmış androjen üretimi
5. Genetik geçiş

Çeşitli çalışmalarda, hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin varlığı gösterilmiştir (44-47). İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda insülinin kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere, periferik dokularda etkinliğinin azalmasıyla karakterizedir (48,49). Buna karşın overlerdeki teka hücreleri insüline karşı duyarlılıklarını korurlar (50). Böylece dolaşımdaki artmış insülin overlerde büyümeye, hipertekozise neden olur. Ayrıca insülin, karaciğerde SHBG sentezini azaltıp serbest testosteron düzeylerini yükselterek ve LH'un teka hücrelerindeki etkinliğini arttırarak hiperandrojenizme yol açar (43,51,52). PKOS'nda azalmış insülin duyarlılığının yanında pankreas β hücre sekresyon bozukluğu olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (53,54). PKOS'lu hastalarda insülin direnci için potansiyel mekanizmanın insülin reseptörlerindeki artmış serin fosforilasyonu olduğu söylenebilir ve % 50'den fazla hastada serin fosforilasyonu gösterilmiştir (55,56). Serin fosforilasyonu, adrenal ve ovaryan steroidogeneizde anahtar rol oynayan sitokrom P450c17 α (17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini kodlar)'nın aktivitesini düzenlemekte rol oynar. Fosforilasyondaki artış bu enzimlerin aktivitelerini arttırır ve artmış androjen sentezine neden olur (42).

PKOS'nda hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın fonksiyonlarında bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonlarında artışlar bildirilmiştir (57). LH, teka hücrelerinde androjen

sentezini düzenlerken; FSH, granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. LH konsantrasyonu, FSH'a göre artarsa, overler öncelikle androjen sentezlerler (43). PKOS'nda LH/GnRH pulsları sürekli bir şekilde hızlıdır ve LH sentezi lehinedir (42).

B. HİPERTEKOZİS

C. OVER TÜMÖRLERİ

2. ADRENAL KAYNAKLI NEDENLER

A. NON KLASİK ADRENAL HİPERPLAZİ (NKAH): Hirsutizmli kadınların %2 ile %5'inde altta yatan sebeptir ve etkilenen kadınların %83'ünde ultrasonografide overlerde polikistik değişiklikler mevcuttur. Ovaryan morfolojideki bu değişiklikler hiperandrojenemiye sekonder olarak gelişir. Adrenal bezdeki enzim defekti sonucunda glukokortikoid sentezinin azalmasıyla artan ACTH, androjen sekresyonunda ve glukokortikoid prekürsörlerinde artışa neden olur. Bu durum adrenal kortekste hiperplazi ile sonuçlanır (58). NKAH, steroid biyosentezinde yeralan 21-hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz, 3 β -HSD enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların çoğunluğunu (%90'ından fazlasını) 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır (58,59). Konjenital adrenal hiperplazilerde bulgular doğumla birlikte başlar. Non klasik formlar genellikle erken puberte dönemine kadar pek bulgu vermezler (58).

21-hidroksilaz eksikliğinin tanısında, folliküler fazda bazal 17-OHP düzeylerine bakılır. Eğer 17-OHP düzeyi 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır, 8 ng/ml'den yüksek ise tanı için anlamlıdır. ACTH stimülasyon testine gerek kalmaz. 2-8 ng/ml arasında ise ACTH stimülasyon testi yapılır. 11 β -hidroksilaz eksikliği için ACTH uyarısına sağlıklı kişilerdeki 11-S cevabının 95. persentilinin 3 katından fazlası kriter olarak alınabilir (60). 3 β -HSD eksikliği diğer enzim defektlerine göre nadir görülür. Tanı için ACTH uyarısı ile Δ^5 prekürsör hormonların (17-hidroksipregnenolon, DHEA gibi.), Δ^4 hormonlara (17-OHP, kortizol, androstenedion) oranında orta derecede artma ile konur (31).

B. ADRENAL TÜMÖRLER: Adrenal adenomlarda ve adenokarsinomlarda DHEAS düzeyleri genellikle 8 pg/ml'den yüksektir. Nadiren testosteron üreten tümörlere rastlanabilir ve bu tümörler düşük DHEAS düzeyleriyle ilişkili olabilir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme tanıda yardımcı olur (3).

C. CUSHİNG SENDROMU: Cushing hastalığı ve Cushing sendromu hirsutizmin nadir nedenleridirler. Bununla birlikte morbidite ve mortalite ile ilişkisi sebebiyle klinik yaklaşımda hastalar değerlendirilirken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun bir tarama için 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi kullanılabilir. Hiperkortizolemi tespit edilen hastalarda endokrin ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi hipofiz kaynaklı ve hipofiz dışı hastalığın ayırımında yardımcı olur (3).

3. İLAÇLAR

Androjenler, danazol, glukortikoidler, metirapon, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin) gibi ilaçlar hirsutizme; minoksidil, siklosporin, diazomid gibi bazı ilaçlar da hipertrikozise yol açabilirler. Minoksidil ve diazoksit hücre membranında hiperpolarizasyona neden olan potasyum kanallarını açarlar. Açılan potasyum kanalları ise hipertrikotik aktivitede ana rol oynar (16).

4. İDİOPATİK HİRSUTİZM

Düzenli adet gören ve normal ovulatuvar fonksiyonları bulunan hirsutizimli hastalarda normal androjen seviyeleri altında, hirsutizmi açıklayacak herhangi bir neden bulunamıyorsa idiopatik hirsutizmden bahsedilir. Hastaların adetlerinin düzenli olması ovulatuvar fonksiyonları yeterince açıklamaz. Bu hastalarda ovulatuvar fonksiyonlar, günlük bazal vücut ısısı ölçümüyle ve/veya luteal fazda (menstrüel siklüsün 20–24. günleri) progesteron düzeylerinin tayiniyle değerlendirilebilir (2).

Hirsutizm patogenezinde ileri sürülen hipotezlerden biri, 5 α -redüktaz enziminin ciltteki artmış aktivitesidir. Bu nedenle normal androjen düzeylerine abartılı cevap mevcuttur (58). Bu hipotez; Serafini ve Lobo'nun idiopatik hirsutizimli 10 kadında yaptığı bir çalışmada ciltteki artmış 5 α -redüktaz enzim aktivitesinin mekanizmasının

androjenlerden bağımsız ve belki genetik belirleyiciler ile ilgili olduğunu göstermesiyle ortaya atılmıştır (61). Diğer taraftan cilt 5 α -redüktaz enzim aktivitesi yalnızca androjenler tarafından değil ayrıca büyük oranda ciltte mevcut olan ve görev yapan insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), insülin ve transforming growth factor- β (TGF- β) gibi bazı hormonlar ve mediatörler tarafından da düzenlenmektedir. Androjen reseptör polimorfizmi ve değişmiş androjen metabolizması idiyatik hirsutizmde suçlanan diğer nedenlerdir (2).

İnsülin direnci ve hiperinsülinizm, günümüzde PCOS'ların önemli bir özelliği, ovarian androjen sekresyon uyarıcısı ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretiminin baskılayıcısı olarak kabul edilmektedir (56). İnsülin, kıl foliküllerinin uzamasını in vitro uyarmaktadır (62). Bununla beraber, idiyatik hirsutizmlı hastaların, insülin hareketlerinde anormalliklerinin olup olmadığı bilinmemektedir. Paoletti ve arkadaşları (5), kontrol grubu ile kıyaslandıklarında idiyatik hirsutizmlı ve PCOS'lu hastaların, oral glukoz tolerans testindeki insülin, C-peptid ve glukoz, düzeylerinin yüksek olduğunu belirtmiştir. Dahası, antiandrojen flutamid uygulaması, PCOS'lu değil ancak, idiyatik hirsutizm hastalarında insülinin uyarım ve bağlanma düzeylerini azaltmaktadır. Ayrıca, araştırmacılar idiyatik hirsutizm olasılığı olan hastalarda, düzenli adet dönemleri, 1'den düşük LH/FSH değeri ve yumurtalıkların normal olmasına rağmen, normal ovuluar işlevinin varlığını onaylamamışlardır. İdiyatik hirsutizmlı 32 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, hastaların 6'sında (%18.7) BGT tespit edilmiştir. Ayrıca BGT'lı hastalar çıkarıldıktan sonra idiyatik hirsutizmlı hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve idiyatik hirsutizmlı hastalarda insülin direncinin devam ettiği gözlenmiştir. Aynı hasta grubunda düşük östradiol/testosteron (aromataz aktivitesi) oranı elde edilmiş ve idiyatik hirsutizm patogenezinde insülin direncinin, azalmış aromataz aktivitesinin rol oynayabileceği vurgulanmıştır (6). Bu nedenle, idiyatik hirsutizm'li kadınlarda patolojide insülin hareketinin, öneminin ve rolünün belirlenmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. HİPERPROLAKTİNEMİ

DHEAS düzeyleri hiperprolaktinemili hastalarda yükselmiştir. Bromokriptin tedavisi ile hem prolaktin hem de DHEAS seviyelerinde düşme sağlanır. Hiperprolaktinemili hastalarda hiperandrojeneminin mekanizması tam bilinmemesine ve birçoğunda hirsutizm olmamasına rağmen prolaktin ölçümü yol göstericidir (3).

6. İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİ

Günümüzde hirsutizm etyolojisi arasında sınıflandırılmayan bir grubun varlığı dikkati çekmektedir. Bunlar hikayesinde düzenli mensleri olan, ultrasonografide polikistik değişiklikler gözlenmeyen, normal ovuluar fonksiyonların yanında serumda yükselmiş androjen düzeyleriyle karakterize hirsutizmlı hastalardır. Bu yönüyle PKOS'nun tanı kriterlerini doldurmamakta ve serumda yükselmiş androjen düzeyleriyle de idiyomatik hirsutizmden ayrılmaktadırlar.

Ünlühızcı ve arkadaşları 168 kişilik hirsutizmlı hastayı kapsayan çalışmasında, idiyomatik hirsutizm ve bilinen hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra hiperandrojenemiyle birlikte düzenli menstrüasyon öyküsü olan, normal over morfolojisine sahip, ovulasyon bozukluğu olmayan 29 hasta (%17.3) tanımlamışlardır ve bu hasta grubunu "idiyomatik hiperandrojenemi" olarak isimlendirmişlerdir (63). Bu çalışma ile aynı zamanda yayınlanan diğeri bir çalışmada da hiperandrojenizm nedeniyle başvuran 873 hastanın incelemesinde 59 hastada (%6.75), hirsutizm, normal ovulasyon ve hiperandrojenemi tespit edilmiş ve bu grubun tanımlanması gerektiği vurgulanmıştır (64). Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 24 idiyomatik hiperandrojenizmlı hastada mevcut hiperandrojenemiye insülin direnci ve P450c17 α enzim aktivasyonundaki bozukluğun yol açabileceği vurgulanmıştır (65). Fakat bu çalışmada over fonksiyonları değerlendirilmemiştir.

İNSÜLİN DİRENCİ:

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta (β) hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. İnsülin besin alımından sonra pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri tarafından salgılanır, glikojenoliz ve glikoneogenezisi engelleyerek, karaciğerden glukoz çıkışını azaltarak ve özellikle çizgili kas hücrelerine ve adipoz dokuya glukoz alınımını arttırarak glukoz homeostazisini sağlar. Karaciğer ve yağ hücrelerinde yağ sentezini arttırır ve kas ve yağ dokusunda bulunan trigliseridlerden dolaşıma serbest yağ asiti salınımını azaltır. Aynı zamanda güçlü bir anabolik hormondur. İnsülin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir (66).

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İn vivo ortamda, plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun üzerinde ise insülin direncinden bahsedilir.(4).

Açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonu, normal kişilerde ve tip 2 diabetik hastalarda, gıda alımı sonrası karakteristik özellikler gösterir (66). İnsülin direnci varlığında, erken faz insülin sekresyonunda defekt vardır. İnsülin direncinin klinik önemi ise; yetersiz insülin etkisi sonucu gelişen DM, bozulmuş glukoz toleransı, büyüme gecikmesi, lipoatrofi ile aşırı insülin sekresyonu sonucu gelişen durumlardır (akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm vb.) (66,67). Ayrıca aterosklerotik vasküler hastalıklar ve hipertansiyon gelişiminde esas rol oynar (66,68,69).

Temelinde insülin direncinin olduğu metabolik sendrom; abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığını içeren heterojen bir hastalık topluluğudur. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP III) metabolik

sendrom tanısı için belirlediği beş kriter; abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde 102 cm), hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 cm), hipertansiyon (KB $\geq 130/85$ mmHg), hiperglisemi (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl) olarak belirlenmiştir.

İnsülin direncinin gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi ve homeostasis model assessment (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı ve oral glukoz tolerans testi(OGTT) ile HOMA' dır.

- a. Bazal insülin düzeyi: İnsülin direncinin belirlenmesinde çok daha basit bir yöntem olarak açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir. Bazal insülin düzeyi, her toplum için farklılıklar gösterir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 8 IU/ml üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 IU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir.
- b. Açlık glukoz/ insülin oranı (FGIR): Pratikte sık kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılık arzeder. Oranın düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir.
- c. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği: İnsülin infüzyon sistemine iv olarak glukoz infüzyonu verilmesinde hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır(70).
- d. Oral glukoz tolerans testi ve Homeostasis Model Assesment: OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testtir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıttığından dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıkça kullanılır.

HOMA beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren, diğer tekniklere göre daha basit ve ucuz olması nedeniyle yaklaşık 20 yıldır kullanılan bir yöntemdir. HOMA-IR değerleri de OGTT verileri kullanılarak hesaplanır ve dokuların insülin duyarlılığını gösterir (70). Bu metoda göre yüksek HOMA değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2,5, bazı yayınlarda ise 2,8' in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (4,67). HOMA ile insülin direnci tesbit edilen kişilerde OGTT ile normal glukoz toleransı saptansa bile hayatlarının ilerleyen zamanlarında Tip 2 DM gelişimi açısından risk taşıdıkları söylenebilir. Yapılan bir çalışmada HOMA' nın insülin direncini göstermede FGIR' dan daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (4).

HİRSUTİZMİN TEDAVİSİ

Altta yatan spesifik bir hastalığın yokluğunda androjen kaynağının bilinmesi ve daha da önemlisi hiperandrojeneminin patogenezinin bilinmesi tedavi yaklaşımlarını etkileyecektir. Hirsutizmi bir hastada tanı konulduktan ve over ve adrenal tümör gibi hayatı tehdit edebilen hastalıklar dışlandıktan sonra tedavi planı yapılır. Hirsutizmin tıbbi tedavisi ovaryan veya adrenal androjen üretiminin baskılanması ve/veya kıl folliküllerinde androjenlerin etkisinin bloke edilmesidir. Bu tedaviye ek olarak mekanik olarak kılların uzaklaştırılması da önerilebilir. Mekanik tedavi yöntemleri ile hirsutizm kontrol altına alınabilir fakat bu şekilde altta yatan patolojiye bağlı doğal gidiş değiştirilemez. Bu yüzden ilaç tedavisi ile birlikte mekanik tedavi daha yararlı bir yaklaşımdır. Hirsutizm genellikle tıbbi tedaviyle en az 6 ay ile 18 ay boyunca azalır ve daha sonra yeni bir plato çizer. Tedavinin etkinliğini gösteren en önemli faktör hastanın kılı uzaklaştırmak için ihtiyaç duyduğu sürede uzama olmasıdır.

Ovaryan androjen süpresyonu kombine oral kontraseptifler (OKS), uzun etkili GnRH analogları veya insülin hassaslaştırıcı ajanlar tarafından sağlanırken; adrenal androjen süpresyonunda glukokortikoidler kullanılır.

Antiandrojenler:

Spiranolakton: Androjenlerin periferik androjen reseptörlerine bağlanmalarını bloke eder.

Siproteran asetat: T ve DHT' un etkisini hücre içi reseptörlere bağlanarak bloke eden güçlü bir progesterondur. LH salınımını inhibe ederek, ovaryan T sekresyonunu azaltır, androjenlerin klirensini artırır, periferal düzeyde androjen etkisini antagonize eder. Akne ve hirsutizm tedavisinde sık kullanılır (71).

Flutamid: Esas olarak prostat hipertrofisi ve prostat kanserinde kullanılan saf antiandrojendir. T ve DHT' nin reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder.

Finasterid: Kıl folikülleri üzerine en güçlü androjen aktiviteye sahip olan DHT' un T' dan dönüşümünü sağlayan 5 α -redüktaz enziminin inhibitörüdür.

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar:

İdiopatik hirsutizm'in insülin direnci ile ilişkili olması, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından atılmış riske sahip olması önemli klinik bulgulardır. Bu durum gösteriyor ki; verilecek tedavi metabolik sendrom ile ilişkili komorbiditeleri de hedef almalıdır.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar metformin ve tiazolidinedionlardır.

Metformin: En eski ve dünyada hala en çok kullanılan insülin hassaslaştırıcı ajandır. Direkt etkisi karaciğerde glukoneogenezi azaltarak glukoz üretimini azaltmak, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını arttırmak, intestinal glukoz emilimini azaltmaktır (72). Hiperandrojenezim üzerine olan etkisini; karaciğer tarafından üretilen SHBG yapımını attırıp, bunun sonucunda serbest T düzeylerini azaltarak sağlar. Ayrıca sitokrom P450c-17 α aktivitesinin etkisini kısıtlayarak adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (73,74). Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG, menstrüel siklusta düzelme, hirsutizm skorunda azalma, kilo kaybı, ovulasyon üzerine olumlu etki, gebelik

boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve gestasyonel DM insidansında azalma sağlar. Metforminin aynı zamanda metabolik sendrom parametreleri üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir: açlık plazma insülin düzeylerinde anlamlı düşme, trigliserid ve LDL kolesterolde azalma, HDL kolesterolde artma, fibrinolitik sistem ve inflamasyonla ilişkili olarak PAI-1, lipoprotein(a), endotelin, CRP' de azalma (72,74).

Bu çalışmada, idiopatik hirsutizmli vakalarda insülin direncinin araştırılması ve metformin tedavisinin bu vakalarda metabolik ve klinik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF), İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. EÜTF Endokrinoloji polikliniğine başvuran, idiopatik hirsutizm tanısı alan 31 hasta ile benzer yaş ve vücut kütle indeksi (VKİ)'ne sahip 13 sağlıklı kadın kontrol grubuna dahil edilerek çalışma yapıldı. Her hasta rutin hirsutizm inceleme protokolü çerçevesinde incelendi ve PKOS, idiopatik hiperandrojenemi, non-klasik adrenal hiperplazi olan vakalar çalışma dışında tutuldu. İdiopatik hirsutizmi olan vakalara çalışmanın amacı ve yapılacak testler hakkında bilgi verildi. Sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya alındı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı.

İdiopatik hirsutizm tanısı şu kriterler esas alınarak yapıldı :

1. Modifiye Ferriman-Gallwey skor sistemine göre skoru sekizin üzerinde olan,
2. Öyküde düzenli menstrüal siklusu olan ve menstrüasyonun 22-24. günlerinde bakılan progesteron düzeyi ile ovulasyonu gösterilen (serum progesteron düzeyinin 4 ng/ml'nin üzerinde olması),
3. Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi ve hiperandrojenemisi olmayan,
4. Hirsutizm için bilinen spesifik bir hastalığı olmayan (Cushing Sendromu, adrenal veya over tümörü)

EÜTF İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğine vücut kıllarında artma nedeniyle başvuran kadınlardan ayrıntılı anamnez alınarak hirsutizm, menstrüasyon,

fertilite öyküleri ve ilaç kullanım hikayeleri sorgulandı. En az 6 ay içinde hirsutizm nedeniyle ilaç kullanma durumu dışlandı. Ayrıca akne, ses kalınlaşması, temporal saç dökülmesi gibi hiperandrojenemi semptomları sorgulandı ve bulgular kaydedildi. Yapılan fizik muayenede hiperandrojenemik bulgular dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Her hastanın modifiye Ferriman-Gallwey skor sistemine göre skorlaması bir Endokrinolog gözetiminde yapıldı. Skoru sekiz veya üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların hiçbirinde, yapılan adrenal ve ovaryan ultrasonografide hirsutizme neden olabilecek bir patolojiye rastlanmadı.

Hastaların erken folliküler fazda (menstrüasyonun 3-7. günleri) 12 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 08.00 – 08.30’da alınan venöz kan örneği ile; FSH, LH, östradiol, serbest testesteron, total testesteron, androstenedion, DHEAS düzeylerine bakılarak normal androjen düzeylerine sahip oldukları gösterildi. Yine aynı kan örneği ile hiperprolaktinemi ve tiroid disfonksiyonu dışlandı. Hastalardan menstrüasyonun 22-24. günlerinde progesteron düzeylerine bakıldı ve ovulatuvar oldukları gösterildi.

Kontrol grubu ise, hirsutizmi olmayan , çoğunluğu hastane personelinden olan, menstrüel düzensizliği veya bilinen sistemik hastalığı bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan gönüllü kadınlardan oluşturuldu. Kontrol grubundaki bireylerin de folliküler fazda bazal hormon düzeyi ve 22-24. günlerde progesteron seviyesi ölçüldü ve ovulatuvar oldukları gösterildi. Her iki gruptaki bireylerin boy ve kiloları ölçülerek VKİ (kg/m^2)’leri hesaplandı. Kan basınçları ve bel çevreleri ölçüldü. 12 saat açlığı takiben alınan serum örneklerinden açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli’nin (NCEP-ATP III) metabolik sendrom tanısı için belirlediği beş kriterin (abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm), hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl), hipertansiyon (KB $\geq 130/85$ mmHg), hiperglisemi (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl)) olup olmadığı her hasta için değerlendirilip kaydedildi.

Her iki gruba daha sonra oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. OGTT için, üç günlük normal diyet ve günlük olağan aktivite sonrası, 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 08.00'da 0. dakika iv. kan alındıktan sonra 75 gr glukoz 300 cc suda eritilerek içirildi. İlk yudumdan itibaren 30 dakikalık aralıklarla 30., 60., 90., 120. dakikalarda glukoz ve insülin için venöz kan örnekleri alındı. Test süresince hasta ve kontrol grubundakilerin aktif hareket etmeleri ve sigara içmeleri engellendi. OGTT sonrası glukoz değerleri Amerikan Diyabet Enstitüsü'nün (ADA) kriterlerine göre değerlendirildi. Amerikan Diyabet Enstitüsü'nün tanımına göre:

Bozulmuş açlık glukozu	: 100 mg/dl ≤ Açlık glukozu <126 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	: OGTT'de 2. saat KŞ: 140-200 mg/dl
Diabetes Mellitus	: Açlık glukoz ≥126 mg/dl veya OGTT'de 2. saat KŞ ≥200 mg/dl

İnsülin direncini değerlendirmek için, OGTT'deki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak insülin direnci indeksi ($HOMA_{IR}$: homeostasis model assessment) hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$HOMA_{IR} : \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülini (}\mu\text{IU/ml)}}{22,5}$$

Bu formüle göre yüksek $HOMA_{IR}$ düzeyleri düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. Ayrıca OGTT'de elde edilen 0, 30, 60, 90, 120. dakikalardaki glukoz ve insülin düzeyleri ile eğrinin altında kalan alan (EAA : eğri altında kalan alan) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı.

EAA_{Glukoz} :

$$\frac{(\text{Glu}.0+\text{Glu}30)\times30+(\text{Glu}30+\text{Glu}60)\times30+(\text{Glu}60+\text{Glu}90)\times30+(\text{Glu}90+\text{Glu}120)\times30}{2}$$

$$EAA_{Insülin} : \frac{(\text{İns}0+\text{İns}30)\times30+(\text{İns}30+\text{İns}60)\times30+(\text{İns}60+\text{İns}90)\times30+(\text{İns}90+120)\times30}{2}$$

31 hastanın üçünde düzenli menstrüel siklusa rağmen anovulasyon, ikisinde gebelik tespit edilmesi, bir hastanın kolunu kırması, iki hasta kontrollere gelmediğinden ve yedi hasta midede yanma, şişkinlik yan etkileri nedeniyle kendi istekleri ile çalışmadan çıkarıldı. Analizler 16 hasta ile yapıldı.

Her hastanın klinik ve laboratuvar bulguları, yukarıda sayılan OGTT'ne glukoz ve insülin cevapları ile $HOMA_{IR}$ değerleri, EAA_{Glukoz} , $EAA_{insülin}$ değerleri kaydedildi. Hastalara 6 aylık metformin (1700 mg/gün) tedavisi sonrası yeniden hirsutizm skorlaması yapıldı. Lipid panelleri, biyokimyasal parametreleri hormonal parametreleri ile OGTT'ne glukoz ve insülin cevaplarına tekrar bakıldı ve aynı hesaplamalar yapıldı. Ayrıca her hasta için metabolik sendrom kriterleri değerlendirilip değişim varsa kaydedildi.

Çalışmada, glukoz ve kolesterol ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Glukoz ölçümü, Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemiyle, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol (Beckman Coulter, Synchron LX 20/ LX 20 pro, USA) enzimatik reaksiyonlarla ölçüldü. Hormonal tetkikler, EÜTF Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Serum androstenedion (DSL-3800, Texas USA), serbest ve total testosteron (Biosource, Nivelles, Belgium), DHEAS (İmmunotech, Marseille, France), TSH (Biosource, Nivelles, Belgium), RİA yöntemiyle, serum insülin (Biosource, Nivelles, Belgium), SHBG (Zentech, Angleur, Belgium) İRMA yöntemi ile ölçüldü. PRL (ACS:180, Bayer, Germany), LH (ACS:180, Bayer, Germany), FSH (ACS:180, Bayer, Germany), östradiol (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle ticari kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 software kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SEM olarak rapor edildi. Hasta ve kontrol grubunun parametreleri Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri ise Wilcoxon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubu 16 idiopatik hirsutizmi, kontrol grubu ise 13 sağlıklı kadından oluşturuldu. Hastaların hirsutizm dışındaki semptomlarına bakıldığında, kilo alma 9 vaka (%56,25)'da, akne 7 vaka (%43,75)'da mevcuttu ve temporal saç dökülmesi, ses kalınlaşması, klitoris büyümesi yoktu. 6 vaka (%37,5)'da hirsutizmin aile öyküsü vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubu yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta grubu ile kontrol grubu hirsutizm skoru yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo-5).

Tablo-5 : Hasta ve kontrol grubunun yaş, VKİ ve FGS düzeyleri

	Hasta (n=16)	Kontrol (n=13)	P
Yaş (yıl)	21.6 ± 1.1	27.1 ± 0.5	<0.05
VKİ (kg/m ²)	24.9 ± 0.8	22.4 ± 0.9	AD*
Ferriman-Gallewey Skoru	13.7 ± 0.9	1.5 ± 0.3	<0.05

*AD: anlamlı değil

Açlık kan şekeri düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. OGTT sonuçlarına göre 16 hastanın sadece birinde (%6,25) BGT tespit edilirken OGTT 2. saat kan şekeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde hasta grubunda OGTT 2. saat insülin düzeyleri de hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Hastaların hiçbirinde bozulmuş açlık glukozu ve DM tespit edilmedi. Hasta grubunda, serum bazal insülin düzeyi, $EAA_{\text{insülin}}$ düzeyi ve HOMA-IR skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$). EAA_{glukoz} düzeyi hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bozulmuş glukoz toleransı olan vaka hasta grubundan çıkarıldıktan sonra kalan 15 hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında benzer şekilde serum bazal insülin düzeyi, $EAA_{\text{insülin}}$ düzeyi, HOMA-IR skoru, OGTT 2. saat glukoz ve insülin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) (rakamsal değerler çok benzer olduğundan verilmedi). Her iki grubun insülin direnç parametreleri açısından değerlendirilmesi Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6 : Hasta ve kontrol grubunun insülin direnç parametreleri

	Hasta (n=16)	Kontrol (n=13)	P
Açlık glukozu (mg/dl)	72.7 ± 1.7	76.7 ± 3.7	AD*
Bazal insülin (uIU /ml)	20.6 ± 4.9	8.1 ± 1.2	<0.01
EAA_{glukoz} (mg/dlx2 saat)	12588.1 ± 726.7	11299 ± 489.7	AD*
$EAA_{\text{insülin}}$ (uIU/dlx2 saat)	10659 ± 2496.4	3509.6 ± 708.3	<0.01
OGTT'de 2.saat glukoz(mg/dl)	107.3 ± 5.6	85.2 ± 4.3	<0.05
OGTT 2. saat insülin(uIU/dl)	125.9 ± 36.2	13.9 ± 2.1	<0.01
HOMA-IR	3.6 ± 0.7	1.5 ± 0.2	<0.01

*AD: anlamlı değil

Her iki grubun bazal hormon düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Hasta ve kontrol grubunun bazal hormon değerlerine bakıldığında serbest testosteron düzeyinin hasta grubunda daha yüksek iken SHBG düzeyinin daha düşük olduğu fark

edildi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi; FSH, LH, östradiol, DHEAS, total testesteron ve androstenedion düzeylerinin iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-7).

Tablo-7 : Hasta ve kontrol grubunun bazal hormon düzeyleri

	Hasta (n=16)	Kontrol (n=13)	Referans aralığı	P
FSH (mIU/ml)	4.7 ± 0.5	5.9 ± 0.4	2.5 - 12.5	AD*
LH (mIU/ml)	5.4 ± 0.9	3.6 ± 0.3	1.9 - 12.5	AD*
Östradiol (pg/ml)	82.4 ± 12.2	76.1 ± 9.4	11 - 165	AD*
DHEAS (ng/ml)	2523.6 ± 279.6	2569.6 ± 355.8	1330 - 4410	AD*
SHBG (nmol/L)	40.9 ± 3.5	57.4 ± 9.9	12 - 155	AD*
Androstenedion (ng/ml)	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.1	0.1 - 3.1	AD*
Serbest testesteron (pg/ml)	2 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.3 - 3.2	AD*
Total testesteron (pg/ml)	49.2 ± 5.1	62 ± 5.4	11 - 80	AD*

*AD: anlamlı değil

Metformin tedavisi öncesi ve sonrası bakılan klinik ve hormonal özellikler Tablo-8'de verilmiştir. VKİ ve hirsutizm skorları tedavi sonrası geriledi ve bu istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte klinik olarak belirgin bir anlamı yoktu ($p<0,05$). Androjenlerden androstenedion ve serbest testesteron düzeyleri 6. ayda daha yüksek ölçüldü ($p<0,05$). Östradiol ve SHBG düzeylerinde metformin sonrası artış izlenirken, DHEAS düzeyinde azalma kaydedildi ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi. FSH, LH, total testesteron ise tedavi sonrası anlamlı değişiklik göstermedi.

Tablo-8: Hasta grubunun 0. ve 6.ayındaki klinik ve hormonal özellikleri

	0. AY	6. AY	P
VKİ (kg/m ²)	24.9 ± 0.8	23.9 ± 0.8	<0,05
Ferriman-Gallewey skoru	13.7 ± 0.9	11.6 ± 0.9	<0,05
FSH (mIU/ml)	4.7 ± 0.5	4.7 ± 0.3	AD*
LH (mIU/ml)	5.4 ± 0.9	6 ± 0.8	AD*
Östradiol (pg/ml)	82.4 ± 12.2	110.3 ± 25.9	AD*
DHEAS (ng/ml)	2523.6 ± 279.6	2471.9 ± 454.2	AD*
SHBG (nmol/L)	40.9 ± 3.5	62.4 ± 12.1	AD*
Androstenedion (ng/ml)	2.1 ± 0.2	3.5 ± 0.6	<0,05
Serbest testesteron (pg/ml)	2 ± 0.1	2.8 ± 0.1	<0,05
Total testesteron (pg/ml)	49.2 ± 5.1	67.6 ± 8.1	AD*

*AD: anlamlı değil

Hastaların 6 aylık metformin tedavisi sonrası insülin direnç parametrelerine bakıldığında; açlık glukoz düzeyi ile EAA_{Glukoz} düzeyi değişiklik göstermezken; bazal insülin düzeyi, $EAA_{Insülin}$, OGTT’de 2.saat glukoz, ve HOMA-IR değerlerinde azalma tespit edildi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-9). Aynı şekilde pik insülin düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermedi.

Tablo-9: Tedavinin 0 ve 6. ayındaki insülin direnç parametreleri

	0. AY	6. AY	P
Açlık glukozu (mg/dl)	72.7 ± 1.7	72.6 ± 1.4	AD*
Bazal insülin (uIU /ml)	20.6 ± 4.9	13.8 ± 1.6	AD*
EAA _{Glukoz} (mg/dlx2 saat)	12588.1 ± 726.7	13237.5 ± 1091.0	AD*
EAA _{insülin} (uIU/dlx2 saat)	10659 ± 2496.4	7725.8 ± 1992.1	AD*
OGTT'de 2.saat glukoz(mg/dl)	107.3 ± 5.6	103.9 ± 9.9	AD*
OGTT 2. saat insülin(uIU/dl)	125.9 ± 36.2	52 ± 12.3	AD*
HOMA-IR	3.6 ± 0.7	2.5 ± 0.3	AD*

*AD: anlamlı değil

Metabolik sendrom kriterlerine bakıldığında tedavi öncesi 7 hastada (%43,75) bir kriter (6 hastada HDL < 50 mg/dl, bir hastada bel çevresi > 88 cm), 2 hastada (%12,5) iki kriter (bel çevresi > 88 cm ve HDL < 50 mg/dl) tespit edildi. 7 hastada (%43,75) ise metabolik sendrom kriterlerinin hiçbiri yoktu. Tedavi sonrası iki hastada, daha önce hiçbir kriter yokken HDL düşüklüğü (< 50 mg/dl) tespit edildi. Bir kriter taşıyan iki hastada metformin sonrası HDL düzeyi düzeldi iki kriter taşıyan bir hastada sadece HDL düşüklüğü sebat edip bel çevresi düzeldi. Hasta sayısı sınırlı olduğu için istatistiksel anlamlılık çalışılmadı.

Hastaların lipid panelleri tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik göstermedi.

TARTIŞMA

Hirsutizm, kadınlarda androjene hassas vücut bölgelerinde erkek tipinde aşırı kıl gelişimidir (1,75). Klinik ve biyokimyasal bulguları heterojen olup, tek veya birkaç bozuklukla beraber olabilir. Bu bulgular genel olarak; androjen metabolizma anormallikleri, düzenli/düzensiz veya ovulatuvar/non-ovulatuvar menstrüel siklus, hirsutizm, ultrasonografik görüntü veya uzun dönemde çeşitli risklerle karşımıza çıkmaktadır (41). Hirsutizimli kadınların %70-80'inde hiperandrojenemi tespit edilirken; %6-7'sinde düzenli ovulatuvar menstrüel siklusla beraber normal androjen düzeyleri mevcuttur (75).

Özellikle psikososyal açıdan ciddi sorunlara neden olan hirsutizmin etiyojisi çeşitlidir. Hirsutizm varlığında öncelikle aydınlatılması gereken durum; androjenlere bağımlı olup olmamasıdır. Androjen bağımlı hirsutizme overler veya adrenal bezlerdeki anormallikler, ekzojen androjen uygulamaları ya da bu faktörlerin kombinasyonu neden olur (75). Bunun dışında idiopatik hirsutizmde olduğu gibi normal androjen düzeylerinde kıl follikülünün androjenlere artmış hassasiyetinin bir sonucu olarak da gelişebilir (61).

Literatür tarandığında, idiopatik hirsutizmin tanımının dinamik bir süreç izlediği görülmektedir. İdiopatik hirsutizmin net bir tanımının olmaması, hastalıkla ilgili araştırmalardaki zorluğun nedeni olmuştur. Bugünkü bilgiler ışığında idiopatik hirsutizm; düzenli adet gören ve normal ovulatuvar fonksiyonları bulunan hirsutizimli

hastalarda normal androjen seviyeleri altında, hirsutizmi açıklayacak herhangi bir neden bulunmaması olarak tanımlanmaktadır (2). Hiperandrojenemiyi ekarte etmek için DHEAS, total ve serbest testesteron düzeyleri ölçülmelidir.

İdiopatik hirsutizmin prevalansı son üç dekat göz önüne alındığında tanımındaki değişikliklerden dolayı henüz kesin rakamlar olarak netlik kazanmamıştır. Enrico Carmina'nın Güney İtalya'da yaptığı bir çalışmada 588 hirsut kadın çalışmaya alınmış ve normal androjen düzeyi (total-serbest testesteron ve DHEAS) ve 21 ya da 22. gün progesteron düzeyi ile ovulatar olduğu gösterilen kadınlara idiyopatik hirsutizm tanısı verilerek prevalans %6 olarak kaydedilmiştir (28). Carmina ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise prevalans %13 oranında bulunurken (76), Ünlühızarıcı ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı bir çalışmada ise prevalans %16 olarak bulunmuştur (63).

İdiopatik hirsutizmin patogenezi ile ilgili az sayıda bilgi mevcuttur. Önceleri idiyopatik hirsutizmin periferik androjen reseptörlerindeki sayı farklılığından dolayı ortaya çıktığı ileri sürülmekteydi (2). Ancak idiyopatik hirsutizimli olgular ile kontrol grupları arasında androjen bağlanma kapasitesinde sayısal farklılık bulunamaması (77) idiyopatik hirsut kadınlarda androjen reseptör farklılığı açısından problemin, kantitatif olandan çok kalitatif farklılık olduğudur. Böyle bir fonksiyonel farklılık androjen reseptörlerindeki genetik farklılıklardan kaynaklanır ve dolaşımdaki androjen seviyelerinde değişiklik olmadan ortaya çıkan hirsutizmi açıklayabilir.

Androjen reseptör genlerindeki değişiklikler diğer steroid reseptör genlerine göre daha fazla görülür. Bazı çalışmalar göstermiştir ki androjen reseptör geninin 1. ekzonundaki CAG trinükleotidlerinin sayısı ile hirsutizm gelişmesi arasında ters bir korelasyon vardır (78). Düşük sayıda CAG trinükleotid sayısına sahip androjen reseptör geni, androjenlere daha yüksek afinite ile bağlanan reseptöre yol açmakta ve bazı kişilerde dolaşımdaki normal androjen seviyesine rağmen hirsutizm gelişmesine yardımcı olabilmektedir (78). Bu çalışmalar idiyopatik hirsutizm patogenezinde androjen reseptör gen poliformizmlerinin rolünün olduğunu göstermekle birlikte daha ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Patogeneizde ileri sürülen diğer bir hipotez 5 α -redüktaz enziminin ciltteki artmış aktivitesidir. Bu hipotez Serafini ve Lobo'nun (61) idiopatik hirsutizmli 10 kadında yaptığı bir çalışmada genital ciltte biyokimyasal olarak ölçülen 5 α -redüktaz aktivitesinin kontrollere göre fazla olduğunu tesbit etmesiyle öne sürülmüştür. Hipoteze göre ciltteki bu artmış 5 α -redüktaz enzim aktivitesinin mekanizması androjenlerden bağımsız ve belki genetik belirleyiciler ile ilgili idi. Diğer taraftan cilt 5 α -redüktaz enzim aktivitesi yalnızca androjenler tarafından değil ayrıca büyük oranda ciltte mevcut olan ve görev yapan insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), insülin ve transforming growth factor- β (TGF- β) gibi bazı hormonlar ve mediatörler tarafından da düzenlenmektedir. Bu nedenle lokal olarak 5 α -redüktaz enzim aktivitesini düzenleyen mekanizmalardaki değişikliklerin idiopatik hirsutizmdeki temel patofizyolojik olay olabileceği düşünölmüştür. Ama polikistik over sendromlu vakalarda yapılan çalışmalar sonucu 5 α -redüktaz aktivitesinin hirsutizmle beraber arttığı bulunmuş ve bu yüzden idiopatik hirsutizmdeki artmış periferal 5 α -redüktaz aktivitesinin idiopatik hirsutizmin nedeni olmaksızın basit olarak hirsutizmin gelişmesine eşlik eden bir faktör olabileceği düşünölmüştür (61). Yine bütün hirsut kadınlarda 5 α -redüktaz aktivitesinde artış tespit edilmiştir (79,80).

İnsülin direnci, dolaşımda yeterli düzeyde insülin olmasına rağmen fizyolojik cevabın normalin altında oluşmasıdır (81). İnsülinin fizyolojik etkileri arasında en önemlisi karbonhidrat metabolizması üzerine olandır ve temelde insülin direnci denildiğinde glukoz metabolizması üzerindeki etkiye karşı direnç anlaşılır. Bu direnç sonucunda insülin etkisi ile glukozun kas ve yağ dokuları gibi primer etki yerlerinde direnç anlaşılır. İnsülin direncini yenmek üzere biyolojik sistem hiperinsülinemi geliştirmektedir. İnsülin direnci ile ilişkisi en iyi bilinen hirsutizm sebebi PKOS'dur. Obez olmayanlarda daha hafif olmak üzere hastaların %50'sinden fazlasında insülin direnci görülür (46). PKOS'lu kadınların BGT ve Tip 2 DM gelişimine yatkınlıkları gösterilmiştir. (67,82). Obezite, insülin direnci ve bozulmuş pankreatik beta hücre fonksiyonu bu yatkınlıkla ilişkilidir (54,56). Glukoz intoleransı ve DM gelişimi için geçen süre kısa süreli olmayıp genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda

belirli bir zaman almaktadır. PKOS'lu kadınlar hayatlarının 3.-4. dekatlarında glukoz intoleransı veya Tip 2 DM gelişimi açısından artmış riske sahiptirler (83,84).

İdiopatik hirsutizmin patogenezi açık değildir ve insülin direnciyle ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışmada 32 idiyopatik hirsutizimli hastanın %18,7'sinde BGT olduğu tespit edilmiştir (6). Türk toplumunda benzer yaş grubu için BGT %5,3 olarak bulunmuştur (85). Normal glukoz toleransına sahip idiyopatik hirsutizimli hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, hasta grubunda insülin direnci durumunun sebat ettiği gözlenmiştir. Bundan dolayı androjen düzeylerinden bağımsız olarak hirsutizm patogenezinde insülin ve insülin benzeri faktörlerin kıl follikülü üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak insülin direncinin muhtemel rolü vurgulanmıştır (6).

İnsülin direncini tespit etmek için pek çok yöntem bulunmaktadır. Bunlar içerisinde referans metod olan öglisemik klemp tekniğidir. Bu metod; masraflı olması, eğitimli kişiler gerektirmesi ve hastalar tarafından kolay onaylanmaması nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Bundan dolayı insülin direncini değerlendirmek için alternatif metotlar araştırılmıştır (86-88). Alternatif metotlardan OGTT'deki insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak hesaplanan insülin direnci indeksi ($HOMA_{IR}$: homeostasis model assessment) diğer tekniklere göre daha az pahalı ve basit bir metod olarak yaklaşık 20 yıl önce geliştirilmiştir (89). Yapılan çalışmalarda HOMA ile öglisemik klemp tekniği arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (90,91).

Bu çalışmada 6 vakada (%37,5)'da hirsutizmin aile öyküsü vardı. Bu da literatürle uyumlu olarak hirsutizm ve insülin direncinin genetik yönünün varlığına dikkat çekebilir. Biz de bu çalışmada, hastaların glukoz tolerans durumlarını değerlendirme yanında pancreasın insülin cevabını da değerlendirmek amacıyla OGTT yaptık. Bir hastada (%6,2) bozuk glukoz toleransı tespit edildi ve bu %6,2'lik oran toplumda görülenlerden farklı değildi. Ancak genel olarak vakalar değerlendirildiğinde, obez olmayan hasta grubumuzda sağlıklı kontrollere göre yüksek glukoz eğrilerinin tespiti bu vakaların ileride de dikkatli takip edilmesi gereğini ortaya koymaktadır. Geri kalan 15 hastada BGT tespit edilmemesine rağmen

bu kişiler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin bir hiperinsülinemi göstermektedirler. Hasta grubunun bazal insülin düzeyi, $EAA_{\text{insülin}}$ düzeyi ve HOMA-IR skoru kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak hasta grubunda yüksek bulundu. Hasta grubunda OGTT'de 2.saat ortalama glukoz değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken EAA_{glukoz} değerleri kontrol grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan vaka hasta grubundan çıkarıldıktan sonra kalan 15 hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında benzer şekilde serum bazal insülin düzeyi, $EAA_{\text{insülin}}$ düzeyi, HOMA-IR skoru, OGTT 2. saat glukoz ve insülin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgular idiopatik hirsutizme insülin direncinin eşlik edebileceğini göstermektedir. Ayrıca normal glukoz toleransına sahip idiopatik hirsutizmi olgularda da glukoz metabolizma bozukluğu öncülerinden kabul edilen insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığına delildir.

Hirsutizmi bir hastada tanı konulduktan ve over veya adrenal tümör gibi hayatı tehdit edebilen hastalıklar dışlandıktan sonra tedavi planı yapılır. Hirsutizmin tıbbi tedavisi ovaryan veya adrenal androjen üretiminin baskılanması ve/veya kıl folliküllerinde androjenlerin etkisinin bloke edilmesidir. Ovaryan androjen süpresyonu kombine oral kontraseptifler (OKS), siproteron asetat, uzun etkili GnRH analogları veya insülin hassaslaştırıcı ajanlar tarafından sağlanırken; adrenal androjen süpresyonunda glukokortikoidler kullanılır. Antiandrojenler olarak siproteron asetat, flutamid ve sprinolakton ile 5α -redüktaz inhibitörü olan finasterid kullanılır (92-96). Son yıllarda, özellikle PKOS vakalarında, hastalığın metabolik yönüne olan olumlu etkiler ile ovulatuvar menstrüel sikluslar ve infertilite üzerine olumlu etkileri nedeniyle metformin tedavisi de tedavi protokolleri arasında sıklıkla yer almaktadır (49).

Hirsutizmin etyopatogenezinde muhtemel rolü olduğu düşünülen hiperinsülinemi ve insülin direncinin tedavide hedef alındığı çalışmalar daha çok PKOS ile yapılmıştır. Bir çalışmada, obez ve obez olmayan benzer yaş ve kilodaki PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre insülin direnci ve hiperinsülineminin

daha yaygın olduğu gösterilmiştir (47). Diğer bir çalışmada ise zayıf PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığı daha az bulunmuştur (97). Obez PKOS'lu kadınlarda, obez normal kontrol grubuna göre insülin duyarlılığında iki kat azalma gösterilmiştir (98). Buna dayanarak PKOS'da obeziteden bağımsız veya obezite ile ilişkili olarak insülin direncinin olduğu savunulmaktadır. DM gelişme riski yüksek olan bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetikleyici rol oynadığı bilinmektedir. İnsülin direnci obez bireylerde sık olmakla birlikte obez olmayan ve esansiyel HT'u olan bireylerde de izlenmektedir (99). İnsülin direnci ve hiperinsülinemini etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkili olur (100).

İdiopatik hirsutizmde insülin direnci ile ilgili çalışmalar, dolayısıyla da bu hastalarda insülin hassaslaştırıcıların etkinliği ile ilgili çalışmalar son derece sınırlıdır. Özellikle obezitenin insülin direncine olan etkisini ortadan kaldırmak amacıyla obez olmayan vakalarda böyle bir araştırmanın yapılmasının daha doğru olacağını düşündük. Bu çalışmada, hasta grubunun ortalama VKİ normal sınırlarda olmasına rağmen sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında hiperinsülinemi ve yüksek HOMA-IR skorları tespit edilmiştir. Bu da idiyopatik hirsutizmli olgularda da obeziteden bağımsız olarak insülin direncinin olduğunu gösterebilir.

İnsülin direncinin klinik önemi birçok klinik ve metabolik bozukluklara sebep olmasıdır. İnsülin direncinin anahtar rol oynadığı bu hastalıklar; hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalığıdır (101-104). Günümüzde insülin direnci ile ilgili olarak ortaya konulmuş rakamsal parametreler yoktur. Rakamsal değerler daha çok klinik çalışmalarda bir kontrol grubuna göre elde edilen değerlerdir. Pratikte insülin direncinin varlığı özellikle obezite zemininde metabolik sendrom kriterlerinin varlığıdır. Bu nedenle; hirsutizm ile başvuran hastalarda insülin direnci olup olmadığına bakılmalı ve varsa insülin direncinin düzeltilmesi de hedeflenmelidir. Bunun için insülin hassaslaştırıcı ilaçlardan en çok kullanılan metformindir. Metforminle SHBG düzeyi artmakta, androjen seviyeleri ve hirsutizm skoru azalmakta, menstrüel sikluslar düzelmekte, kilo kaybı ve spontan ovulasyon

sağlanmaktadır. Yapılan çoğu çalışmada, metforminin özellikle metabolik bozukluklar üzerine olan etkisinden faydalanılmıştır (73,105,106). Hirsutizm üzerine olan etkisi, daha çok PKOS vakalarında incelenmiş ve hafif-orta derecede etki saptanmıştır ve kısa süreli tedaviler olduğu için de metformin etkisi minimal kabul edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu 10 hirsutizimli kadına 6 ay metformin verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmış. Tedavi sonunda, metformin kullanan grupta hirsutizm skorunda ve VKİ'nde anlamlı azalma saptanmıştır (107). Başka bir çalışmada hirsutizmi olan ve obez 32 PKOS'lu kadına metformin ve etinil estradiol-siproteron asetat kombinasyonu verilmiş. Gruplar karşılaştırıldığında, metformin grubunda hirsutizm skorunda anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır (108). Pasquali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 6 ay 1500 mg/gün metformin tedavisi sonrası hirsutizm skorunda anlamlı gerileme izlenmiştir (109). Harbonne ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 1 yıl süreyle 1500 mg/gün metformin alan hastalar ile etinil-estradiol + siproteron asetat alan hasta grubu karşılaştırıldığında, hirsutizm skoru metformin alan grupta belirgin olarak azalmış ancak serum androjen seviyelerinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir. İnsülin direncinde ise metformin alan grupta belirgin düzelme kaydedilmiştir (110). Başka bir çalışmada, obez PKOS'lu hastalara 1700 mg/gün 6 ay metformin tedavisi ile birlikte az kalorili diyet verilmiş, tedavi sonrasında VKİ'nde azalma ile beraber insülin direncinde belirgin gerileme saptanmış, hastaların SHBG seviyelerinde artma ve serbest testosteron düzeylerinde azalma da kaydedilmiştir (111). Benzer şekilde, metforminin VKİ'ndeki azalmaya bağlı insülin duyarlılığında artış yaptığını yorumlayan çalışmalar olmakla birlikte VKİ'nden bağımsız olarak insülin duyarlılığını arttırdığını savunan çalışmalar da vardır (112). Obez olmayan (VKİ<25 kg/m²) kadınlara metforminin verildiği çalışmalar da bulunmaktadır ve bu çalışmalarda tedavi sonrası açlık insülin ve testosteron düzeylerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (113,114). Görüldüğü gibi metformin ile ilgili çalışmalar çoğunlukla PKOS''lu hastalarda yapılmıştır ve muhtemelen hasta popülasyonlarının yanında PKOS vakalarının heterojenitesi nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmektedir.

İdiopatik hirsutizmde insülin direnci ve dolayısıyla metformin tedavisinin bu duruma etkisi yeterli araştırılan bir konu değildir. Bu konuda ilk çalışma kliniğimizde yapılmış ve İH vakalarında da insülin direnci olabileceği gösterilmiştir (6). Bu çalışma ile daha önceki sonuçlar başka bir hasta grubunda doğrulandığı gibi metforminin bu duruma etkisi de incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise, 6 ay 1700 mg/gün metformin tedavisi sonrası VKİ'nde klinik olarak anlamsız bir azalma tespit edilse de bu durumun insülin direncine etkisinin sınırlı olacağını düşünmekteyiz. Yine metformin ile hirsutizm skorunda da çok hafif azalma kaydedildi. Metformin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olmakla birlikte, hastalardaki hirsutizm skoruna yansımaları ve genel manada hasta memnuniyeti açısından önemli bir klinik düzelme değildi. Bununla birlikte bu çalışmadaki temel hedef metforminin hirsutizme etkisi olmadığı gibi, güçlü anti-androjenlerle dahi 6 ayda klinik etki görülmeye başlanması da ayrı bir gerçektir. Sonuçlarımıza göre İH'de 6 aylık metformin tedavisi hirsutizmde hafif bir azalma yapmaktadır. Bu durum, hirsutizme hafif düzeyde bir etki olarak değerlendirileceği gibi, progresyonu durdurucu etki olarak da düşünülebilir.

İnsülin, androjen metabolizması üzerindeki etkisini sadece sentez ve sekresyon basamaklarını düzenleyerek değil, dolaşımdaki SHBG düzeylerini etkileyerek de gösterir. İn vitro çalışmalar, hepatoma hücre kültürlerinde insülinin SHBG üretimini baskıladığını göstermektedir (115). Hiperandrojenemik kadınlarda ve genel popülasyonda yapılan in vivo çalışmalar SHBG düzeyleri ve hiperinsülinemi arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir (116,117). Son yıllarda yapılan bir meta analizde; metformin verilen PKOS'lu olgular ile plasebo, klomifen sitrat'lı kombinasyon ve tedavisiz olguların karşılaştırıldığı 13 çalışma incelenmiş; açlık insülin düzeyleri, kan basıncı ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilirken VKİ ve bel/kalça oranında anlamlı değişiklik kaydedilmemiştir (118). Başka bir çalışmada, 40 PKOS'lu kadına 8 hafta boyunca metformin 3x500 mg/gün verilmiş, total testesteron seviyesi, açlık kan şekeri, VKİ, akne, hirsutizm skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesine rağmen DHEAS, FSH, LH veya LH/FSH oranında anlamlı değişiklik kaydedilmemiştir

(119). Nawrocka ve Starczewski'nin yaptığı bir çalışmada ise 36 PKOS'lu (VKİ=27,4) hasta 3 ay boyunca 1700mg/gün metformin tedavisi almış, VKİ, açlık insülin düzeyi, LH, serbest androjen indeksinde olan anlamlı azalma ile FSH/LH oranında ve SHBG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. 36 hasta içerisinde insülin direnci tespit edilen 10 hastada tedavi sonrası açlık insülin düzeyi, VKİ ve HOMA-IR skorunda anlamlı düşüş tespit edilirken LH, FSH, androstenedion, testesteron ve FSH/LH oranında anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir (120).

Bu çalışmada, androstenedion ve serbest testesteron düzeyleri 6. ayda daha yüksek ölçüldü. Östradiol ve SHBG düzeylerinde metformin sonrası artış izlenirken, DHEAS düzeyinde azalma kaydedildi ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi. FSH, LH, total testesteron ise tedavi sonrası anlamlı değişiklik göstermedi. Östradiol, SHBG ve DHEAS düzeylerinde görülen değişiklikler literatürde daha önce de bildirilmişken ilginç olarak androstenedion ve serbest testesteron düzeylerinde anlamlı artış izlenmesi hastalığın doğal seyri de olabilir. Bununla birlikte androjen düzeylerindeki artış başlangıca göre fark göstermekle birlikte yine de normal sınırlar içerisindeki bir değişikliktir. Çünkü daha önce yaptığımız çalışmalar göstermiştir ki idiopatik hirsutizmli vakalar serum androjen düzeyleri normal de olsa doku düzeyinde hiperandrojenemiktirler (6). Biz İH'nin de PKOS'un çok hafif ve erken bir formu olabileceğini düşünmekteyiz ve takip sırasında çıkan androstenedion artışı bu görüşümüzü desteklemektedir.

Metformin, insülin bağımlı olmayan DM (NIDDM)'de bazal hepatik glukoz üretimini %9 ile %30 oranında azaltmaktadır (121,122). Her ne kadar glukoz azaltıcı etkisi, azalmış hepatik glukoz üretimi ve periferik dokularda glukozun kullanımını arttırmasına bağlansa da başka mekanizmalar da bulunmaktadır. Yine metformin tedavisi ile adipoz dokudan salınan serbest yağ asitleri azalmaktadır. Serbest yağ asitlerinin, hepatik glukoneogenezi arttırıp iskelet kasında glukoz alımını azaltıcı etkileri nedeniyle insülin direncinin patogenezinde rolü bulunmaktadır (123). Ayrıca zayıf ve kilolu NIDDM'lu kişilerde, insülin ve proinsülin düzeylerinde anlamlı azalma sağladığını gösteren çalışmalar vardır (124). Başka bir çalışmada ise

metforminin hücre içine girip insülin reseptörünün β -subunitinin tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre içi parçasını doğrudan uyardığı gösterilmiştir (125). Metforminin özellikle periferik etkilerinden dolayı insülin direnci olan DM'lu ve PKOS'lu hastalarda başarılı sonuçları bulunmaktadır.

Bu çalışmada, 6 aylık metformin tedavisi sonrası insülin direnç parametrelerinden bazal insülin, $EAA_{insülin}$ ve OGTT 2. saat kan şekeri düzeyleri ile HOMA-IR değerinde azalma kaydedilmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde lipid panellerinde anlamlı değişiklik kaydedilmedi. Dolayısı ile istatistik anlamlılığa ulaşmasa da bu hastaların da insülin direnci ve etkileri yönünden takibinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Metabolik değişiklikler ve beraberindeki karbonhidrat metabolizma bozuklukları uzun zaman içerisinde ortaya çıkan, çevresel etkenlerin de önemli olduğu bozukluklardır. Normal glukoz toleransına sahip ve hiperinsülinemik olan hasta grubu, yaşları dikkate alındığında hastalığın muhtemel doğal seyri erken evrelerinde kabul edilebilir. Ayrıca sonuçlar, idiopatik hirsutizm'de insülin direncinin moleküler mekanizmalarının metforminin insülin direncine olan etkilerinden ayrı olarak farklı bir mekanizmasının daha olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; idiopatik hirsutizmli hastalarda insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğuna bir eğilim vardır. Bu nedenle bu hastaların da PKOS vakaları gibi Tip 2 DM gelişimi yönünden risk altında olduğunu ve uzun dönem metabolik sonuçlar yönünden takibinin uygun olacağını düşünüyoruz. İdiopatik hirsutizmli hastalarda metforminin hirsutizm skoru ve insülin direnci üzerine sınırlı da olsa olumlu etkileri gösterilmiştir. Bununla birlikte mevcut bilgilere göre metformin İH bulunan her vakada önerilmemekte, sadece glukoz intoleransı olan vakalara önermekteyiz. Bu konuda daha çok vaka içeren daha çok çalışmalar yapılmalıdır.

SONUÇLAR

1. Hastaların hirsutizm dışındaki semptomlarına bakıldığında, kilo alma 9 vakada (%56.2), akne 7 vakada (%43.7) mevcuttu ve temporal saç dökülmesi, ses kalınlaşması, klitoris büyümesi yoktu. 6 vakada (%37,5) aile öyküsü vardı.
2. Hasta grubu ile kontrol grubu hirsutizm skoru yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0,05$).
3. Açlık kan şekeri düzeyleri bakımından her iki grup arasında fark yoktu. OGTT sonuçlarına göre 16 hastanın birinde (%6,2) BGT tespit edilirken OGTT 2. saat kan şekeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde hasta grubunda OGTT 2. saat insülin düzeyleri de hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).
4. Hasta grubunda; serum bazal insülin düzeyi, $EAA_{\text{insülin}}$ düzeyi ve HOMA-IR skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$). EAA_{glukoz} düzeyi ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. Her iki grubun bazal hormon düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Hasta ve kontrol grubunun bazal hormon değerlerine bakıldığında serbest testesteron düzeyinin hasta grubunda daha yüksek iken SHBG düzeyinin daha düşük olduğu fark edildi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.

6. FSH, LH, östradiol, DHEAS, total testesteron ve androstenedion düzeylerinin iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
7. Hirsutizm skoru tedavi sonrası geriledi ve bu istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Ancak bunun ciddi klinik anlamı olduğunu düşünmüyoruz.
8. Tedavi sonrası, açlık glukoz düzeyi ile EAA_{Glukoz} düzeyi değişiklik göstermezken; bazal insülin düzeyi, $EAA_{insülin}$, OGTT'de 2.saat glukoz, ve HOMA-IR değerlerinde azalma tespit edildi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.
9. Hastaların lipid panelleri tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik göstermedi.

KAYNAKLAR

1. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348.
2. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362.
3. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4:211-220.
4. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, et al. Homeostasis Model Assesment is more reliable than the Fasting Glucose/ Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:E500-503.
5. Paoletti AM, Cagnacci A, Orru M, et al. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999;72:448-453.
6. Ünlühızcı K, Karababa Y, Bayram F, Keleştimur F. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2741-2744.
7. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
8. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 815-830.
9. Greenspan FS *Basic and Clinical Endocrinology* (3rd ed) Lange Medical publications, 1991, pp351-353.
10. Rosenfield RL. Hirsutism *N Eng J Med* 2005;353:2578-2588.
11. Ehrmann DA. Hirsutism and virilization In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds), *Harrison's principles of internal medicine* (15th ed) McGraw-Hill, New York 2001, pp.297-301.
12. Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: Consequences in adult. *J Ped Endocrinol Metabol* 2001;14:1309-1315.

13. Ebling FJ. Hair. *J Invest Dermatol* 1976;67:98-105.
14. Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:131–141.
15. Bernstein RM, RassmanWR. The aesthetics of follicular transplantation. *Dermatol Surg* 1997;23:785–799.
16. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
17. Erenus M, Yücelten D, Durmuşoğlu F, et al. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1997;68:1000-1003.
18. Moore GP, Du Cros DL, Isaacs K, et al. Hair growth induction: roles of growth factors. *Ann NY Acad Sci* 1991;642:308–325.
19. Jankovic SM, Jankovic SV. The control of hair growth. *Dermatol Online J* 1998;4:2.
20. Goodman LV, Ledbetter SR. Secretion of stromelysin by cultured dermal papilla cells: differential regulation by growth factors and functional role in mitogen-induced cell proliferation. *J Cell Physiol* 1992;151:41–49.
21. McCarthy JA, Seibel MM. Physiologic hair growth. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:799-804.
22. Mahoudeau JA, Bardin CW, Lipsett MB. The metabolic clearance rate and origin of plasma dihydrotestosterone in man and its conversion to the 5 α -androstenediols. *J Clin Invest* 1971;50:1338-1344.
23. Ito T, Horton R. The source of plasma dihydrotestosterone in man. *J Clin Invest* 1971;50:1621–1627.
24. Thigpen AE, Silver RI, Guilleyard JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5-reductase isoenzyme expression. *J Clin Invest* 1993;92:903–910.
25. Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:827-835.
26. Loriaux DL. The adrenal cortex. In: Goldman L, Bennett JC.(eds), *Cecil textbook of medicine* (21 th ed) Saunders, Philadelphia 2000, ss. 1250-1257.

27. New MI. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001;30: 1-13.
28. Carmina E. Prevalance of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:421-423.
29. Loriaux DL, James VHT. Adrenal cortex physiology. In: Beser GM, Thomer MO (eds), *Comprehensive clinical endocrinology* (3rd ed) Elsevier Science, London 2002, pp.181-202.
30. Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds), *Harrison's principles of internal medicine* (15 th ed) McGraw-Hill, New York 2001, pp.2154-2168.
31. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99.
32. Soliman NF, Wardle PG. The investigation and management of the hirsute woman. *Rev In Gynaecological and Perinatal Practice* 2006; 23: 1-8.
33. Ojeda SR. Female reproductive function. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* Oxfort University, New York 2000, pp.202-242.
34. Unal A, Sahin Y, Keleştimur F. Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocr J* 1993;40:207-211.
35. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract In: Larsen PR, Kronenberg HM, Foster DW, Wilson JD.(eds), *Williams textbook of endocrinology* (10 th ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp. 591-608.
36. Rittmaster RS. Hirsutism. Review. *Lancet* 1997;349:191-195.
37. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-2749.
38. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-4011.

39. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-2438.
40. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1992:377-384.
41. 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.
42. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-17.
43. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236.
44. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
45. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenemic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
46. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
47. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-1266.
48. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995; 333:853-861.
49. Bayram F, Ünlühızcı K, Keleştimur F, Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1:45-53.

50. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2002;16:263-72.
51. Franks S, Gilling-Smith C. Ovary. In: Beser GM, Thomer MO (eds), *Comprehensive clinical endocrinology* (3rd ed) Elsevier Science, London 2002, ss. 375-393.
52. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
53. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-527.
54. Dunaif A & Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942-947.
55. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS) : a unique disorder of insulin action associated with increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33S-39S.
56. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
57. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (oxf)* 1989;31:87-120.
58. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174-182.
59. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. (eds), *Williams textbook of endocrinology* (10 th ed) Saunders, Philadelphia 2003. pp. 587-664.
60. Azziz R, Boots LR, Parker CR Jr, Bradley E Jr, Zacur HA. 11 β -hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1991;55:733-741.

61. Serafini P, Lobo RA. Increased 5 α -reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:74–78.
62. Philpott MP, Sanders DA, Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol* 1994;102:857–861.
63. Ünlühızcı K, Gökçe C, Atmaca H, Bayram F, Keleştimur F. A detailed investigation of etiologies of hirsutism in a Turkish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:504-509.
64. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
65. Atmaca H, Tanrıverdi F, Ünlühızcı K, Bayram F, Keleştimur F. Investigation of adrenal functions in patients with idiopathic hyperandrogenemia. *Eur J Endocrinol* 2006;155:307-311.
66. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993;329:1988-1992.
67. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
68. Atiomo WU, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2003;80:143-145.
69. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:623-629.
70. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-223.

71. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
72. Pasquali R, Gambineri R. Insulin –sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154:763-775.
73. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1999;51:231-236.
74. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:255-258.
75. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:361-367.
76. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in Hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001;111:602-606.
77. Mowszowicz I, Melanitou E, Doukani A, Wright F, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Androgen binding capacity and 5 alpha-reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1209-1213.
78. Legro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW. Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlations with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol* 1994;83:701–706.
79. Serafini P, Ablan F, Lobo RA. 5 alpha-Reductase activity in the genital skin of hirsute women *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:349-355.
80. Miles RA, Cassidenti DL, Carmina E, Gentschein E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Cutaneous application of an androstenedione gel as an in vivo test of 5 alpha-reductase activity in women *Fertil Steril* 1992;58:708-712.

81. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;84:613-621.
82. Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
83. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al. PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-1632.
84. Unlühizarci K, Keleştimur F, Sahin Y et al. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17alpha enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999;140:56-61.
85. Kelestimur F, Cetin M, Paşaoğlu H et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol.* 1999;36:85-91.
86. Piatti PM, Monti LD, Caumo A, et al. The continuous low dose insulin and glucose infusion test: a simplified and accurate method for the evaluation of insulin sensitivity and insulin secretion in population studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:34-40.
87. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:374-378.
88. Falcone T, Finegood DT, Fantus IG, Morris D. Androgen response to endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1653-1657.

89. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
90. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649.
91. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999;22:818-822.
92. Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, et al. Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1995;64:299-306.
93. Castello R, Tosi F, Perrone F, et al. Outcome of long-term treatment with the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism: clinical and hormonal effects during a 1-year course of therapy and 1-year follow-up. *Fertil Steril* 1996;66:734-740.
94. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, et al. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:587-594.
95. Müderris II, Bayram F, Güven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000;73:984-947.
96. Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. A comparison between finasteride, flutamide and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 2008 (Baskıda)
97. Toprak S, Yöner A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
98. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854-2864.

99. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000;13:112S–122S.
100. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110: 1507-1512.
101. Serrano Rios M. Relationship between obesity and the increased risk of major complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998;28:14-17, discussion 17-18.
102. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997;96:4104-4113.
103. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-381.
104. Stern MP. Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents? *Ann Intern Med* 1996;124:110-116.
105. Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361:1894-1901.
106. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-953.
107. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:217-221.
108. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3161-3168.

109. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-2774.
110. Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4116-4123.
111. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998;138:269-274.
112. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, et al. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2000;73:1149-1154.
113. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:148-156.
114. Maciel GA, Soares Júnior JM, Alves da Motta EL, et al. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004;81:355-360.
115. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, et al. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:460-464.
116. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, et al. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism* 1988;37:683-688.
117. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, et al. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the telecom study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:283-287.

118. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD003053.
119. Kazerooni T, Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:51-56.
120. Nawrocka J, Starczewski A. Effects of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome depends on insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:231-237.
121. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-554.
122. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4059-4067.
123. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585-618.
124. Landin K, Tengborn L, Smith U. Metformin and metoprolol CR treatment in non-obese men. *J Intern Med* 1994;235:335-341.
125. Stith BJ, Woronoff K, Wiernsperger. Stimulation of the intracellular portion of the human insulin receptor by the antidiabetic drug metformin *Biochem Pharmacol* 1998;55:533-536.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nuran Ahu Baysal'a ait "**İdiopatik Hirsutizimli Hastalarda İnsülin Direncinin Araştırılması ve Metformin Tedavisinin Etkileri**" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan : Prof. Dr. Muhammed Güven İmza

Üye : Prof. Dr. Oktay Oymak İmza

Üye : Doç. Dr. Kürşad Ünlühizarcı İmza

Üye : Doç.Dr. Şebnem Gürsoy İmza

Üye : Yrd.Doç.Dr. Mehmet Güngör Kaya İmza