



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

**İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİLİ
HASTALARDA ADRENAL VE OVARYAN
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET EMİN ÇAPAK

KAYSERİ – 2007



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

**İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİLİ
HASTALARDA ADRENAL VE OVARYAN
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Emin ÇAPAK

Danışman

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

KAYSERİ – 2007

TEŐEKKÖR

Tezimin planlaması ve yürütölmesindeki katkılarından dolayı Endokrinoloji Bilim Dalı Öđretim üyelerine ve kontrol grubumun oluşmasındaki yardımlarından dolayı doktor arkadaşlarıma 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.....	2
Tanım.....	2
Steroid biyosentezi.....	3
Adrenal steroidogenez.....	3
Ovaryan steroidogenez.....	4
Kadınlarda androjenler ve metabolizması.....	5
Hirsutizmde klinik değerlendirme ve tanısal yaklaşım.....	7
Hirsutizm nedenleri.....	9
İdiopatik hiperandrojenemi.....	17
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	18
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	30
SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR.....	40
TEZ ONAY SAYFASI.....	49

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
AUC	: 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
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 stimulan hormon
VKI	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1	: Adrenal steroidogenezde rol oynayan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler	4
Tablo 2	: Androjenlerin üretim yerleri ve periferal dönüşüm oranları	7
Tablo 3	: Hirsutizm nedenleri	10
Tablo 4	: Polikistik over sendromu tanı kriterleri	11
Tablo 5	: Hasta ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri	25
Tablo 6	: ACTH testine pik hormon cevapları ve AUC değerleri	26
Tablo 7	: Çalışma grubunun buserelin testine cevapları	27
Tablo 8	: Çalışma grubunda insülin direnci parametrelerinin karşılaştırılması...	28
Tablo 9	: Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar çıkartıldıktan sonra hasta ve kontrollerin insülin direnci parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo 10	: Çalışma grubunda lipid düzeylerinin karşılaştırılması	29

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1 : Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi	6
Şekil 2 : Ferriman-Gallwey skorlama skalası.....	9

ÖZET

AMAC: Hiperandrojenizm, üreme çağındaki kadınlarda sık görülen endokrin bir bozukluktur. Androjen fazlalığının sebebi çoğu kez polikistik over sendromudur. Adrenal ve over tümörleri, non klasik adrenal hiperplaziler hiperandrojenizmin diğer önemli sebepleridirler. Bazen de androjen fazlalığının nedeni bulunamaz. İdiopatik hiperandrojenemi olarak adlandırılan bu hasta grubunda androjen kaynağı adrenaller veya overler olabilir. Bu çalışmada idiyopatik hiperandrojenemi olarak tanımlanan hasta grubunda adrenal ve ovaryan fonksiyonlarla birlikte metabolik parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı.

HASTALAR VE METOD: Çalışma idiyopatik hiperandrojenemi tanısı alan 20 hasta ve 10 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Hastaların tümünde hirsutizm, hiperandrojenemi ve düzenli menstrüel sikluslar mevcuttu. Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, adrenal veya over tümörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Menstrüel siklusun folliküler fazında TSH, kortizol, PRL, DHEAS, 17-OHP, 11-S, androstenedion, FSH, LH, östradiol, total testosteron, serbest testosteron, SHBG seviyelerine bakıldı. Hasta ve kontrol grubuna adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla adrenokortikotropin (ACTH) stimülasyon testi (0.25 mg. Synacthen) ve ovaryan fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla da buserelin testi yapıldı. İnsülin direncinin varlığı için her iki grubun OGTT'ne glukoz ve insülin cevaplarına bakıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun lipid profilleri değerlendirildi.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu ortalama yaş ve vücut kitle indeksi bakımından benzerdi. ACTH stimülasyonu ile elde edilen pik 11-S ($p<0.005$), AUC11-S ($p<0.005$), AUCDHEAS ($p<0.005$) düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre anlamlı yüksekti. Buserelin testi sonucunda, pik androstenedion ($p<0.05$), AUCandrostenedion ($p<0.005$), AUC17-OHP ($p<0.05$) seviyeleri hastalarda kontrol grubuna göre belirgin artmıştı. Her iki grubun ortalama açlık glukoz değerleri arasında fark olmamasına rağmen, bazal insülin değerleri hasta grubunda anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$). OGTT sonucunda hasta grubunda üç kişide (%15) bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi. Hasta ve kontrollerin lipid profilleri değerlendirildiğinde, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri benzer bulunurken, trigliserid düzeylerinin hasta grubunda belirgin yükselmiş olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

SONUÇ: İdiopatik hiperandrojenemide hiperandrojenemiye hem adrenaller hem de overler katkı yapmaktadırlar. İdiopatik hiperandrojenemi insülin direnci, P450c17 α enzim disregülasyonu ve lipid profilinde bozukluklarla ilişkili olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Hirsutizm, PKOS, idiopatik hiperandrojenemi, insülin direnci, P450c17 α enzim disregülasyonu

INVESTIGATION OF ADRENAL AND OVARIAN FUNCTIONS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC HYPERANDROGENEMIA

ABSTRACT

AIM: Hyperandrogenism is a commonly seen disorder in reproductive women. The cause of androgen excess is mostly polycystic ovary syndrome. Adrenal or ovarian tumors and non-classical adrenal hyperplasia are the other main causes of hyperandrogenism. Sometimes the origin of androgen excess can not be found. This is called as “idiopathic hyperandrogenemia”. Adrenal glands or ovaries may be source of androgen in this patients. In this study adrenal and ovarian functions and metabolic parameters were evaluated in patients with idiopathic hyperandrogenemia.

PATIENTS AND METHODS: Twenty patients with idiopathic hyperandrogenemia and 10 healthy women were included in the study. All patients had hirsutism, hyperandrogenemia and regular ovulatory menstrual cycles. Thyroid dysfunction, diabetes mellitus, adrenal or ovarian tumors were excluded. In follicular phase of menstrual cycle, serum TSH, cortisol, prolactin, DHEAS, 17-OHP, 11-S, androstenedion, FSH, LH, estradiol, total testosterone, free testosterone, SHBG levels were measured. The adrenocorticotropin (ACTH) stimulation test (0.25 mg Synacthen) was performed to assess adrenal functions and buserelin test was performed to assess ovarian functions. Glucose and insulin responses to OGTT were performed to investigate the presence of insulin resistance. Also serum lipid profiles were analyzed both in the patients and control groups.

RESULTS: The mean age and body mass index (BMI) of patients and control subjects were similar. Peak 11-S response to ACTH test was significantly higher in patients than in controls ($p < 0.005$). Similarly, AUC_{11-S} ($p < 0.005$), AUC_{DHEAS} ($P < 0.005$) responses were higher in the patient group. Peak androstenedion ($p < 0.05$), AUC_{androstenedion} ($p < 0.005$), AUC_{17-OHP} ($p < 0.05$) levels in response buserelin test were significantly higher in the patient group when compared with control group. Although there were no difference between fasting glucose levels in the patients and control subjects, basal insulin levels were significantly higher in patient group ($p < 0.001$). Three patients (15%) showed impaired glucose tolerance after OGTT. Lipid profiles of the patients and the control subjects assessed. It was shown that total

cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol levels were similar in the both groups. But triglyceride levels significantly higher in the patient group ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Both adrenal glands and the ovaries play a role in idiopathic hyperandrogenemia. Idiopathic hyperandrogenemia may be associated with insulin resistance, P450c17 α dysregulation and lipid disorders.

KEY WORDS: Hirsutism, PCOS, idiopathic hyperandrogenemia, insulin resistance, P450c17 α dysregulation

GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde erkek tipinde kıl gelişimi olarak tanımlanır. Dolaşımdaki artmış androjen konsantrasyonu, kıl follikülündeki pilosebase ünitenin normal androjen düzeylerine hassasiyeti veya bu faktörlerin kombinasyonu hirsutizme neden olur (1). Hirsutizm üreme çağındaki kadınların %5 ile %10'unu etkiler (2). En sık nedeni kronik anovulasyonun eşlik ettiği polikistik over sendromu (PKOS) ve idiopatik hirsutizmdir. Daha nadir olarak da Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplaziler, adrenal ve over tümörleri hirsutizme sebep olabilirler (3). Hirsutizimli kadınların %70–80'inde artmış androjen salgısı mevcuttur. Hiperandrojeneminin ana klinik görüntüsü hirsutizm olmasına rağmen akne veya alopesi de tek başına hiperandrojenemi bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (4, 5).

Bilinen hirsutizm nedenleri (Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, PKOS, adrenal ve over tümörleri gibi) dışlandıktan sonra ovulatuar mensleri olan, normal over morfolojisine sahip, yükselmiş androjen düzeyleriyle karakterize bir hasta grubunun varlığı dikkat çekmiş ve bu grup hastalar idiopatik hiperandrojenemi olarak isimlendirilmiştir. İdiopatik hiperandrojenemi yeni tanımlanmış bir grup olup mevcut hiperandrojeneminin kaynağıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada idiopatik hiperandrojenemili hastalarda adrenal ve ovaryan fonksiyonlarla birlikte, insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi gibi metabolik parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde erkek tipinde kıllanma olarak tanımlanır (6). Genellikle üst dudak (bıyık), çene (sakal), alt göbek, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında tüylenme artışıyla kendini gösterir (7). Kadınlarda önemli psikososyal sonuçları olan medikal bir problemdir ve nadiren hayatı tehdit eden hastalıkların bir işareti olabilir (6).

Hirsutizm, hipertrikozis ve virilizmden ayırt edilmelidir. Hipertrikozis, genetik kökenli veya glukokortikoid, fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi ilaçların kullanımı sonucunda ortaya çıkan vücutta yaygın kıl gelişimidir. Her ne kadar hiperandrojenizm bu durumu şiddetlendirse de androjenlerle ilişkili değildir (4). 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 (8).

Hirsutizm, üreme çağındaki kadınların %5 ile %10'unu etkiler (2). En sık sebebi kronik anovulasyonun eşlik ettiği polikistik over sendromu ve idiopatik hirsutizmdir. Daha nadir olarak Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal ve over tümörleri hirsutizm nedeni olabilirler (3). 21-hidroksilaz (21-OH), 11β-hidroksilaz (11β-OH) veya 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD) eksikliği sonucu ortaya çıkan non-klasik adrenal hiperplaziler (NKAH) adrenal hirsutizmin en sık nedenleridirler (9).

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 (10, 11).

ADRENAL STEROİDOGENEZ

Adrenal korteks, yetişkinlerde üç histolojik tabakadan oluşur. En dışta glomeruloza tabakası bulunur. Mineralokortikoid üretiminin yapıldığı bölümdür ve daha çok anjiotensin II'nin kontrolündedir. Daha içte ise sırasıyla fasikülata ve retikularis tabakaları vardır. Bu iki tabakada glukokortikoidlerin ve androjenlerin sentezi yapılmaktadır ve ACTH tarafından kontrol edilmektedir (12, 13).

Adrenal bezde steroid biyosentezinde, sitokrom P-450 enzim ailesine ait dört enzim yer almaktadır. Bunlardan kolesterol side-chain cleavage (SCC) ve 11 β -hidroksilaz enzimleri mitokondride, 17 α -hidroksilaz ve 21-hidroksilaz enzimleri endoplazmik redikulumda bulunurlar. 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) enzimi ise pregnenolonu progesterona dönüştürür ve sitokrom P-450 enzim ailesine ait değildir. ACTH'un hücre membran reseptörüne bağlanmasıyla intraselüler siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşur. Oluşan cAMP proteinkinaz aktivasyonuna yol açar. Sonuçta kolesteroler mitokondri iç membranına doğru hareket ederler. Mitokondrideki kolesterol, SCC enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüşür (11, 14). Bu aşamadan sonra steroid biyosentezi iki ayrı yol izler. 17 α -hidroksilaz yoluyla devam edip 17-hidroksi pregnenolonu oluşturur ve 17-20 liyaz enzimi ile de dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşür veya pregnenolon 3 β -HSD enzimiyle önce progesterona, daha sonra sırasıyla 17 α -hidroksilaz, 17-20 liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir. Ayrıca 3 β -HSD, 17-hidroksi pregnenolonun 17-hidroksi progesterona ve de DHEA'un androstenediona dönüşümünde rol oynar (10).

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, 11 β –hidroksilaz enzimi aracılığıyla kortizole dönüşür. Zona glomerulozada aynı enzim vastasıyla deoksikortikosterondan kortikosteron meydana gelir. Kortikosteron aldosteron sentaz (18–hidroksilasyon ve 18–metil oksidasyon) ile aldosterona dönüşür (11,15). Zona glomerulozada 17 α –hidroksilaz enzimi olmadığından burada androjenler oluşamaz (14).

Steroid biyosentezindeki enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar birçok hastalıklara yol açarlar (11, 16). Adrenal steroidogeneizde yer alan enzimler ve bunları kodlayan genler tablo 1’de gösterilmiştir (11).

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

(11 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)

OVARYAN STEROİDOGENEZ

Ovaryan steroidogeneiz follikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizing hormon (LH)’un etkisi altındadır. 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 son olayları düzenler. Sonuçta FSH yokluğunda LH, androjen ve/veya progesteron oluşumunu artırırken; LH yokluğunda aromatisasyon için yeterli substratlar olmadığından FSH aktivasyon gösteremez (17). Adrenal ve ovaryan steroidogeneiz şekil 1’de gösterilmiştir (18).

KADINLARDA ANDROJENLER VE METABOLİZMASI

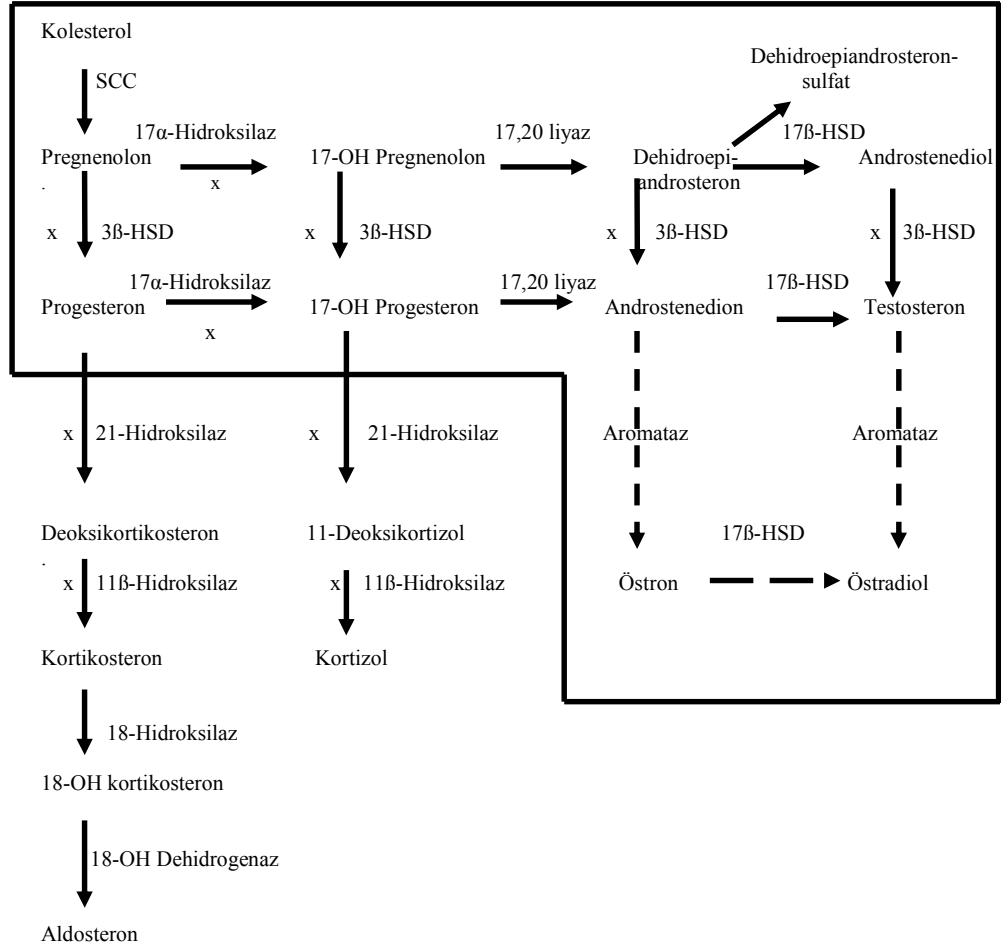
Kadınlarda androjenlerin esas kaynağı overler, adrenal bezler ve periferik yağ dokularıdır (19). Dolaşımda bulunan testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) güçlü androjenlerdir ve bunların büyük bir kısmı, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS)'ın periferik dokularda dönüşümünden meydana gelmektedir. Kadınlarda bu periferal dönüşümün dolaşımdaki testosteron düzeylerine önemli katkısı olmaktadır (11).

Adrenaller ve overlerden direkt sekresyon yoluyla elde edilen androstenedion, testosteronun % 10 ile %20'si kadar biyolojik aktiviteye sahiptir. Testosteronun %67'si, DHT'un %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden elde edilmektedir (8,11).

DHEA ve DHEAS, testosteronun ancak %3 ile %4'ü kadar androjenik etkiye sahiptirler. DHEAS'ın %90'dan fazlası adrenal bezden üretildiğinden adrenal kaynaklı androjenlerin belirteci olarak kullanılmaktadır (8, 11).

En güçlü androjenik aktiviteye sahip olan DHT; kıl follikülleri ve birçok androjenlere hassas bölgelerde 5 α -redüktaz enzimiyle testosterondan elde edilmektedir. Vücudun pek çok bölgesinde kılların gelişiminden sorumludur. 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 (20). Androjenlerin üretim yerleri ve periferal dönüşüm oranları tablo 2.'de gösterilmiştir (8, 16, 18).

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 ise serbest haldedir ve biyolojik olarak aktif kısmı oluşturur (19, 21).

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. (18 nolu kaynaktan yararlanılmıştır.)

SHBG düzeylerindeki artış ve azalışlar, aktif testosteron seviyelerinde değişikliklere yol açabileceğinden, androjenlere hassas dokuların etkilenme derecesiyle yakından ilgilidir. 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 arttırırlar ve serbest testosteronu azaltırlar (19, 21).

Bütün 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).

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. (8, 16, 18 nolu kaynaklardan yararlanılmıştır.)

HİRSUTİZMDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANISAL YAKLAŞIM

Hirsutizmin tanısında ve değerlendirilmesinde dikkatli bir hikaye 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 olaya eşlik ediyorsa 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 (23).

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 hipotiroidi için bizi şüphelendirmelidir.

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 (24).

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 nervroza) veya fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilir (24).

Klinik olarak hirsutizm teşhisi subjektiftir. Kıl tipi ve büyüklüğü görsel değerlendirmeye dayanır. 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 (6, 25). Ferriman-Gallwey skorlama skalası şekil 2.'de gösterilmiştir (24).

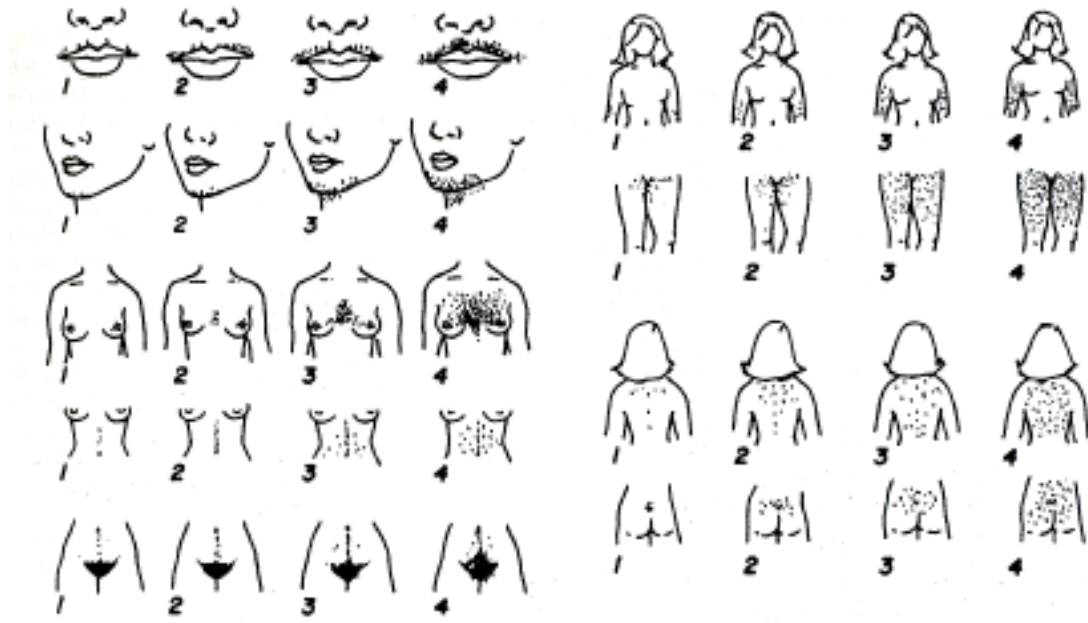
Hirsutizm etyolojisinde rol oynayan temel hormonlar androstenedion, DHEA, DHEAS ve testosterondur. Bunlardan DHEAS ve testosteron kan ölçümü önem arzeder. Plazma total testosteron düzeyinin 12 nmol/L (350 ng/dl)'den yüksek olması genellikle virilize edici bir tümör varlığını gösterirken, 7 nmol/L (200 ng/dl)'den fazla olması bu olasılığı akla getirmelidir (24).

Hirsutizme virilizasyon bulgularının da eşlik ettiği hastalarda, serum DHEAS düzeyinin 22 µmol/L (8000 ng/ml)'den yüksek olması veya günlük idrar 17–ketosteroid düzeyinin 100 µmol (30 mg)'den fazla olması durumunda adrenal tümörler düşünülmeli ve

bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans (MRI) gibi görüntüleme yöntemleriyle teyit edilmelidir (23).

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 (24).

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 (24).



Şekil-2. Ferriman-Gallwey skorlama skalası (24 nolu kaynaktan yararlanılmıştır.)

HİRSUTİZM NEDENLERİ

Hirsutizm, dolaşımda artmış androjen salgısı, kıl folliküllerinin artmış hassasiyeti ya da bu faktörlerin birlikte etkisiyle ortaya çıkabilir. Androjenlerin kaynağı adrenaller, overler ve periferik dokulardır (3). Hirsutizm nedenleri tablo 3.'de gösterilmiştir (19, 23).

Tablo–3. Hirsutizm nedenleri

<p>1. Over kaynaklı nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">a. Polikistik over sendromu (PKOS)b. Hipertekozisc. Over tümörleri <p>2. Adrenal kaynaklı nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">a. Konjenital adrenal hiperplazi/ nonklasik adrenal hiperplazi<ul style="list-style-type: none">– 21-Hidroksilaz eksikliği– 11β-Hidroksilaz eksikliği– 3β-Hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliğib. Adrenal tümörlerc. Cushing sendromu <p>3. İlaçlar</p> <p>4. İdiopatik hirsutizm</p> <p>5. Diğer; hiperprolaktinemi, akromegali, hipotiroidi</p>
--

19 ve 23 nolu kaynaklardan değiştirilerek uyarlanmıştır.

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 (26–28). 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 katedilmiş olmakla 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 (29) ve 2003 yılında NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir (30, 31). Polikistik over sendromu tanı kriterleri tablo 4.'de gösterilmiştir (31).

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 (32).

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA PATOGENEZ: PKOS'nun patogenezini tek etyolojik faktörle açıklamak mümkün değildir ve patogenezde birçok mekanizma öne sürülmüştür (32, 33).

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 (34–37). İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda insülinin kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere, periferik dokularda etkinliğinin azalmasıyla karakterizedir (38, 39). Buna karşın overlerdeki teka hücreleri insüline karşı duyarlılıklarını korurlar (40). 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 artırarak hiperandrojenizme yol açar (33, 41, 42). PKOS'nda azalmış insülin duyarlılığının yanında pankreas β hücre sekresyon bozukluğu olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (43, 44). PKOS'lu hastalarda insülin direnci için potansiyel mekanizmanın insülin reseptörlerindeki artmış serin fosforilasyonu olduğu söylenebilir ve % 50'den fazla hastada serin fosforilasyonu gösterilmiştir (45, 46). Serin fosforilasyonu, adrenal ve ovaryan steroidogeneze 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 artırır ve artmış androjen sentezine neden olur (32).

PKOS'nda hipotalamo–hipofizer–ovaryan aksın fonksiyonlarında bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonlarında artışlar bildirilmiştir (47). LH, teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH, granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. LH konsantrasyonu, FSH'a göre artarsa, overler öncelikle androjen sentezlerler (33). PKOS'nda LH/GnRH pulsları sürekli bir şekilde hızlıdır ve LH sentezi lehinedir (32).

PKOS'nda over ve adrenal steroidogeneze pek çok değişiklikler bulunmuştur. Artmış LH düzeyi cAMP'de artış ile steroidogenezi androjen üretimi yönünde etkiler ve bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılmasıyla teka hücrelerinde artmış 17–OHP ve androstenedion saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom

P450c17 α geninin aşırı ekspresyonu) göstermektedir. Bu sistemi LH'un selektif etkiliyor olması da muhtemeldir (48). PKOS'lu hastaların %20 ile %50'sinde artmış DHEAS seviyelerine rastlanması, adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir (49, 50).

Kortizolün karaciğerde 5- α redüktaz ve 5- β redüktaz enzimleriyle geriye dönüşsüz inaktivasyonu ve karaciğer ve yağ dokusunda 11 β -hidroksi dehidrojenaz (11 β -HSD) enzimiyle kortizona geriye dönüşümlü çevrilmesi kortizol metabolizmasının en önemli ana yollarıdır. Artmış 5- α redüktaz aktivitesi, artmış periferik kortizol metabolizmasına neden olur veya bozulmuş 11 β -HSD aktivitesi, kortizolün tekrar oluşumunda bozukluğa yol açar. Sonuçta azalmış kortizol düzeyi, ACTH sekresyonunda artışı ortaya çıkarır. PKOS'lu kadınlarda kortizolün idrar metabolitlerinin anormal olması ve artmış adrenal androjen üretimi olması bu görüşü desteklemektedir (32, 51).

PKOS'lu hastalarda ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (52). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesine önemli katkılarda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel bozuklukların artmış sıklıkta bulunmasının yanısıra baba ve erkek kardeşlerinde de androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (53).

PKOS'NDA UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ

Obezite: PKOS'lu hastalarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir. PKOS'lu hastaların en az %30'unda obezite mevcuttur. Bazı çalışmalarda bu oran %75'e kadar çıkmaktadır (54).

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip 2 diabetes mellitus (DM): PKOS'nda insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonu BGT ve tip 2 DM gelişmesinde başlıca nedenlerdir (32). Kırklı yaşlarda PKOS'lu hastaların %30 ile %40'ında BGT, %10'unda da tip 2 DM mevcuttur ve bu oranlar benzer yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede daha yüksektir (55-57).

Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon: Üreme çağında PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon görülebilse de, özellikle PKOS hikayesi olan postmenopozal kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmalarda kontrollere göre hipertansiyon açısından belirgin yükseklik tespit edilmiştir (32). Tüm PKOS'lularda olmasa da, birçok PKOS'lu hastada azalmış vasküler kompliyans ve endotelial disfonksiyon rapor edilmiştir (33).

Koroner ve diğer vasküler hastalıklar: Premenopozal PKOS'lu hastalarda elektron-beam bilgisayarlı tomografi ile artmış koroner arter kalsifikasyonu tespit edilmiştir (58). Hipertrigliseridemi, yükselmiş VLDL ve LDL kolesterol ve azalmış HDL kolesterol düzeyleri PKOS'lu hastalarda vasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (33). İnsülin direnci ve hiperandrojenemi, aterojenik lipid profiline katkıda bulunur. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direnci, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (59–61).

Obstrüktif sleep apne: Yapılan çalışmalarda, PKOS'nda obstrüktif sleep apne prevalansının tek başına obezite ile açıklanamayacak şekilde yükselmiş olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci, bu durum için yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) veya dolaşımdaki testosteron seviyelerinden daha güçlü bir prediktör olarak görülmektedir (33).

Kanserle ilişkisi: PKOS'nda artmış endometrial hiperplazi ve karsinom riski vardır. Endometrial dokunun östrojen (çoğunlukla östron) tarafından sürekli stimülasyonu ile ilişkilidir. Meme ve over kanserlerinin PKOS ile ilişkisi değişkendir (33).

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. Ovarian 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 (62). NKAH, steroid biyosentezinde yeralan 21–hidroksilaz, 11β–hidroksilaz, 3β–HSD enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların çoğunluğunu (%90’ından fazlasını) 21–hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır (62, 63). Konjenital adrenal hiperplazilerde bulgular doğumla birlikte başlar. Non klasik formlar genellikle erken puberte dönemine kadar pek bulgu vermezler (62).

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. Test sonucunda 17–OHP düzeyi 10 ng/ml’den fazla ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH tanısı konur (64,65). 11β–hidroksilaz eksikliği için ACTH uyarısına sağlıklı kişilerdeki 11–S cevabının 95. persentilinin 3 katından fazlası kriter olarak alınabilir (66). 3β–HSD eksikliği diğer enzim defektlerine göre nadir görülür. Tanı için ACTH stimülasyonu ile Δ^5 prekürsör hormonların (17–hidroksipregnenolon, DHEA gibi.), Δ^4 hormonlara (17–OHP, kortizol, androstenedion) oranında orta derecede artma ile konur (18).

B. ANDRENAL 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. Hiperkotizolemi tespit edilen hastalarda endokrin ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi hipofiz kaynaklı ve hipfiz dışı hastalığın ayırımında yardımcı olur (3).

3. İLAÇLAR

Androjenler, danazol, glukokortikoidler, metirapon, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin) gibi ilaçlar hirsutizme; minoksidil, siklosporin, diazomid gibi bazı ilaçlar da hipertrikozise yol açabilirler. Minoksidil ve diazoksid hücre membranında hiperpolarizasyona neden olan potasyum kanallarını açarlar. Açılan potasyum kanalları ise hipertrikotik aktivitede ana rol oynar (67).

4. İDİOPATİK HİRSUTİZM

Düzenli adet gören ve normal ovulatuvar fonksiyonları bulunan hirsutizmli 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). İdiopatik hirsutizmli kadınlarda artmış 5 α -redüktaz aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle normal androjen düzeylerine abartılı cevap mevcuttur (62). Androjen reseptör polimorfizmi ve değişmiş androjen metabolizması idiopatik hirsutizmde suçlanan diğer nedenlerdir (2). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin sonucu olarak ovaryan androjen sekresyonunda uyarılma ve SHBG üretiminde azalma PKOS'nun tanımlanmış özelliklerindedir. İn vitro çalışmalarda da insülinin saç folliküllerini uyardığı kanıtlanmıştır (2,46). İdiopatik hirsutizmli 32 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların 6'sında (%18.7) BGT tespit edilmiştir. Ayrıca BGT'li hastalar çıkarıldıktan sonra idiopatik hirsutizmli hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve idiopatik hirsutizmli hastalarda insülin direncinin devam ettiği gözlenmiştir. Aynı hasta grubunda düşük östradiol/testosteron (aromataz aktivitesi) oranı elde edilmiş ve idiopatik hirsutizm patogenezinde insülin direncinin, azalmış aromataz aktivitesinin rol oynayabileceği vurgulanmıştır (68).

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).

İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİ

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

Ünlühızcı ve arkadaşları 168 kişilik hirsutizmlili hastayı kapsayan çalışmasında, idiyopatik 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 "idiyatik hiperandrojenemi" olarak isimlendirmişlerdir (69). Bu çalışma ile aynı zamanda yayınlanan diğer 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 (70). Ayrıca Carmina ve arkadaşları, 290 hiperandrojenemik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 36 hastada (%12) idiyopatik hiperandrojenemi tespit etmişlerdir (71). Bu grup hastalarda fonksiyonel ovaryan ve/veya adrenal hiperandrojenizm mevcut olabilir. GnRH analoglarıyla belirgin ovaryan steroidogenik cevap gözlenen hastalarda bu durum "fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm" olarak adlandırılmıştır (72). P450c17 α enzim disregölasyonunun tek başına olmasa da önemli oranda sorumlu olduğu düşünölmektedir. GnRH veya ACTH testi yapmadan sadece bazal hormon düzeylerine bakarak bu anormallikler ortaya konamaz (73).

Atmaca ve arkadaşları 24 idiyopatik hiperandrojenizmlili hastanın adrenal fonksiyonlarını, glukoz toleranslarını ve insölin direnci parametrelerini değerlendirmişlerdir. İdiyopatik hiperandrojenizmde adrenal katkının belirgin olduğu ve mevcut hiperandrojenemiye insölin direnci ve P450c17 α enzim aktivasyonundaki bozukluğun yol açabileceği vurgulanmıştır (74). Fakat bu çalışmada over fonksiyonları değerlendirilmemiştir.

Biz de bu çalışmamızda idiyopatik hiperandrojenemili hastalarda adrenal fonksiyonların yanında ovaryan fonksiyonları ve metabolik parametreleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Mart 2005-Temmuz 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine hirsutizm sebebi ile başvuran ve hirsutizm nedeni idiopatik hiperandrojenemi olan hastalar dahil edildi. Çalışma grubu, 20 hasta ile benzer yaş ve VKİ (vücut kitle indeksi)'ne sahip 10 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Hastaların yaşları 19-38, kontrollerin ise 20-31 arasında değişmekteydi. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no:TT-03-30). Bireylere, testler hakkında bilgi verildi. Çalışmayı kabul edenler, protokole dahil edildi.

Hastalar için çalışmaya alınmada, aşağıdaki kriterler göz önünde bulunduruldu.

1. Ferriman-Gallwey hirsutizm skorlamasının 8 ve üzerinde olması
2. Hirsutizm ve hiperandrojenemi için bilinen spesifik bir hastalığının olmaması (Cushing sendromu, adrenal, over tümörü)
3. Diabetes mellitus (DM) dahil herhangi bir sistemik hastalığı olmaması
4. Son 6 ay içerisinde hirsutizm nedeniyle ilaç kullanmamış olması
5. Öyküsünde düzenli menstrüel siklusu (21-35 günde bir) olması ve luteal fazda (siklusun 22.-24.günleri) serum progesteron düzeyinin 4 ng/ml'nin üzerinde olması
6. Tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemisi olmaması

7. Androjenlerden en az birinin (androstenedion, testosteron, DHEAS) yüksek olması
8. Pelvik ve/veya vaginal ultrasonografide overlerde polikistik değişikliklerin olmaması

Kontrol grubu ise; hirsutizmi, menstrüel düzensizliği, bilinen sistemik hastalığı bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanım hikayesi olmayan kadınlardan oluşturuldu.

Hastaların hirsutizm, menstruasyon, fertilité öyküleri ve ilaç kullanım hikayeleri sorgulandı. Ayrıca saç dökülmesi, ses kalınlaşması, kilo artışı, akne gibi hiperandrojenemi bulguları kaydedildi. Aynı kiři tarafından hirsutizm muayenesi ve hirsutizm skorlamaları yapıldı.

Bireylerin boy ve kiloları ölçülerek VKİ (kg/m^2)'leri hesaplandı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan, 12 saat açlığı takiben, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid için serum örnekleri alındı. Ardından 75 gramlık oral glukoz tolerans testi (OGTT)'ne glukoz ve insülin cevaplarına bakıldı. Menstrüel siklusun folliküler fazında, TSH, kortizol, DHEAS, prolaktin, LH, FSH, östradiol (E_2), 11-S, 17-OHP, androstenedion, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG seviyelerine bakıldı. Bireylere, adrenokortikal cevabı değerlendirmek için adrenokortikotropin (ACTH) stimülasyon (0.25 mg Synacthen) testi ve ovaryan cevabı değerlendirmek için de buserelin testi yapıldı. Ayrıca Cushing hastalığını ekarte etmek amacıyla hastalara deksametazon süpresyon testi uygulandı.

ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ : Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası, 10–12 saatlik açlığı takiben, bireylerden intravenöz (i.v) bazal kan örneği alındı (0.dakika kanı). Ardından 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek içirildi. Daha sonra 30., 60., 90., 120.dakikalarda glukoz ve insülin tayinleri için venöz kan örnekleri alındı. Hastalarda DM, bozuk glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu tanısı Amerikan Diyabet Enstitüsü (ADA)'nın 1997 kriterlerine göre tanımlandı (75).

ADA'nın tanımına göre :

Bozulmuş açlık glukozu : Açlık glukozu ≥ 110 mg/dl < 126 mg/dl

Bozuk glukoz toleransı : OGTT'de 120. dakikada kan şekeri (KŞ) 140-199 mg/dl

Diabetes Mellitus : Açlık glukozu ≥ 126 mg/dl veya
OGTT'de 120. dakika KŞ ≥ 200 mg/dl olması olarak kabul edilmiştir.

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

$$HOMA_{IR} : \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L) x Açlık plazma insülini (}\mu\text{IU/ml)}}{22.5}$$

Bu formüle göre yüksek $HOMA_{IR}$ düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir.

Ayrıca OGTT'nde elde edilen glukoz ve insülin değerleriyle eğrinin altında kalan alan (AUC : Area under the curve) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı.

$$AUC_{GLUKOZ} : \frac{(\text{Glu0}+\text{Glu30})\times 30+(\text{Glu30}+\text{Glu60})\times 30+(\text{Glu60}+\text{Glu90})\times 30+(\text{Glu90}+\text{Glu120})\times 30}{2}$$

Glu0,30,60,90,120 :OGTT'nde 0.,30.,60.,90.,120. dakika glukozları (mg/dl)

$$AUC_{INSÜLİN} : \frac{(\text{İns0}+\text{İns30})\times 30+(\text{İns30}+\text{İns60})\times 30+(\text{İns60}+\text{İns90})\times 30+(\text{İns90}+\text{İns120})\times 30}{2}$$

İns0,30,60,90,120: OGTT'nde 0.,30.,60.,90.,120. dakika insülinleri (μ IU/ml)

ACTH TESTİ : Folliküler fazda (menstrüel siklusün 2-9. günleri), gece açlığını takiben sabah saat 8⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arası i.v. kateter yerleştirildikten sonra kortizol, 17-OHP, 11-S, androstenedion, DHEAS için kan alındı (0.dakika kanı). Ardından 250 μ g sentetik ACTH (Synacthen 0.25mg, Novartis, France) i.v. bolus olarak yapıldı. Daha sonra 30.dakika ve 60. dakika'larda serum kortizol, 17-OHP, 11-S, androstenedion, DHEAS için kan alındı. Test sonucunda pik 17-OHP cevabının 10 ng/ml'nin üzerinde olması 21-OH eksikliğine bağlı NKAH yönünde değerlendirildi (76). 11 β -hidroksilaz eksikliği için ACTH uyarısına sağlıklı kişilerin 95. persentilin 3 katından fazla serum

11-S düzeyinin olması kriter olarak alındı (66). Bizim toplumumuzda 11-S cevabı için 95. persentil değeri 12,2 nmol/L olarak gösterilmiştir (77).

AUC kortizol, AUC 17-OHP, AUC 11-S, AUC androstenedion, AUC_{DHEAS} değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

$$AUC_{\text{Kortizol}} : \frac{(Kort_0 + Kort_{30}) \times 30 + (Kort_{30} + Kort_{60}) \times 30}{2}$$

Kort_{0,30,60} : ACTH testinde 0, 30, 60. dakikalardaki kortizol değerlerini göstermektedir (µg/dl).

$$AUC_{17-OHP} : \frac{(17-OHP_0 + 17-OHP_{30}) \times 30 + (17-OHP_{30} + 17-OHP_{60}) \times 30}{2}$$

17-OHP_{0, 30, 60} : ACTH testinde 0, 30, 60. dakikalardaki 17-OHP değerlerini göstermektedir (ng/ml).

$$AUC_{11-S} : \frac{(11-S_0 + 11-S_{30}) \times 30 + (11-S_{30} + 11-S_{60}) \times 30}{2}$$

11-S_{0, 30, 60} : ACTH testinde 0, 30, 60. dakikalardaki 11-S değerlerini göstermektedir (nmol/L).

$$AUC_{\text{androstenedion}} : \frac{(And_0 + And_{30}) \times 30 + (And_{30} + And_{60}) \times 30}{2}$$

And_{0, 30, 60} : ACTH testinde 0, 30, 60. dakikalardaki androstenedion değerlerini göstermektedir (ng/ml).

$$AUC_{\text{DHEAS}} : \frac{(DHEAS_0 + DHEAS_{30}) \times 30 + (DHEAS_{30} + DHEAS_{60}) \times 30}{2}$$

DHEAS_{0, 30, 60} : ACTH testinde 0, 30, 60. dakikalardaki DHEAS değerlerini göstermektedir (ng/ml).

BUSERELİN TESTİ: Menstrüel siklusun folliküler fazında (adetin 2-9. günleri) i.v. kateter yerleştirildikten sonra, bazal kan örneği alındı (0.saat kanı). Hemen sonra 1 mg buserelin (Suprefact pro injectione flakon, Hoechst Marion Roussel, Germany)

subkutan olarak yapıldı. Sonrasında altı saat aralıklarla yani ilaç enjeksiyonunun, 6., 12., 18., 24. saatlerinde kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden FSH, LH, E₂, 17-OHP ve androstenedion değerleri çalışıldı. Çalışma ve kontrol grubunun AUC_{FSH}, AUC_{LH}, AUC_{E₂}, AUC_{17-OHP} ve AUC_{androstenedion} değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$AUC_{FSH} : \frac{(FSH_0 + FSH_6) \times 6 + (FSH_6 + FSH_{12}) \times 6 + (FSH_{12} + FSH_{18}) \times 6 + (FSH_{18} + FSH_{24}) \times 6}{2}$$

FSH_{0, 6, 12, 18, 24} : Buserelin testinde 0.,6.,12.,18.,24. saat FSH değerleri (mIU/ml)

$$AUC_{LH} : \frac{(LH_0 + LH_6) \times 6 + (LH_6 + LH_{12}) \times 6 + (LH_{12} + LH_{18}) \times 6 + (LH_{18} + LH_{24}) \times 6}{2}$$

LH_{0, 6, 12, 18, 24} : Buserelin testinde 0.,6.,12.,18.,24. saat LH değerleri (mIU/ml)

$$AUC_{17-OHP} : (17-OHP_0 + 17-OHP_6) \times 6 / 2 + (17-OHP_6 + 17-OHP_{12}) \times 6 / 2 \\ + (17-OHP_{12} + 17-OHP_{18}) \times 6 / 2 + (17-OHP_{18} + 17-OHP_{24}) \times 6 / 2$$

17-OHP_{0, 6, 12, 18, 24} : Buserelin testinde 0.,6.,12.,18.,24. saat 17-OHP değerleri (ng/ml)

$$AUC_{E_2} : \frac{(E_2_0 + E_2_6) \times 6 + (E_2_6 + E_2_{12}) \times 6 + (E_2_{12} + E_2_{18}) \times 6 + (E_2_{18} + E_2_{24}) \times 6}{2}$$

E₂_{0, 6, 12, 18, 24} : Buserelin testinde 0.,6.,12.,18.,24 saat E₂ değerleri (pg/ml)

$$AUC_{androstenedion} : \frac{(A_0 + A_6) \times 6 + (A_6 + A_{12}) \times 6 + (A_{12} + A_{18}) \times 6 + (A_{18} + A_{24}) \times 6}{2}$$

A_{0, 6, 12, 18, 24} : Buserelin testinde 0.,6.,12.,18.,24. saat androstenedion değerleri (ng/ml).

DEKSAMETAZON SÜPRESYON TESTİ: Tüm hastalara, folliküler fazda (2-9. günleri) 8mg deksametazon süpresyon testi uygulandı. Hastalardan sabah saat 09⁰⁰'de kortizol, DHEAS, Androstenedion için bazal kan örneği alındı. Ardından 2 mg. deksametazon oral yoldan verildi. 6 saat ara ile dozlar tekrarlandı. 8mg/gün (Dekort[®] 0.5mg 4x4 tb.) olacak şekilde, toplam 16 mg deksametazon verildi. En son dozu gece saat 03⁰⁰'de alan hastalardan ilk dozdan 48 saat sonra, sabah saat 09⁰⁰'de kortizol, DHEAS, androstenedion için süpresyon sonrası kan örneği alındı. Bazal ve süpresyon sonrası değerler karşılaştırıldı.

Çalışmamızda, glukoz ve kolesterol ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Glukoz ölçümü, Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemiyle, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol (Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro, USA) enzimatik reaksiyonlarla ölçüldü. Hormonal tetkikler, EÜTF Nükleer Tıp Laboratuvarında gerçekleştirildi. Serum kortizol (DSL-2100, Texas USA), 17-OHP (DSL-3500, Texas USA), androstenedion (DSL-3800, Texas USA), testosteron (Biosource, Nivelles, Belgium), 11-S (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), DHEAS (İmmunotech, Marseille, France), TSH (Biosource, Nivelles, Belgium) RİA yöntemi ile, serum insülin (Biosource, Nivelles, Belgium), SHBG (Zentech, Angleur, Belgium) İRMA yöntemiyle ölçüldü. PRL (ACS:180, Bayer, Germany), LH (ACS:180, Bayer, Germany), FSH (ACS:180, Bayer, Germany), ve östradiol (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle ticari kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnter-assay ve intra-assay değişkenlik oranları sırasıyla; kortizol için %11-%11.5, 17-OHP için %9.5-%10.8, androstenedion için %2.8-%7, testosteron için %4.4-%4.8, 11-S için %4.3-%11.6, DHEAS için %6.3-%9.9, SHBG için %5.2-%5.8, LH için %5-%6.2, FSH için %2.8-%4.6, E₂ için %9.9-%11.8 idi.

Hiperandrojenemi, androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının laboratuvar referanslarına göre normalden daha yüksek olması olarak kabul edildi.

(DHEAS >5070 ng/ml, androstenedion >2.99 ng/ml, total testosteron >80 ng/ml, serbest testosteron >3.9 pg/ml).

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 11.0 soft ware kullanıldı. Ölçülemeyen verilerde %'ler hesaplandı. Ölçülen verilerde dağılım ortalama \pm SEM olarak belirtildi. Gruplar homojen dağılım göstermediğinden grupların karşılaştırılmasında non parametrik test (Mann-Whitney U) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$, anlamsızlık seviyesi ise $p > 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma idiopatik hiperandrojenemi tanısı almış, 20 hasta ve benzer yaş ve VKİ'ne sahip 10 kontrol grubundan oluşturuldu. Her iki grubun yaş (hasta 23.0 ± 1.0 yıl, kontrol 24.3 ± 1.0 yıl) ve VKİ (hasta 24.3 ± 1.0 kg/m^2 , kontrol $22,9 \pm 0.9$ kg/m^2) ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. İlk adet tarihleri, hastalar için ortalama 12.7 ± 0.3 yaş, kontroller için ortalama 12.4 ± 0.3 yaş idi ve istatistiksel olarak benzerdi. Aile öyküleri değerlendirildiğinde; hastaların %65 (13/20)'inde ailede hirsutizm öyküsü yoktu. Yüzde 30 (6/20)'unda 1. derece akrabalarında, %5 (1/20)'inde de 2. derece akrabalarında hirsutizm öyküsü mevcuttu. Hiperandrojenemi ile ilgili bulgulara bakıldığında; hastaların %45 (9/20)'inde akne, %35 (7/20)'inde saç dökülmesi, %35 (7/20)'inde kilo artışı, %5 (1/20)'inde ses kalınlaşması şikayeti mevcuttu. Modifiye Ferriman–Gallwey hirsutizm skorlamasına göre ortalama hirsutizm skoru 16 ± 1.0 (10–25) idi. Bölgesel kıllanma bakımından en yüksek skor ortalaması sırasıyla alt karın (2.8 ± 0.2) ve uyluk (2.8 ± 0.3) olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol gruplarının hormonal özellikleri değerlendirildiğinde; ortalama bazal TSH, kortizol, LH, FSH, LH/FSH, E_2 , total testosteron ve SHBG düzeyleri benzerdi. DHEAS ($P < 0.005$), PRL ($P < 0.05$), 17-OHP ($P < 0.05$), 11-S ($P < 0.001$), androstenedion ($P < 0.001$), serbest testosteron ($P < 0.05$) düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Çalışma grubunun bazal hormon düzeyleri tablo 5.'de gösterilmiştir.

Tablo-5. Hasta ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri

Bazal hormonlar	Normal değerler	Hasta grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=10)	P değeri
TSH (mIU/ml)	0.2–4.5	2.0 ± 0.2	1.4 ± 0.2	AD
DHEAS (ng/ml)	1950–5070	5786 ± 815	1895 ± 506	<0.005
PRL (ng/ml)	2.8–29	17.2 ± 2.0	11.0 ± 1.7	<0.05
Kortizol (µg/dl)	9–23	12.0 ± 1.0	15.0 ± 1.7	AD
LH (mIU/ml)	1.9–12.5	5.9 ± 0.5	4.8 ± 1.0	AD
FSH (mIU/ml)	2.5–12.5	6.1 ± 0.4	4.9 ± 0.3	AD
LH/FSH		1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.2	AD
E2 (pg/ml)	11–63	58.1 ± 6.4	86.8 ± 16.9	AD
17-OHP (ng/ml)	0.4–1.02	2.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3	<0.05
11-S (ng/ml)	0–8	3.2 ± 0.2	1.6 ± 0.2	<0.001
Andros. (ng/ml)	0.10–2.99	4.2 ± 0.2	2.4 ± 0.2	<0.001
T.Test. (ng/dl)	11–80	45.5 ± 6.0	38.7 ± 3.5	AD
S.Test. (pg/ml)	0.02–3.9	2.3 ± 0.2	1.6 ± 0.1	<0.05
SHBG (nmol/ml)	20–85	38.7 ± 4.7	36.2 ± 6.6	AD

AD: Anlamlı değil, TSH:Tiroid stimulan hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sulfat, LH: Luteinizing hormon, FSH: Follikul stimulan hormon,E2:östradiol, 17-OHP: 17 hidroksi progesteron, 11-S: 11-deoksikortizol, Andros.: Androstenedion, T.Test:Total testosteron, S.Test: Serbest testosteron, SHBG: seks hormonu baglayan globulin,

ACTH stimülasyon testi sonucunda elde edilen pik kortizol, AUC_{kortizol} , pik 17-OHP, $AUC_{17\text{-OHP}}$, pik androstenedion, $AUC_{\text{androstenedion}}$, pik DHEAS düzeyleri, hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Pik 11-S ($P<0.005$), $AUC_{11\text{-S}}$ ($P<0.005$) ve AUC_{DHEAS} ($P<0.005$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. ACTH stimülasyon testine pik hormon cevapları ve AUC değerleri tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo-6. ACTH testine pik hormon cevapları ve AUC değerleri

Hormonlar	n (h/k)	Hasta	Kontrol	P değeri
Pik kortizol ($\mu\text{g/dl}$)	20/10	26.2 ± 1.3	28.1 ± 2.3	AD
AUC_{kortizol} ($\mu\text{g/dlx1 saat}$)	20/10	1278 ± 69.1	1269 ± 141	AD
Pik 17-OHP (ng/ml)	20/10	4.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	AD
$AUC_{17\text{-OHP}}$ (ng/mlx1 saat)	20/10	204 ± 19.5	146 ± 13.8	AD
Pik 11-S (ng/ml)	20/10	5.3 ± 0.5	3.0 ± 0.3	<0.005
$AUC_{11\text{-S}}$ (ng/mlx1 saat)	20/10	264 ± 25.3	146 ± 13.2	<0.005
Pik androstenedion (ng/ml)	19/10	6.0 ± 0.6	5.2 ± 0.7	AD
$AUC_{\text{androstenedion}}$ (ng/mlx1 saat)	19/10	314 ± 29.0	253 ± 27.2	AD
Pik DHEAS (ng/ml)	19/10	4548 ± 543	2490 ± 445	AD
AUC_{DHEAS} (ng/mlx1 saat)	19/10	244141 ± 25255	115839 ± 18172	<0.005

AD: Anlamlı değil, n: vaka sayısı, h/k:hasta/kontrol.

Çalışma grubunda, steroid biyosentezindeki 17,20-liyaz aktivitesinin bir belirteci olarak androstenedion/17-OHP oranını değerlendirdiğimizde; hasta ve kontrol grubunda

androstenedion/17-OHP oranı birbirine benzerdi. ACTH testi neticesinde elde edilen pik androstenedion/pik 17-OHP oranları da hasta ve kontrol grubunda benzerdi.

Hasta ve kontrol grubuna ovaryan fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla buserelin testi yapıldı. Test sonucunda elde edilen pik ve AUC hormon düzeyleri karşılaştırıldığında; pik androstenedion ($p<0.05$), $AUC_{\text{androstenedion}}$ ($p<0.005$) ve $AUC_{17\text{-OHP}}$ ($P<0.05$) seviyeleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 7.).

Tablo-7. Çalışma grubunun buserelin testine cevapları.

Hormon	n (h/k)	Hasta	Kontrol	P değeri
Pik FSH (mIU/ml)	19/10	34.8 ± 2.0	32.0 ± 4.9	AD
Pik LH (mIU/ml)	19/10	66.2 ± 4.8	86.9 ± 24.0	AD
Pik E2 (pg/ml)	19/10	203 ± 17.6	268 ± 32.5	AD
Pik 17-OHP (ng/ml)	19/10	2.9 ± 0.3	2.0 ± 0.3	AD
Pik androstenedion (ng/ml)	19/7	5.7 ± 0.6	2.8 ± 0.7	<0.05
AUC_{FSH} (mIU/mlx24 saat)	19/10	522 ± 27.0	522 ± 67.1	AD
AUC_{LH} (mIU/mlx24 saat)	19/10	930 ± 73.4	1130 ± 255	AD
AUC_{E2} (pg/mlx24 saat)	19/10	3371± 280	4379 ± 549	AD
$AUC_{17\text{-OHP}}$ (ng/mlx24 saat)	19/10	49.5 ± 4.4	31.2 ± 3.1	<0.05
$AUC_{\text{androstenedion}}$ (ng/mlx24 saat)	19/7	82.7 ± 6.5	43.6 ± 8.0	<0.005

AD: anlamlı değil, n: vaka sayısı, h/k: hasta/kontrol.

Hasta ve kontrol grubu insülin direnci açısından değerlendirildiğinde; açlık glukoz değerleri her iki grupta benzerdi. OGTT 2.saat ortalama glukoz ($p<0.005$), AUC_{Glukoz} ($p<0.01$), bazal insülin ($p<0.001$), pik insülin ($p<0.05$), $AUC_{Insülin}$ ($p<0.05$), $HOMA_{IR}$ ($p<0.001$) düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (tablo 8.). Hasta grubunda, 3 kişide (%15) OGTT sonucunda bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi. Bu hastalardan 2 tanesinin VKİ 30 kg/m^2 'nin üstündeydi. Glukoz tolerans bozukluğu olan hastalar çıkarıldıktan sonra da hasta grubunda OGTT 2. saatteki glukoz ($p<0.01$) ve AUC_{Glukoz} ($p<0.05$) değerlerindeki anlamlı yükseklikler devam etti (Tablo 9.).

Tablo-8. Çalışma grubunda insülin direnci parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hasta(n:20)	Kontrol(n:10)	P değeri
Açlık glukoz (mg/dl)	68.7 ± 2.3	68.9± 1.9	AD
OGTT 2.saat glukozu (mg/dl)	111 ± 7.3	77.6 ± 5.2	<0.005
AUC_{Glukoz} (mg/dlx2 saat)	13988 ± 795	10390 ± 502	<0.01
Bazal insülin ($\mu\text{IU/ml}$)	20.4 ± 3.2	7.6 ± 1.2	<0.001
Pik insülin ($\mu\text{IU/ml}$)	130 ± 21.1	62.0 ± 14.5	<0.05
$AUC_{Insülin}$ ($\mu\text{IU/mlx2 saat}$)	9903 ± 1732	4214 ± 983	<0.05
$HOMA_{IR}$	3.3 ± 0.4	1.3 ± 0.2	<0.001

AD: anlamlı değil

Tablo–9. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar çıkartıldıktan sonra hasta ve kontrollerin insülin direnci parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hasta(n:17)	Kontrol(n:10)	P değeri
Açlık glukoz (mg/dl)	67.1 ± 2.4	68.9 ± 1.9	AD
OGTT 2.saat glukozu (mg/dl)	102 ± 5.7	77.6 ± 5.2	<0.01
AUC _{Glukoz} (mg/dlx2 saat)	12985 ±669	10390 ± 502	<0.05
Bazal insülin (µIU/ml)	20.9 ± 3.7	7.6 ± 1.2	<0.001
Pik insülin (µIU/ml)	136 ± 24.1	62.0 ± 14.5	<0.05
AUC _{insülin} (µIU/mlx2 saat)	10322 ± 1991	4214 ± 983	<0.05
HOMA _{IR}	3.3 ± 0.5	1.3 ± 0.2	<0.001

AD:anlamli değil

Hasta ve kontrol grubu kolesterol düzeyleri bakımından incelendi; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ortalamaları her iki grupta benzerken, trigliserid düzeyi hasta grupta anlamli şekilde yüksekti (p<0.05) (tablo10.).

Tablo–10. Çalışma grubunda lipid düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (n:20)	Kontrol(n:10)	P değeri
Trigliserid (mg/dl)	94.9 ± 10.9	54.6 ± 7.7	<0.05
Total kolesterol (mg/dl)	169 ± 6.0	178 ± 8.7	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	96.4 ± 5.8	110 ± 11.5	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	58.4 ± 3.8	56.9 ± 4.5	AD

AD: anlamli değil

TARTIŞMA

Hirsutizm, üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen ve bu yaş grubundaki kadınlarda sık rastlanan endokrin bir bozukluktur. Altta yatan endokrin ve metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceği gibi, androjen sekrete eden tümörlerin ilk belirtisi de olabilir (2, 5, 70). Bazı ilaçlar, PKOS, adrenal steroid sentezindeki enzim defektleri, Cushing sendromu, akromegali, over tümörleri ve adrenal tümörler hirsutizme neden olabilirken, bazen de herhangi bir neden tespit edilemez (74). Hirsutizimli hastaların %70-80'inde artmış androjen salgısı mevcuttur. Hiperandrojeneminin ana klinik görüntüsü hirsutizm olmasına rağmen, akne veya alopesi de tek başına hiperandrojenemi bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (4, 5).

Hiperandrojenizm etyolojisiyle ilgili olarak, Azziz ve arkadaşları tarafından 873 hiperandrojenizimli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %82'sinde PKOS, %4.7'sinde idiopatik hirsutizm, %3.1'inde HAİRAN sendromu, %1.6'sında 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH, %0.6'sında 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik adrenal hiperplazi ve %0.2'sinde ise androjen sekrete eden tümör tespit edilmiştir. Buna ilave olarak, hastaların %6.75'inde (59 hastada) normal ovulatuvar fonksiyonlarla birlikte hiperandrojenemi ve hirsutizm olduğu belirtilmiş, bu grup hastalara dikkat çekilmiştir (70). Ünlühızcı ve arkadaşlarının 168 hirsutizimli hastayı kapsayan çalışmasında, hastaların %57.1'inde PKOS, %16'sında idiopatik hirsutizm, %7.1'inde NKAH, %1.8'inde adrenal karsinom, %0.6'sında Cushing hastalığı tanımlanmıştır. Ayrıca bilinen hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra, düzenli menstrüel siklusları olan, ultrasonografide polikistik değişiklikler gözlenmeyen, yükselmiş androjen düzeylerine

sahip 29 hasta (%17.3) tespit edilmiş ve bu grup hastalar “idiopatik hiperandrojenemi” olarak isimlendirilmiştir (69). Carmina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hiperandrojenemi yapan Cushing sendromu, NKAH, androjen sekrete eden tümörler gibi spesifik nedenler çıkartıldıktan sonra 290 hiperandrojenemik hasta grubu değerlendirilmiş ve bu hastaların %88’inde PKOS, %12’sinde de idiopatik hiperandrojenemi tespit edilmiştir (71).

İdiopatik hiperandrojenemi olarak tanımlanan hasta grubunun daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi amacıyla, idiopatik hiperandrojenemi tanısı alan 20 hasta çalışmamıza dahil edildi. Tüm hastalar yükselmiş androjen düzeylerine ve düzenli menstrüel siklusa sahiptiler. Luteal fazda bakılan progesteron düzeyi ile doğrulanan normal ovulatuvar fonksiyonları vardı. Yapılan pelvik ultrasonografide normal over morfolojisi mevcuttu. Çalışma grubundaki hastalar bu yönüyle PKOS’nun tanı kriterlerini doldurmamakta, idiopatik hirsutizmden de yükselmiş androjen düzeyleriyle ayrılmaktaydılar.

Çalışmamızda hasta grubunun bazal androjen ve 17–OHP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Her ne kadar hasta grubunda androjen yüksekliğini çalışmaya alınma kriteri olarak belirlemiş olsak da, hiperandrojenizm alt gruplarının değerlendirildiği bir çalışmada (70), normal over morfolojisi ve fonksiyonlarına sahip hiperandrojenemili hastalardaki DHEAS düzeyleri, PKOS’lu ve idiopatik hirsutizmlili hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. NKAH, PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemili hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada (78), bazal 17–OHP düzeylerinin NKAH tanısı alan grupta, diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada idiopatik hiperandrojenemisi olan hastalarda bazal androjen ve 17–OHP düzeyleri idiopatik hirsutizmlili gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, PKOS’lu hastalarla karşılaştırıldığında böyle bir fark gözlenmemiştir.

PKOS’lu hastaların %15 ile %20’sinde plazma prolaktin düzeylerinde ılımlı yükselmeler saptanmıştır. Alta yatan mekanizma tam aydınlatılamamakla birlikte, kronik östrojen maruziyetinin veya hipotalamik dopamin eksikliğinin sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (3, 23, 79). Çalışmamızdaki hastalarda prolaktin düzeyleri normal sınırlar içinde olmakla beraber kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

NKAH, steroid biyosentezinde yeralan 21–hidroksilaz, 11β–hidroksilaz ve 3β–HSD enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucunda meydana gelir (63). Adrenal bezde

glukokortikoid sentezinin azalmasıyla birlikte artan ACTH salgısı, androjen sekresyonunda ve glukokortikoid prekürsörlerinde artışa neden olur. Vakaların çoğunluğunu 21-hidroksilaz eksikliği oluşturmaktadır (62, 63). 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısında, folliküler fazda bakılan bazal 17-OHP düzeyi yol göstericidir. Eğer 17-OHP düzeyi 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır. 8 ng/ml'den yüksek ise tanı için anlamlıdır ve ilave tetkike gerek kalmaz. Eğer 17-OHP düzeyi 2 ile 8 ng/ml arasında ise ACTH stimülasyon testine ihtiyaç vardır, test sonucunda 10 ng/ml'nin üzerindeki değerler tanı koydurucudur (64). Ayrıca bazal 17-OHP için cut-off değeri 4 ng/ml olursa iyi bir tarama testi olabileceği savunulmuştur (65). Çalışmamızda hasta grubundaki bir vaka dışında bazal 17-OHP düzeyleri 4 ng/ml'nin altındaydı ve ACTH stimülasyon testi neticesinde de hiçbir vakada 21-hidroksilaz eksikliği tespit edilmedi.

11β-hidroksilaz eksikliği daha nadir olmasına rağmen, bizim toplumumuzda 21-hidroksilaz eksikliğine göre daha yaygın görülmektedir (69, 77). 11β-hidroksilaz eksikliği için belli bir cut-off değeri yoktur. Tanı için ACTH stimülasyon testine ihtiyaç vardır. Keleştimur ve arkadaşları 124 hirsutizmi kadında ACTH stimülasyon testine 11-S cevabını kontrollerin 95. persentiline göre üç kattan fazla artmasını tanı kriteri olarak kullandıklarında 11β-hidroksilaz eksikliği prevalansını %6.5 olarak bulmuşlardır (77). Çalışmamızda aynı kriterler doğrultusunda hiçbir vakada 11β-hidroksilaz eksikliği saptanmadı.

3β-HSD eksikliği diğer enzim eksikliklerine göre daha nadir görülmektedir. Tanı için ACTH uyarısı ile 17-hidroksipregnenolon, DHEA gibi Δ^5 prekürsör hormonların, 17-OHP, kortizol, androstenedion (A_4) gibi Δ^4 hormolara oranında (17-hidroksipregnenolon / 17-OHP, 17-hidroksipregnenolon/kortizol, DHEA/ A_4 gibi) orta derecede artma gereklidir. 3β-HSD geninde mutasyon gösterilmediğinden bu hormonal kriterlerin tanı değeri tartışmalıdır (18). Biz çalışmamızda prekürsör hormonları değerlendirmedik. 3β-HSD enzim eksikliğinin dolaylı bir göstergesi olarak DHEAS/androstenedion oranlarına baktığımızda, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik olduğunu gözlemledik. 3β-HSD eksikliği nadir görülse de, hasta grubumuzda bu enzimin kısmi eksikliğinin olabileceğini düşünmekteyiz.

DHEAS'ın %90'dan fazlası adrenal bezlerde sentezlenmektedir. Bu nedenle DHEAS düzeyleri adrenal androjen üretiminin bir belirteci olarak kullanılabilir (8, 11). PKOS'lu

hastaların %20 ile %50'sinde yükselmiş DHEAS düzeylerinin saptanması mevcut hiperandrojenemiye adrenal katkının varlığını ortaya koymaktadır (49, 50). Ayrıca PKOS'lu hastalarda adrenal venlere selektif kateter yerleştirilerek, adrenal androjen üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (80). Adrenal hiperandrojenizmin mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte, artmış ovarian ve adrenal sitokrom P450c17 α enzim aktivitesi (72), kortizol klirensinde rol oynayan 11 β -hidroksi dehidrojenazın bozulmuş aktivitesi (32, 51) ve hiperinsülineminin muhtemel rolü (80, 81) suçlanan nedenler arasındadır. Sitokrom P450c17 α , hem adrenal bezlerde hemde overlerin teka hücrelerinde bulunan ve steroidogenezdeki 17 α -hidroksilaz, 17-20 liyaz aktivitesinden sorumlu olan enzimdir (32). Birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda bu enzimin hiperaktivitesi gösterilmiştir (72, 82).

İdiopatik hiperandrojenemi yeni tanımlanmış bir grup olup, bu hastalardaki mevcut hiperandrojeneminin kaynağıyla ilgili araştırmalar sınırlıdır. Yakın zamanda 24 idiyopatik hiperandrojenemili hastada adrenal fonksiyonların değerlendirildiği Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (74), bu konuda yayınlanan ilk araştırma olarak göze çarpmaktadır. Bu çalışmada ACTH stimülasyonu ile hasta grubunda androstenedion, 11-S ve DHEAS düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin bir artış saptanmıştır. Her ne kadar ovarian fonksiyonlar değerlendirilmemiş olsa da, hiperandrojenemide artmış adrenal androjen sekresyonunun önemli rol oynadığı savunulmuştur. Sonuçlarımız bu çalışma ile paralellik göstermektedir. Gerek bazal DHEAS, gerekse ACTH stimülasyonu ile elde edilen AUC_{DHEAS} seviyelerinde kontrollere göre anlamlı derecede yükseklik tespit ettik. Bu durum hastalarımızda artmış adrenal androjen salgısının varlığını teyit etmiştir. 17-20 liyaz aktivitesinin bir göstergesi olarak hasta ve kontrol grubunun ortalama androstenedion / 17-OHP oranları karşılaştırıldı ve her iki grupta bu oranların benzer olduğu görüldü. Hasta grubunda bazal 17-OHP düzeylerinde belirgin yükseklik gözlenmesinden dolayı bu durum, artmış 17 α -hidroksilaz aktivitesine karşın, rölatif yetersiz artış gösteren 17-20 liyaz aktivitesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca hastalarımızda bazal 11-S ve ACTH uyarısıyla elde edilen pik 11-S ve AUC_{11-S} düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti. Hastalarımızda 11 β -hidroksilaz eksikliği saptamamıza rağmen bu enzimin kısmi yetersizliğinin sitokrom P450c17 α enzim disregülasyonu ile beraber adrenal hiperandrojenemiye katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

PKOS'nda hipotalamo–hipofizer–ovaryan aksın fonksiyonlarında bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonlarında artışlar bildirilmiştir (47). GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılmasıyla teka hücrelerinde artmış 17–OHP ve androstenedion sekresyonlarına rastlanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17a geninin aşırı ekspresyonunu) göstermektedir (48). GnRH agonistleri pitüiter-gonadal aksın güçlü, spesifik uyarıcılarıdır ve GnRH agonistlerinin tek doz maksimum stimülasyonu ile kadınlarda 4 saat içinde gonadotropin sekresyonu, 24–72 saat içinde de gonadal sekresyon meydana gelir (83). Rosenfield ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut GnRH stimülasyonu sonrası 17–OHP sekresyonundaki artış kanıt göstererek bir çok PKOS'lu hastada ovaryan 17 α –hidroksilaz ve 17–20 liyaz aktivitesinde artış olabileceğini öne sürmüşlerdir (82). 31 PKOS'lu hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da buserelin testine sağlıklı konrollere kıyasla hastalarda artmış 17–OHP cevabının olduğu tespit edilmiş ve 17–OHP düzeyi ile ovaryan volüm arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (84).

Çalışma grubumuzdaki hastalarda buserelin testinde konrollere göre yükselmiş 17-OHP ve androstenedion cevapları mevcuttu. Her ne kadar hastalarımız normal over morfolojisine sahip olsalar da, bu sonuç PKOS'lu hastalarla benzerlik göstermektedir. Ancak PKOS'tan farklı olarak hasta ve kontrol grubunda LH düzeyleri birbirine benzerdi. Bu durum overlerde normal LH düzeylerine artmış bir hassasiyetin göstergesi olarak yorumlanabilir. Belki de adrenal hiperandrojenemide katkısı olabileceğini vurguladığımız sitokrom P450c17a enzim disregülasyonunun over kaynaklı hiperandrojenemide de rol oynadığını söyleyebiliriz.

PKOS gibi androjen artışıyla karakterize hastalıklar karbonhidrat metabolizması bozukluklarıyla ilişkilidir (74). Bu hastalardaki insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonu BGT ve tip 2 DM'un gelişiminde başlıca nedenlerdir (32). Ayrıca ovaryan, adrenal hiperandrojenizm ve bununla ilişkili metabolik bozuklukların gelişiminde de insülin önemli rol oynar (85, 86). Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin varlığı gösterilmiştir (34–37). PKOS'lularda insülin direnci için potansiyel mekanizmanın insülin reseptörlerindeki artmış serin fosforilasyonu olduğu söylenebilir ve %50'den fazla hastada serin fosforilasyonu gösterilmiştir (45, 46). Serin fosforilasyonu sitokrom P450c17a enzim aktivitesini

düzenlemekte rol oynar Fosforilasyondaki artış bu enzimin aktivitesini arttırır ve artmış androjen sekresyonuna neden olur (32). Ehrmann ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kadınlara göre BGT prevalansının artmış olduğunu göstermişlerdir (55). Benzer olarak sağlıklı Türk kadınlarında %5.3 olan BGT prevalansı, PKOS'lu Türk kadınlarında %17.4 olarak bildirilmiştir (87). Normal androjen düzeylerine sahip idiopatik hirsutizmde insülin direnciyle ilgili bilgiler PKOS'lu hastalardaki kadar fazla olmamakla birlikte, 32 idiopatik hirsutizimli hastada yapılan bir çalışmada BGT prevalansı %18.7 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada insülin direncinin sağlıklı kontrollere göre yükselmiş olduğu gösterilmiş ve hirsutizm etyolojisinde insülin ve insülin benzeri faktörlerin kıl folliküllerini etkileyebileceği vurgulanmıştır (68). İdiopatik hiperandrojenemili hasta grubunda ise, Carmina ve arkadaşları bu grup hastaların %26'sında insülin direncini rapor etmişlerdir (71). Benzer şekilde Atmaca ve arkadaşları idiopatik hiperandrojenemili hastaların %16.6'sında BGT ve kontrollere göre anlamlı yükseklik gösteren AUCglukoz düzeyleri tespit etmişlerdir. Bu çalışmada açlık glukozu, bazal insülin ve HOMA skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. OGTT'ye yükselmiş glukoz cevabı ise insülin direncine eğilim olarak yorumlanmıştır (74).

Çalışmamızda hiperandrojenemisi olan grup ile kontrol grubu insülin direnci açısından karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun açlık glukoz değerleri arasında fark bulunmamasına rağmen, hasta grubunda OGTT testinde elde edilen 2. saat glukoz ve AUCglukoz değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. OGTT testi sonucunda hasta grubundaki 3 kişide (%15) BGT tespit edildi. BGT tanısı alan 3 hastadan 2'sinin VKİ 30 kg/m²'nin üstündeydi. Vaka grubumuzda sadece 2 kişinin VKİ'nin 30 kg/m²'nin üstünde olduğu düşünülürse obezite ve BGT arasında yakın ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Böyle bir etkiyi ortadan kaldırmak için BGT olan 3 hasta analizden çıkartılarak veriler tekrar değerlendirildi. Hasta grubundaki 2. saat glukoz ve AUCglukoz düzeylerindeki anlamlı yükseklikler devam etmekteydi. Ayrıca hasta grubunda bazal insülin ve OGTT testiyle elde edilen pik insülin ve AUCinsülin değerleri kontrol grubuna kıyasla belirgin artmış olarak gözlenmekteydi. İnsülin duyarlılığının bir göstergesi olan HOMA skoru, hasta grubunda ortalama 3.3 iken, kontrol grubunda ortalama 1.3 düzeylerindeki ve istatistiksel olarak da anlamlı

yükseklik mevcuttu. Yüksek HOMA skorunun düşük insülin duyarlılığını gösterdiği düşünülürse, hastalarımızda artmış insülin direnci olduğunu söyleyebiliriz.

İnsülin direnci ve hiperandrojenemi aterojenik lipid profiline katkıda bulunur. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direnci, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (59–61). PKOS'lu kadınlarda dislipidemi ve hipertansiyon gibi çeşitli kardiovasküler hastalıklara eğilim artmıştır. PKOS'lu hastaların %70'inde sınırda veya yükselmiş LDL kolesterol düzeyleriyle birlikte düşük HDL kolesterol düzeyleri saptanmıştır. İlave olarak, hem obez hem de obez olmayan hastalarda yüksek trigliserid seviyeleri tespit edilmiştir (88). PKOS alt grupları ve idiopatik hiperandrojenemili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, gerek hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize klasik PKOS (C–PKOS)'lularda, gerekse hiperandrojenizm ve düzenli sikluslarla karakterize ovulatuar PKOS (OV–PKOS)'lularda idiopatik hiperandrojenemili hasta grubuna göre total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, idiopatik hiperandrojenemili hastalar sağlıklı kotrollerle karşılaştırılmış, her iki grup arasında lipid profili açısından farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada idiopatik hiperandrojenemili hastaların C–PKOS ve OV–PKOS'lulara göre daha düşük kardiovasküler riske sahip oldukları vurgulanmıştır (71). Hasta ve kontrol gruplarımız lipid profilleri bakımından değerlendirildiğinde; total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat ortalama trigliserid düzeyleri hasta grubunda belirgin yüksekti. Framingham çalışmasında (89), 30 yıllık izlemde trigliserid düzeyi 250 mg/dl'nin üzerinde olan kadınlarda koroner arter hastalığı riskinin 2 kat arttığı gözlemlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda da yüksek trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı için önemli bir prediktör olduğu gösterilmiş ve bu ilişki düşük HDL seviyeleri varlığında da zayıflamamıştır (90–92). Çalışma grubumuzdaki hastalarda trigliserid düzeyleri 250 mg/dl'in altındaydı. Total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeylerini hasta ve kontrol grubumuzda benzer bulmamıza rağmen, yükselmiş trigliserid düzeylerinin bu hasta grubunda diğer risk faktörleriyle beraber uzun vadede koroner arter hastalığı için bir risk oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Biz bu çalışmamızda idiopatik hiperandrojenemi olarak tariflenen bir grubu ele aldık. Bu grup hastalardaki artmış androjen sekresyonunun kaynağını ve metabolik

bozukluklarla olan ilişkisini belirlemeye çalıştık. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada (74), idiopatik hiperandrojenemili hasta grubunda hiperandrojenemiye adrenal bezin katkısı gösterilmişti. Ancak bu çalışmada over fonksiyonları değerlendirilmemişti. Önceki çalışmada fark ettiğimiz bir eksikliği gidermek amacıyla çalışmamızda, adrenal bezin katkısını değerlendirmekle beraber ovaryan katkıyı da değerlendirdik. Hiperandrojenemide hem adrenal bezlerin hem de overlerin katkısı olabileceğini gözlemledik. Bu duruma doğrudan ve/veya hiperinsülinemiye sekonder gelişen sitokrom P450c17 α enzim aktivitesindeki bozukluğun yol açabileceğini varsaymakla beraber; 3 β -HSD ve 11 β -hidroksilaz enzim aktivitelerindeki kısmi yetersizliklerin olayda rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Sonuçlarımız “fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm” olarak isimlendirilen (genellikle overler normal olur) tablodaki dğeişikliklere de benzemektedir. Bu durumda idiopatik hiperandrojenemi ayrı bir antite olabileceği gibi, PKOS öncesi bir durum veya Carmina ve arkadaşlarının ifade ettikleri gibi (71) ılımlı bir PKOS formu da olabilir. Ancak bunu bir PKOS formu olarak değerlendirmek günümüzde kabul edilen uluslararası tanı kriterlerinin modifiye edilmesiyle mümkün olabilecektir. İdiopatik hiperandrojenemili hastalardaki patofizyolojinin belirlenmesi ve metabolik bozuklukların daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim olduğuna inanmaktayız.

SONUÇLAR

1. Hastaların aile öyküleri değerlendirildiğinde; %65 (13/20)'inde ailede hirsutizm öyküsü yoktu. Yüzde 30 (6/20)'unda 1. derece akrabalarında, %5 (1/20)'inde ise 2. derece akrabalarında hirsutizm öyküsü mevcuttu.
2. Hiperandrojenizm ile ilgili bulgulara bakıldığında; %45 (9/20)'inde akne, %35 (7/20)'inde saç dökülmesi, %35 (7/20)'inde kilo artışı, %5 (1/20)'inde ses kalınlaşması mevcuttu.
3. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasına göre, hastaların ortalama skoru 16 ± 1.0 (10-25) idi. Bölgesel kıllanma bakımından en yüksek skor ortalaması sırasıyla alt karın (2.8 ± 0.2) ve uyluk (2.8 ± 0.3) bölgesine aitti.
4. Bazal hormon değerlerinden, DHEAS ($p < 0.005$), PRL ($p < 0.05$), 17-OHP ($p < 0.05$), 11-S ($p < 0.001$), androstenedion ($p < 0.001$), serbest testosteron ($p < 0.05$) düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
5. ACTH stimülasyonu ile elde edilen, pik 11-S ($p < 0.005$), AUC_{11-S} ($p < 0.005$) ve artmış adrenal androjen üretiminin bir göstergesi olarak AUC_{DHEAS} ($p < 0.005$) düzeyleri anlamlı şekilde kontrollere göre yüksek tespit edildi.
6. 3 β -HSD enzim aktivitesinin dolaylı bir göstergesi olarak DHEAS/androstenedion oranları istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$).
7. 17–20 liyaz aktivitesinin bir belirteci olarak androstenedion/17-OHP oranları açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı.

- 8.** Buserelin testi sonucunda, hasta grubunda overlerde artmış androjen üretiminin göstergesi olarak pik androstenedion ($p<0.05$), $AUC_{\text{androstenedion}}$ ($p<0.005$) ve $AUC_{17\text{-OHP}}$ ($p<0.05$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti.
- 9.** Hasta ve kontrol grubunun ortalama açlık glukoz değerleri birbirine benzerdi.
- 10.** İnsülin direncinin bir göstergesi olarak bazal insülin ($p<0.001$), $HOMA_{IR}$ ($p<0.001$) değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksekti.
- 11.** OGTT testi sonucunda, hasta grubunda 3 kişide (%15) BGT tespit edildi, bu değer sağlıklı popülasyona göre daha yüksekti.
- 12.** OGTT testi sonucunda 2.saat glukoz ($p<0.005$), AUC_{glukoz} ($p<0.01$), pik insülin ($p<0.05$), $AUC_{\text{insülin}}$ ($p<0.05$) değerleri hasta grubunda anlamlı şekilde yüksekti.
- 13.** BGT olan 3 hasta analizden çıkartıldıktan sonra da hasta grubunda 2.saat glukoz ($p<0.01$) ve AUC_{glukoz} ($p<0.05$) düzeylerindeki anlamlı yükseklik devam etti.
- 14.** Hasta grubunda ortalama trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$).

KAYNAKLAR

1. Conn JJ, Jacops 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. Rosenfield RL. Hirsutism N Eng J Med 2005;353:2578-88.
5. Fasletti L, Gambera A, Legrenzi L. et al. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. Eur J Endocrinol 1999;141:361-367.
6. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003; 101:995-1007.
7. Herslag A, Peterson MC. Endokrin bozukluklar Berek JS (ed), Novak Jinekoloji Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1998, ss 833-875
8. Kolođlu S. Temel ve klinik Endokrinoloji. Medikal Network Yayınevi, Ankara 1996, ss 647-651.
9. Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: Consequences in adult. J Ped Endocrinol Metabol 2001;14: 1309-1315.
10. Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. Clin Obstet Gynecol 1991;34:827-835.

11. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Foster DW, Wilson JD.(eds), Williams textbook of endocrinology (9th ed) Saunders, Philadelphia 1998, pp. 517-664.
12. Loriaux DL. The adrenal cortex. In: Goldman L, Bennett JC.(eds), Cecil textbook of medicine (21 th ed) Saunders, Philadelphia 2000, pp. 1250-1257.
13. New MI. Congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin N Am 2001;30: 1-13.
14. Kabalak T,Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji el kitabı (2.basım) 2001 İzmir Güven & Nobel tıp kitabevleri ss.377-414.
15. Carmina E. Prevalance of idiopathic hirsutism.Eur J Endocrinol 1998; 139:421-423.
16. 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.
17. 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.
18. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin N Am 2001; 30:81-99.
19. Soliman NF, Wardle PG. The investigation and management of the hirsute woman. Rev In Gynaecological and Perinatal Practice 2006; 23: 1-8.
20. Gürsoy R. Hirsutizm. Yıldırım M. (ed), Klinik jinekoloji. Türkiye klinikleri yayınevi, Ankara 1992, ss 62-67.
21. Ojeda SR. Female reproductive function. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology Oxfort University, New York 2000, pp.202-242
22. Atasu T, Şahmay S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları) Üniuersal Bilimsel Yayınları 6. 1996,ss 418-439.

23. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract In: Larsen PR, Kronenberg HM, Foster DW, Wilson JD.(eds), Williams textbook of endocrinology (9th ed) Saunders, Philadelphia 1998, pp. 751-817.
24. 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.
25. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutism: Implications, etiology and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140: 815-830.
26. 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;89:2745-9.
27. 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;84:4006-11.
28. 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;85:2434-8.
29. 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. 1992:377-84.
30. 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.
31. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-7.
32. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004;60:1-17.
33. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1223-36.

34. Charg RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
35. 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.
36. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
37. 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.
38. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995; 333:853-861.
39. Bayram F, Ünlühızarıcı K, Keleştimur F, Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1:45-53.
40. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2002;16:263-72.
41. Franks S, Gilling-Smith C. Ovary. In: Beser GM, Thomer MO (eds), *Comprehensive clinical endocrinology* (3rd ed) Elsevier Science, London 2002, pp. 375-393.
42. 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;83:2694-8.
43. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL & Polonsky KS. 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.
44. 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.

45. 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.
46. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
47. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (oxf)* 1989;31:87-120.
48. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1158-65.
49. Moran C, Knochelhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999;71:671-674.
50. Hoffman DI, Clove K, Lobo RA. Prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulphate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984;42:76-81.
51. Azziz R, Black V, Hines GA, et al. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2317-2318.
52. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, et al. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-256.
53. Yıldız BO, Yaralı H, Oğuz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.
54. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.
55. 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.

56. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
57. Krosnick A. The diabetes and obesity epidemic among the Pima Indians. *N J Med* 2000;97:31-37.
58. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2562-8.
59. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3:101-105.
60. Talbott EO, Zborowskii JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of evidence. *Minerva Ginecol* 2004;56:27-39.
61. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-12.
62. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174-182.
63. 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.
64. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810-5.
65. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening 21-hydroxylase-deficient non classic hyperplasia among hyperandrogenic women : a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915-925.
66. Azziz R, Boots LR, Parker CR Jr, Bradley E Jr, Zacur HA. 11 β -hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1991;55:733-41.

67. Deplewski D, Rosenfield R. Role of hormones in the pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-392.
68. 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.
69. 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;112:504-9.
70. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-62.
71. Carmina E, Chu C, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2545-2549.
72. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
73. Bidzinska B, Tworowska U, Demissie M, Milewicz A. Modified dexamethazone and gonadotropin-releasing hormone agonist (dx-GnRHa) test in the evaluation of androgen source(s) in hirsute women. *Przegl Lek* 2000;57:393-96.
74. Atmaca H, Tanrıverdi F, Ünlühızcı K, Bayram F, Keleştimur F. Investigation of adrenal functions in patients with idiopathic hyperandrogenemia. *Eur J Endocrinol* 2006;155:307-11.
75. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:537-542.
76. Romaquera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R. Prevalence of 21-hydroxylase deficient non classic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:54-62.

77. Keleştimur F, Şahin Y, Ayata D, Tutuş A. The prevalence of non-classical adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin Endocrinol* 1996;45:381-84.
78. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorder in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
79. Hector F, Escobar-Morreale. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:1697-1699.
80. Martikainen H, Salmela P, Nuojua-Huttunen S, Perala J, Leinonen S, Knip M, et al. Adrenal steroidogenesis is related to insulin in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1996;66:564-570.
81. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A & De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:985-989.
82. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF & Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 α as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-791.
83. BarnesRB, Rosenfield RL, Burstein S & Ehrmann D. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1989;320:559-565.
84. Şahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to buserelin testing in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-155.
85. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin sensitizers polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:325-340.
86. Vasarhelyi B, Bencsik P, Tereszi A, Bardoczy Z, Tulassay T & Szathmari M. The effect of physiologic hyperinsulinemia during an oral glucose tolerance test on the levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) in healthy young adults born with low and normal birth weight. *Endocr J* 2003;6:689-695.

87. Ünlühızcı K, Çolak R, Şahin Y, Bayram F, Keleştimur F. The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Türk J Endocrinol Metab* 2000;4:135-137.
88. Nestler JE, Sharma ST. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: Treatment with insulin sensitizers. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab* 2006;20:245-260.
89. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992;70:3H-9H.
90. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. An angiographic evaluation of the effects of bezafibrate on the progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients. The bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial (BECAIT). *Lancet* 1996;347:849-53.
91. Miller M, Seidler A, Moalemi A, et al. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events. The Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1252-57.
92. Jeppesen J, Hein H, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1029-36.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet Emin Çapak'a ait "İdiopatik Hiperandrojenemili Hastalarda Adrenal ve Ovaryan Fonksiyonların Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 15.02.2007

İmza :



Başkan Prof.Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR İmza 

Öye Prof. Dr. Muhammet GÜVEN İmza 

Öye Prof. Dr. Abdurrahman ÖĞÜZHAN İmza 

Öye Doç. Dr. Bülent ESER İmza 

Öye Yard. Doç. Dr. Murat H. SİPAHI ÖZALP İmza 