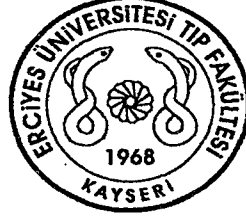


163166



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİK
HASTALARDA ADRENAL FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Hulusi ATMACA

Danışman
Prof. Dr. Fahrettin Keleştimur

KAYSERİ-2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Adrenal Steroidogenez.....	3
Ovaryan Steroidogenez.....	4
Kadınlarda Androjen Metabolizması.....	6
Hiperandrojenemide laboratuvar değerlendirme.....	9
Hirsutizm Sebepleri.....	10
Non-androjenik faktörler.....	10
Androjen fazlalığına bağlı hirsutizm.....	10
Polikistik over sendromu (PKOS).....	12
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH).....	14
21-hidroksilaz (21-OH) eksikliği (non-klasik form).....	15
11β-hidroksilaz (11β-OH) eksikliği (non-klasik form).....	15
3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD) eksikliği (non-klasik form).....	16
İdiopatik hirsutizm (İH).....	16
İdiopatik Hiperandrojenemi.....	17

GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR.....	39
EKLER.....	45
TEZ ONAY SAYFASI.....	46



TEŞEKKÜR

Her zaman öğrencileri olmaktan gurur duyacağım Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Fahrettin Keleştimur, Prof. Dr. Fahri Bayram ve Doç. Dr. Kürşad Ünlühızcı'ya tezin tüm aşamalarındaki katkılarından dolayı ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum Uzm. Dr. Fatih Tanrıverdi'ye tezin yürütülmesi ve istatistik aşamasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca, tezin kontrol grubunu oluşturan İç Hastalıkları Anabilim Dalı hemşirelerine, Kayseri Fatma Kemal Timuçin Anadolu Lisesi ve Osman Yücel İlköğretim okulu öğretmenlerine teşekkür ederim.

Dr. Hulusi Atmaca



KISALTMALAR

PKOS	:Polikistik over sendromu
İH	:İdiopatik hirsutizm
FGS	:Ferriman-Gallwey skoru
NKAH	:Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
21-OH	:21-hidroksilaz
11β-OH	:11 β -hidroksilaz
3β-HSD	: 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz
17β-HSD	: 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz
11β-HSD	:11 β hidroksisteroid dehidrogenaz
ACTH	:Adrenokortikotropin hormon
LDL	:Low-density lipoprotein
cAMP	:Siklik adenzin monofosfat
StAR	:Steroidogenic acute regulatory protein
17-OHP	:17 hidroksiprogesteron
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:Dehidroepiandrosteron sulfat
11-S	:11-deoksikortizol
GnRH	:Gonadotropin-releasing hormon
LH	:Luteinizing hormon
FSH	:Folikül stimulating hormon
SHBG	:Seks hormonu bağlayan globulin
DHT	:Dihidrotestosteron

T	:Total testosteron
A	:Androstenedion
sT	:Serbest testosteron
3αAdG	:3 α -androstanediol glukuronid
TSH	:Tiroid stimulating hormon
mRNA	:Messenger RNA
hCG	:Human korionik gonadotropin
GTB	:Glukoz tolerans bozukluğu
VKİ	:Vücut kitle indeksi
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
i.v	:İntravenöz
ADA	:Amerikan Diyabet Enstitüsü
DM	:Diabetes mellitus
E2	:Estradiol
PRL	:Prolaktin

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Adrenal steroidogenezde yer alan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler ve kromozom lokalizasyonları.....	6
Tablo 2 : Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı.....	8
Tablo 3 : Doğurganlık çağındaki kadınlarda hiperandrojenemi sebepleri	10
Tablo 4 : Polikistik over sendromu (PKOS) tanı kriterleri (Revize edilmiş 2003 kriterleri).....	14
Tablo 5 : Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama yaş, VKİ ve diğer özellikler.....	22
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubun ortalama bazal hormon düzeyleri.....	22
Tablo 7: ACTH uyarısına elde edilen pik kortizol, 11-S, 17-OH ve androjen (DHEAS, Androstenedion) cevapları ve AUC değerleri...23	23
Tablo 8: ACTH uyarısına elde edilen hormonal cevaplardan grupların (grup I:DHEAS yüksek grup, grup II:diğer androjenleri yüksek olan grup) arasında farklılık gösteren parametrelerin karşılaştırılması.....	26
Tablo 9: Grup I, grup II ve grup III'e ait DHEAS/A oranları	26
Tablo 10 : Hasta ve kontrol grubuna ait insulin direnci parametreleri.....	27
Tablo 11 : Alt gruplara göre OGTT'ye 2.saatteki insulin ve glukoz cevapları ve AUC _{glukoz} düzeyleri.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1:** ACTH'nın adrenal kortekste kortizol sekrete eden hücrelerdeki etki mekanizması.....5
- Şekil 2:** Adrenal ve gonadal steroidogenez.....7
- Şekil 3:** Kadınlarda androjen biyosentezi.....9
- Şekil 4:** Hasta grubunda bazal DHEAS ile pik 11-S arasındaki ilişki.....24
- Şekil 5:** Hasta grubunda bazal DHEAS ile AUC_{11-S} arasındaki ilişki.....25

ÖZET

Amaç:Hirsutizm; polikistik over sendromu (PKOS), non klasik konjenital adrenal hiperplazi (NK-KAH), adrenal veya ovaryan tümör gibi sebeplere bağlı gelişebilir veya idiopatik olabilir. Altta yatan herhangi bir sebep saptanamayan hiperandrojenemik hasta grubu daha önce idiopatik hiperandrojenemi (İHA) olarak adlandırılmıştır. Bu hastalarda androjen kaynağı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı İHA'li hastalarda adrenal fonksiyonları değerlendirmektir. Aynı zamanda bu hasta grubunda insülin direncini de araştırdık.

Materyal ve metod: Çalışmaya İHA'si olan 26 kadın (ortalama yaşları 27.0 ± 6.3 yıl; 18-38 yaşları arasında) ve 18 sağlıklı kadın (ortalama yaşları 29.6 ± 7.01 yıl; 19-40 yaşları arasında) dahil edildi. Hastaların hepsinde hirsutizm (modifiye Ferriman-Gallwey score, >8), düzenli ovulatuar menürel siklus ve hiperandrojenemi mevcuttu. Hiperandrojenemi; normal referans sınırlarına göre herhangi bir androjen değerinin yüksek olması olarak kabul edildi (örnek olarak; total testosteron [T] ≥ 80 ng/dl ve/veya serbest testosteron [sT] ≥ 3.9 pg/ml ve/veya androstenedion [A] ≥ 2.99 ng/ml ve/veya dehidroepiandrosteron sulfat [DHEAS] ≥ 5070 ng/ml). Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, PKOS ve adrenal veya ovaryan tümörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ovulasyon, 22-24. günlerde bakılan serum progesteron düzeylerine göre teyid edildi. Adrenokortikal cevapları değerlendirmek için tüm bireylere adrenokortikotropin (ACTH) stimülasyon testi (0.25 mg Synacthen) yapıldı. Testten önce ve testin 30. ve 60. dakikalarında serum A, DHEAS, kortizol, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ve 11-deoksikortizol (11-S) düzeylerinin değerlendirilmesi için kan alındı. Tüm hormon analizleri folliküler fazda yapıldı. İnsülin direnci varlığı için, her iki grubun bazal insülin düzeyleri, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve homeostasis model assessment (HOMA) skorları bakıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrollerin ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) sırasıyla, 26.2 ± 7.1 kg/m² and 24.1 ± 3.9 idi. İHA'li kadınlar ve kontrol bireyler ortalama yaş ve VKİ bakımından benzerdi. Beklendiği şekilde, hasta grubunda serum androjen düzeyleri (A, DHEAS, T ve sT) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Pik DHEAS ve pik A cevapları İHA'li hastalarda kontrollere göre anlamlı

olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Benzer olarak, AUC_{DHEAS} ($p<0.01$) ve AUC_A ($p<0.005$) cevapları da hasta grubunda kontrol gruba göre daha yüksekti.

Hasta grubunda bazal DHEAS düzeyleri ile pik 11-S and AUC_{11-S} cevapları arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.005$, $r:0.6$). Hastalar artmış androjen tipine göre iki gruba ayrıldı; grup I, artmış DHEAS düzeylerine sahip 10 hastadan oluştu, grup II, DHEAS dışında artmış androjen düzeylerine sahip 14 hastadan oluştu. Grup I'de, ACTH testinde elde edilen pik 11-S ve AUC_{11-S} cevapları grup II ve kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0.05$). 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini yansıtan ortalama DHEAS/A oranı, grup I'de grup II ve kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Bazal A/17-OHP oranı hasta grubunda kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Bazal A/17-OHP ($p<0.005$) and pik A/17-OHP ($p<0.05$) oranları grup I'de kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Fakat aynı oranlar grup II ile kontrol grubu arasında birbirine benzerdi.

Beş hastanın ve 2 kontrol bireyin VKİ'leri 30 kg/m^2 'nin üzerindeydi. Kontrollerin hiç birinde OGTT ile glukoz intoleransı tespit edilmedi. Dört hastada (1 hastada diabetes mellitus [DM], 3 hastada bozulmuş glukoz toleransı) (%16.6) glukoz intoleransı tespit edildi. Sadece DM olan hastada VKİ 30 kg/m^2 'nin üzerindeydi ve glukoz intoleransı olan bireylerin VKİ'leri 30 kg/m^2 'nin altındaydı. DM'lu hasta istatistik analizlerine dahil edilmedi. OGTT'de 2. saatte elde edilen ortalama glukoz düzeyleri ($OGTT_{\text{glucose } 120}$) hasta grubunda kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0.01$). Yine AUC_{glucose} değeri İHA'li kadınlarda daha yüksek tespit edildi ($p<0.005$). Bozulmuş glukoz toleransına sahip bireyler çıkarıldığında, hasta ve kontrol grubu arasında $OGTT_{\text{glucose } 120}$ düzeyleri ve AUC_{glucose} değeri açısından farkın hala anlamlı kaldığı gözlemlendi.

Sonuç: Ovaryan fonksiyonları değerlendirmememize rağmen, İHA'li hastalarda adrenal bezler hiperandrojenemide önemli rol oynarlar. İHA, insulin rezistansı ve artmış adrenokortikal 17,20-liyaz aktivitesiyle ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: adrenokortikal 17,20-liyaz, hirsutizm, idiyomatik hirsutizm, idiyomatik hiperandrojenemi, insulin direnci, non klasik adrenal hiperplazi, polikistik over sendromu

INVESTIGATION OF ADRENAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC HYPERANDROGENEMIA

ABSTRACT

Aim: Hirsutism may result from various causes including polycystic ovary syndrome (PCOS), non-classic congenital adrenal hyperplasia (NC-CAH), adrenal or ovarian tumors, or it may be idiopathic. A number of hyperandrogenemic patients without any identifiable causes was previously named as idiopathic hyperandrogenemia (IHA). The sources of androgens in these patients are not known. The objective of the present study was to investigate the adrenal functions in patients with IHA. We have also evaluated the insulin resistance (IR).

Materials and methods: Twenty-six women with IHA (mean age 27.0 ± 6.3 years; range 18-38 years) and 18 healthy women (mean age 29.6 ± 7.01 years; range 19-40 years) were included in the study. All patients had hirsutism (modified Ferriman-Gallwey score, >8), regular ovulatory menstrual cycles, and hyperandrogenemia. Hyperandrogenemia was defined as an androgen value above the normal reference range (i.e. a total testosterone [T] ≥ 80 ng/dl and/or free testosterone [fT] ≥ 3.9 pg/ml and/or androstenedion [A] ≥ 2.99 ng/ml and/or dehydroepiandrosterone sulfate [DHEAS] ≥ 5070 ng/ml). Thyroid dysfunction, hyperprolactinemia, PCOS, and adrenal/ovarian tumors were excluded. Ovulation is confirmed by the measurement of day 22-24 serum progesterone level. The adrenocorticotropin (ACTH) stimulation test (0.25 mg Synacthen) was performed in all subjects to assess adrenocortical responsiveness. Serum A, DHEAS, cortisol, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and 11-deoxycortisol (11-S) levels were measured before, 30, and 60 min after ACTH stimulation. All the hormonal analyses were performed in the follicular phase of their cycles. The presence of IR was investigated by using basal insulin levels, oral glucose tolerance test (OGTT) and homeostasis model assessment (HOMA) score in both groups.

Results: The mean body mass index (BMI) of the patients and control subjects were 26.2 ± 7.1 kg/m² and 24.1 ± 3.9 , respectively. IHA women and control subjects did not differ in mean age and (BMI). As expected, patients with IHA had significantly higher serum androgen levels including A, DHEAS, T and fT than control group ($p < 0.05$). Peak DHEAS and peak A responses were significantly higher in patients

with IHA than in controls ($p < 0.05$). Similarly, AUC_{DHEAS} ($p < 0.01$) and AUC_A ($p < 0.005$) responses were higher in the patient group.

There was a statistically significant correlation in patients between basal DHEAS levels and peak 11-S and AUC_{11-S} in responses to ACTH stimulation test ($p < 0.005$, $r: 0.6$). The patients were divided into two groups according to elevated basal androgen type; group I consisted of 10 patients with elevated DHEAS levels, group II consisted of 14 patients with hyperandrogenemia except for elevated DHEAS. In group I patients, peak 11-S and AUC_{11-S} responses to ACTH test were significantly higher than in group II patients and control subjects ($p < 0.05$). The mean DHEAS/A ratio, which is assumed as a clue for 3β -hydroxysteroid dehydrogenase activity, was significantly higher in group I patients than in group II patients and controls ($p < 0.05$). Basal A/17-OHP ratio was significantly higher in patients than in control subjects ($p < 0.05$). Basal A/17-OHP ($p < 0.005$) and stimulated A/17-OHP ($p < 0.05$) ratios were significantly higher in the group I patients than in the control subjects. But the ratios were similar between the group II patients and control subjects.

Five patients and two control subjects had a BMI higher than $> 30 \text{ kg/m}^2$. None of the control subjects showed glucose intolerance after OGTT. Four (%16.6) patients had glucose intolerance (1 diabetes mellitus [DM], 3 impaired glucose tolerance). Only the patient with DM had a BMI higher than 30 kg/m^2 and the subjects with glucose intolerance had a BMI lower than 30 kg/m^2 . Patients with DM was excluded from statistical analyses. The mean glucose level obtained at 2nd hour of OGTT ($OGTT_{\text{glucose } 120}$) was significantly ($p < 0.01$) higher in patients than in controls. The AUC_{glucose} value was also higher in women with IHA ($p < 0.005$). Analyses after omitting the patients with IGT showed that there was still a significant difference in terms of $OGTT_{\text{glucose } 120}$ levels and AUC_{glucose} value between the patients and controls.

Conclusion: Although we did not investigate the ovarian functions, the adrenal glands may be the major sources of androgens in patients with IHA. We believe that IHA is associated both with insulin resistance and with increased activity of adrenocortical 17,20-lyase enzyme.

Key words: adrenocortical 17,20-lyase, hirsutism, idiopathic hirsutism, idiopathic hyperandrogenemia, insulin resistance, non-classic adrenal hyperplasia, polycystic ovary syndrome.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm kadınlarda vücudun androjen bağımlı bölgelerinde erkek tipinde aşırı kıl gelişimidir. Dolaşımdaki artmış androjen konsantrasyonu, kıl follikülündeki pilosebase ünitenin normal androjen düzeylerine hassasiyeti ya da bu faktörlerin kombinasyonu hirsutizme neden olur (1).

Doğurganlık çağındaki kadın popülasyonunun %5-8'ini etkiler (2). Hirsutizmli kadınların yaklaşık %75-85'inde hiperandrojenemi mevcuttur. Bunların arasında polikistik over sendromu (PKOS) %70-80 ile en sık sebebi oluşturur (3). Hiperandrojenemik hasta grubunda genellikle hiperandrojenemi kaynağı adrenal veya overler ya da her ikisidir. Diğer sık rastlanan hirsutizm nedeni, altta yatan herhangi bir neden gösterilemeyen ve androjen düzeyleri normal olan idiopatik hirsutizm (İH)'dir (4).

Hirsutizm ve hiperandrojenemi için aşırı adrenal (konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümör, Cushing sendromu gibi) ve ovaryan (PKOS gibi) veya başka bir neden (eksojen androjen kullanımı) gösterilemeyen, ovulatuvar mensleri olan ve normal ovaryan morfolojiye sahip olan idiopatik hiperandrojenemi olarak tanımlanabilecek hirsutizmli bir hasta grubu mevcuttur.

Bu çalışmadaki amaç idiopatik hiperandrojenemi tespit ettiğimiz hastalarda adrenal fonksiyonları incelemek ve böylece mevcut hiperandrojenemiye adrenal katkısı değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde aşırı terminal kıl büyümesi olarak tanımlanabilir. Hipertrikozis ise genellikle androjene hassas olmayan bölgelerde veya vücutta yaygın olarak dağılmış vellüs tipi kıl artışı ifade eder. Hipertrikozis etnik sebeplere ve bazı ilaçlara (minoksidil, siklosporin, fenitoin gibi) bağlı olabilir. Oysa hirsutizm bazen adrenal veya ovaryan karsinom gibi altta yatan ciddi sebeplere bağlı gelişebilir. Virilizm, hirsutizmin daha ileri bir şekli olup, ses kalınlaşması, erkek tipinde kas yapısı, klitoromegali, temporal saç dökülmesi ve meme atrofi gibi bulgular görülebilir (1). Virilizasyona aşırı androjen stimülasyonu neden olur ve sıklıkla altta yatan önemli bir endokrin patoloji vardır (5). Hirsutizm androjen fazlalığı veya normal androjen düzeylerinde kıl follikülünün androjenlere hassasiyetinin artması sonucu gelişir (1).

Hirsutizmin değerlendirilmesinde ve takibinde Ferriman-Gallwey skoru (FGS) kullanılır. FGS sekizden büyük ise hirsutizm olarak kabul edilir. Hiperandrojenizm ile ilişkili olarak akne, sebore veya alopesi gibi fizik muayene bulguları da değerlendirmeye alınır (6).

Altta yatan sebep; bazı ilaçlar, PKOS, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH), Cushing sendromu ve akromegali gibi bazı hastalıklar olabilir. Bazen de idiyomatik hirsutizm olarak tanımlanan hasta grubunda, altta yatan hormonal bir bozukluk veya hastalık tespit edilmez. Adı geçen sebepler içerisinde en sık hirsutizm sebebi PKOS ve idiyomatik hirsutizmdir (5).

Adrenal sebepler hirsutizm nedeni olarak daha nadirdir. En sık adrenal hirsutizm nedeni NKAH'dir . NKAH; 21-hidroksilaz (21-OH), 11 β -hidroksilaz (11 β -OH) veya 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) eksikliğine bağlı olarak gelişebilir (7).

ADRENAL STEROİDOGENEZ

Adrenal korteks başlıca üç tip hormon üretir. Bunlar; mineralokortikoidler (aldosteron, deoksikortikosteron), glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron) ve seks steroidleri (başlıca androjenler) dir (8-10). Mineralokortikoidler adrenal korteksin en dış tabakası olan zona glomerulozadan esas olarak anjiotensin II kontrolünde salgılanır. Adrenokortikotropin hormonunun (ACTH) mineralokortikoid sekresyon ve regülasyonundaki rolü azdır. Kortizol ve adrenal androjenler ACTH'nın kontrolünde adrenal korteksin fassikulata ve retikülaris tabakalarından sentezlenir. ACTH hem adrenokortikal büyümeyi regüle eder hem de steroid biyosentez hızını belirler. Pro-opiomelanocortin gibi diğer ACTH prekürsörlerinin de adrenal trofik etkileri vardır. Antidiüretik hormon olan vazopressin de ACTH ile sinerjik olarak steroid biyosentezinde rol alır (9).

ACTH'nın etkisi hızlıdır ve birkaç dakika içinde gerçekleşir. Dolaşımdaki kortizol düzeyi hipotalamik ve hipofizer düzeydeki negatif feedback yoluyla ACTH salınımını düzenler: düşük kortizol düzeyi ACTH salınımını artırır, yüksek kortizol düzeyi veya eksojen glukokortikoid alımı ACTH salınımını inhibe eder. Travma, cerrahi, emosyonel bozukluklar gibi stres durumlarında da ACTH salınımı artar (9, 10).

Kolesterol steroid biyosentezinde prekürsör bir üründür. Kolesterolün çoğu dolaşımdaki LDL (low-density lipoprotein) kolesterolden sağlanır. Ayrıca adrenal kortekste asetil Coenzim A'dan kolesterol sentezlenebilir. Adrenal dokudaki spesifik LDL reseptörleri aracılığı ile kolesterol hücre içine alınır. Lizozimler etkisi ile hidrolize olur ve serbest kolesterol oluşur. ACTH kendi reseptörlerine bağlanınca intrasellüler siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı sonucu steroidogenic acute regulatory protein (StAR) aktive olur. Böylece kolesterol mitokondri dış membranından iç membranına geçer. Bu aynı zamanda steroid biyosentezindeki ilk hız sınırlayıcı aşamadır (şekil 1) (8).

Steroidojenez, sitokrom P450 enzim ailesine ait bir çok enzim aracılığı ile olur. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar ilerde adı geçen birçok hastalıklara neden olurlar (8, 10). Mitokondrideki kolesterol P450 kolesterol side-chain cleavage enzimi aracılığı ile pregnenolona dönüşür. Pregnenolon, 3 β -HSD enzimi ile progesterona dönüşür. Progesteron CYP 17 α -hidroksilaz aktivitesi ile 17

hidroksiprogesterona (17-OHP) hidroksile olur. CYP17 aynı zamanda 17,20-lyase aktivitesine sahiptir ve C19 adrenal androjenler, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion üretimine aracılık eder. İnsanlarda 17-OHP CYP17 için önemli bir substrat değildir ve bu nedenle 17-OHP'dan androstenedion oluşumu önemsiz miktardadır. Asıl adrenal androstenedion kaynağı 3 β -HSD enzimi ile DHEA'dan androstenedion oluşumu iledir. Bu enzim aracılığı ile 17-hidroksipregnenolondan 17-OHP dönüşümü de gerçekleşir, fakat enzimin asıl substratı pregnenolondur. Zona glomerülozda progesteronun veya zona fassikülatada 17-OHP'nun 21-OH enzimi ile hidroksilasyonu sonucu sırasıyla deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol (11-S) gelişimi CYP21A2 geni kontrolündedir. Kortizol biyosentezindeki son aşama 11-S'un CYP11B1, 11 β -hidroksilaz aracılığı ile kortizole dönüşümüdür. Zona glomerulozda aynı enzim aracılığı ile deoksikortikosterondan kortikosteron meydana gelir. Kortikosterondan aldosteron oluşum sürecinde CYP11B2 veya aldosteron sintaz rol oynar (4). Şekil 2'de adrenal ve gonadal steroid biyosentezi gösterilmektedir (11)

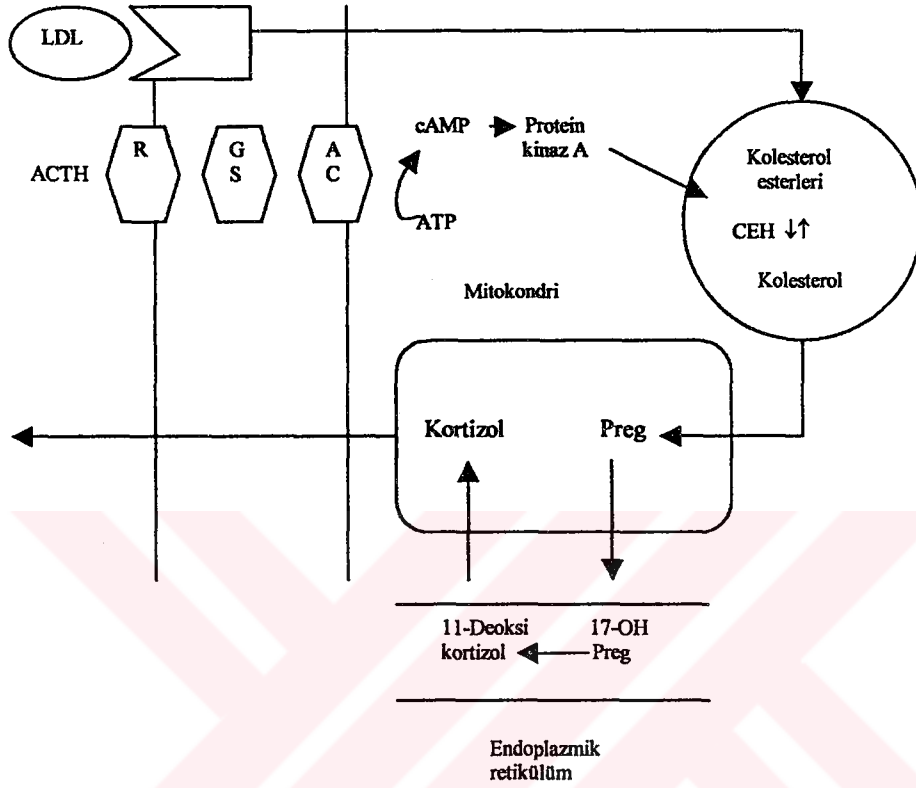
Zona glomerüloza 17 α -hidroksilaz enzimini içermediği için kortizol ve androjen sentezleyemez. Buna karşılık zona fassikülata ve zona retikulariste 18-hidroksilaz aktivitesi olmadığından bu bölgelerde aldosteron sentezi yapılamaz (9, 10, 12).

OVARYAN STEROİDOGENEZ

Hipotalamustan salgılananan gonadotropin-releasing hormon (GnRH), hipofizden luteinizing hormon (LH) ve follikül stimulating hormon (FSH) sentez ve regülasyonunu sağlar. Ovaryan seks steroidleri LH ve FSH sentezi için gerekli olmamakla beraber bu steroidler, hem GnRH sekresyonunu hem de GnRH'ya gonadotropin cevabını etkileyerek FSH ve LH salınımını kontrol ederler. 60-90 dakikada bir oluşan intermittant GnRH pulsları LH ve FSH salınımını stimule eder (13-15). Sürekli GnRH infüzyonu başlangıçta LH ve FSH sekresyonunu artırırken infüzyonun devam etmesi durumunda birkaç saat veya birkaç gün sonra desensitizasyon ve reseptör "down-regulasyon"u nedeniyle hipofizer gonadotropinler GnRH'ya cevapsız hale gelirler (16).

Overler hem steroid hem de peptiderjik hormonlar üretirler. Şekil 2'de ovaryan steroidogenez yer almaktadır. Başlıca üretilen steroid hormonlar progesteron ve estradioldur. Androjenlerden özellikle androstenedione ve testosteron da üretilir. Androjenlerin büyük bir kısmı aromataz enzim etkisiyle estradiole dönüşür. Estron,

17 α -hydroxyprogesteron, 20 α -hydroxyprogesteron, 5 α -dihydrotestosteron ve 3 α -androstanediol overlerde üretilen diğer steroid hormonlardır.



Şekil 1. ACTH'nın adrenal kortekste kortizol sekrete eden hücrelerdeki etki mekanizması. ACTH kendi reseptörlerine (AC) bağlanır, G_s aracılığı ile adenil siklaz aktive olur, böylece cAMP artar ve protein kinaz A ve CEH (kinase phosphorylates cholesteryl ester hydrolase) aktive olur. Sonuçta daha fazla serbest kolesterol oluşur ve mitokondride pregnenolone dönüşür. Sonraki aşamaları elde edilen ürünlerin endoplazmik retikülüm ile mitokondri arasındaki transferleri ile devam eder (12 nolu kaynaktan alınmıştır).

Androjenler çoğunlukla folliküler teka hücreleri ve interstisyel hücrelerde sentezlenirken, estradiol başlıca antral follikülün granüloza hücrelerinden sentezlenir. Progesteron ise ovaryumun tüm steroidogenik hücrelerinden üretilebilmektedir. Estron, çoğunlukla estradiol veya androstenedionun periferel dönüşümünden oluşmaktadır. Estron, ağırlıklı olarak karaciğerde olmak üzere estriola metabolize olur. Dolaşımdaki östrojenlerin çoğu (> %70) proteinlere (albumin, seks hormonu

bağlayan globulin = SHBG) bağlanır. Östrojenler karaciğerde glukuronid ve konjuge sulfatlara dönüşürler. Oluşan metabolitler safra kesesine atılır ve enterohepatik dolaşım ile tekrar kana geçerler. Nihai atılım idrar yoluyla olur (16, 17).

Tablo 1. Adrenal steroidogenezde yer alan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler ve kromozom lokalizasyonları.

Enzim adı	İlgili genler	Kromozom
Cholesterol side-chain cleavage (SCC) (desmolase)	CYP11A1	15q23-q24
3β-Hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD) (tip II izoenzim)	HSD3B2	1p13.1
17α-Hidroksilaz/17,20 liyaz	CYP17	10q24.3
21-Hidroksilaz	CYP21A2	6p21.3
11β-Hidroksilaz	CYP11B1	8q24.3
Aldosteron sentaz	CYP11B2	8q24.3

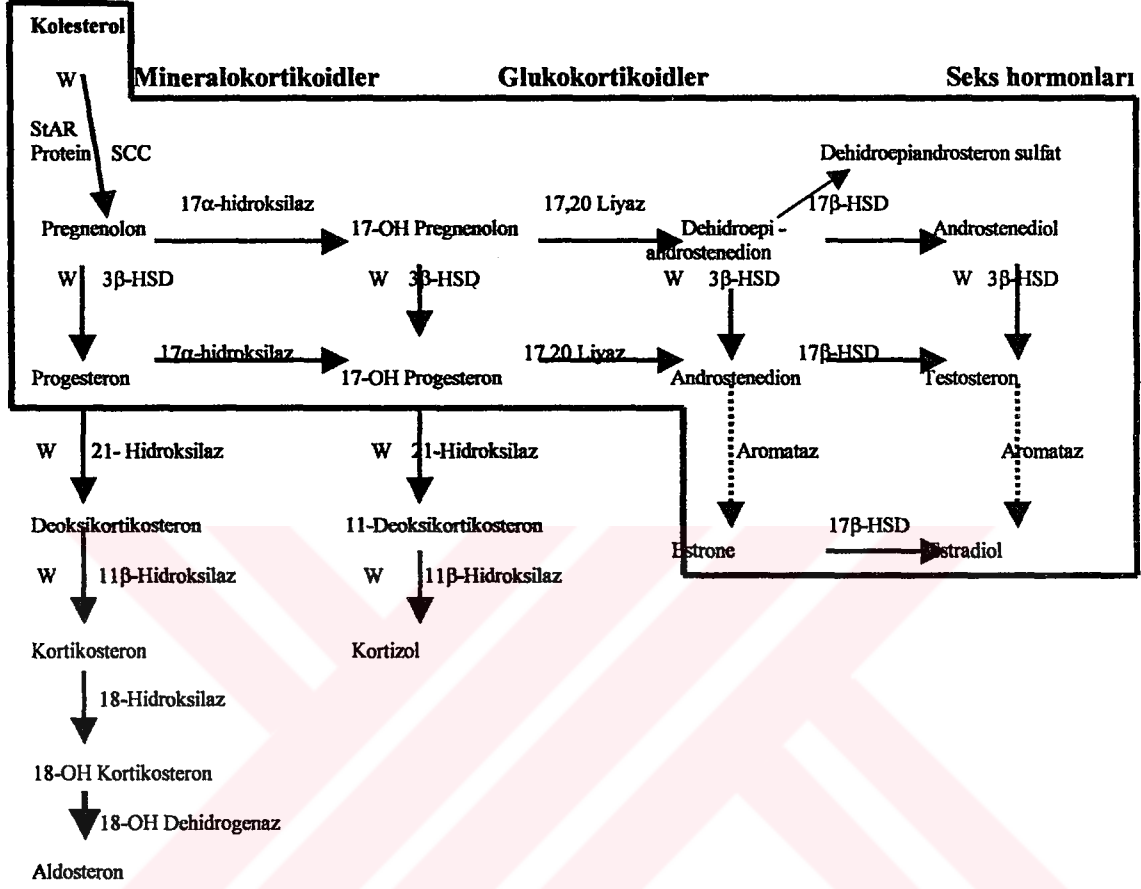
(8 nolu kaynaktan alınmıştır)

Ovaryan steroidlerin üretimi LH ve FSH'nin kontrolü altındadır. Progesteron sekresyonu hem LH hem de FSH'nin stimülasyonu ile olurken, androjen sekresyonu sadece LH stimülasyonu ile olur. Böylece LH etkisiyle sentezlenen androjenler, FSH'nin aromataz enzim aktivasyonu ile östrojene dönüşür. Progesteron ve androjen üreten follikül teka hücreleri ve steroidogenik stroma hücrelerinde LH reseptörleri mevcuttur. Aromataz aktivitesine sahip olan granüloza hücreleri ise sadece FSH reseptörleri ekspres ederler (15, 17).

KADINLARDA ANDROJEN METABOLİZMASI

Dolaşımda bulunan androjenler; dihidrotestosteron (DHT) ve testosteron güçlü, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) ise zayıf androjenlerdir ve daha potent androjenler için *proandrojen* rolü oynarlar. Periferik kanda bulunan androjenlerin üç kaynağı vardır: Adrenal korteks, overler ve periferik dönüşüm. Adrenal bezden DHEA'nun yaklaşık %80'ni ve DHEAS'ın yaklaşık %90-95'ini salgılar. Bu nedenle DHEAS adrenal androjen üretiminin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Androstenedion; hem adrenal hem de overlerde sentezlenir. Testosteron; adrenal ve overden sentezlendiği gibi ayrıca

androstenedion, dehidroepiandrosteron ve Δ^5 -androstenediol'ün periferik dönüşümden de oluşmaktadır.



Şekil 2. Adrenal ve gonadal steroidogenez. Kalın çizgi içindeki alan: Adrenal ve gonadal dokulardaki ortak steroidogenez yolları, Düz oklar: Ana yollar, Noktalı oklar: Ovaryumdaki ana yollar, adrenallerdeki tali yollar. W: Konjenital adrenal hiperplaziye yol açan enzimatik defektler, StAR: Steroidogenik otoregülatuar protein. SCC: Kolesterol side chain cleavage enzimi, 3β-HSD: 3β-Hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi / Δ^5 - Δ^4 izomeraz, 17β-HSD: 17β-Hidroksisteroid dehidrogenaz (11 nolu kaynaktan alınmıştır).

Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık %5-25'i adrenal bezlerde, %5-25'i overlerde sentezlenmekte ve geri kalan yaklaşık %50'si ise başlıca androstenediondan olmak üzere periferik dönüşüm yoluyla oluşmaktadır. Adrenal bez, ovaryum ve periferik dönüşümün dolaşımdaki androjenlere nispi katkısı tablo 2'de gösterilmiştir. Testosteron, hedef dokuda direkt olarak veya 5α-dihidrotestosteron'a dönüşerek etki

eder. Kandaki testosteronun % 80'i seks hormonu bağlayan globulin (SHBG)'e bağlanır. Geri kalanının büyük bir kısmı albumine bağlanır. Testosteronun % 1-2'lik kısmı dolaşımında serbest halde (serbest testosteron)'dir ve testosteronun metabolik olarak aktif formudur. Östrojenler gibi asıl atılım yolu idrardır. Progesteron da kortikosteroid bağlayan globuline (transkortin) bağlanır. Karaciğerde pregnanediole dönüşür, glukuronik asitle konjuge olur ve idrarla atılır (15-18).

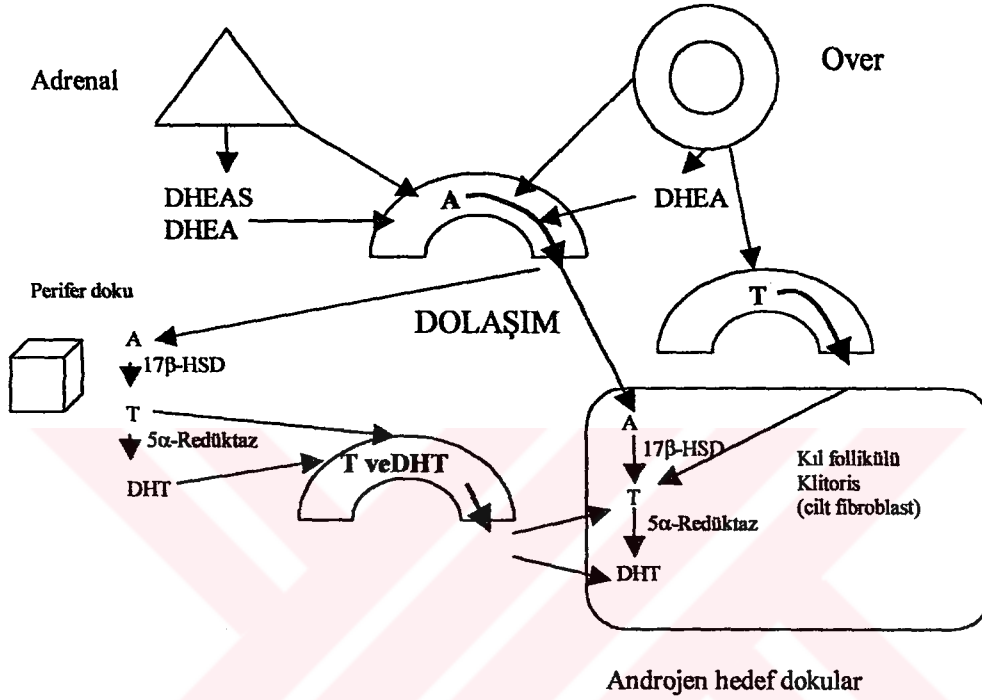
Tablo 2. Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı.

Androjen	Adrenal bez (%)	Ovaryum (%)	Periferik dönüşüm (%)
T estosteron	5-25	5-25	50-70
Dihidrotestosteron (DHT)	100
Androstenedion	30-45	45-60	10
Dehidroepiandrosteron (DHEA)	80	20
Dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS)	>95	<5
3 α -AdG	0	0	100

3 α -AdG: 3 α -androstanediol glukuronid (10-13 nolu kaynaklardan alınmıştır).

Kıl follikül hücrelerinde testosteron, 5 α -redüktaz enziminin etkisiyle DHT'na dönüşmektedir. DHT en güçlü androjendir. DHT daha sonra hızla 3-oksiredüktaz enziminin etkisiyle 3 α -androstanediol 'e ve bu da 3 α -androstanediol glukuronide (3 α AdG) dönüşür. DHT'nun önce glukuronid ile konjuge olduktan sonra 3 α AdG'ne dönüşebileceği de ileri sürülmüştür. Androjenler hedef dokulardaki etkisini androjen reseptörleri ve 5 α -redüktaz enzimi yoluyla göstermektedirler. Hedef dokularda etki eden testosteron ve DHT'dur. Hedef doku, deri ve yağ dokusudur. Bu dokularda aynı zamanda aromataz, 17 β -HSD (17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz) veya ketoredüktaz gibi testosteronun androjenik olarak inaktif androstenediona veya estradiole metabolize ederek androjenik aktiviteyi dengede tutan lokal enzimler de vardır. SHBG'ni azaltan durumlar (hiperandrojenizm, obezite, akromegali, hipotiroidizm, karaciğer hastalığı gibi) biyoaktif testosteronu artırarak testosteronun etkisini

artırırlar (17). DHT ise stoplazmik reseptörlere bağlandıktan sonra DHT-reseptör kompleksi oluşturarak nükleusa girer ve kromatine etki ederek androjen etkisini gösterecek yeni mRNA (Messenger RNA)'lar oluşturur. 3α AdG, 5α -redüktaz aktivitesi ile yakın bir korelasyon gösterdiğinden, periferik DHT metabolizmasının iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir. Şekil 3'de kadınlardaki androjen biyosentezi gösterilmektedir (18).



DHEAS:dehidroepiandrosteron sulfat, DHEA:dehidroepiandrosteron, T:testosteron, A:androstenedion, 17β-HSD: 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz,

Şekil 3. Kadınlarda androjen biyosentezi (18 nolu kaynaktan alınmıştır)

HİPERANDROJENEMİDE LABORATUAR DEĞERLENDİRME

Hiperandrojeneminin değerlendirilmesinde en önemli parametre serbest testosterondur. Ancak total testosteron da serbest testosteron ile iyi korelasyon gösterir. Son yıllarda serbest testosteron ölçümü yerine serbest androjen indeksi (total testosteron/SHBGx100)'nin de kullanılması tavsiye edilmektedir. Normal serum androjen düzeyleri laboratuarlara göre değişiklik gösterebilir. Çok yüksek testosteron düzeyi (normalin 3 katından fazla) androjen sekrete eden ovaryan veya adrenal tümörleri akla getirmelidir. Diğer androjenler de (androstenedion, dehidroepiandrosteron) değerlendirilir. Takiben hastanın kliniğine göre ilgili

parametrelere bakılır. Non klasik konjenital adrenal hiperplazi için 17-OHP ve 11-S, hiperprolaktinemi ile ilgili hiperandrojenemide prolaktin ile birlikte tiroid stimulating hormon (TSH), polikistik over sendromunda artış gösteren LH/FSH oranı nedeniyle serum FSH ve LH, adrenal tümör olasılığında serum DHEAS düzeylerine bakılır. Ayrıca surrenal ve ovaryan malignitelerini ekarte etmek için ve overlerin polikistik değişiklikleri açısından görüntüleme tetkiklerine başvurulur (18).

HİRSUTİZİM SEBEPLERİ

Hirsutizm nedenleri üç ana başlıkta toplanabilir; Non-androjenik faktörler, androjen fazlalığına bağlı hirsutizm ve idiopatik hirsutizmdir.

1-Non-androjenik faktörler: Akromegali, kronik deri irritasyonu ve non androjenik anabolik ilaç kullanımı (19)

2-Androjen fazlalığına bağlı hirsutizm: Hirsutizmin en sık sebebini oluşturur ve hastaların %75-85'i bu grupta yer alır. Bunların arasında PKOS %70-80 ile en sık sebebi oluşturur (3). Çeşitli hastalıklar androjen fazlalığına yol açarlar (Tablo 3). Genellikle hiperandrojenemi kaynağı birden çoktur. Örneğin PKOS'da ovaryan testosteron sekresyonu artar. Burada artan androstenedionun ekstra-ovaryan dönüşümü ile testosteron sentezi oluşmaktadır. Yine aynı hastalarda adrenal DHEAS sekresyonu da artar ve DHEAS'ın ekstra-ovaryan testosterona dönüşümü de mümkündür (şekil 3) (18).

Tablo 3. Doğurganlık çağındaki kadınlarda hiperandrojenemi sebepleri

Over kaynaklı

PKOS

Hipertekozis

Over tümörleri (Sertoli-Leydig hücreli tümör gibi)

Adrenal kaynaklı

Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)

Cushing sendromu

Glukokortikoid direnci

Adrenal tümör (adenom, karsinom)

Diğer

Hiperprolaktinemi

Hipotiroidizm

İlaçlar: Danazol, testosteron, anabolizan ilaçlar)

(18 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

Hiperandrojeneminin değerlendirilmesinde eksojen androjen kullanımı mutlaka ekarte edilmelidir. Ani başlayan ve hızlı ilerleyen hirsutizmde ve virilizasyon bulguları varlığında adrenal ve ovaryan maligniteler akla gelmelidir. Bu hastalarda testosteron genellikle normalin üç katından fazla artabilir ve 2 ng/ml'den fazla ölçülebilir. Testosteronun kaynağı, tümörün kendisi veya sekrete edilen proandrojenlerin testosteroon dönüşümü ile dir. Androjen üreten tümörlerin çoğu over kaynaklıdır. Bunlar; sertoli leydig hücre tümörü, hilus hücre tümörü, lipoid hücre tümörü ve nadiren granüloza-teka tümörüdür. Hiperandrojenemi yapan adrenal tümörler çok daha nadir görülür. Virilizan adrenal tümörler sıklıkla DHEA, DHEAS ve androstenedion salgırlar. Prekürsörlerin adrenal veya ekstra-adrenal olarak testosteroon dönüşümü ile testosteron yüksek ölçülür. DHEAS, 8 µg/ml veya daha fazla ise ve belirgin PKOS kliniği yoksa batın tomografisi veya manyetik rezonans görüntülemesi ile malignite ekarte edilmelidir (18).

Hiperandrojenemi, insulin direnci ve akantozis nigrikans sendromu (HAIRAN) (3) ve PKOS'un ağır bir varyantı olarak bilinen, aşırı androjen yüksekliği ile seyreden ovaryan hipertekozis vakaların çok az bir kısmını oluşturur (18).

Cushing sendromunda da aşırı androjen sekresyonu olabilir. Sadece kortizol sekrete eden adrenokortikal adenomlarda başlıca lanugo tipi kıllanma görülür. Sıklıkla yüzde kıllanma görülür (7, 20). Glukokortikoid direnci, artan kortizol sekresyonuna rağmen Cushing sendromu kliniğinin gelişmemesi olarak bilinen ve ilk defa Vingerhoeds tarafından 1976 yılında tanımlanan bir hastalıktır. Bu hastalarda düşük doz deksametazon ile kortizol supresyonu olmaz fakat kortizol sirkadian ritmi artan kortizol düzeylerine rağmen bozulmamıştır. Reseptör düzeyindeki kortizol direnci nedeniyle ACTH artar ve artan ACTH adrenal androjen ve deoksikortikosteron sekresyon artışına neden olur. Bazı vakalar hiperandrojenizm kliniği ile başvururlar (21).

Hiperprolaktinemi ve hipofiz adenomlu hastaların % 40'ında anormal androjen metabolizması ve sekresyonu gösterilmiştir. Ayrıca hiperprolaktinemi ve polikistik over birlikteliği siktir ve bu hastaların % 59'unda hirsutizm tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemi adrenal androjen yapımını stimüle eder ve prolaktin düzeylerinde normalleşme ile bu bozukluk düzelir (18).

Hirsutizmin en sık sebebini oluşturan PKOS ve İH ve adrenal kaynaklı hirsutizmin en sık sebebini oluşturan NKAH hastalıkları daha ayrıntılı incelenecektir.

Polikistik over sendromu (PKOS)

PKOS, klinik ve endokrin yönüyle heterojen ve nonspesifik bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6'sını etkiler. Hirsutizm, menstruel düzensizlik ve anovulasyon en önemli yönünü oluşturur. Anovulasyon sıklıkla kroniktir ve oligomenore, amenore ve disfonksiyonel uterus kanaması olarak kendini gösterir. Bazı hastalarda düzenli mens de görülebilir (22). PKOS'lu hastaların % 30'unda akne, %60-70'inde hirsutizm ve %8'de erkek tipi saç dökülmesi veya androjenik alopesi görülür. Hastaların % 5'inde akantozis nigrikans görülür (23).

PKOS, metabolik yönüyle ileri yaştaki (postmenopozal) kadınları da etkileyen bir çok risk faktörü ile birlikte dir. Bu hastalar; obezite, ailede diyabet öyküsü ve insulin direnci gibi diyabet gelişimi için artmış risk faktörlerine sahiptir. Diyabet riski 3-7 kat artmıştır. Hipertansiyon, dislipidemi ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskinde de artış görülür. Anovulasyon sonucu luteal fazdaki progesteronda azalma, endometriumda sürekli proliferasyona ve endometrial kalınlaşmaya ve ayrıca düzensiz ve ağır uterus kanamalarına neden olur. Uzun dönemde artmış endometrial hiperplazi ile birlikte artmış endometrium kanseri riski ile birlikte olabilir (23, 24).

PKOS birçok biyokimyasal anormalliklerle dikkati çeker. Bunlar; LH hipersekresyonu, hiperandrojenizm, asiklik östrojen üretimi, SHBG'de azalma ve hiperinsulinemidir. Hiperinsulineminin derecesiyle klinik özellikler korelasyon gösterir (22).

PKOS etyolojisi çok tartışılmış ve halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Hiperinsulinemi ve insulin direnci ile ilişkisi iyi bilinen özelliğidir. Obez olmayanlarda daha hafif düzeyde olmak üzere hastaların %50'sinden fazlasında insulin direnci görülür (25). Hiperandrojenemiye düzelten ilaçların hiperinsulinemiye düzeltmediği gözlemi, hiperandrojeneminin hiperinsulinemiye yol açmadığı düşüncesini destekler niteliktedir. Mitojenik bir hormon olan insulin teka hücrelerine etki eder, overlerde büyüme ve hipertekozise yol açar. LH'nun teka hücreleri üzerindeki etkisini artırır ve hiperandrojenemiye yol açar. İnsulin düzeyini azaltan metformin ve thiazolidinedion gibi ilaçlar androjen düzeyinde azalma, hirsutizm ve anovulasyonda düzelme sağlar. Bazı hastalarda genetik olarak hiperinsulinemiye eğilim olduğu ileri sürülmüştür (23, 26). Hastaların en az %50'sinde insulin direncinin artmış serin fosforilasyonuna bağlı olduğu

bildirilmiştir (27). Hastaların %60'ında normalin 95. percentil'i üzerinde LH artışı bildirilmiştir. LH puls'larının amplitüdü ve frekansı artmıştır (24, 28, 29). Artmış LH/FSH oranı dışında tanısız bir parametre olarak kullanılan polikistik over değişiklikleri, normal popülasyonda %21-23 oranında bildirilmiştir ve bu hastaların yaklaşık %5-10'da PKOS gelişmektedir (22).

PKOS'da görülen hiperandrojeneminin temel kaynağı over olmakla beraber, adrenal katkının da varlığı gösterilmiştir. PKOS'daki teka hücrelerinin normal over teka hücrelerine göre daha fazla androjen ürettiği tespit edilmiştir. Ayrıca hem GnRH'ya hem de hCG'ye normallere göre daha fazla androjen cevabı gözlenmiştir. Androjen biyosentezindeki artışın genetik olduğu ileri sürülmüştür. Sitokrom P450c17 α (17-hidroksilaz ve 17/20-liyaz enzimlerini kodlar) ve CY11 α (side-chain cleavage'yi kodlayan gen) genleri sorumlu tutulmaktadır. İnsulin direnci ve obezitede rol oynayan diğer genlerle de etkileşim ileri sürülmüştür (23).

Sitokrom P450c17 α hem over hem de adrenal steroidogeneizde rol oynar. Adrenal ve ovaryan teka hücrelerinde eksprese olur. Hem 17 hidroksilasyon hem de 17,20-liyaz aktivitesi vardır. Hastalarda artmış 17 hidroksilasyon ve/veya artmış 17,20-liyaz aktivitesi androjen sekresyon artışına yol açar (23, 30).

PKOS'da artmış androjenlerin asıl kaynağı overler olmasına rağmen, %40-70 hastada adrenal androjenlerin artış gösterdiği gözlenmiştir (31, 32). Fakat bu artışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. PKOS'lu hastaların %50'den fazlasında DHEAS artmış bulunmuştur (33). Adrenal ve over venlerine selektif kateter yerleştirildiğinde hastalarda adrenal androjen hipersekresyonu gözlenmiştir (34). Başka bir çalışmada (35) ACTH'ya adrenal androjen *aşırı-cevaplılık* bildirilmiştir. Adrenal hiperandrojenemide ileri sürülen mekanizmalar; sitokrom P450c17 α enzim aktivitesinde artış (36), kortizol klirensinde rol oynayan 11 β -HSD (11 β hidroksisteroid dehidrogenaz) aktivitesinde artma, hiperinsulineminin adrenal 17-hidroksilaz ve daha az oranda 17,20-liyaz aktivitesinde artışa neden olması (37) ve ovaryan hiperostrogenizmin artan Δ^4 -17,20-liyaz aktivitesi ile ilişkili olabileceği (38) şeklinde özetlenebilir.

Yaklaşık %10 vakada PKOS, bazı adrenal hastalıklar (NKAH, androjen sekrete eden adrenal tümör, Cushing sendromu), diğer over hastalıkları (hipertekozis, luteoma gibi), endokrin hastalıkları (akromegali, hiperprolaktinemi gibi), hiperinsulinemi ve bazı insulin direnci sendromları (Tip 2 diabetes mellitus, obezite,

Kahn tip A ve B insulin rezistansı) ve çeşitli ilaçların (valproic asid, androjenler gibi) kullanımı ile ilişkili olabilir (22).

İnsulin direnci, obezite ve hiperandrojenemi ile ilişkisi nedeniyle, kilo verilmesi, insulin sensitize edici ajanlar, antiandrojenler ve yaşam stilinde değişiklikler tedavinin ana çerçevesini oluşturur (23). Tablo 4'te PKOS tanı kriterleri yer almaktadır.

Tablo 4. Polikistik over sendromu (PKOS) tanı kriterleri (Revize edilmiş 2003 kriterleri),

-
- 1-Oligo-veya anovulasyon
 - 2-Hiperandrojenizm bulguları (klinik ve/veya biyokimyasal)
 - 3-Polikistik over morfolojisi (bir overde 2-9 mm çapları arasında 12'den fazla follükü olması ve/veya over volumununu artması [>10 ml])
- Konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler ve Cushing sendromu gibi diğer etyolojiler ekarte edildikten sonra yukarıdaki 3 kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir)
-

(24 nolu kaynaktan alınmıştır).

Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)

NKAH'de hirsutizm ve hiperandrojeneminin nedeni, kısmi enzimatik defekt nedeniyle kortizol biyosentezinin bozulması sonucu ACTH sekresyonunda artma ve bunun sonucunda adrenal kortekste hiperplazi gelişmesi ve steroid prekürsör sentezinde artma olmasıdır. Böylece blok basamağının öncesinde yer alan androjen prekürsörlerinin sentezi artar ve hiperandrojenizm gelişir (9).

Streoid biyosentezinde yer alan 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD (hem adrenalde hem de overde mevcuttur) enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların % 90'dan fazlasını 21-OH eksikliği oluşturur. Klasik formlarının aksine, puberteye kadar genellikle semptom yoktur ve genital anormallikler yoktur. Pubertede başlayan progresif hirsutizm ve anovulatuvar uterus kanamaları ile dikkat çekerler. Prematüre adrenarş ve oligomenore gelişir. Normal popülasyona göre, overlerde artan sıklıkta polikistik değişiklikler mevcuttur. Bazı vakalar asemptomatiktir (18). Özellikle bazı etnik gruplarda (İspanyol, Askenazi Yahudileri, Yugoslav ve İtalyan gibi) hirsutizmin %5 nedenini oluşturur (39). Valentino ve

arkadaşları (40) İtalyan popülasyonunda NKAH sıklığı, 21-OH eksikliği için %14.7, 11 β -OH eksikliği için %6 ve 3 β -HSD eksikliği için %3.3 bulmuşlardır.

21-hidroksilaz (21-OH) eksikliği (non-klasik form)

21-hidroksilaz eksikliği olan hastaların %80'inde hirsutizm saptanmıştır (41). Başka bir çalışmada (42) ise % 39 bulunmuştur. Romaguera (43), Puerto Rico'da 100 hirsut kadında NKAH (21-OH eksikliği) prevalansını %1 olarak bulmuştur. Başka çalışmalarda ise %20 (44) ve %6 (45) olarak bulunmuştur. Genel popülasyondaki (beyazlarda) sıklığı (39) ve Türk popülasyonundaki sıklığı (46) sırasıyla %0.3 ve %3.1 olarak tespit edilmiştir. Tanıda folliküler fazda bazal 17-OHP düzeyine bakılır. Bazal 17-OHP 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır. 8 ng/ml'den büyük ise tanı için anlamlıdır ve ACTH testine gerek kalmaz. Ancak 2-8 ng/ml arasında ölçülen değerler için 250 μ g ACTH stimülasyon testine gerek vardır. Test sonucunda 17-OHP cevabının 10 ng/ml üzerinde olması NKAH tanısını koydurur (47). Bununla birlikte, bazal 17-OHP için cut-off değeri 4 ng/ml olarak kullanıldığında 21-OH eksikliği için iyi bir tarama testi olabileceği savunulmuştur (48).

11 β -hidroksilaz (11 β -OH) eksikliği (non-klasik form)

11 β -OH eksikliğinin genel popülasyondaki sıklığı bilinmemektedir. 21-OH eksikliğine göre daha nadir görülür. Tüm hirsut kadınlardaki NKAH (11 β -OH eksikliği) sıklığının %1-2'den fazla olmadığı bildirilmiştir (49, 50). Hirsutizm, menstruel bozukluk veya sterilite nedeni bilinmeyen hastalardaki sıklığı %8 olarak bulunmuştur (51). Carmina ve arkadaşları (49) hirsutizmli kadınlardaki sıklığını %2.2 olarak bildirmişlerdir. Keleştimur ve arkadaşları (52), ACTH stimülasyon testinde 11-deoksikortizol cevabını kontrollerin 95. persentiline göre 3 kattan daha fazla artmasını tanı değeri olarak kullandıklarında, 124 hirsut kadında 11 β -OH eksikliği prevalansını %6.5 olarak bildirmişlerdir. Aziz ve arkadaşları (50), hiperandrojenik kadınların %42.2'de adrenal stimülasyona artmış 11-S cevabı tespit etmişlerdir. Daha kesin kriterler kullandıklarında 11 β -OH eksikliğini %0.8 olarak bulmuşlardır. Böylece adrenal stimülasyona egzajere 11-S cevabını hiperandorejenik bazı kadınlarda 11 β -OH eksikliğinden ziyade adrenokortikal hiperaktiviteye bağlamışlardır. 11 β -OH eksikliğinin bu klasik olmayan formu için bu güne kadar CYP11B1 geninde mutasyon tespit edilememiştir (53).

3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD) eksikliği (non-klasik form)

3β-HSD enzimi hem adrenal dokuda hem de overde yer alır ve Δ^5 steroidlerin Δ^4 steroidlere dönüşümünü sağlar. Diğer enzim defektlerine göre daha nadirdir. Klasik olmayan formu birçok hirsut kadında tespit edilmiştir. Tanı, ACTH stimülasyonu ile Δ^5 prekürsör hormonlarda (17-hidroksipregnenolon, DHEA gibi) ve Δ^5 prekürsör hormon/ Δ^4 hormon oranlarında (17-hidroksipregnenolon/17-OHP, 17-hidroksipregnenolon/kortizol, DHEA/Androstenedion gibi) orta derecede artma ile konur. 3β-HSD geninde mutasyon gösterilmediğinde bu hormonal kriterlerin değeri tartışmalıdır (54).

Sonuç olarak, hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi vakalarının az bir kısmından yukarıda belirtilen enzimlerin parsiyel defektleri sorumlu olabilir. Ancak yapılan prevalans çalışmalarındaki sonuçlar çok farklıdır. Bu farkın nedenleri; çalışılan farklı etnik gruplara ve/veya kullanılan farklı tanısal kriterlerle izah edilmeye çalışılmıştır (7).

3-İdiopatik hirsutizm (İH)

İH, son yıllarda daha özel hasta grubu için sınırlı tutulmasına rağmen hirsutizmin en sık sebeplerinden birini oluşturur. Geçmişte bu tanım, hastalar hiperandrojenemik olsun ya da olmasın, menstrüasyon düzeni ve ovulasyon durumu dikkate alınmadan hirsutizm için altta yatan bir neden saptanamayan hastaları da kapsardı. Günümüzde İH tanısı; normal ovuluar fonksiyonu ve normal androjen düzeylerine sahip hirsutizmli kadınları kapsamaktadır (55).

İH patogenezi açık değildir. Hastalığın patogenezinde; artmış periferik 5α-redüktaz aktivitesi (56) ve androjen reseptör gen polimorfizmi suçlanmıştır (57). İnsulin direnci ile ilişkisini ele alan çalışmalar sınırlıdır. Ünlühızarıcı ve arkadaşları 32 İH'li hastanın %18.7'de glukoz tolerans bozukluğu (GTB) saptamıştır. Normal glukoz toleransına sahip İH'li hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, İH'li hastalarda hala insülin direncinin mevcut kaldığı gözlenmiştir. Aynı hasta grubunda kontrollere göre daha düşük estradiol/testosteron (aromataz aktivitesi) oranı elde edilmiştir. Sonuç olarak, İH patogenezinde, insülin direnci ve azalmış aromataz aktivitesinin rol oynayabileceği vurgulanmıştır (58).

Yeni tanım çerçevesinde bildirilen İH prevalansı İtalya'da %6 (4), Alabama'da % 17 (59) ve bizim popülasyonumuzda %16 (60) olarak bildirilmiştir.

İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİ

Hirsutizm tedavisinde genellikle semptomatik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Bunun istisnası, Cushing sendromu, akromegali gibi altta yatan spesifik bir nedenin bulunmasıdır. Altta yatan spesifik bir hastalığın yokluğunda androjen kaynağının bilinmesi ve daha da önemlisi hiperandrojeneminin patogenezinin bilinmesi tedavi yaklaşımlarını etkileyecektir. Klinik pratikte hirsutizm nedeni araştırılırken bazal hormon düzeyleri, adrenal ve overlerin ultrason görüntülenmesi ve klinik bulgularla sıklıkla tanıya gidilmektedir. Ancak günümüzde hirsutizm etyolojisi arasında sınıflandırılmayan bir grup hastanın varlığı dikkat çekmektedir.

İH ve bilinen hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra, düzenli menstrüasyon öyküsü olan, normal over morfolojisine sahip ve ovulasyon bozukluğu olmadığı gösterilen hiperandrojenemik ve hirsutizmlı hasta grubu, Ünlühızarıcı ve arkadaşlarının 168 kişilik hirsutizmlı hastayı kapsayan çalışmasında (60) %17.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bu hasta grubu “idiopatik hiperandrojenemik” olarak adlandırılmıştır. Benzer hasta grubunun varlığı bu çalışma ile aynı zamanda yayınlanan Azız ve arkadaşlarının (61) çalışmasında da bildirilmiş ve bu grubun tanımlanması gerektiği savunulmuştur.

Bu grup hastada fonksiyonel ovaryan ve/veya adrenal hiperandrojenizm mevcut olabilir. GnRH analoglarıyla belirgin ovaryan steroidojenik cevap gözlenen hiperandrojenik kadınlarda bu durum “fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm” olarak adlandırılmıştır (62). Bu hastalardaki adrenal veya ovaryan veya her ikisinin disfonksiyonundan tek başına olmasa da, P450c17 α enzim disregülasyonunun önemli oranda sorumlu olduğu düşünülmektedir. GnRH veya ACTH testi yapmadan sadece bazal hormon düzeylerine bakarak bu anormallikler ortaya konamaz. Ovaryan ve adrenal katkının değerlendirilmesinde diğer yaklaşım da, deksametazon ve GnRH agonisti testlerinin kombine edilmesidir (63).

Biz de bu çalışmada, idiopatik hiperandrojenemik hastalarda adrenal aktiviteyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine hirsutizm nedeniyle başvuran hastalar dahil edildi. Çalışmaya 26 hasta ile benzer yaş ve VKİ (vücut kitle indeksi)'ne sahip 18 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik kurul onayı alındı. Bireylere yapılacak testler hakkında bilgi verildi ve çalışmayı kabul edenler protokole dahil edildi.

Hastalar, polikliniğe hirsutizm nedeniyle başvuran üreme çağındaki kadınlardan seçildi. Hirsutizm skoru modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasına göre 8 ve üzerinde olan hastalardan aşağıdaki kriterlere uyanlar alındı:

1. Diabetes Mellitus (DM) dahil herhangi sistemik bir hastalığı olmayan
2. Son altı ayda hirsutizm nedeniyle herhangi bir ilaç kullanmayan
3. Tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemisi olmayan
4. Öyküsünde düzenli menstrüal siklusu (27-34 günde bir) olan ve luteal fazda (siklusun 22.-24.gün) serum progesteron düzeyi 4 ng/ml'nin üzerinde olan
5. Pelvik ve/veya vaginal ultrasonda polikistik over değişiklikleri olmayan
6. Androjenlerden en az birisinin (DHEAS, Androstenedion, Testosteron) mevcut ticari kitlerin referans değerlerine göre yüksek olan
7. Hirsutizm ve hiperandrojenemi için bilinen hastalıklar (Cushing sendromu, Adrenal ve over tümörü) tespit edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu; bilinen sistemik bir hastalığı, hirsutizmi, infertilitesi ve herhangi bir ilaç kullanımı öyküsü olmayan kadınlardan oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruba intravenöz (iv) 250 µg ACTH uyarı testi ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı ve bazal hormonlar istendi.

Bireylerin boy ve kiloları ölçülerek kg/m^2 formülünden VKİ'leri hesaplandı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hirsutizm öyküsü, menstrüasyon öyküsü, aile ve ilaç öyküleri kaydedildi. Ayrıca kilo alma, saç dökülmesi, ses kalınlaşması, akne gibi hiperandrojenik bulguları kaydedildi. Aynı kişi (KÜ) tarafından hirsutizm muayenesi ve skorlaması yapıldı.

Menstrüel siklusun herhangi bir gününde, 3 günlük 300 gr/gün karbonhidratlı diyet sonrası ve 10-12 saatlik açlık sonrası, sabah 0800-1000 arası OGTT testi yapıldı. İntravenöz (IV) kan alındıktan sonra (0. dakika kanı) bireylere 300 cc suda eritilen 75 gr'lık glukoz içirtildi. Sonra 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda serum glukoz ve insulin tayinleri için venöz kan örnekleri alındı. Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Enstitüsü (ADA)'nın kriterlerine göre değerlendirildi (64). ADA önerilerine göre; açlık glukoz düzeyi ≥ 110 mg/dl < 126 mg/dl olanlar bozulmuş açlık glukozu, OGTT'de 2. saat glukoz düzeyi 140-200 mg/dl olanlar glukoz tolerans bozukluğu (GTB) ve açlık glukozu ≥ 126 mg/dl ve/veya OGTT'de 2. saat ölçülen kan glukozu ≥ 200 mg/dl olanlar DM olarak kabul edildi.

İnsulin direncini değerlendirmek amacıyla; bireylerin bazal insulin ve glukoz düzeyleri ölçüldü ve HOMA skoru (homeostasis model assessment) hesaplandı. Ayrıca OGTT sonucu elde edilen glukoz ve insulin değerleriyle AUC (area under the curve) hesaplandı. HOMA skoru, açlık insulin (μ U/ml)x açlık plazma glukozu (mmol/L)/22.5 formülü ile hesaplandı. AUC_{glukoz} ve $AUC_{insulin}$ düzeyleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$AUC_{glukoz} =$

$(G_0 + G_{30}) \times 30/2 + (G_{30} + G_{60}) \times 30/2 + (G_{60} + G_{90}) \times 30/2 + (G_{90} + G_{120}) \times 30/2.$ Aynı formül insuline göre uyarlandığında $AUC_{insulin}$ düzeyleri hesaplandı (G:glukoz).

Hormon analizi ve ACTH testi folliküler fazda (menstrüel siklusun 2-9. günleri) yapıldı. Gece açlığı takiben sabah 08⁰⁰-10⁰⁰ arası, i.v. kateter yerleştirildikten sonra serum FSH, LH, estradiol, kortizol, 17-OHP, 11-S, DHEAS ve androstenedion için kan alındı. Ardından i.v. bolus 250 μ g sentetik ACTH (Synacthen 0.25 mg, Nürnberg, Germany) yapıldı. Takip eden 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol, Androstenedion, DHEAS, 17-OHP ve 11-S tayini için kan alındı. Test sonucunda pik 17-OHP cevabının 10 ng/ml üzerinde olması 21-OH eksikliğine bağlı NKAH olarak değerlendirildi (43). 11 β -hidroksilaz eksikliği tanısı için ACTH uyarısına sağlıklı kişilerin 95 persentilin 3 katından fazla serum 11-S düzeyi kriter alındı (50). Bizim toplumumuzda sağlıklı bireylerdeki 11-S cevabı için 95. persentil değeri 12.2 nmol/l olarak daha önce gösterilmiştir (52).

Serum örnekleri ölçüm yapılacağı zamana kadar -20⁰ C'de saklandı. Serum A (DSL-3800, Texas, USA), T (Biosource, Nivelles, Belgium), Kortizol (DSL-2100, Texas USA), FT (Biosource, Nivelles, Belgium), 11-S (ICN Pharmaceuticals, Costa

Mesa, California), 17-OHP (DSL-5000, Texas USA), DHEAS (DSL-3500, Texas USA) RIA yöntemi ile serum SHBG (Zentech, Angleur, Belgium), serum insulin (Biosource, Nivelles, Belgium) IRMA yöntemiyle ve FSH, LH ve E2 (estradiol) (ACS:180. Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle, parantez içinde belirtilen ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. İntra-assay ve inter-assay değişkenlik oranları sırasıyla; A için %2.8 ve %7, T için % 4.4 ve % 4.8, Kortizol için % 11.1 ve % 11.5, FT için %4.3 ve %7.8, 11-S için %4.3 ve % 11.6, 17-OHP için %9.5 ve %10.8, DHEAS için %6.3 ve %9.9, SHBG için %5.2 ve 5.8 ve İnsulin için % 1.6 ve 6.1, FSH için %2.8 ve %4.6, LH için %5 ve %6.2, E2 için %9.9 ve 11.8 idi. Glukoz ölçümleri Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı.

Hiperandrojenemi, serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması olarak kabul edildi (DHEAS >5070 ng/ml, Androstenedion >2.99 ng/ml, T>80 ng/dl, sT>3.9 pg/ml).

İstatistik analizi için "SPSS 10.0" soft ware kullanıldı. Gruplar normal dağılım gösterdiğinden ve One-Way Anova'ya göre değişkenler normal homojenite gösterdiğinden grupların karşılaştırılmasında parametrik testler (Independent-Samples T Test) kullanıldı. Korelasyonda Pearson korelasyon'u kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak belirtildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grup arasında yaş ve VKİ ortalamaları bakımından anlamlı bir fark yoktu. İlk adet tarihleri, hastalar için ortalama 13.3 yaş ve kontroller için ortalama 13.1 yaş idi ve istatistiksel açıdan benzerdi. Hiperandrojenemik bulgular ve aile öyküsü açısından hastalar değerlendirildiğinde; hastaların %61.5 (16/26)'inde ailesinde hirsutizm öyküsü yoktu. Hastaların %26.9 (7/26)'unda birinci derece akrabalarında ve %11.5 (3/26)'unda ikinci derece akrabalarında hirsutizm öyküsü mevcuttu. Yüzde 69.2 (18/26)'si daha önce hirsutizm nedeniyle tedavi almamış ve geri kalan %30.8 (8/26)'ü tedavi almıştı. Yüzde 65.4 (17/26)'de saç dökülmesi, %50 (13/26)'sinde akne, %38.5 (10/26)'unda kilo alma ve %11.5 (3/26)'unda ses kalınlaşması şikayeti mevcuttu. Ortalama hirsutizm süresi 6.5 ± 5.8 yıl idi. Modifiye FGS'sına göre ortalama hirsutizm skoru 15.8 ± 4.6 idi. Bölgesel kıllanma bakımından en yüksek skor ortalaması sırasıyla uyluk ($2.7 \pm 1.$) ve alt karın (2.4 ± 0.8) bölgelerinde tespit edildi.

Hasta grubundan bir kişiye ACTH uyarı testi sonucunda NKAH (21-OH eksikliği) tanısı ve başka bir hastaya OGTT sonucunda DM tanısı kondu. Her iki hasta analizlere dahil edilmedi ve istatistik analizleri 24 vaka üzerinde yapıldı. ACTH testine hiçbir hastada sağlıklı kişilerin 95. persentilin 3 katından fazla serum 11-S cevabı gözlenmedi. 21-OH eksikliği tanısı konan hastanın pik 17-OHP cevabı 100 ng/ml'nin üzerindeydi.

Her iki grubun ortalama bazal TSH, kortizol, LH, FSH, LH/FSH ve estradiol düzeyleri benzerdi. Hasta grubunun ortalama PRL (prolaktin), 17-OHP ve 11-S düzeyleri kontrol gruba göre daha yüksek ve ortalama SHBG düzeyleri kontrol gruba göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel açıdan bir anlam ifade etmiyordu. Serum DHEAS ($p < 0.001$), androstenedion ($p < 0.05$), total testosteron ($p < 0.01$) ve serbest testosteron ($p < 0.05$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede daha yüksekti. Tablo 5 ve tablo 6’da sırasıyla hasta ve kontrol grubuna ait özellikler ve bazal hormon düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama yaş, VKİ ve diğer özellikler.

	Hasta grubu (n=24)	Kontrol grubu (n=18)	P değeri
Yaş (yıl)	27.0±6.3	29.6±7.01 (19-40)	AD
VKİ (kg/m ²)	26.2±7.1	24.1±3.9 (17.8-30.4)	AD
İlk adet yaşı (yıl)	13.3±1.2 (11-15)	13.1±0.6 (12-14)	AD
Bekar/evli	16/10	7/11	

AD:Anlamli değil

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubun ortalama bazal hormon düzeyleri

Bazal hormonlar	Normal değerler	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P
TSH (mIU/m)	0.20-4.5	1.4±0.6	1.4±0.8	AD
Kortizol (µg/dl)	9-23	14.6±5.2	15.5±7.7	AD
LH (mIU/ml)	1.9-12.5	4.9±2.0	5.4±2.1	AD
FSH (mIU/ml)	2.5-12.5	5.6±2.0	6.4±2.8	AD
LH/FSH		0.9±0.4	0.9±0.5	AD
E2 (pg/ml)	11-69	88.7±47.1	83.3±37.4	AD
PRL (ng/ml)	2.8-29	16.6±6.8	13.7±6.8	AD
17-OHP (ng/ml)	0.40-1.02	1.8±1.1	1.6±0.9	AD
11-S (ng/ml)	<8	2.4±1.2	1.8±0.8	AD
SHBG (nmol/l)	20-85	40.3±37.8	51.5±43.6	AD
DHEAS (ng/ml)	1950-5070	4576±2116	1951±1188	<0.001
A (ng/ml)	0.10-2.99	3.1±1.6	1.6±0.6	<0.05
T (ng/dl)	11-80	69.6±40.8	37.5±23	<0.01
sT (pg/ml)	0.02-3.9	3.0±1.9	1.8±0.7	<0.05
AD:	Anlamli değil			

TSH:Tiroid stimulating hormon, LH: Luteinizing hormon, FSH: Follikül stimulating hormon, E2:Estradiol, PRL:Prolaktin, 17-OHP: 17 hidrokspirogesteron, 11-S:11 deoksikortizol, SHBG:Seks hormonu bağlayan globulin, DHEAS:Dehidroepiandrosteron sulfat, A:Androstenedion, T:total testosteron, sT:serbest testosteron.

ACTH testine elde edilen pik ve AUC kortizol, 17-OHP ve 11-S değerleri her iki grupta da benzerdi. Ancak pik DHEAS ve pik androstenedion cevapları hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). AUC hormon değerlerinde de aynı paralelde sonuçlar elde edildi ve sadece AUC_{DHEAS} ($p<0.01$) ve AUC_A ($p<0.005$) değerleri kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (tablo 7).

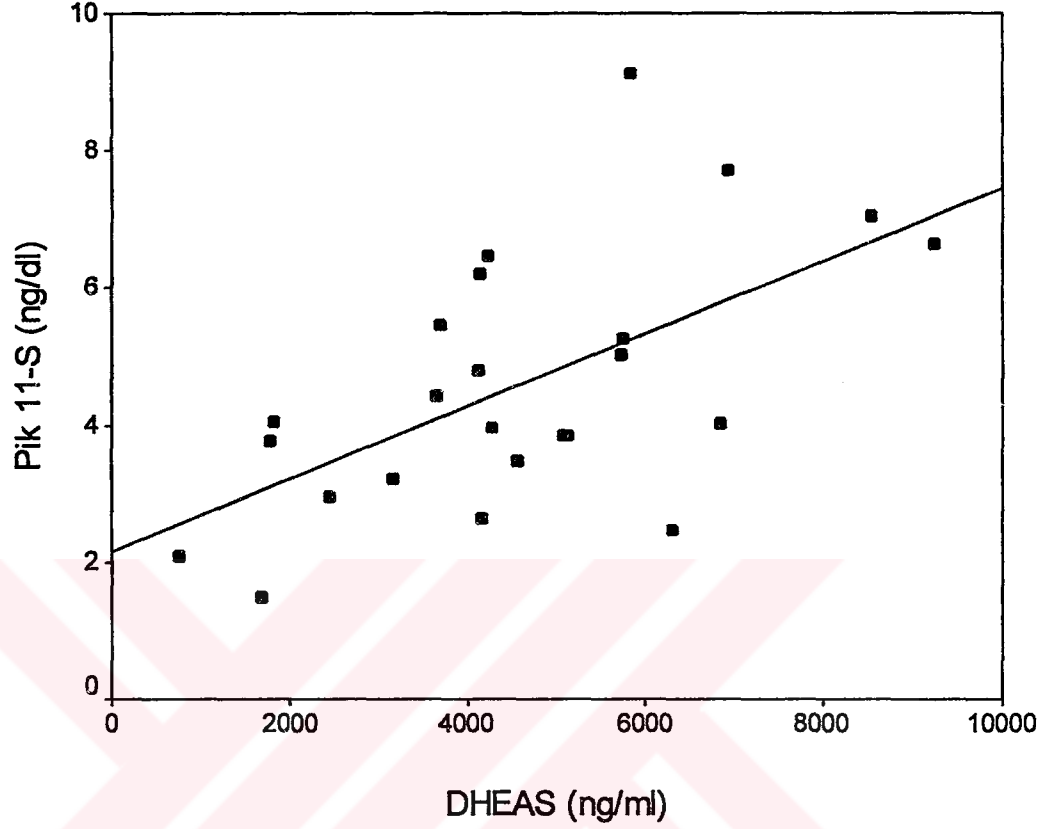
İstatistiksel olarak bir anlam ifade etmese de her üç durumda (bazal, ACTH uyarısına pik cevap ve AUC değerleri) da 11-S düzeyleri hasta grubunda daha yüksekti.

Tablo 7. ACTH uyarısına elde edilen pik kortizol, 11-S, 17-OHP ve androjen (DHEAS, Androstenedion) cevapları ve AUC değerleri

	Hasta	Kontrol	P
Pik kortizol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	26.4 \pm 5.6	26.2 \pm 5.5	AD
Pik 17-OHP (ng/ml)	3.9 \pm 1.2	4.01 \pm 1.7	AD
Pik 11-S (ng/ml)	4.5 \pm 1.8	3.7 \pm 1.0	AD
Pik DHEAS (ng/ml)	5657 \pm 2760	3331 \pm 3416	<0.05
Pik androstenedion (ng/dl)	3.8 \pm 1.3	2.8 \pm 1.2	<0.05
AUC_{kortizol} ($\mu\text{g}/\text{dl}\times 1$ saat)	1320 \pm 295	1212 \pm 312	AD
$AUC_{17\text{-OHP}}$ (ng/ml $\times 1$ saat)	186 \pm 67	177 \pm 78	AD
$AUC_{11\text{-S}}$ (ng/dl $\times 1$ saat)	211 \pm 85	170 \pm 44	AD
AUC_{DHEAS} (ng/ml $\times 1$ saat)	266490 \pm 124934	146843 \pm 147841	<0.01
AUC_A (ng/dl $\times 1$ saat)	203 \pm 60	134 \pm 54	<0.005

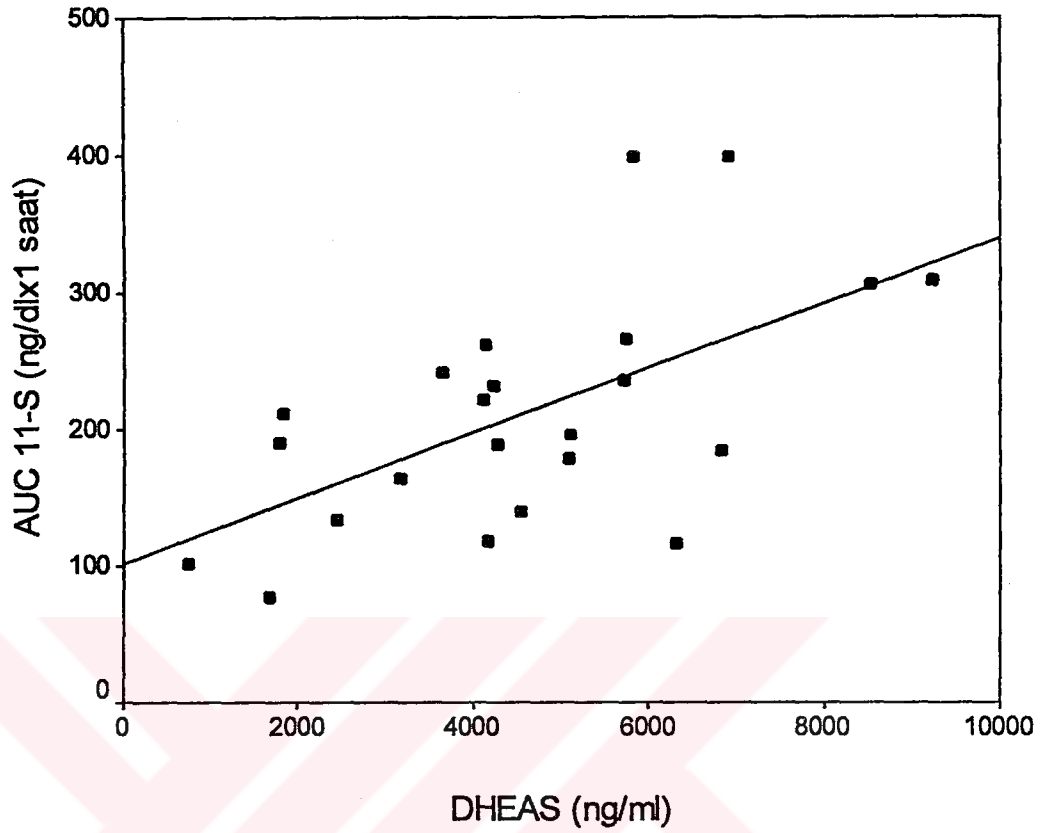
Hasta grubunda, bazal DHEAS ile pik 11-S ($p<0.005$, $r =0.5$) ve $AUC_{11\text{-S}}$ ($p<0.005$, $r =0.6$) düzeyleri arasında gözlenen anlamlı korelasyon kontrol grubunda mevcut değildi (şekil 4 ve şekil 5).

11-S ile androstenedion arasındaki alternatif yolağı değerlendirmek amacıyla hasta grubundaki bazal ve pik 11-S düzeyleri ile bazal ve pik androstenedion düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.



Şekil 4. Hasta grubunda bazal DHEAS ile pik 11-S arasındaki ilişki ($p < 0.005$, $r = 0.6$).

Androjen yüksekliği tipine göre üç alt grup oluşturuldu; I. Grup: DHEAS düzeyleri yüksek olan grup (10 kişi), II. Grup: DHEAS dışındaki diğer androjenlerin yüksek olduğu grup (14 kişi) ve III. Grup: Kontrol grup (androjen düzeyleri normal olan 18 kişi). Her üç grup, ortalama yaş ve VKİ bakımından benzerdi. Ayrıca Grup I ve Grup II arasında; ilk adet başlama yaşı, toplam hirsutizm skorları ve bölgesel hirsutizm skorları bakımından anlamlı fark yoktu. Yine her iki grup arasında DHEAS yüksekliği dışında bazal androjen düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Tablo 8'de bütün testlerden elde edilen verilerden gruplar arasında farklılık tespit edilenleri özetlenmiştir.



Şekil 5. Hasta grubunda bazal DHEAS ile AUC_{11-S} arasındaki ilişki ($p < 0.005$, $r = 0.6$).

Grup I'de bazal serum DHEAS düzeyleri grup II ve grup III'ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Ayrıca Grup II'de de bazal DHEAS düzeyleri ($p < 0.01$), bazal androstenedion düzeyleri ($p < 0.005$) ve AUC_A ($p < 0.05$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. AUC_{DHEAS}, pik DHEAS, AUC_{11-S}, pik 11-S ve pik androstenedion düzeyleri bakımından grup II ile grup III arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Pik DHEAS cevapları ve AUC_{DHEAS} düzeyleri grup I'de grup II ($p < 0.05$) ve III'e (sırasıyla $p < 0.005$ ve $p < 0.001$) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer olarak pik A ve AUC_A düzeyleri grup I'de (sırasıyla $p < 0.005$ ve $p < 0.01$) grup II ve grup III ($p < 0.005$ ve $p < 0.001$)'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yine grup I'deki pik 11-S ile AUC_{11-S} düzeyleri grup II ($p < 0.05$) ve grup III'e göre (sırasıyla; $p < 0.01$, $p < 0.005$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 8. ACTH uyarısına elde edilen hormonal cevaplardan grupların (grup I:DHEAS yüksek grup, grup II:diğer androjenleri yüksek olan grup) arasında farklılık gösteren parametrelerin karşılaştırılması.

	Grup I (n=10)	Grup II (n=14)	Grup III (n=18)
DHEAS (ng/ml)	6534±1392*	3177±1236*	1951±1188**
Pik DHEAS (ng/ml)	7230±2266*	4347±2494*	3331±3416†
AUC _{DHEAS} (ng/mlx1 saat)	338277±111294*	206668±105238*	146843±147841*
Pik A (ng/dl)	4.8±1.5†	3.1±0.6†	2.8±1.2†
AUC _A (ng/dlx1 saat)	243±64**	171±34**	134±54*
Pik 11-S (ng/dl)	5.4±2.0*	3.9±1.4*	3.7±1.0**
AUC _{11-S} (ng/dlx1 saat)	259±95*	175±58*	170±44†

*p<0,001 (grup I - II ve grup I- III arasında)

†p<0.005 (grup I-III arasında, grup I-II arasında ve grup I-II-III arasında)

**p<0.01 (grup I-II ve grup I-III arasında)

*p<0.05 (Grup I-II arasında)

3β-HSD enzimi aktivitesinin indirekt bir göstergesi olabilecek DHEAS/A oranları bakımından gruplar değerlendirildiğinde hasta grubunda oranlar kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark teşkil etmiyordu. Ancak yükselmiş androjen tipine göre oluşturulan subgruplara bakıldığında; grup I'de oranın grup II'ye (p<0.05) ve grup III göre (p< 0.01) anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve grup II ile grup III arasındaki oranlar bakımından anlamlı bir fark olmadığı görüldü (tablo 9).

Tablo 9. Grup I, grup II ve grup III'e ait DHEAS/A oranları

	Grup I (n=10)	Grup II (n=14)	Grup III (n=18)
DHEAS/A	2842±1967*	1282±1046*	1214±839**

* p<0.05

**p<0.01

Steroid biyosentezindeki 17,20-liyaz aktivitesinin bir göstergesi olarak A/17-OHP oranı değerlendirildiğinde hiperandrojenemik grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek bulundu. Alt gruplara göre incelendiğinde DHEAS yüksek olan grupta A/17-OHP oranı kontrol gruba göre anlamlı ($p<0.005$) olarak daha yüksek bulundu. Pik A/pik 17-OHP oranı yine aynı grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksekti. Fakat benzer ilişki grup II ile III arasında gözlenmedi.

Her iki grup insülin direnci açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar; açlık glukoz, bazal insülin ve $AUC_{insülin}$ düzeyi ortalamaları açısından ve HOMA skoru açısından gruplar arasında fark yoktu. OGTT’de 2. saatteki ortalama glukoz ($p<0.01$) ve AUC_{glukoz} ($p<0.005$) değerleri hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (tablo 10). OGTT sonucuna göre 1 hastada DM ve 3 hastada GTB tespit edildi. VKİ ≥ 30 kg/m^2 olan toplam 7 hastanın 5’i hasta grubunda ve 2’si kontrol grubundaydı. OGTT’si bozuk olan hastalardan sadece DM tanısı konan hastada VKİ 30.8 kg/m^2 idi, diğer 3 hastada VKİ 30 kg/m^2 ’nin altındaydı. GTB olan hastalar çıkarıldıktan sonra OGTT’ne 2. saatteki ortalama glukoz değerleri ile AUC_{glukoz} değerlerinin hasta grubundaki anlamlı yükseklikleri sebat etti ($p<0.05$).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna ait insülin direnci parametreleri.

	Hasta	Kontrol	P
Açlık glukozu (mg/dl)	75.6±8.0	75.6±13.8	AD
Bazal insülin (uIU/ml)	9.0±4.9	10.9±13.8	AD
HOMA-IR	1.7±0.9	2.1±1.6	AD
OGTT’de 2.saat glukoz (mg/dl)	113.8±27.2	92.0±19.7	<0.01
AUC_{glukoz} (mg/dlx2 saat)	13868±2472	11423±1810	<0.005
$AUC_{insülin}$ (uIU/mlx2 saat)	7071±5024	5779±3302	AD

Alt gruplara göre incelendiğinde; OGTT’ye 2. saatteki glukoz ve insülin düzeyleri grup II’de grup I ($p<0.05$) ve grup III’e göre (glukoz için $p<0.001$, insülin için $p<0.01$) anlamlı olarak daha yüksekti. AUC_{glukoz} düzeyleri bakımından sadece grup II ile grup III arasında fark vardı ve AUC_{glukoz} düzeyleri grup II’de grup III’e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.01$) (tablo 11). GTB olan üç hasta grup II’de

yer almaktaydı ve bu üç hasta gruptan çıkartıldığında OGTT'ye 2. saatteki glukoz ve insulin farkları kayboldu.

Tablo 11. Alt gruplara göre OGTT'ye 2.saatteki insulin ve glukoz cevapları ve AUC_{glukoz} düzeyleri.

	Grup I (n=10)	Grup II (n=14)	Grup III (n=18)
OGTT'de 2.saat glukoz (mg/dl)	99±20*	125±26*	92±20**
OGTT'de 2.saat insulin (uIU/ml)	44±33*	72±30*	41±28*
AUC_{glukoz} (mg/dlx2 saat)	13789±2221	13949±2787*	11423±1810*

*p<0.05 (grup I-II arasında)

**p<0.001 (grup II-III arasında)

*p<0.01 (grup II-III arasında)

TARTIŞMA

Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların %5-8'ini etkileyen (2) ve aynı zamanda psikososyal boyutu olan bir durumdur. Altta yatan neden akromegali ve non androjenik anabolik ilaç kullanımı (19) gibi non-androjenik faktörlere bağlı gelişebileceği gibi, İH'de olduğu gibi normal androjen düzeylerinde kıl follikülünün androjenlere artmış hassasiyetinin bir sonucu olarak da gelişebilir (56).

Vakaların büyük bir kısmı (%75-80) hiperandrojenemi zemininde gelişir. Bunların arasında PKOS %70-80 ile en sık sebebi oluşturur (19). PKOS dışında hirsutizme yol açan diğer hiperandrojenemi nedenleri daha nadirdir. Adrenal kaynaklı hirsutizmin en sık sebebinin oluşturduğu NKAH'dır. ACTH stimülasyon testi ile 21-OH ve 11 β -OH eksikliği tanısı konabilmektedir. Cushing sendromu, androjen üreten adrenal ve overin virilizan tümörleri uygun testlerle ve görüntüleme teknikleri ile tanınabilir. İH, hirsutizmin sık görülen sebeplerinden birini oluşturur. Geçmişte hiperandrojenemi nedeni açıklanamayan vakaları da kapsamına rağmen günümüzde, androjen düzeyleri normal olan ve normal ovulatuvar fonksiyonu olan kadınlardaki hirsutizm İH olarak tanımlanır (55). Dolayısıyla hiperandrojenemi özellikleri ile bizim hastalarımız İH'den ayrı bir sınıflamayı temsil etmektedir.

Azız ve arkadaşları (61) hiperandrojenizim nedeniyle başvuran 873 hastanın incelemesinde; %82'sinde PKOS, %4.7'sinde İH, %3.1'inde HAIRAN sendromu, %0.6'sında 21-OH eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazi, %1.6'sında 21-OH eksikliğine bağlı NKAH, %0.2'sinde androjen sekrete eden neoplazi bildirmiştir. Hastaların %6.75' (59 hasta) inde ise hiperandrojenemi, hirsutizm ve normal ovulasyon tespit ederek bu gruptaki hastalara dikkat çekmiştir. Aynı özelliklere sahip hasta grubunun varlığı kliniğimizde de dikkat çekmiş ve Ünlühızcı ve arkadaşları (60) hirsutizm nedeniyle başvuran 168 hastanın incelemesinde; %57.1 hastada PKOS, %16 hastada İH, %7.1 hastada NKAH, %1.8

hastada adrenal karsinom ve %0.6 hastada Cushing hastalığı bildirmişlerdir. Hastaların %17.4'ünde (29 hasta) hiperandrojenemi nedeni bazal testlerle açıklanamamıştır. Bu hastalarda ACTH stimülasyon testi ile NKAH tespit edilememiş ve pelvik ultrason görüntülemesinde normal over morfolojisine rastlanmıştır. Hepsine luteal progesteron düzeyi bakılmasa da düzenli menstrüel sıklusa sahiplerdi ve bu grup hasta "idiopatik hiperandrojenemi" olarak adlandırılmıştır (60).

Bu grup hastanın daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi için yapılan bu çalışmaya idiopatik hiperandrojenemi tanısı konan 26 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hepsinde luteal fazda bakılan progesteron düzeyi ile doğrulanan düzenli menstrüel siklus ile birlikte normal ovulasyon mevcuttu. Tüm hastaların pelvik ve/veya vaginal ultrason incelemesinde normal over morfolojisi mevcuttu. Açlık kan şekerleri normal olsa da tüm hastalara OGTT yapıldı, glukoz ve insülin cevapları kaydedildi. İdiopatik hiperandrojenemi olarak isimlendirilen grubun klinik ve laboratuvar özellikleri tam olarak bilinmemektedir ve bu hastaların bir kısmı daha önce fonksiyonel ovaryan hiperandrojenemi olarak isimlendirilmiştir.

PKOS, klinik ve endokrin yönüyle heterojen ve nonspesifik bir hastalıktır. Hirsutizm, menstrüel düzensizlik ve anovulasyon en önemli yönünü oluşturur. Anovulasyon sıklıkla kroniktir ve oligomenore, amenore ve disfonksiyonel uterus kanaması olarak kendini gösterir. Bazı hastalarda düzenli menstrüasyon da görülebilir (22). Normal ovulatuvar fonksiyon ve normal over morfolojisi zeminindeki hiperandrojenemi ve hirsutizm PKOS tanısı için yeterli değildir. Normal menstrüel sıklusa sahip hiperandrojenemik hastalarda polikistik over morfolojisi PKOS'un hafif bir formu olarak önerilmiştir (27). Bununla birlikte polikistik over görünümü PKOS tanısı için mutlak gerekli bir kriter değildir ve normal popülasyonun yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir (22). Buna rağmen çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi normal over morfolojisine sahipti.

NKAH, adrenal kökenli hirsutizm ve hiperandrojeneminin en sık sebebinin oluşturur. Steroid biyosentezinde yer alan 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların % 90'dan fazlasını 21-OH eksikliği oluşturur. Klinik prezentasyon her üç tipinde de benzerdir ve PKOS'na çok benzer. Klasik formlarının aksine, puberteye kadar genellikle semptom yoktur ve genital anormallikler yoktur. Pubertede başlayan progresif hirsutizm ve anovulatuvar mens kanamaları ile dikkat çekebilirler. Prematüre adrenarş

ve oligomenore gelişir. Bazı vakalar asemptomatiktir (18). 21-OH eksikliği, çeşitli çalışmalarda, hirsutizm nedeniyle başvuran hastalarda sıklığı %1-20 olarak rapor edilmiştir (43-45). Genel popülasyondaki sıklığı da farklı çalışmalarda %0.3-3 olarak bildirilmiştir (39, 46). Türk popülasyonundaki sıklığı %3.1 olarak tespit edilmiştir (46). Biz de ACTH testi yaptığımız 26 hiperandrojenemik hastadan birinde (%3.8) 21-OH eksikliği bulduk ve hiçbir hastada 11 β -OH eksikliği tespit etmedik. Tanıda folliküler fazda bazal 17-OHP düzeyine bakılır. Bazal 17-OHP 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır. 8 ng/ml'den büyük ise tanı için anlamlıdır ve ACTH testine gerek kalmaz. Ancak 2-8 ng/ml arasında ölçülen değerler için 250 μ g ACTH intravenöz testine gerek vardır. Test sonucunda 17-OHP cevabının 10 ng/ml üzerinde olması NKAH tanısını koydurur (47). Bununla birlikte, bazal 17-OHP için cut-off değeri 4 ng/ml olarak kullanıldığında 21-OH eksikliği için iyi bir tarama testi olabileceği savunulmuştur (48). Biz de çalışmamızda 44 bireyin, biri kontrol ve ikisi hasta grubundan olmak üzere, folliküler fazda bakılan 17-OHP düzeyleri, sırasıyla 6 ng/ml, 4.37 ve 4.73 ng/ml olan üç birey tespit ettik. ACTH testinde ikisinin pik 17-OHP cevabı 8 ng/ml'nin altındaydı. Düzenli menstrüel siklusu olan ve ovulasyon bozukluğu olmayan diğer hastanın ACTH uyarısına 17-OHP pik cevabı 100 ng/ml'nin üzerinde bulundu ve hastaya 21-OH eksikliği (NKAH) tanısı kondu. Sonuç olarak idiyopatik hiperandrojenemisi olan hastalarımızda 21-OH eksikliğine bağlı NKAH sıklığını %3.8 olarak bulduk. Bu bulguların ışığında biz de bazal 17-OHP ölçümünün başlangıç için iyi bir tarama testi olabileceğini fakat tanı ACTH stimülasyon testinin çoğu durumda gerekli olabileceğini düşünüyoruz.

11 β -OH eksikliğinin genel popülasyondaki sıklığı bilinmemektedir. 21-OH eksikliğine göre daha nadir görülür. Tüm hirsut kadınlardaki NKAH (11 β -OH eksikliği) sıklığının %1-2'den fazla olmadığı bildirilmiştir (49, 50). Hirsutizm nedeniyle başvuran kadınlardaki sıklığı çeşitli çalışmalarda %0.8-8 arasında bulunmuştur (49, 51-52). Keleştimur ve arkadaşları (52), ACTH stimülasyon testinde 11-S cevabını kontrollerin 95. persentiline göre 3 kattan daha fazla artmasını tanı değeri olarak kullandıklarında, 124 hirsut kadında 11 β -OH eksikliği prevalansını %6.5 olarak bildirmişlerdir. Tanıda 11-S için bir cut-off değeri yoktur. Bunun için hirsutizm nedeniyle başvuran hastalarda gerekli görülen durumlarda tanı için ACTH uyarı testine gerek vardır. Bizim toplumumuzda 21-OH eksikliğine göre daha sık bildirilmesine rağmen çalışmamızda hiçbir hastada 11-OH eksikliği tespit etmedik.

Ancak çalışmamızdaki vaka sayısının sınırlılığı bu konuda kesin hüküm vermeye uygun değildir.

3 β -HSD eksikliği diğer enzim defektlerine göre daha nadirdir. Klasik olmayan formu birçok hirsut kadında tespit edilmiştir. Tanı, ACTH stimülasyonu ile Δ^5 prekürsör hormonlarda (17-hidroksipregnenolon, DHEA gibi) ve Δ^5 prekürsör hormon/ Δ^4 hormon oranlarında (17-hidroksipregnenolon/17-OHP, 17-hidroksipregnenolon/kortizol, DHEA/Androstenedion gibi) orta derecede artma ile konur. 3 β -HSD geninde mutasyon gösterilmediğinden bu hormonal kriterlerin değeri tartışmalıdır (54). Biz çalışmamızda prekürsör hormonları değerlendiremedik, ancak dolaylı bir gösterge olması bakımından DHEAS/Androstenedion oranlarına baktığımızda, DHEAS yüksekliği gösteren hiperandrojenemik grubun, DHEAS dışında diğer androjenleri yüksek olan gruba ve kontrol gruba göre anlamlı derecede daha yüksek DHEAS/Androstenedion oranlarına sahip olduğunu bulduk. 3 β -HSD eksikliği çok nadir görülse de hastalarımızdan bir kısmı bu enzimin parsiyel eksikliğine sahip olabilir.

PKOS'da artmış androjenlerin asıl kaynağı overler olmasına rağmen, %40-70 hastada adrenal androjenlerin artış gösterdiği gözlenmiştir (31, 32). Fakat bu artışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. PKOS'lu hastaların %50'den fazlasında DHEAS artmış bulunmuştur (33). Adrenal ve over venlerine selektif kateter yerleştirildiğinde hastalarda adrenal androjen hipersekresyonu gözlenmiştir (34). Başka bir çalışmada (35) ACTH'ya adrenal androjen aşırı-cevapluluk bildirilmiştir. Adrenal hiperandrojenemide ileri sürülen mekanizmalar; Sitokrom P450c17 α enzim aktivitesinde artış (36), kortizol klirensinde rol oynayan 11 β -HSD aktivitesinde artma, hiperinsulineminin adrenal 17-hidroksilaz ve daha az oranda 17,20-liyaz aktivitesinde artışa neden olması (37) ve ovaryan hiperstrojenizmin artan Δ^4 -17,20-liyaz aktivitesi ile ilişkili olabileceği (38) şeklinde özetlenebilir.

Sitokrom P450c17 α hem over hem de adrenal steroidogenezde rol oynar. Adrenal ve ovaryan teka hücrelerinde eksprese olur. Bu enzimin hem 17 hidroksilaz hem de 17,20-liyaz aktivitesi vardır. Hastalarda artmış 17 hidroksilaz ve/veya artmış 17,20-liyaz aktivitesi androjen sentez artışına yol açar (23, 30). 17,20-liyaz aktivitesinin bir göstergesi olarak Androstenedion/17-OHP oranı değerlendirildiğinde hiperandrojenemik grupta ve DHEAS yüksek olan alt grupta kontrol gruba göre belirgin artış olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, adrenal 17,20-liyaz da

dahil olmak üzere hiperandrojenemik hastalarda sitokrom P450c17 α enzim disregülasyonuna bağlı olarak 17,20-liyaz aktivitesinin artabileceğini düşündürür.

DHEAS üretiminin yaklaşık %95'den fazlası adrenal kaynaklıdır. Hasta grupta, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bazal 11-S düzeyleri, ACTH uyarısına elde edilen pik 11-S cevapları ve AUC_{11-S} düzeyleri kontrollere göre daha yüksekti. Ayrıca hasta grubunda, bazal DHEAS ile pik 11-S ($p < 0.005$, $r = 0.5$) ve AUC_{11-S} ($p < 0.005$, $r = 0.6$) düzeyleri arasında gözlenen anlamlı korelasyon kontrol grubunda mevcut değildi. DHEAS düzeyi yüksek olan alt grupta pik 11-S ile AUC_{11-S} düzeyleri diğer androjenleri yüksek olan gruba göre ($p < 0.05$) ve kontrollere göre (sırasıyla; $p < 0.01$ ve $p < 0.005$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Oysa diğer androjenleri yüksek olan grup ve kontrol gruba ait pik 11-S ile AUC_{11-S} düzeyleri birbirine benzerdi. Bu veriler ışığında, en azından DHEAS düzeyleri yüksek olan hiperandrojenemik hasta grubunda hiperandrojenemi nedeni olarak adrenal katkının belirgin olabileceği düşünülebilir.

İnsulin rezistansı ile en iyi ilişkisi bilinen hiperandrojenik durum PKOS'dur. Hiperinsulinemi ve insulin direnci ile ilişkisi PKOS'nun iyi bilinen özelliğidir. Obez olanamayanlarda daha hafif düzeyde olmak üzere hastaların %50'sinden fazlasında insulin direnci görülür (25). Mitojenik bir hormon olan insulin teka hücrelerine etki eder, overlerde büyüme ve hipertekozise yol açar. LH'nun teka hücreleri üzerindeki etkisini artırır ve hiperandrojenemiye yol açar. İnsulin düzeyini azaltan metformin ve thiazolidinedion gibi ilaçlar androjen düzeyinde azalma, hirsutizm ve anovulasyonda düzelme sağlar. Bazı hastalarda genetik olarak hiperinsulinemiye eğilim olduğu ileri sürülmüştür (23, 26). Hastaların en az %50'sinde insulin direncinin artmış serin fosforilasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (27). PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere göre artmış GTB ve DM bildirilmiştir (65). Türk toplumunda da PKOS'lu kadınlarda (%17.4) sağlıklı kontrollere göre (%5.3) artmış GTB bildirilmiştir (66, 67).

İH patogenezi açık değildir ve insulin direnci ile ilişkisini ele alan çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışmada 32 İH'li hastanın %18.7'de GTB saptanmıştır. Normal glukoz toleransına sahip İH'li hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, İH'li hastalarda hala insulin direnci durumunun mevcut kaldığı gözlenmiştir. Sonuçta androjen fazlalığı etyolojisine bakılmaksızın genel olarak hirsutizm patogenezinde, insulin ve insulin benzeri faktörlerin kıl follikülü üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak insulin direncinin muhtemel rolü vurgulanmıştır (58).

Bu çalışmada hiperandrojenemi olan grup ile kontrol grubu insulin direnci açısından karşılaştırıldığında; OGTT'de 2. saatteki ortalama glukoz ($p<0.01$) ve AUC_{glukoz} ($p<0.005$) değerleri hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu. OGTT sonucuna göre 1 hastada DM ve 3 hastada GTB olmak üzere %16.6 vakada glukoz intoleransı tespit edildi. OGTT'si bozuk olan hastalardan sadece DM tanısı konan hastada VKİ 30.8 kg/m^2 idi, diğer 3 hastada VKİ 30 kg/m^2 'nin altındaydı. GTB olan hastalar çıkarıldıktan sonra OGTT'ne 2. saatteki ortalama glukoz değerleri ile AUC_{glukoz} değerlerinin hasta grubundaki anlamlı yükseklikleri sebat etti. Yükselmiş androjen tipine göre alt gruplar oluşturulduğunda GTB olan üç hastanın DHEAS dışındaki androjenlerin yüksek olduğu grupta yer aldığı görüldü ve bu grupta DHEAS yüksek olan gruba göre OGTT'de 2. saatte elde edilen ortalama insulin ve glukoz değerlerinin daha yüksek kaldığı tespit edildi. GTB olan hastalar çıkarıldıktan sonra bu farkın kaybolduğu görüldü. Her ne kadar insulin direnci ile ilgili parametreler DHEAS dışındaki androjenleri yüksek olan grupta daha belirgin gözükse de, GTB olan hastalar çıkarıldıktan sonra tüm hasta grubunda insulin direnci ile ilgili bazı parametrelerin mevcut kaldığı gözlemi ve alt grupların daha kesin sonuçlar verecek sayısal yeterlilikten yoksun olması, androjen tipinin yüksekliği değil genel olarak hiperandrojeneminin insulin direnci ile ilişkisini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak idiopatik hiperandrojenemisi bulunan hastaların %16.6'da glukoz metabolizması bozukluğu tespit ettik. Bu sonuçlar bize, insulin direnci ve glukoz intoleransının hiperandrojenemi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Birçok hiperandrojenik kadın GnRH analoglarına artmış ovaryan steroidojenik cevap verir ve bu durum "fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm" olarak adlandırılır. Bu hastalarda da $P450c17\alpha$ enzim disregülasyonu suçlanmıştır (62).

Çalışmamızda idiopatik hiperandrojenemik grupta sadece adrenal fonksiyonları ve glukoz toleransı ile birlikte bazı insulin direnci parametrelerini değerlendirdik. Bu çalışmanın sonuçlarına göre söz konusu hasta grubunda over fonksiyonları açısından herhangi bir değerlendirme yapılamaz. Over fonksiyonlarının değerlendirilmesi için GnRH testi veya deksametazon ile GnRH agonistleri kombinasyonunda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak idiopatik hiperandrojenemide; adrenal androjen katkımının belirgin olduğu ve mevcut hiperandrojenemide insulin direnci ve bozulmuş $P450c17\alpha$ enzim aktivasyonunda bozukluk olabileceği düşünülebilir. Yine de bu hasta grubunda

glukokortikoid direnci ve 3 β -HSD eksikliği gibi çok nadir görölen hastalıkların da düşünölmösi gerektiğine inanıyoruz. PKOS, NKAH ve İH gibi hirsutizmin önemli sebeplerini oluşturan hastalıkların klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmiştir ve hemen tüm hastalarda bazal hormon düzeyleri ile tanı konmaktadır. İdiopatik hiperandrojenemik hasta grubu ise heterojen bir grup gibi görünmektedir. DHEAS düzeyi yüksek olanlar adrenal katkının daha belirgin olduğu bir grubu, DHEAS düzeyi normal olanlar ise PKOS'un hafif bir varyantını temsil ediyor gibi görünmektedir. Daha kesin sonuçlar elde edebilmek için daha fazla sayıda çalışmalara ve aynı hastalarda over fonksiyonlarının da incelenmesine gereksinim vardır.



SONUÇLAR

- 1- Hastaların %61.5 (16/26)'inde ailesinde hirsutizm öyküsü yoktu, %26.9 (7/26)'unda birinci derece akrabalarında ve %11.5 (3/26)'unda ikinci derece akrabalarında hirsutizm öyküsü mevcuttu. Yüzde 65.4 (17/26)'de saç dökülmesi, %50 (13/26)'sinde akne, %38.5 (10/26)'unda kilo alma ve %11.5 (3/26)'unda ses kalınlaşması şikayeti mevcuttu.
- 2- Ortalama hirsutizm süresi 6.5 ± 5.8 yıl idi. FGS'sına göre ortalama hirsutizm skoru 15.8 ± 4.6 idi. Bölgesel kıllanma bakımından en yüksek skor ortalaması sırasıyla uyluk ($2.7 \pm 1.$) ve alt karın (2.4 ± 0.8) bölgelerinde tespit edildi.
- 3- ACTH uyarı testi sonucunda bir (%3.8) hastada NKAH (21-OH eksikliği) tespit edildi ve hiçbir hastada 11-S eksikliği tespit edilmedi.
- 4- ACTH testine elde edilen pik ve AUC kortizol, 17-OHP ve 11-S değerleri her iki grupta da benzerdi. Ancak pik DHEAS ve pik androstenedion cevapları hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). AUC hormon değerlerinde de aynı paralelde sonuçlar elde edildi ve sadece AUC_{DHEAS} ($p < 0.01$) ve AUC_A ($p < 0.005$) değerleri kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.
- 5- Hasta grubunda, bazal DHEAS ile pik 11-S ($p < 0.005$, $r = 0.5$) ve AUC_{11-S} ($p < 0.005$, $r = 0.6$) düzeyleri arasında gözlenen anlamlı korelasyon kontrol grubunda gözlenmedi.
- 6- Alt gruplara göre incelendiğinde;
 - a) Grup I'de bazal serum DHEAS düzeyleri grup II ve grup III'ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$).
 - b) Grup II'de de bazal DHEAS düzeyleri ($p < 0.01$), bazal androstenedion düzeyleri ($p < 0.005$) ve AUC_A ($p < 0.05$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
 - c) AUC_{DHEAS} , pik DHEAS, AUC_{11-S} , pik 11-S ve pik androstenedion düzeyleri bakımından grup II ile grup III arasında anlamlı bir fark yoktu.

- d) Pik DHEAS cevapları ve AUC_{DHEAS} düzeyleri grup I'de grup II ($p<0.05$) ve III'e (sırasıyla $p<0.005$ ve $p<0.001$) göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- e) Pik A ve AUC_A düzeyleri grup I'de (sırasıyla $p<0.005$ ve $p<0.01$) grup II ve grup III ($p<0.005$ ve $p<0.001$) göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- f) Grup I'deki pik 11-S ile AUC_{11-S} düzeyleri grup II ($p<0.05$) ve grup III'e göre (sırasıyla; $p<0.01$, $p<0.005$) anlamlı olarak daha yüksekti.
- g) Grup I'de DHEAS/A oranları grup II'ye ($p<0.05$) ve grup III göre ($p<0.01$) anlamlı derecede daha yüksekti.

7-Hasta grubunda A/17-OHP oranı kontrol gruba göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek bulundu.

8-DHEAS yüksek olan grupta da bazal ($p<0.005$) ve pik ($p<0.05$) A/17-OHP oranları kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Fakat grup II ile grup III arasında oranlar benzer bulundu.

Bu sonuçlara göre hasta grubundaki hiperandrojenemide adrenal katkının belirgin olduğu (madde 4-5), özellikle DHEAS yüksek olan alt grupta bu özelliğin daha da belirginleştiği (madde 6c, 6d, 6f) görüldü. Yine DHEAS yüksek olan grupta 3β -HSD enzimi aktivitesinde bozulma (madde 6g) hiperandrojenemi için bir sebep olabilir. Bu hasta grubunda artmış 17,20-liyaz aktivitesi (madde 7) hiperandrojeneminin etyopatogenezinde rol oynayabilir ve DHEAS yüksek olan grupta adrenal 17,20-liyaz aktivitesinde artış (madde 8) daha belirgin olabilir.

9-Hasta grubu ile kontrol grubu arasında açlık glukoz, bazal insulin ve $AUC_{insulin}$ düzeyi ortalamaları açısından ve HOMA skoru açısından fark gözlenmedi.

10- OGTT sonucuna göre 1 hastada DM ve 3 hastada GTB olmak üzere %16.6 vakada glukoz intoleransı tespit edildi.

11- $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan toplam 7 hastanın 5'i hasta grubunda ve 2'si kontrol grubundaydı. OGTT'si bozuk olan hastalardan sadece DM tanısı konan hastada $VKİ 30.8 \text{ kg/m}^2$ idi, diğer 3 hastada $VKİ 30 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında tespit edildi.

12-OGTT'de 2. saatteki ortalama glukoz ($p<0.01$) ve AUC_{glukoz} ($p<0.005$) değerleri hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti

13- GTB olan hastalar çıkarıldıktan sonra OGTT'ne 2. saatteki ortalama glukoz değerleri ile AUC_{glukoz} değerlerinin hasta grubundaki anlamlı yükseklikleri sebat etti ($p<0.05$).

Bu sonuçlara (madde 9-13) göre hasta grubunda glukoz intoleransı sıklığı artmıştır ve hiperandrojenemi ile insulin direnci arasında ilişki mevcuttur.



KAYNAKLAR

- 1- Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:339-48.
- 2- Fasletti L, Rosina B, De Fusco D. Serum levels of 3 α -androstane diol glucuronide in hirsute and non hirsute women. *Eur J Endocrinol* 1998;138:421-4.
- 3- Moran C, Tapia MDC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia-Hernandez E, Bermudez JA. Etiologic review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-4.
- 4- Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998;139:421-3.
- 5- Şahin Y, Keleştimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *RBM online* 2004;8:538-46.
- 6- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
- 7- Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: Consequences in adults. *J Ped Endocrinol Metabol* 2001;14:1309-1315.
- 8- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds), *Williams textbook of endocrinology* (10th ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp. 491-552.
- 9- New MI. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:1-13.
- 10- Loriaux DL, James VHT. Adrenal cortex physiology. In: Besser GM, Thorner MO (eds), *Comprehensive clinical endocrinology* (3rd ed) Elsevier Science, London 2002, pp.181-202.
- 11- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99.
- 12- Aron DC, Findling JW, Tyrrell B. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds), *Basic and Clinical Endocrinology* (6th ed) McGraw Hill, New York 2001, pp. 334-376.

- 13- Goldfien A. Ovaries. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds) Basic and Clinical Endocrinology (6th ed) McGraw Hill, New York 2001, pp. 453-508.
- 14- Bremner WJ, Huhtainen I, Amory JK. Pituitary gonadotropins and their disorders. In: Becker KL (ed) Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism LWW, Philadelphia 2001, pp. 170-177.
- 15- Fauser BC, Heusden AMV. Manipulation of human ovarian function: Physiological concepts and clinical consequences. Endocrine Reviews 1997; 18: 71-106.
- 16- Erickson GF. The ovary: Basic principles and concepts. In: Felig F, Frohman LA (eds) Endocrinology and Metabolism (4th ed) McGraw Hill, New York 2001, pp. 707-43.
- 17- Ojeda SR. Female reproductive function. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology Oxford University, New York 2000, pp. 202-42.
- 18- 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 (10th ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp. 587-664.
- 19- Aziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 1992;101:995-1007.
- 20- Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. Clin Obstet Gynecol 1991;34:827-35.
- 21- Lamberts SWJ, Koper JW, Biemond P, DEN Holder FH, DE Jong FH. Cortisol receptor resistance: The variability of its clinical presentation and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74:313-21.
- 22- Kaltsas GA, Isidori AM, Besser GM, Grossman AB. Secondary forms of polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab 2004;15:204-10.
- 23- Franks S, Gilling-Smith C. Ovary. In: Besser GM, Thorner MO (eds), Comprehensive clinical endocrinology (3rd ed) Elsevier Science, London 2002, pp.375-393.
- 24- The 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.

- 25- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
- 26- 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.
- 27- Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
- 28- Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:811-7.
- 29- Waldstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-56.
- 30- Çolak R, Keleştimur F, Ünlühizarci K, Bayram F, Şahin Y, Tutuş A. A comparison between the effects of low dose (1 µg) and Standard dose (250 µg) ACTH stimulation tests on adrenal P450c17α enzyme activity in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:473-77.
- 31- Martikainen H, Salmela P, Nuojuua-Huttunen S, et al. Adrenal steroidogenesis is related to insulin in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1996;66:564-70.
- 32- Turner EL, Watson MJ, Perry LA, White MC. Investigation of adrenal function in women with oligomenorrhea and hirsutism (clinical PCOS) from the North-east of England using an adrenal stimulation test. *Clin Endocrinol* 1992;36:389-97.
- 33- Hoffman DI, Clove K, Lobo RA. Prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulphate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984;42:76-81.
- 34- Moltz L, Schwartz U, Sorensen R, et al. Ovarian and adrenal vein steroids in patients with non-neoplastic hyperandrogenism: selective catheterization findings. *Fertil Steril* 1984;42:69-75.

- 35-Gonzales F, Chang L, Harab T, Lobo RA. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:354-61.
- 36-Ünlühizarci K, Keleştimur F, Şahin Y, Bayram F. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17 α enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999;140:56-61.
- 37-Rosenfield RL. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:878-80.
- 38-Ditkoff EC, Fruzzetti F, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:603-7.
- 39-Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-67.
- 40-Valentino R, Tommaselli AP, Savastano S, Dorato M, Rossi R, Lombardi G. Different dysregulations in adrenal steroid biosynthesis as a prevalent cause of hyperandrogenism in women from southern Italy. *Fertil Steril* 1997;68:236-241.
- 41-Rumsby G, Avey CJ, Conway GS, Honour JW. Genotype-phenotype analysis in late onset 21-hydroxylase deficiency in comparison to the classical forms. *Clin Endocrinol* 1998;48:707-11.
- 42-Dewilly D, Vantyghem-Haudiguet MC, Sainsard C, Buvat J, Cappoen JP, Ardaens K, Racadot A, Lefebvre J, Fossati P. Clinical and biological phenotypes in late onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:418-23.
- 43-Romaquera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Aziz R. Prevalence of 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:59-62.
- 44-Avivi K, Pollack S, Gideoni O, Linn S, Blumenfeld Z. Overdiagnosis of 21-hydroxylase late onset congenital adrenal hyperplasia: correlation of

- corticotropin test and human leukocyte antigen typing. *Fertil Steril* 1996;66:557-63.
- 45- Kuttan F, Couillin P, Girard F, et al. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Eng J Med* 1985;313:224-31.
- 46- Akinci A, Yordam N, Ersoy F, Uluşahin N, Oğuz H. The incidence of non-classical 21-hydroxylase deficiency in hirsute adolescent girls. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:99-106.
- 47- Aziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
- 48- Aziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR: Screening 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915-25.
- 49- Carmina E, Malizia G, Pagano M, Janni A. Prevalence of late-onset 11 β -hydroxylase deficiency in hirsute patients. *J Endocrinol Invest* 1988;11:595-98.
- 50- Aziz R, Boots LR, Parker CR Jr, Bradley E Jr, Zacur HA. 11 β -Hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1991;55:733-41.
- 51- Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Mildwisky A, Rosler A. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1990;323:855-63.
- 52- 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;45:381-4.
- 53- White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:61-79.
- 54- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99.
- 55- Aziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-62.
- 56- Serafini P, Lobo RA. Increased 5 α -reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:74-78.

- 57- Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism and acne. *J Cutan Med Surg* 1998;3:9-15.
- 58- Ünlühizarci K, Karababa Y, Bayram F, Keleştimur F. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2741-4.
- 59- Aziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism. *Fertil Steril* 1998;70:274-8.
- 60- Ünlühizarci 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 (in press).
- 61- Aziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):453-62.
- 62- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews* 1995;16:322-53.
- 63- 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;57:393-6.
- 64- The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 1):S5-S19.
- 65- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
- 66- Ünlühizarci K, Çolak R, Şahin Y, Bayram F, Keleştimur F. The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Turk J Endocrinol Metab* 2000;4:135-7.
- 67- Keleştimur F, Çetin M, Pasaoglu H, Çoksevrim B, Çetinkaya F, Ünlühizarci K, Ünal S, Köker AH. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose intolerance in Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol* 36:85-91.

EK:Çalışmaya dahil edilen hasta listesi

HASTA ADLARI	PROTOKOL NO
SA	1292667
NT	649782
FN	1294576
HG	870175
TB	1274725
FT	480283
SŞ	1272367
FB	959181
TB	1189740
NB	1040372
AK	1284316
NÜ	1287096
TS	986751
FA	1287443
MD	1290830
FD	550059
SD	512056
HÖ	1269305
HS	1089244
MK	758755
OÖ	1295194
FÖ	1291111
SŞ	1169310
NK	1261413
MA	1276151
ST	1232479

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hulusi Atmaca'ya ait "idiopatik hiperandrojenemik hastalarda adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi"adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkanİmza

Üyeİmza

Üyeİmza

Üyeİmza

Üyeİmza