

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

HİRSUTİZMLİ HASTALARDA NONKLASİK KONJENİTAL
ADRENAL HİPERPLAZİ SIKLIĞI

Dr. Halil ÇAĞRICI
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2008

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

HİRSUTİZMLİ HASTALARDA NONKLASİK KONJENİTAL
ADRENAL HİPERPLAZİ SIKLIĞI

Dr. Halil ÇAĞRICI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hatice Sebila DÖKMETAŞ

SİVAS
2008

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda **“TIPTA UZMANLIK TEZİ”** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../ 2008

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2000/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır. (Proje No. 2007 – 3/7).

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Kıl Folikülü Gelişimi	4
2.2.1. Kıl Folikülü Gelişimine Androjenlerin Etkisi	5
2.3. Steroid Hormonların Biyosentezi	6
2.3.1. Adrenal Steroidogenez	7
2.3.2. Ovaryan Steroidogenez	10
2.3.3. Adrenal Hormonların Metabolizması	11
2.4. Hirsutizm Nedenleri	12
2.5 Polikistik Over Sendromu	13
2.5.1. Klinik Bulgular	14
2.5.2. Fیزیopataoloji	15
2.6. Konjenital Adrenal Hiperplazi	18
2.6.1. Klasik Tuz Kaybı ile Giden Tip	19
2.6.2. Klasik Basit Virilizan Tip	20
2.6.3. Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi	20
2.7. Hiperprolaktinemi	35
2.8. Androjen Salgılayan Tümörler	36
2.9. Cushing Sendromu	37

2.10. İdyopatik Hirsutizm.....	38
2.11. İdyopatik Hiperandrojenemi.....	39
2.12. Hirsutizmde Klinik Değerlendirme.....	39
2.13. Hirsutizm Tedavisi.....	41
2.13.1 Antiandrojenler.....	42
2.13.2. Antiandrojen İlaç Kombinasyonu.....	44
2.13.3. İnsülin Duyarlaştırıcılar.....	45
2.14. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi.....	45
2.14.1. Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Tedavisi.....	46
2.14.2. Stres Dozu.....	47
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4.BULGULAR.....	52
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇLAR.....	68
7.KAYNAKLAR.....	70

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin seçimi ve yürütülmesinde emeğini esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Hatice Sebila DÖKMETAŞ'a, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamda bana yardımcı olan hemşiremiz Zehra ÇELİK'e, tıp eğitimime emeği geçmiş olan diğer bilim dallarındaki sayın hocalarıma, tıp fakültesini tercih etmeme vesile olan anneme ve babama, ihtisasım boyunca bana yardımcı olan kardeşlerime ve tüm sıkıntılı anlarımda bana gülen yüzleri ile destek olan eşime ve kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil ÇAĞRICI

ÖZET

Hirsutizm, kadınlarda yaygın olarak görülen derinin androjen duyarlı bölgelerinde terminal kılların aşırı büyümesi ile karakterize klinik ve psikolojik bir problemdir. Hirsutizm androjenlerin artışı sonucu ya da androjen seviyeleri normalden kıl foliküllerinin duyarlılığının artması sonucu gelişir. Polikistik over sendromu (PKOS) ve idyopatik hirsutizm, hirsutizmin en sık nedenidir. Adrenal bozukluklar hirsutizmin daha az görülen nedenleri olmakla birlikte, adrenal nedenlere bağlı hirsutizmin en sık nedeni nonklasik konjenital adrenal hiperplaziler (NKKAH)'dir.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizol biyosentezindeki enzimatik defektle karakterize, kompensatuar olarak kortikotropinin arttığı ve adrenal hiperplazinin olduğu bir grup kalıtımla geçen otozomal resesif bir bozukluk olarak tanımlanır. 21-hidroksilaz (21-OH) eksikliği vakaların % 95'inden fazlasından sorumludur ve en yaygın otozomal resesif bozukluktan biri olarak bilinir.

Bu çalışmanın amacı hirsutizimli hastalarda NKKAH sıklığını tespit etmek, tedavilerini düzenlemek ve hirsutizmin diğer nedenlerinden farklılığını ortaya koymaktır. Bu amaçla endokrinoloji polikliniğine başvuran 43 hirsut birey seçilerek çalışmaya alındı. Bireylerin hirsutizm skorları hesaplandı, bazal hormonları çalışıldı, adrenal ve over ultrasonografileri yapıldı ve kısa adrenokortikotropin stimülasyon testi uygulandı.

Sonuç olarak, 43 vakadan 24 (%55.8) vakaya PKOS, 12 (%28) vakaya idyopatik hiperandrojenemi ve 7 (% 16.2) vakaya da NKKAH tanısı koyduk. NKKAH tanısı alan vakaların 3 (%7)'ü 21-OH eksikliğine bağlı, 4 (%9.2)'ü de 11 β -hidroksilaz (11 β -OH) eksikliğine bağlı vakalardı. Bu hastalar adrenal insidentaloma yönünden adrenal bilgisayarlı tomografi ile tarandı ve 11 β -OH tanısı alan bir vakada sol adrenalde 4 mm çapında adenom tespit edildi. Hastalara kombine antiandrojen tedavisi başlandı. Hastalığın genetik geçişi ve gebelik halinde fetusa muhtemel etkileri açısından hastalar bilgilendirilerek genetik danışmanlık önerildi.

Anahtar Sözcükler: Hirsutizm, konjenital adrenal hiperplazi, insidentaloma

SUMMARY

Hirsutism, which is a common clinical and psychological problem in women, is characterized by excessive growth of terminal hair in the androgen-sensitive skin regions. Hirsutism is the result of either androgen excess or increased sensitivity of the hair follicles to normal levels of androgens. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and idiopathic hirsutism are the most common causes of hirsutism. Adrenal disorders are less common causes of hirsutism; the most common adrenal cause of hirsutism is nonclassical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH).

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) describes a group of inherited autosomal recessive disorders characterized by an enzymatic defect in cortisol biosynthesis, compensatory increases in corticotropin secretion and adrenocortical hyperplasia. 21-hydroxylase (21-OH) deficiency is responsible for more than 95 % of cases and is one of the most common known autosomal recessive disorders.

The aim of this study is to investigate NCCAH prevalence in hirsutism. Patients to plan their treatments and to find out the difference of this disease from other reason for hirsutism. Forty-three individuals who applied to our endocrinology clinic for hirsutism were selected and included. In the study, their hirsutism scores were calculated, basal hormones were investigated, adrenal and ovary ultrasound was performed for each patient and adrenocorticotropin stimulation test was applied.

As a result, we diagnosed PCOS, idiopathic hyperandrogenemia and NCCAH in 24 (55.8 %), 12 (28 %) and 7 (16.2 %) in a total number only of 43 patients respectively. While 3 (7 %) of 7 patients with NCCAH were due to 21-OH deficiency the remaining, 4 (9.2 %) was due to 11 β -hydroxylase (11 β -OH) deficiency. Additionally these patients were screened for the presence of incidentaloma by adrenal computerized tomography and a 4 mm adenom in the left adrenal of a patient with NCCAH due to 11 β -OH deficiency. Combined antiandrogen therapy was given to these patients. Consultation was also given to patient for the genetic penetrance of the disease and its potential effects to the fetus in case of pregnancy .

Key Words : Hirsutism, congenital adrenal hyperplasia, incidentaloma

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotropin hormon
ALP	:Alkale fosfataz
ALT	:Alanin aminotransferaz
AST	:Aspartat aminotransferaz
AVP	:Arginin-vazopressin
BT	:Bilgisayarlı tomografi
c-AMP	:Siklik adenozin mono fosfat
CPA	:Siproteron asetat
CRH	:Kortikotropin salgılatıcı hormon
CYP11	:11 β -hidroksilaz geni
CYP17	:17 α - hidroksipregnenolon
CYP21	:21-hidroksilaz geni
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	:Dehidroepiandrosteron sulfat
DHT	:Dihidrotetosteron
DKB	:Diyastolik kan basıncı
DM	:Diabetes mellitus
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DOC	:Deoksikortikosteron
E1	:Östron
E2	:Östradiol
FGS	:Ferriman- Galwey skoru
FSH	:Folikül stimulan hormon
GnRH	:Gonadotropin-releasing hormon
HDL	:“High-density lipoprotein”
IGF-1	:“İnsülin benzeri growt faktör-1”
IGF-2	:“İnsülin benzeri growt faktör-2”
im	:İntramüsküler
iv	:İntravenöz
LDL	:“Low –density lipoprotein”

LH	:Luteinizan hormon
NIH	:Ulusal Sağlık Endüstrisi
NKKAH	:Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
MR	:Magnetik rezonans
OKS	:Oral kontraseptif
PKO	:Polikistik over
PKOS	:Polikistik over sendromu
POMC	:Proopiomelanokortin
PRL	:Prolaktin
SCC	:“Side-chain cleavage”
SHBG	:Seks hormon bağlayan globulin
SKB	:Sistolik kan basıncı
StAR	:“Steroidogenic acute regulatory protein”
Trig	:Trigliserid
TSH	:Tiroid stimulan hormon
VKI	:Vücut kitle indeksi
3β- HSD	:3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz
11β- OH	:11 β -hidroksilaz
11-S	:11-deoksikortizol
17β-HSD	:17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz
17-OHP	:17-hidroksiprogesteron
21-OH	:21- hidroksilaz

TABLOLAR

	Sayfa No
Tablo -1 Kadınlarda vücut kıl dağılımı.....	6
Tablo -2 Androjenlerin günlük üretim miktarı, serum seviyesi ve metabolik klirensi.....	7
Tablo-3 Adrenal steroidogeneizde rol oynayan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler	10
Tablo-4 Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı.....	11
Tablo-5 Hirsutizm nedenleri.....	13
Tablo -6 Polikistik over sendromu tanı kriterleri.....	14
Tablo- 7 Polikistik over sendromunda belirti ve bulgular.....	15
Tablo-8 CYP21 genine ait mutasyon tipleri ve klinik formları.....	23
Tablo-9 NKKAH’de klinik belirtilerin sıklığı.....	24
Tablo -10 Çalışmada kullanılan hormonların intra-assey ve inter-assey değişkenlik oranları.....	50
Tablo-11 Biyokimyasal parametreler ve çalışma yöntemleri.....	51
Tablo-12 Vakaların klinik özellikleri.....	52
Tablo-13 Vakalarda klinik özelliklerin görülme sıklığı.....	53
Tablo-14 Grupların yaş, mens yaşı, boy, VKİ, kilo ve bel çevresi parametreleri açısından karşılaştırılması.....	54
Tablo-15 Grupların bazal hormon değerleri ile karşılaştırılması.....	55
Tablo-16 Grupların glukoz, insülin, c-peptit, HOMA-IR yönünden karşılaştırılması.....	56
Tablo-17 Grupların ACTH testine cevaplarının karşılaştırılması.....	56
Tablo-18 Grupların, akne, ses kalınlaşması, kilo alma, alopesi, galaktore yönünden karşılaştırılması.....	57
Tablo-19 PKOS (1.grup) ve NKKAH (3.grup) vakalarının oligomenore, amenore ve PKO görünümü açısından karşılaştırılması.....	57
Tablo-20 Grupların hirsutizm süresi ve FG skoru ile karşılaştırılması.....	58
Tablo-21 Grupların bazal 17-OHP değerlerine göre karşılaştırılması.....	58
Tablo-22 Grupların bazal 11-S değerleri ile karşılaştırılması.....	59

ŞEKİLLER**Sayfa No**

Şekil -1 Kıl folikülünün yapısı.....	5
Şekil -2 Adrenal bezde steroid sentezi ve sentezde görev alan enzimler	9
Şekil -3 Ovaryan hormon sentezi ve sentezde görev alan enzimler	10
Şekil -4 21-Hidroksilaz eksikliği.....	21
Şekil -5 CYP21 geninin moleküler yapısı.....	22
Şekil -6 ACTH testi sonrası 21-OH eksikliğine bağlı KAH klinik formlarının hormonal profili	28
Şekil -7 CYP11B1 geninin moleküler yapısı (A) ve CYP11B1 genindeki NKKAH'ye neden olan mutasyonlar (B).....	31
Şekil -8 11β -Hidroksilaz Eksikliği.....	32
Şekil -9 3β- HSD Enzim Eksikliği.....	34
Şekil -10 Ferriman-Gallwey Skorlaması.....	41

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm kadınlarda derinin androjen duyarlı bölgelerindeki kılların aşırı gelişimi sonucu meydana gelir. Kılların bu şekilde gelişmesinin en önemli sebebi androjenlerin plazma seviyesinin artmasıdır. Hirsutizmle birlikte hiperandrojeneminin en sık görüldüğü durum polikistik over sendromu (PKOS)'dur. Bazen de idyopatik hirsutizmde olduğu gibi hiperandrojenemi yokken kıl folikülünün androjenlere duyarlılığın artmasına bağlı olarak da hirsutizm meydana gelebilir. Bu iki durum yani PKOS ve idyopatik hirsutizm tüm hirsutizm nedenlerinin çoğunu oluşturur (1,2).

Hirsutizmin diğer nedenleri arasında konjenital adrenal hiperplaziler, Cushing Sendromu ve adrenal tümörler gibi adrenal nedenler de yer alır. Konjenital adrenal hiperplazi kortizol sentezinde yer alan enzimlerden birindeki eksiklik sonucu meydana gelir. Eksik olan enzimden önceki basamaktaki androjenler artarak hiperandrojenemiye yol açarlar ve bunun sonucu olarak da hirsutizm, oligomenore ve infertilite gibi klinik bulgular ortaya çıkar. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKKAH)'ye neden olan enzim eksiklikleri arasında 21-hidroksilaz (21-OH), 11 β -hidroksilaz (11 β -OH) ve 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) yer alır. Bunlar arasında da en sık görüleni 21-OH eksikliğidir. Bu hastalarda erken adrenarş ve özellikle adölesan dönemde hirsutizm görülebilir. Beraberinde oligomenore ve polikistik over (PKO) görülebilmesi sebebiyle NKKAH ve PKOS klinik olarak birbirinden ayrılamaz (2).

NKKAH görülme sıklığı toplumlara ve bölgelere göre değişebilmektedir. Aslında klinik bulguların özellikle PKOS olmak üzere diğer birçok hastalıkla benzerlik göstermesi nedeniyle bu hastalar çoğunlukla başka tanılar almakta ve bu hastalığın gerçek sıklığı çok iyi bilinmemektedir. Oysa NKKAH tanısı konulan hastalara uygun tedavinin başlanması, komplikasyonlar yönünden takibe alınması, adrenal insidentaloma yönünden taramalarının yapılması ve gebelik durumunda

genetik danışmanlık hizmeti verilmesi önemlidir. Bu çalışmada Sivas bölgesindeki hirsutizm şikayeti ile başvuran kadınlar arasında NKKAH sıklığını belirlemeyi ve hirsutizmi hastalarda etyolojik tanıya giderken NKKAH' yi özellikle hangi hastalarda düşünmemiz gerektiğine dair klinik ve laboratuvar olarak birtakım göstergeler olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Fertil çağındaki kadınların yaklaşık olarak %5-8'ini etkileyen ve önemli bir klinik ve psikolojik problem oluşturan hirsutizm; kadınlarda vücudun androjen duyarlı bölgelerindeki kılların aşırı artışı ile karakterize bir durumdur. Hirsutizm androjenlerin artışı sebebiyle veya androjenlerin seviyesi normalken kıl foliküllerinin androjenlere duyarlılığının artışı ile oluşabilir (1,2). Kıl folikülünün androjenlere verdiği cevap sonucu androjen bağımlı alanlarda vellüs tipi kılların çap, uzunluk, pigmentasyon ve büyüme hızlarındaki artış ile terminal kıllara dönüşmesi sonucunda hirsutizm ortaya çıkar (3).

Normalde kadınlarda yüz, meme ve karın alt kısmında terminal kıllar görülebilmekteyse de özellikle sırt, sternum, üst karın ve omuzlarda terminal kılların varlığı anormal kabul edilmektedir (4). Hastalarda önemli bir kozmetik sorun olarak psikososyal gelişimi de olumsuz yönde etkileyebilen hirsutizm, aynı zamanda altta yatan patolojiye göre değişen yaşamsal ve üreme ile ilgili sorunlara da yol açabileceğinden önemli bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (4-6). Bazen de adrenal adenom veya karsinom gibi durumların klinik bulgusu olabilmektedir (2).

Hirsutizm ovaryan, adrenal, ilaçlara bağlı, idiopatik ya da genetik sebeplerle oluşabilir (7). Ovaryan nedenler arasında en sık PKOS yer alır. Adrenal hastalıklar arasında konjenital adrenal hiperplaziler (KAH), Cushing Sendromu ve adrenal tümörler görülür. NKKAH adrenal nedenli hirsutizmin en sık nedenidir. NKKAH tipi ve sıklığı etnik kökene bağlı olarak değişebilir. Hirsutizm etyolojisinin araştırılmasında NKKAH tanısı için ACTH stimülasyon testi kullanılmaktadır (2). Anabolik steroidler başta olmak üzere bazı ilaç kullanımında da yan etki olarak hirsutizm gelişebilir. Androjen konstrasyonunun normal olduğu ve androjen reseptör sensitivitesinin arttığı durumda idyopatik hirsutizm görülebilir (7). Hirsut kadınların % 95'inden fazlasında neden idyopatik hirsutizm veya PKOS' dur (8).

2.2 Kıl Folikülünün Gelişimi

İnsan fetüsünde gestasyonel dönemin yaklaşık 9. haftasında kaş, üst dudak ve çene bölgesinde ilk primordiyal kıl folikülleri gelişmeye başlar. Fetüsün derisi büyüdükçe primer ve sekonder kıl folikülleri gelişir. Sekonder folikül primer folikülün her iki yanında oluşur ve üç tip kılın tipik özelliklerinin oluşmasına neden olur (9). Doğumdan sonra yeni kıl folikülü gelişmez (10). İnsan vücudundaki kılları yapılarına ve boylarına göre üç grupta toplayabiliriz.

1-Lanugo kılı: İnce, yumuşak, medullasız kıllardır. Fetüsü kaplar ve intrauterin 9. aylarda dökülür.

2-Vellüs kılı: Kısa, ince, medullasız kıllardır. Ayak tabanı, avuç içi, mukozalar dışında tüm vücut yüzeyinde bulunur.

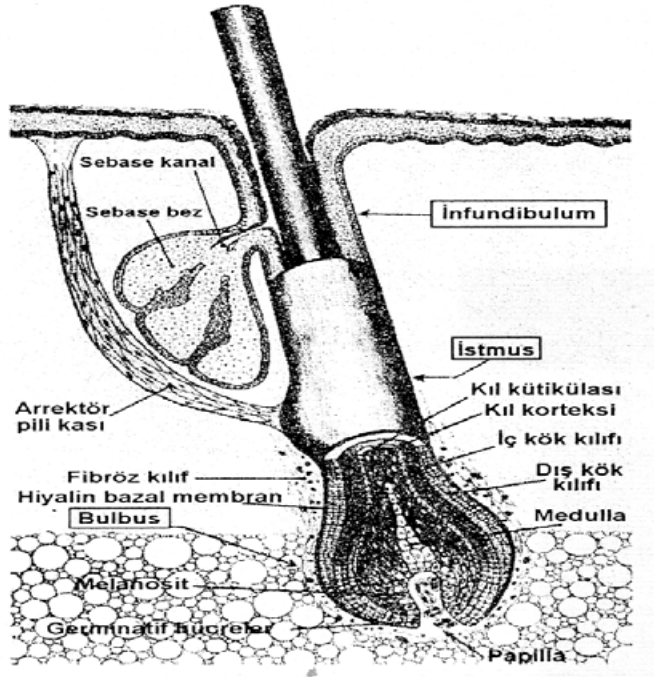
3-Terminal kıllar: Kalın, renkli, medullalı, uzun kıllardır. Saç, sakal, koltuk altı, pubis kılları bu tip kıllardır (11).

Lanugo kılları çocuklarda ve yetişkinlerde vücudun çoğunu kaplayan vellüs tipi kıllara dönüşür. Vücudun çeşitli bölgelerinde ve bazı hormonal durumlar altında vellüs kılları pigmentli terminal kıllara dönüşür (12). Şekil 2.1'de kıl folikül yapısı gösterilmiştir.

Kıl folikülünün gelişiminde anagen faz, katagen faz ve telogen faz olmak üzere üç önemli faz vardır. Anagen faz yıllar, katagen faz günler, telogen faz ise aylar sürer (13). Bazı kıllar anagen fazdayken diğerleri telogen fazında olabilir ve bu durum kıla sürekli bir büyüme görüntüsü verebilir. Büyüme fazının süresi kıl folikülünün lokalizasyonuna göre değişebilmektedir. Anagen/telogen oranı vücudun çeşitli bölgelerinde kıl büyüme aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Anagen fazda uzama sonucu kıl folikülleri fazla büyür ve hirsutizm meydana gelir (14).

Androjenler ve özellikle de testosteron kıl büyümesini başlatır ve sebace glanddaki lipid sentezini artırır. Androjenlerin biyolojik cevaptaki en önemli faktörü pilosebace ünitedeki 5 α -redüktaz aktivitesidir. Bu enzimin aktivitesinin arttığı durumda hirsutizm meydana gelebilir (10,15,16).

Kıl folikülü gelişiminde seks steroidlerinin dışında insülin benzeri growth faktör -1 (IGF-1), prolaktin, beta endorfin, melatonin, büyüme hormonu ve tiroid hormonu gibi lokal ve sistemik faktörlerinin de etkisi vardır (14).



Şekil 2.1. Kıl folikülünün yapısı.

2.2.1 Kıl Folikül Gelişimine Androjenlerin Etkisi

Androjen duyarlı kıl foliküllerinin gelişmesinde androjen hormonlar çok önemli rol oynarlar. Kıl folikülü 5α - redüktaz ve aromataz enzimlerini içerir ve androjenler dihidrotestosteron (DHT) gibi daha potent androjenlere ve östradiole (E2) dönüştürülürler. Bu enzimlerden en önemlisi iki izoenzimi tesbit edilen 5α -redüktazdır ve bu enzim androstenedion ve testosterondan DHT dönüşümünü gerçekleştirir (17). Terminal vücut kıl dağılımı tablo 2.1'deki gibidir.

Androjen hormon reseptörleri hücre içindedir. Serbest testosteron kolaylaştırılmış difüzyonla hücre içine girdikten sonra 5α -redüktaz enzimi ile DHT'a dönüşür ve hem testosteron hem de DHT reseptöre bağlanarak nükleus içine girerler. DHT ve testosteronun büyük kısmı kromatine bağlanırken az bir kısmı da 3α -ketoredüktaz enzimi ile daha az aktif form olan androstenediole dönüşür. Nükleusa ulaşan androjenler ile orada mRNA sentez edilerek ribozomlara ulaşır ve ribozomlarda yeni protein sentezi başlar (18).

Tablo2.1. Kadınlarda vücut kıl dağılımı (17).

	Kirpik	Saç	Aksilla	Pubik	Abdomen	Yüz
Normal çocuk	+	+	-	-	-	-
Yetişkin kadın	+	+	+	+	-	-
Hiperandrojenik kadın	+	+	+	+	±	±

2.3 Steroid Hormonların Biyosentezi

Kadınlarda plazmadaki androjenlerin yaklaşık olarak yarısı adrenal ve over kaynaklı olup, geri kalan yarısı ise yağ dokusu, karaciğer, deri gibi periferik dokularda androjen prokürsörlerinin daha güçlü androjenlere çevrilmesiyle oluşur. Bunlar içerisinde yağ dokusu önemli bir yere sahiptir.

İnsandaki tüm steroid yapıları hormonlar kolesterolden sentezlenir. Steroid sentezinden görevli hücreler plazmadaki lipoproteinlerden, kolesterol esterlerinden ve asetattan kolesterol sentezleyebilirler. Steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık olarak % 80'i lipoproteinlerden ve özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolden elde edilir (19).

Adrenal ve overde total androjen üretimi farklıdır. Dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S)' in tamamına yakını adrenalde sentezlenirken, dehidroepiandrosteron (DHEA)' un % 80'i adrenal % 20'si over kaynaklıdır. Plazmadaki androstenedionun yaklaşık olarak yarısı adrenal yarısı da over kaynaklıdır (20,21,22). Androjenlerin ortalama üretim oranları, plazma seviyeleri, metabolik klirens oranları tablo 2.2'de gösterilmiştir (22).

DHT periferik kaynaklı ve güçlü bir androjendir. Testosteronun 5 α - redüktaz enzimi ile transformasyona uğramasıyla oluşur. Moleküler çalışmalar 5 α - redüktaz enziminin 5 α - redüktaz tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki izoenzimini tesbit etmiştir (23). İzoenzimlerin biyokimyasal etkinlikleri ve dokularda dağılımları farklıdır. Bu enzimler kadınlarda hirsutizm ve akne gelişiminde önemli rol oynarlar. 5-alfa

redüktaz tip 1 enzimi asıl etkilerini karaciğer ve deride gösterirken, 5-alfa redüktaz tip 2 enzimi asıl etkilerini ürogenital dokularda gösteririr (24).

Tablo 2.2. Androjenlerin günlük üretim miktarı, serum seviyesi ve metabolik klirensi (22)

Androjen	Üretim miktarı (mg/gün)	Serum seviyesi (ng/ml)	Metabolik klirensi (l/gün)
DHEAS	11	1600	7
DHEA	7	4.2	1600
Androstenedion	3	1.4	2000
Testosteron	0.3	0.4	700
DHT	0.03	0.1	250

2.3.1 Adrenal Steroidogenez

Adrenal korteksin üç farklı bölgesinde steroidlerin önemli bir kısmının sentezi gerçekleşir. Adrenal korteksin hemen altında bulunan zona glomerulozada bir mineralokortikoid olan aldosteron sentezlenir. Adrenal korteksin zona fasikülata bölgesinde glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron) ve zona retikularis bölgesinde ise androjenler sentezlenir (25,26). Esas olarak adrenokortikotropik hormon tarafından regüle edilen zona fasikülata ve retikularisin salgıladığı hormonların kontrolünde nörotransmitterler ve nöropeptitlerin de yeri vardır. Ön hipofizde adrenokortikotropin (ACTH)'nın prekürsörü olan proopiomelanokortin (POMC) salgılanır ve ondan da enzimatik ayrılma ile ACTH ortaya çıkar. ACTH' nin kontrolü hipotalamus ve santral sinir sisteminden salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin-vasopressin (AVP) aracılığı ile olur. AVP' nin etkisi CRH' nin c-AMP düzeyini artırıcı etkisi ile olur (27).

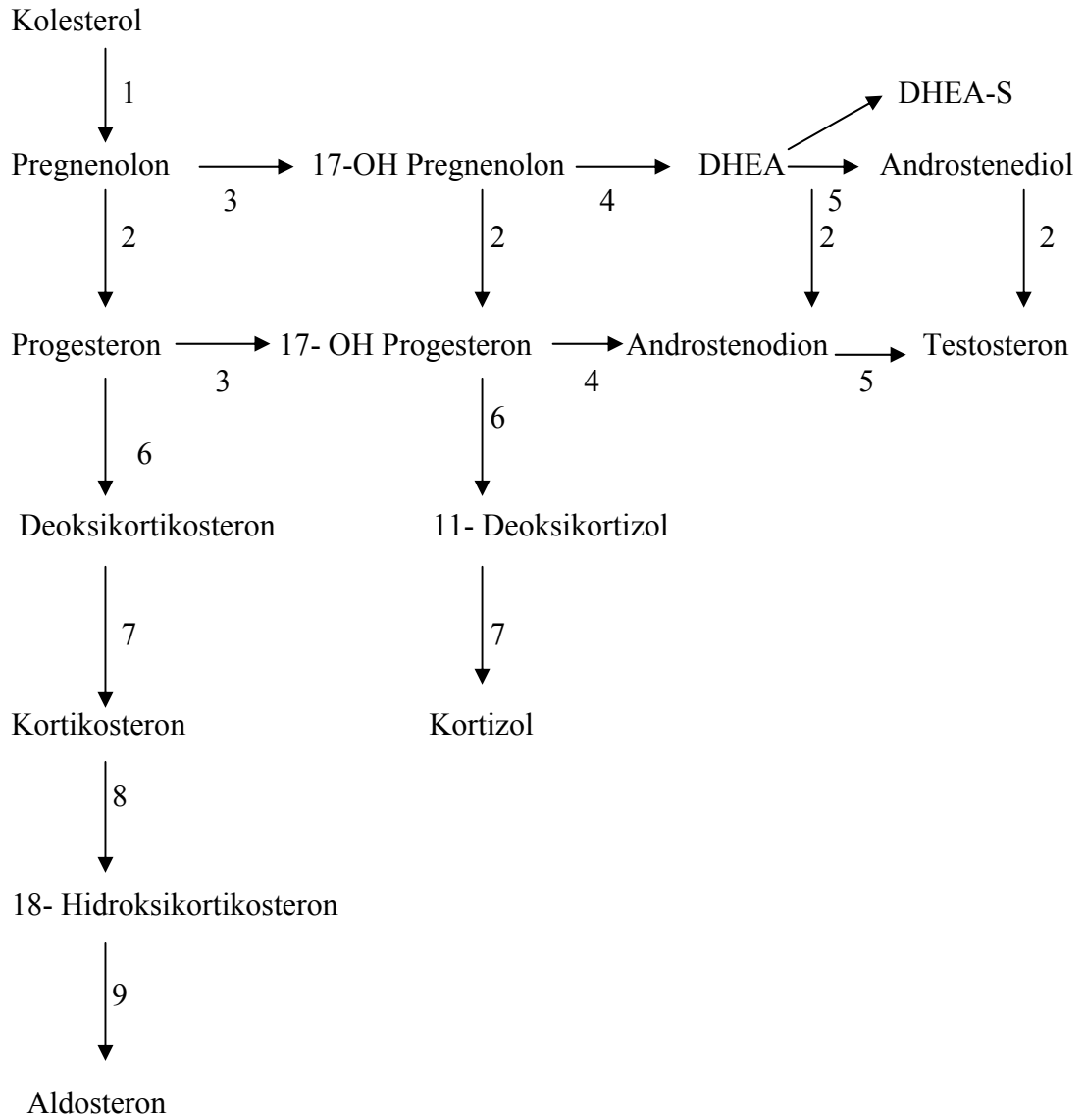
Steroid hormonların ön maddesi olan kolesterol üç kaynaktan sağlanır. Steroid sentezi için kullanılan kolesterolün önemli bir kısmı dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) elde edilir. Kolesterolde zengin LDL adrenokortikal hücre

zarındaki LDL reseptörü aracılığı ile hücreye girer ve parçalanması ile ortaya çıkan serbest kolesterol steroid sentezinde kullanılır. Geri kalan kolesterol, kolesterol ester halinde, gerektiğinde kullanılmak üzere sitoplazmada depo edilir. Ayrıca adrenokortikal hücreler asetat ön maddesinden ve yüksek dansiteli lipoproteinden (HDL) de kolesterol sentez edebilirler (28).

Steroid sentezinin oluşmasında, ACTH ve reseptör birleşmesinin ardından hücre içi c-AMP ve hücre içi kalsiyum artar. c-AMP artışının steroid sentezinde akut (saniye ve dakikalar içinde) ve kronik (saatler içinde) etkileri vardır. Akut etki tüm steroidlerin sentezinde ön madde olarak rol oynayan kolesterolün mitokondri iç zarına ulaşmasıdır. Burada steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) kolesterolü mitokondri dış zarından iç zarına taşınmasını düzenler. Kronik etki ise steroid sentezinde rol oynayan enzim genlerinin transkripsiyonunda artış olması ve sentezin devam etmesidir (19).

Adrenal steroidogenez sitokrom P450 enzim sistemine ait enzimler aracılığı ile gerçekleşir. Mitokondrideki kolesterol P450 kolesterol “side-chain cleavage” (SCC) enzimi ile pregnenolona dönüşür. Pregnenolon adrenal kortikal hormonlardan her üçünün de temel prekürsörüdür. Bunlar arasından kolesterol SCC ve 11β -OH enzimleri mitokondride yer alırken, 17α -hidroksilaz ve 21-OH enzimleri endoplazmik retikulumda bulunur. Pregnenolon mitokondri ve endoplazmik retikulumda 3β -HSD enzimi ile progesterona dönüşür (29). Progesteron CYP21 (P450c21, 21 hidroksilaz) tarafından endoplazmik retikulumda 21-hidroksile edilerek deoksikortikosteron (DOC)’a çevrilir. DOC’un 11β -hidroksilasyonu ile kortikosteron oluşur ki son basamakta da 18 hidroksilasyonu ve 18-oksidasyonu ile aldosteron oluşur (30-32).

Pregnenolon 17α -hidroksilaz (CYP17) ile 17α - hidroksipregnenolona döner. Sonraki aşamada 17α -hidroksipregnenolon zona fasikülata da bulunan 3β -HSD enzimi ile 17α -hidroksiprogesterona çevrilir. Ardından CYP21 ile 21-hidroksile olan 17α -hidroksipregnenolon 11-deoksikortizole dönüşür. 11-deoksikortizolde 11β -hidroksilasyonla kortizole dönüşür (33). Zona retikulariste ve gonadlarda 17α -hidroksipregnenolon CYP17’nin 17-20 liyaz aktivitesi ile DHEA’a çevrilir. DHEA da 3β -HSD ile androstenediona çevrilir. Gonadlarda da androstenedion aromataz ve 17β -hidroksisteroid dehidrojenaz ile testosterona ve östrona dönüştürülür (34,35). Şekil 2.2 de adrenal steroid sentezi ve gösterilmiştir (35).



Şekil 2.2. Adrenal bezde steroid sentezi ve sentezde görev alan enzimler (35).
 1)Kolesterol side-chain cleavage enzimi 2) 3β - hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi
 3) 17α -hidrosilaz enzimi 4) $17,20$ liyaz enzimi 5) 17β – hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi 6) 21 -hidrosilaz enzimi 7) 11β -hidrosilaz enzimi 8) 18 -hidrosilaz 9) 18 -hidroksi dehidrogenaz enzimi.

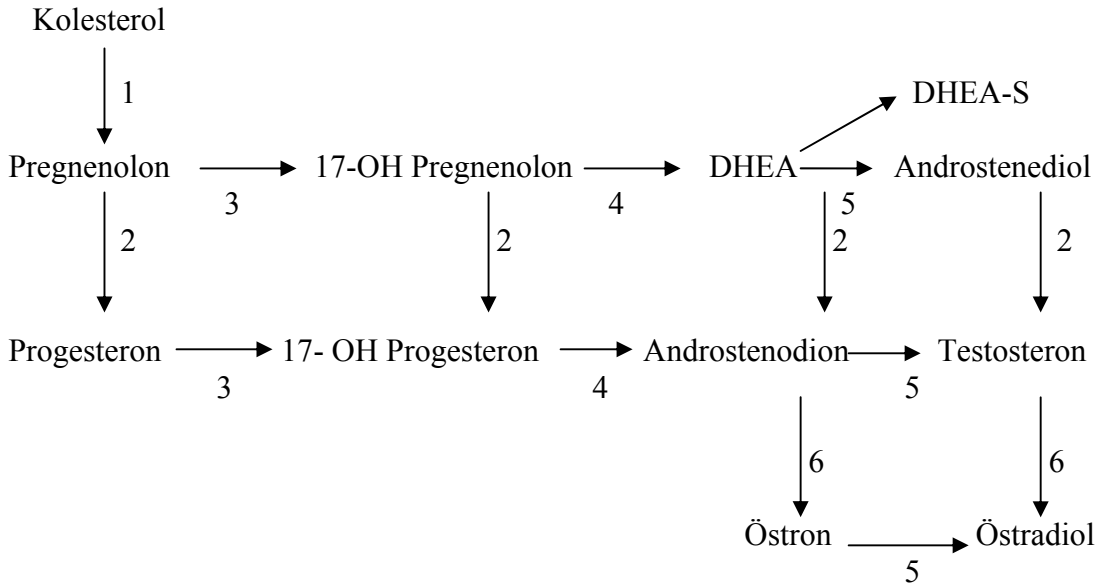
Steroid biyosentezindeki enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar birçok hastalıklara yol açabilmektedir. Adrenal steroidogeneziste rol oynayan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler tabloda belirtilmiştir (35).

Tablo 2.3. Adrenal steroidogenezde rol oynayan enzimler ve bu enzimleri kodlayan genler (35).

Enzim adı	Gen	Kromozom
Kolesterol side-chain cleavage	CYP11A1	15q23-q24
3 β - hidroksisteroid dehidrogenaz	HSD3B2	1p13.1
17 α -hidroksilaz/17,20 liyaz	CYP17	10q24.3
21-hidroksilaz	CYP21A2	6p21.3
11 β -hidroksilaz	CYP11B1	8q24.3
Aldosteron sentaz	CYP11B2	8q24.3

2.3.2 Ovaryan Steroidogenez

Ovaryan steroidogenez follikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH)'un kontrolü altındadır. LH etkisiyle sentezlenen androjenlerin büyük bir kısmı FSH'nın aromataz enzim aktivasyonu ile östrojene dönüşür. Androjenler çoğunlukla folliküler teka hücrelerinden sentezlenirken, östradiol başlıca granüloza hücrelerinden sentezlenir (27,36). Şekil 2.3'te overlerde steroid sentezi gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Ovaryan hormon sentezi ve sentezde görev alan enzimler (35). 1) Kolesterol side-chain cleavage enzimi 2) 3 β - hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi 3) 17 α -hidroksilaz enzimi 4) 17,20 liyaz enzimi 5) 17 β – hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi 6) Aromataz

2.3.3 Androjen Hormonların Metabolizması

Sağlıklı bir kadında dolaşımdaki androjenleri yaklaşık olarak yarısı adrenal ve overden direk sentezlenirken, geri kalan kısmı ise proandrojenlerin deri, karaciğer, yağ dokusu gibi periferik dokularda daha potent androjenlere dönüştürülmesi sonucu oluşur (36).

Testosteronun yaklaşık olarak yarısı androstenedionun periferik dönüşümü ile oluşurken geri kalan yarısı da adrenal ve overden eşit oranda sentezlenir. DHEA-S'ın hemen hemen tamamı adrenal kaynaklıdır. DHEA'nın ise yaklaşık olarak % 90'ı adrenal bezde üretilir (31,37,38). Tablo 2.4'te dolaşımdaki androjen hormonların kaynakları gösterilmektedir.

Tablo2.4. Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı (31).

Androjenler	Adrenal bez	Over	Periferik dönüşüm
Testosteron (%)	5-25	5-25	50-70
Dihidrotestosteron (%)	0	0	100
Androstenedion (%)	30-45	5-60	10
DHEA(%)	80	20	0
DHEA-S (%)	>95	<5	0

Kanda steroid hormonların taşınması ve bağlanması kortikosteroid bağlayıcı protein, seks hormon bağlayıcı protein (SHBG), androjen bağlayıcı protein ve albümin olmak üzere dört plazma proteini görev alır. Androjenler plazmada proteinlere bağlı olarak ve serbest formda bulunurlar. DHEA-S, DHEA ve androstenedionun büyük çoğunluğu albümine bağlı olarak taşınır. DHT ve testosteron SHBG'e bağlı olarak taşınırlar. SHBG bağlı steroidler yüksek afinitede

ama düşük kapasitede bağlanırlar. DHT ve testosteronun %1-2 gibi küçük bir oranı plazmada serbest halde bulunur. Bu serbest fraksiyon miktarı hormonların biyolojik aktivite ve metabolik etkilerini belirler (39).

Dolaşımdaki testosteron aktif metabolit olan DHT'un ve östrojenin öncülüdür. Testosteron 5 α - redüktaz enziminin etkisiyle DHT'ye çevrilirken, başka bir yoldan da androstenodion ve testosteron aromataz enzimi ile östrejene çevrilir. Periferik dönüşüm başlıca yağ dokusunda olur ve vücut yağ dokusunun artması ile bu dönüşüm artar (37).

Androjenler içerisinde en potent olanı DHT' dur. Androjenlerin etkileri çoktan aza doğru DHT> Testosteron>Androstenodion>DHEA-S şeklindedir . Androjenler aktif olarak karaciğer tarafından metabolize edilirler. Konjuge edilen steroidler suda çözünür özellik kazandığı için proteinlere bağlanamaz ve safra, idrar ve feçesle atılırlar (40).

2.4 Hirsutizm Nedenleri

Hirsutizm nedenleri arasında ovaryan, adrenal, genetik, ilaçlar gibi nedenler yer alırken, bazende kıl folikülünde duyarlılığın arttığı idyopatik hirsutizm yer alabilir (2). Hirsutizmin en sık nedenleri arasında hiperandrojeneminin de birlikte olduğu PKOS yer alır. Androjen düzeylerinin normal olduğu idyopatik hirsutizmle birlikte PKOS tüm hirsutizm nedenlerinin % 95'ten fazlasını oluşturur. Adrenal kaynaklı hirsutizmin en sık nedeni ise NKKAH'dir (2,7,41).Tablo 2.5'te hirsutizm nedenleri ve görülme sıklıkları bir arada verilmiştir.

Hirsutizm nedenlerinin araştırılmasında eksojen androjen kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca değişik nedenlerle bazı ilaçların (minoksidil, siklosporin, aminoglutemid, fenitoin) kullanımı sonucu da hirsutizm gelişebilir. Ani başlayan ve hızlı ilerleyen hirsutizmli hastalarda virilizm bulguları da varsa adrenal veya ovaryan maligniteler bu klinik durumun sebebi olabilir. Androjen salgılayarak hirsutizme yol açabilen malignitelerin çoğu ovaryan kaynaklıdır. Bu maligniteler arasında sertoli-leyding hücre tümörleri, hilus hücre tümörleri, granüloza-teka hücre tümörleri yer alır. Hiperandrojenemiye yol açan adrenal tümörler daha nadir görülür. Hirsutizmle birlikte hipertansiyon, stria, ciltte kolay morarma, karın bölgesinde yağlanma Cushing Sendromunu düşündürür (41).

Tablo 2.5. Hirsutizm Nedenleri (41).**Ovaryan nedenler**

Şiddetli insülin direnci	%1
Androjen üreten over tümörleri	<%1

Adrenal nedenler

21-hidroksilaz eksikliği	%1
11β- hidroksilaz eksikliği	<%1
3 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği	<%1
Cushing sendromu	<%1
Androjen üreten adrenal tümörler	<%1

Kombine adrenal ve ovaryan nedenler %95

PKOS

İdiyopatik hirsutizm

Eksojen androjenler

Postmenapozal androjen tedavisi	%1
Anabolik steroidler	<%1

2.5 Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu reproduktif dönemde kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluk olup üreme çağındaki kadınların % 4-8'ini etkilemektedir ve PKOS'lu kadınların % 30'unda sekonder amenore, %75'inde amenore ve %90'ında da hirsutizm görülür (42). İlk defa 1935 yılında Irvind F. Stein ve Michael L. Leventhal sendromu multibl subkapsüler küçük kistler içeren büyümüş overler ve beraberinde amenore ve hirsutizm bulunması şeklinde tanımladılar. Biyokimyasal olarak ilk önce üriner LH artışı bildirildi arkasından da artmış androjen üretimi tesbit edildi. Periferik aromatzasyon nedeniyle Östron(E1)/Östradiol(E2) oranının E1 lehine arttığı anlaşıldı. Son olarak bu bulgulara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edildi (43,46). Uzun dönemde diabetes mellitus, dislipidemi, koroner arter hastalığının bu sendromun metabolik sonuçları olduğu bilinmektedir (44,45).

PKOS için 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Endüstrisi (NIH) tarafından tanı kriterleri düzenlenmiştir. NIH'e göre PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovulasyon bulunması

ve hiperprolaktinemi, NKKAH, Cushing Sendromu gibi diğer nedenler ekarte edilmesi gereklidir. Bununla birlikte 2003 yılında yapılan toplantıda PKOS tanısı için Rotterdam tanı kriterleri kabul edilmiştir. Buna göre yine diğer sebepler ekarte edildikten sonra PKOS tanısı için üç kriterden ikisinin gerektiği kabul edilmiştir (47,48). Aşağıdaki tabloda 1990 NIH ve 2003 Rotterdam tanı kriterleri bir arada verilmiştir. Tanı için üç kriterden ikisi gerekmektedir.

Tablo 2.6. Polikistik over sendromu tanı kriterleri (47,48).

<p>1990 NIH tanı kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Kronik anovulasyon 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
<p>2003 Rotterdam tanı kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Oligoamenore, 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Ultrasonografik olarak polikistik overler (PKO) bulunması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi. (PKO: Bir overde 2-9 mm çapları arasında 12'den fazla folikül olması ve/veya over volümünün artmasıdır.)

2.5.1 Klinik Bulgular

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrül düzensizlikler (oligo-amenore) ve hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, ciltte yağlanma, akne) ile ortaya çıkmaktadır (49).

Oligo-amenore % 80 oranında görülürken % 20 hastada adetler düzenli olabilmektedir. Hiperandrojenemi yanında genetik olarak kıl foliküllerinin artmış androjen duyarlılığı da vardır (50). Hiperandrojenizme bağlı olarak en sık hirsutizm görülür. Ayrıca etnik özellikler ve bireysel farklılığa bağlı olarak her hastada hirsutizm

bulunmayabilir (51). Yine PKOS'ta % 40-60 oranında obezite görülebilir. Obezite android tiptedir ve mevcut yağ dokusu metabolik olarak aktiftir (52). PKOS'da hiperinsülinizme bağlı olarak diğer hiperandrojenemi yapan nedenlerden farklı olacak şekilde kemik mineral dansitesinin korunduğu gösterilmiştir (53).

Tablo 2.7. Polikistik over sendromunda belirti ve bulgular (49).

Hirsutizm	% 60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-69
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterus kanaması	%30
Normal menstrüel patern	%22

2.5.2 Fizyopatoloji

Birçok klinik, laboratuvar ve deneysel veri toplanmasına rağmen etyoloji yeterince aydınlatılamamıştır. Çeşitli organ sistemlerini içeren birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlar arasında overler, hipotalamo-hipofizer aks, tiroid, adrenal ve yağ dokusuna ait anormallikler yer almaktadır (48).

PKOS'lu hastalar reproduktif yıllarının her hangi bir döneminde bulunabilirler. Hastalarda oligo-amenore, hirsutizm, infertilite, obesite ve pozitif aile hikayesi bulunabilmektedir. Karakteristik laboratuvar bulgusu ise serbest androjen seviyesinde artma ve artmış östron konsantrasyonudur (54).

PKOS'ta laboratuvar bulgularla da ilişkili olarak üç temel hipotez ortaya konulmuştur (48).

Artmış LH Sekresyonu Hipotezi

LH aşırı salınımı PKOS'un karakteristik özelliklerinden biridir (55). PKOS'ta hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar olduğu bilinmektedir.

LH impulslarının amplitütü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tesbit edilmiştir. Bu değişikliklere GnRH puls sıklığının artışı, GnRH'ye cevap artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin sebep olduğu sanılmaktadır (56).

LH salınım frekansının ve amplitütünün aşırı derecede artması sonucu artmış olan intraovaryan androjenler, foliküler olgunlaşmayı inhibe ederek foliküler atrezi ve over kapsülünün kalınlaşmasına neden olur (57).

LH teka hücrelerinden androjen sentezini düzenlerken FSH da granüloza hücrelerinin aromataz aktivitelerini düzenler ve bu şekilde androjen prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir (58,59).

PKOS'lu vakalarda LH'in aksine hipofizer FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tesbit edilmektedir (60). FSH düşüklüğünün sebebi tam olarak aydınlatılamasa da östrojenin negatif "feed-back" etkisi ile artan GnRH pulsatesinin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (61).

Steroidogenez Değişiklikleri

PKOS'da LH artışı ile birlikte hiperinsülinemi olması ovaryan teka hücrelerinde androjen yapımında artışa yol açmaktadır (62). Artmış LH seviyesi overlerde cAMP artışı ile steroidogenez etkiler, androjen üretimi artar ve bu da folikül gelişmesini duraklatabilir (63). Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılmasının da androjen üretimine etkileri olduğu görülmüştür (64). Yine PKOS'lu hastaların %20-50'sinde artan DHEAS ve androstenodion seviyeleri adrenal bezin de olaya katılarak androjen artışına katkıda bulunduğunu göstermektedir (62-64).

PKOS'lu kadınlarda androjen konsantrasyonunun artmasına rağmen, artan androjen sekresyonunun asıl olarak overlerden kaynaklandığına dair bilgiler vardır. Androjen biyosentezi sitokrom p450c17-alfa tarafından kontrol edilen 17 α -hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzimleri ile düzenlenir. Bu enzimin hiperaktivitesi over ve adrenalde steroidogenez değiştirir. PKOS'lu kadınlarda sitokrom P450c27 ve 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) enzim aktivitelerinin, normal vakalara göre daha fazla arttığı, ancak 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (65). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda hem 17 α -hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktiviteleri teka hücrelerinde artmıştır (66,67).

FSH tam bir supresyona uğramadığından folikül gelişimi uyarılmakta, fakat tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Böylece folikül birikimi olmakta ve bazı foliküller atreziye uğrayarak over stromasını artırmaktadır (68).

Teka hücrelerinde IGF-1, IGF-2 reseptörleri de bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu gösterilmiştir. Androjenlerin artması ile periferik dokularda östrojen dönüşümü de artar ve plazma östrojen düzeyleri yükselir. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'ya olan duyarlılığı arttığından LH'nın pulsatil salınımı artar, FSH salınımı da negatif "feed-back" etki ile azalır (69).

Hiperinsülinemi ve İnsülin Rezistansı

İlk kez 1980 yılında Burghen ve ark. tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin tesbit edilmesinin ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir (70,71). Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (72).

İnsülin, pankreas beta hücrelerinden salınan özellikle kas, yağ doku, karaciğer gibi organlarda glukaz alımını uyan ve adipositlerde lipolizi inhibe eden önemli bir hormondur. İnsülinin yapım yeri olan pankreasın beta hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar geçecek aşamalarda ortaya çıkabilecek her hangi bir etki azalması insülin direnci olarak değerlendirilebilir. Son yıllarda PKOS patogenezindeki en önemli mekanizmanın insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi olduğu sanılmaktadır (73-75). Ayrıca IGF-1'in de hastalığın oluşumunda yer aldığı düşünülmektedir (64,69,76).

Hem obez hem de non-obez PKOS'lu kadınlar insülin direnci ve hiperinsülinemi açısından kontrol yaş gruplarına göre yüksek riske sahiptirler. Türk toplumu için PKOS'lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı sağlıklı kontrollere göre % 17.4 artmış olarak Ünlühizarcı ve ark. tarafından bulunmuştur. Genel populasyon için ise PKOS'lu kadınlarda % 30-40'ında bozulmuş glukoz toleransı olduğunu göstermiştir ve vakaların yaklaşık %10'unda 40 yaşına kadar tip 2 diabetes mellitus geliştiği tesbit edilmiştir (77,78).

İnsülin LH ile sinerjik etki ederek ovaryan teka hücrelerinden androjen üretimini uyarır. Ayrıca insülin hepatik SHBG sentez ve sekresyonunu azaltarak serbest testosteron seviyesi ve biyolojik etkilerini artırır (65,78,79).

PKOS gelişiminde insülinin birçok etkisi gözlemlenmiştir. Bunlardan bazıları şunlardır:

- 1)LH sentez ve pulsatil salınımı artırır,
- 2)Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH ile sinerjik etki gösterir.
- 3)ACTH'ya adrenal duyarlılığı artırır
- 4) Adrenal ve ovaryan 17α -hidroksilaz ve $17-20$ liyaz aktivitesini artırır.
- 5) Ovaryan kist oluşumuna FSH ile sinerjik etki gösterir
- 6)Hepatik SHBG sentezini inhibe eder.
- 7) Ovaryan IGF-1 reseptörlerinde up regulasyon yapar (78,80).

Daha önce PKOS'da insülin reseptör gen mutasyonu, insülin reseptörlerine karşı otoantikolar ve postreseptör defektler gösterilmiştir (81,82). PKOS'da insülin aktivitesindeki değişikliklerden sorumlu mekanizmalarının insülin fosforilasyonundaki anormallikler veya glukoz transportu ile reseptör fosforilasyonu yapan sinyal defektleri ve bunların yanı sıra GLUT4 seviyesindeki düşüş olduğu gösterilmiştir (83).

İnsülin reseptörlerinde tirozin otofosforilasyonun azalması serin fosforilasyonunu artmasına neden olur. Serin fosforilasyonu da hem over hem de adrenalde sitokrom P450c17 α aktivitesini artırarak hiperandrojenemiye yol açar. Hiperinsülinemi hipofiz ve/veya hipotalamusa etki ederek LH seviyelerini artırabilir ve bundan dolayı da LH bağımlı ovaryan androjen sentezini artırabilir. Böylece anormal LH ve FSH salınımına bağlı olarak oligoamenore oluşur. Ayrıca insülin ACTH'ya bağlı adrenalde steroid sentezini artırabilir ve hepatik SHBG yapımını inhibe edip serbest androjenleri artırarak hiperandrojenemiye artırabilir (76).

2.5 Konjenital Adrenal Hiperplazi

İlk kez 1865'te DeCrecchio tarafından dişi pseudohermafroditizmi bir hastada tanımlanmıştır (84). Konjenital adrenal hiperplazilerin basit virilizan, klasik tuz kaybettiren form ve nonklasik adrenal hiperplazi olmak üzere üç klinik formu vardır. Enzim eksikliği nedeniyle kortizol prekürsörleri fazla artar ve adrenal korteksin

hiperplazisine yol açar (85). Bu prokürsörler özellikle KAH'in klasik formunda androjenlere dönüşerek fetüs genital organlarının virilizasyona yol açar. Gen mutasyonları klasik KAH ve NKKAH'nin sebebidir (86).

Klasik KAH vakaların çoğunda serumda ACTH seviyeleri yüksektir (87). NKKAH vakalarda ise ACTH yüksekliği ve kortizol eksikliği görülmez. Bu bireylerde görülen normal ACTH ve kortizol seviyelerinin mekanizması tam olarak belli değildir (88). NKKAH'de reproduktif fonksiyon bozuklukları artan adrenal androjenlerin östrojene aromatisasyonu veya adrenal progesteron artmasının hipotalamo-hipofizer aksı inhibe etmesiyle açıklanabilir (89). KAH'de genellikle PKOS ile uyumlu klinik bulgular mevcuttur. Klinik olarak anovulasyon, düzensiz menstrüel sikluslar ve hiperandrojenizm semptomları vardır. Ayrıca ultrasonografide polikistik over görünümü vardır. NKKAH'de nonobez kadınlarda aynı yaş ve ağırlıktaki kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında insülin duyarlılığında da azalma tesbit edilmiştir (90).

Mineralokortikoid eksikliğine bağlı tuz kaybı ve hiperkalemi 21-hidroksilaz, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliklerinde görülür. Hipertansiyon ve hipokalemi 17 α -hidroksilaz ve 11 β -hidroksilaz eksikliğinde görülen en önemli bulgulardır. Dişi fetusun virilizasyonu veya kızlarda ileri yaşlarda görülen hirsutizm ve virilizm androjen artışına bağlıdır ve 21-OH, 11 β -OH, 3 β -HSD eksikliğinde görülür (91).

2.6.1 Klasik Tuz Kaybı ile Giden Tip

Bu vakalarda enzimin komplet eksikliği mevcuttur. ACTH yüksek ama serum kortizol düzeyi düşüktür. Bu tipte kortizol prekürsörlerinin artışı ile beraber aldosteronun yetersiz salınımı ağır tuz kaybına yol açar. Tuz kaybı aldosteron eksikliğinin derecesi ile paraleldir. Aldosteron ve kortizol eksikliği ile beraber fetal dönemde aşırı androjen üretiminin olması dişi yeni doğanda virilizan dış genital görüntüye sebep olur. Aldosteron eksikliği sonucu renal tübüllerde sodyum tutulamaz ve potasyum atılamaz. Sonuçta hiponatremi ve hiperkalemi meydana gelir. Yenidoğan döneminde dış genitalyanın virilizan görüntüsü ile birlikte adrenal kriz görülebilir. Daha hafif vakalarda özellikle de stres sonrası gelişen faktörlerle adrenal kriz ortaya çıkabilir (92,93).

Klasik adrenal hiperplazide kız bebek daha anne karnında etkilenebilir. Kliteromegali, labioskrotal füzyon olabilir. Doğumu takiben hiperandrojenemi etkisinin görülmesi devam eder ve klitoral büyüme, aşırı gelişme, akne ve erken kıllanmalar görülebilir. Kemik yaşı ilerler ve tedavi almayan çocuklarda boy kısalığı da oluşabilir. Ayrıca pubertal gelişim bozulur ve infertilite görülür. İyi bir tedavi ve takiple puberte gelişimi ve fertilitate sağlanabilir (93).

2.6.2 Klasik Basit Virilizan Tip

Adrenal hiperplazinin bu tipinde orta derecede bir enzim eksikliği söz konusudur. Artan ACTH salgısı ile kortizol salgılanması normal seviyelerde tutulabilirken artan ACTH'ya bağlı olarak kortizol prekürsörleri ve androjenler aşırı yapılır. Yenidoğan erkek çocuklar normal genitalyaya sahipken, yenidoğan kız çocuklarda ambigius genitalya olabilir. Bu gruptaki vakalarda enzim aktivitesi % 1 civarındadır (94).

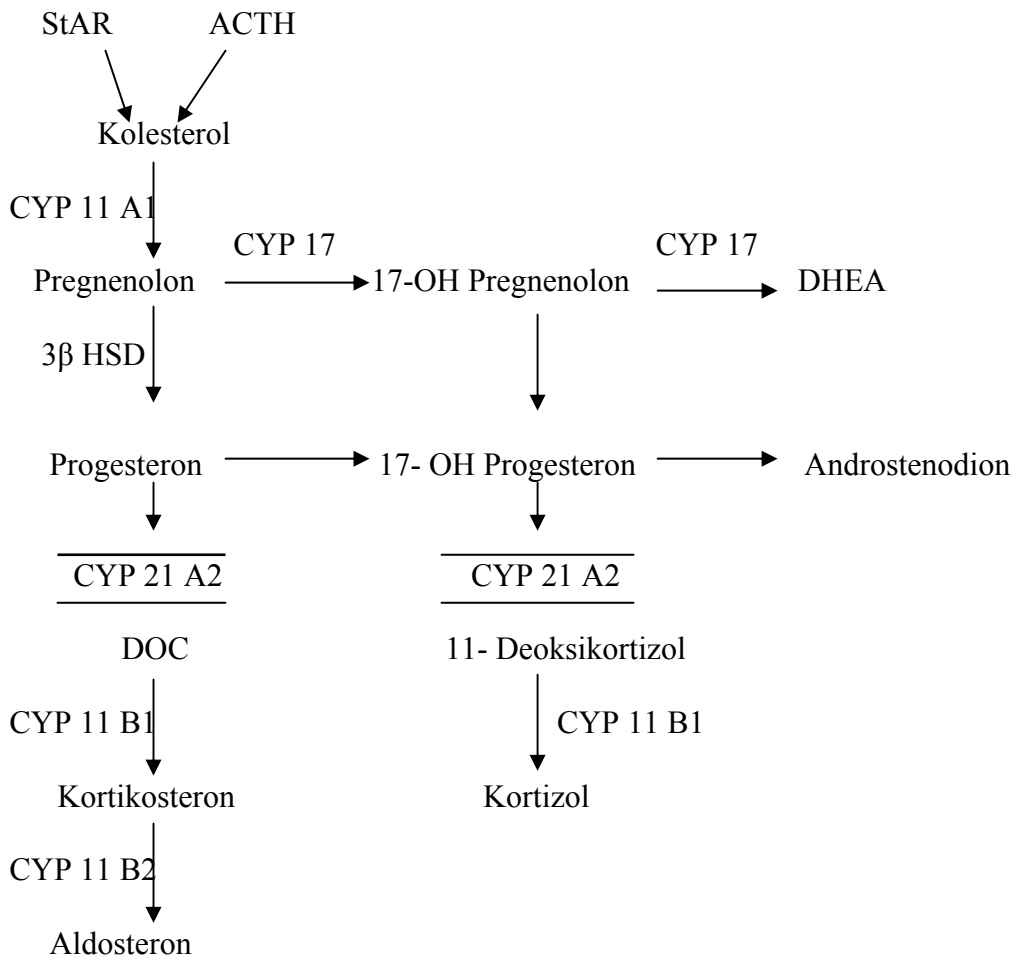
2.6.3 Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplaziler otozomal resesif kalıtımla geçerler ve adrenal steroid sentez basamaklarındaki bir enzimin geninde konjenital olarak oluşan bir defekt sonucu meydana gelirler. Sonuçta kortizol üretimi baskılanır ve hipofiz-hipotalamus, supraoptik merkezlerde negatif "feedback" ekti oluşamaz, bu da ACTH'nın artışına yol açarak kortizol prekürsörleri ve androjenlerin artışına yol açar (95,96). Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi yerine late-onset, postpubertal, hafif form veya akkiz konjenital adrenal hiperplazi gibi isimler de kullanılmaktadır. NKKAH formunda tanımlanan enzim eksiklikleri 21-OH, 11 β -OH, 3 β -HSD eksiklikleridir (97).

21 Hidroksilaz Eksikliği (21-OH)

İlk kez 1958'de Jayle ve ark. 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH vakasını tanımlamışlardır (95). KAH vakalarının % 95'inin sebebidir. 21-OH eksikliğine bağlı klasik KAH'nin görülme insidansı 15000 canlı doğumda 1'dir. NKKAH'nin klasik KAH'ye göre daha yaygın olduğu tahmin edilmektedir. Beyaz nüfusta NKKAH

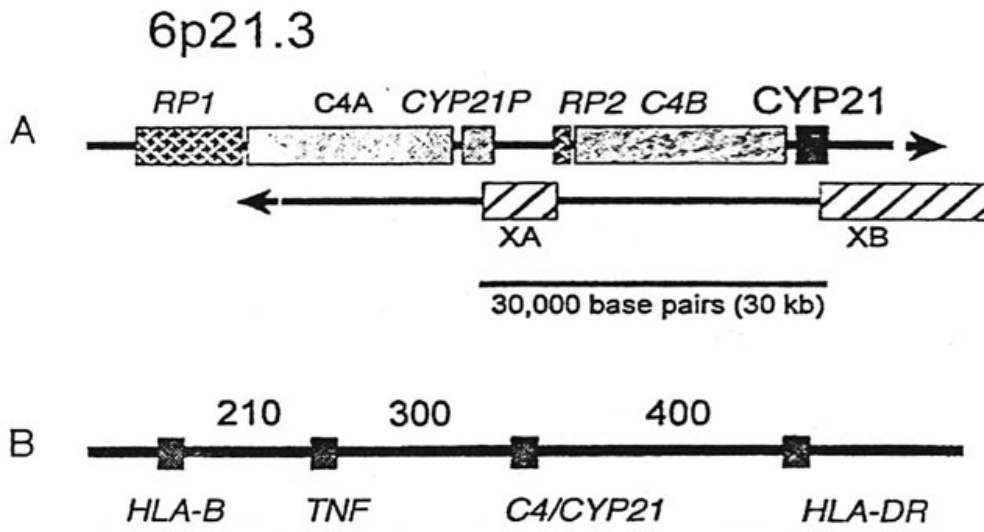
prevelansı 1000 kişide 1'dir (95). 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH en sık otozomal resesif hastalıktır. Etnik kökene bağlı olarak görülme sıklığı değişken olup, Askenizi Yahudilerinde 27'de 1, İspanyol kökenli yahudilerde 40'da 1, Yugoslavya'da 50'de 1, İtalya'da 300'de 1 görülür. Ülkemizde hirsutizimli hastalarda 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH'yi Akıncı ve ark. %3.1 olarak bulmuşlardır (98). Yarman ve ark. PKOS'lu 61 hastayı bazal değerler, ACTH stimülasyon testi ile ve genetik çalışma yaparak araştırmışlar, 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH'yi %33 oranında bulmuşlardır (99). Yine ülkemizde Kamel ve ark. 43 PKOS, 20 idyopatik hiperandrojenemiden oluşan 63 vakalık bir çalışma grubunda 1 mg ACTH testi uygulayarak 9 (% 9.52) vakada 21-OH bulmuşlardır (100). Şekil 2.4'te 21-OH eksikliği gösterilmiştir.



Şekil 2.4. 21-Hidroksilaz eksikliği (35).

Moleküler genetik

Bu gen 21-OH sitokrom p-450 süpergen ailesine aittir ve insan lenfosit antijen kompleksinde 6. kromozomun kısa koluna yerleşmiştir. CYP21 ve onun homologu olan pseudogen CYP21P serum complementinin dördüncü komponenti C4 izoformunu kodlayan, C4B ve C4A olarak adlandırılan 2 gen ile sıralı olacak şekilde bulunmaktadır. CYP21 ve CYP21P her biri 10 ekzon içerir ve ekzonlarda % 98 sekans homolojisi ve intronlarda da yaklaşık olarak % 96 oranında sekans homolojisi vardır (94). Şekil 5'te CYP21 geninin moleküler yapısı görülmektedir.



Şekil 2.5. CYP21 geninin moleküler yapısı (94).

Şimdiye kadar 21-OH eksikliğine sebep olabilecek CYP21 geninde 50 civarında mutasyon saptanmıştır. Bir çok otorite 21-OH eksikliği oluşturacak delesyon mutasyon ve spesifik nokta mutasyonlarını bazı hastalarda göstermişlerdir. En yaygın mutasyonlar CYP21 ve CYP21P arasındaki rekombinasyonlarla iki şekilde oluşabilmektedir. Birincisi eşit olmayan krosingoverler büyük skalalı DNA delesyonuna neden olur, ikincisi ise gen konversiyonları CYP21P pseudogeninde bulunan daha küçük skala zararlı mutasyonların CYP21'e transferi ile sonuçlanır (102). İlk tanımlanan mutasyon exon 7, kodon 281'de valin yerine lösin aminoasidi geçmesiyle oluşan mutasyon olup bugün için tüm 21-OH eksikliğindeki mutasyonların % 59'u bu tiptedir (95).

21-OH eksikliğine bağlı KAH, HLA kompleksine bağlı olarak otozomal resesif geçiş gösterir. Diğer KAH formları HLA bağlantılı değildir. Kuzey Avrupadaki tuz kaybettiren tipteki KAH'de sıklıkla HLA-A3, Bw47, DR7 ortak iken Askenezi Yahudilerinde 21-OH NKKAH'de val281leu mutasyonunu taşıyan HLA-B14,DR1 ortaktır (84).

Genetik defekt sonucu 17 α -hidoksipregesteron (17-OHP)'un 11-deoksikortizole (11-S) dönüşümü olmaz, kortizolün prekürsörü 17-OHP ve birlikte adrenal androjenler artar (98,103). Fenotip ile genotip uyumu ciddi 21-OH aktivitesi azalmasına yol açan durumlarda iyi korelasyon gösterirken, hafif genetik defektlerde genotip ile fenotip arasındaki ilişki komplekstir ve tam bir korelasyon yoktur (91,104). Spesifik mutasyonlarla tuz kaybettiren, simple-virilizan ve NKKAH olmak üzere üç tip 21-OH eksikliği kliniği oluşturur (91). Tablo 2.8'de CYP21 genine ait mutasyon tipleri ve klinik formlarından bazıları verilmiştir.

Tablo 2.8. CYP21 genine ait mutasyon tipleri ve klinik formları (104).

Mutasyon Tipleri	Nükleotid Substitüsyonu	Ekzon	Klinik Form
İntron 2 splice	656A/C → G	2	Tuz kaybettiren
Ile 172 Asn	1004T → A	4	Basit virilizan
Val 281 Leu	1688G → T	7	NKKAH
Arg 356 Trp	2113C → T	8	Tuz kaybettiren
Gln 318 Stop	1992C → T	8	Tuz kaybettiren

NKKAH Kliniği

NKKAH kliniği oldukça değişkendir ve tamamen asemptomatik olabilir. Herhangi bir yaşta tanı alabilir. Hastalar çoğunlukla hiperandrojenemi ve onun klinik bulguları nedeniyle araştırılırken tanı alırlar. NKKAH erken yaşta pubik kıllanma ile (prematür pubarş) ortaya çıkabilir. Bir çalışmada premetür pubarş NKKAH'de % 30 oranında bulunmuşsa da bazı çalışmalarda daha düşük oranda bildirilmiştir. Aşırı kistik akne tedavisi yanıt alınmıyorsa özellikle NKKAH akla gelmelidir.

Gençlerde erkek tipi saç dökülmesi başlangıç semptomu olabilir. Menarş normal zamanında veya gecikmiş olabilir. Sekonder amenore veya oligomenore sıktır. Final boy ebeveynlere göre değerlendirildiğinde genellikle etkilenmemiş bulunur. Erkekler de erken sakal çıkması, erken pubarş, akne ve çok hızlı büyüme görülebilir. Ancak bu belirti ve bulgularla hastalığın akla gelmesi zordur. Erkeklerde boy kısalığı, oligospermi, ve azalmış fertilitite bulunabilir (101). NKKAH hastalığın hafif formudur, hiperandrojenemik kadınlar arasında yaygındır. Klasik ve nonklasik formu aynı gendeki defektle oluşsa da nonklasik formda 21-OH aktivitesinde yalnızca parsiyel baskılanma söz konusudur. Bu nedenle NKKAH vakaları kompanse durumundadır ve kortizol eksikliği yoktur. Bununla birlikte çocukluk, puberte dönemi veya erken adult döneminde hiperandrojenizme yol açmaktadır. NKKAH, hiperandrojenemili kadınlar için en önemli ayırıcı tanı nedenidir (91,95,98). Bununla beraber klinik bulgular peripubertal dönemde artmaktadır (91). En sık hirsutizm, kistik akneler, erkek tipi saç dökülmesi, oligomenore veya anovuluar infertilite görülebilir (95-97).

Tablo 2.9. NKKAH’de klinik belirtilerin sıklığı (93).

Hirsutizm	% 60
Oligomenore	% 54
Akne	%33
İnfertilite	%13
Alopesi	% 7
Prekoks pubarş	%5-10
Asemptomatik	%22

Klinik bulgulara bakılarak PKOS ile NKKAH ayırt edilemez. PKOS’lu hastaların % 50’sinden fazlasında adrenal androjen üretimi vardır. Aşırı androjen üretimi olan NKKAH’li hastaların %36’sında overlerde polikistik görünüm tesbit edilmiştir (96). PKOS’a ait klinik durumlar, insülin direnci, artmış LH/FSH oranı ve overlerin polikistik görünümü NKKAH’de de görülebilir (91,94,103,105). Kronik hiperandrojenemi insülin direnci için bir bağımsız risk faktörüdür. Bu nedenle insülin direnci ve hiperinsülinizm beklenen bir durumdur (91). NKKAH vakalarında adrenal

adenom veya adrenal insidentaloma sıklığında artma olduğu da bilinmektedir. Buna kronik ACTH stimülasyonu sebep olarak gösterilmektedir (95).

21-OH eksikliğine bağlı NKKAH postnatal dönemde androjen artışının herhangi bir bulgusu olmayabilir. Ama etkilenmiş kız infantlarda non ambigius (normal ya da hafif kliteromegali) eksternal genitalya olabilir. NKKAH'li tedavisiz çocuklarda ılımlı bir DHEA-S ve 17-OHP yüksekliği nedeniyle prematur adrenarş görülebilir. Adölesanlarda ve genç erişkinlerde kistik akne, hirsutizm ve oligomenore ortak klinik bulgulardır. Androjen fazlalığına bağlı hipotalamo-hipofizer-gonadal fonksiyonlarda bozukluklar olabilir. Örneğin KAH'li infantlarda daha fazla LH seviyeleri tesbit edilmiştir. Yine NKKAH'li hastalarda GnRH'ya LH cevabı normal kadınlara göre daha abartılı bulunmuştur. Reprodüktif problemler KAH'li kadınlarda adölesan dönemlerde ortaya çıkar (84).

KAH'de reprodüktif disfonksiyonların nedenini açıklamak için birkaç hipotez öne sürülmüştür. Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artışı ya da adrenal progesteron artışı hipotalamik-hipofizer siklusları bozabilmiştir. Ayrıca artan seks steroidleri ovaryan fonksiyonları bozmaktadır ve direkt gonadlara zarar verebilmektedir. KAH'li hastalarda ve heterozigotlarda normal popülasyona göre adrenal kitle insidansı artmıştır. KAH'li çocuklardaki adrenal kitlelerin çoğu benignidir (86).

NKKAH ve Komorbid Durumlar

Metabolik Komorbid Durumlar

KAH'li olguların sağlık durumları uzun süreli takibi hakkında literatürde fazla veri olmamasıyla birlikte, bu hastalarda obesite insidansının arttığı ve uzun süre glukokortikoid alanlarda kemik mineral dansitesinin azaldığı belirtilmiştir. Bu hastalarda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) artışı ile ilişkili olarak depresyon durumunun arttığı tesbit edilmiştir. Ayrıca KAH'li hastalarda metabolik sendrom, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar da bulunabilir (106).

Reprodüktif Komorbid Durumlar

NKKAH ve PKOS'lu hastalarda ılımlı bir LH yüksekliği, insülin direnci ve benzer şekilde artan testosteron ve DHEA –S düzeyleri olabilir. NKKAH vakalarının çoğunda kronik 17-OHP yüksekliğine bağlı olarak endometrial atrofi ve servikal mukus incelmeye bağlı olarak infertilite görülür. Bu vakalarda antiandrojen tedavisine glukokortikoid tedavisinden daha iyi cevap alındığı ve ovulatuvar disfonksiyonların standart ovulatuvar ajanlarla düzeldiği gösterilmiştir. NKKAH'de akut ve kronik olarak hipokortizolizm gözlenmesi de teorik olarak travma, kaza ve cerrahi gibi durumlarda adrenal yetmezlik semptomları beklenebileceği belirtilmiştir (105). Yine teorik olarak NKKAH'li hastalarda anovulasyon ve E2 etkisinin yokluğu sonucu reprodüktif sistemde kanser insidansının artması beklenir ama bu henüz gösterilememiştir (106).

Hagenfeldt ve ark. uzun süre takip ettiği 13 KAH (5 simple virilizan, 6 tuz kaybı ile giden tip ve 2 NKKAH) kadınlardan 10 tanesi (3 simple virilizan, 5 tuz kaybı ile giden tip ve 2 NKKAH) toplam 21 gebelik geçirmişler ve bu gebeliklerin 4 tanesinde abortus olurken 17 tanesinde normal doğum olmuş. Doğumlar normal termde, normal gestasyonel yaşta ve malformasyonsuz olmuştur. Vakalardan 2 tanesinde gestasyonel DM gelişmiş ve bir tanesinde DM doğum sonrası devam etmiş. Bu kadınlardan 8 tanesi tedavisiz gebe kalırken simple virilizan vaka invitro fertilizasyon ile ve bir NKKAH'li gonadotropin tedavisi ve intra uterin inseminasyon yöntemi ile gebe kalmışlardır (107).

Klasik KAH'li kızlar değişik derecede virilizasyon bulguları ile doğarlar ve cerrahi olarak düzeltme operasyonları yaşamlarının ilk aylarında gerekebilmektedir. Çocukluk ve erişkin yaşlarında bazı operasyonlar geçirebilirler. Ancak özellikle simple virilizan tip evlenebilir ve çocuk sahibi de olabilirler. KAH'li kadınlarda adrenal androjenlerin yeterince suprese edilememesi halinde fertilitede azalma beklenir. Yine adrenal hiperandrojenizme bağlı olarak PKO gelişebilir. Prenatal ve çocukluk süresince overlerin artmış androjenlere maruziyetinin net sonucu bilinmemektedir (108).

Klasik ve NKKAH'lerde fertilitenin azaldığı belirtilmektedir. Hormonal sebeplere ilaveten yapısal değişikliklerin ve PKO gelişimi infertiliteye katkıda

bulunmaktadır. Fertilité oranları tedavisiz hastalarda % 50 oranında iken NKKAH'lerde bu oran tedavi ile % 93-100'e kadar çıkmaktadır (93).

Adrenal Tümörler

KAH ile adrenal adenomların ve insidentalomaların birlikte görülme sıklığı artmıştır. Klasik ve nonklasik KAH'li hastalarda MR'da sıklıkla nonsekretuar adrenokortikal adenom görülür. İlginç olarak klasik ve nonklasik KAH taşıyıcılarında herhangi bir endokrin ve diğer anormallik bulunmazken adrenal glandda benzer tümörler görülebilmektedir (106).

Rest Doku

KAH'li erkek hastalarda kızlarda olduğu gibi erken adrenarş görülebilir ve testislerde adrenal rest doku gelişebilir. Adrenal rest dokunun büyümesi testislerde hassasiyet, ağrı, oligospermi veya azospermi ve infertilite yapabilir. Oligospermi efferent tubulilerin harabiyeti sonucu gelişir. Nadiren de erkeklerde adrenal rest tümörler gelişir (106). KAH'li 42 vakanın testiküler ultrasonografik görüntülenmesinde vakaların % 30'unda tesiste kitle tesbit edilmiştir ve sadece % 5'inde kitle palpe edilebilmiş. Ultrasound görüntülenme ile adrenal rest dokusu lehine bazı karakteristik özellikler olsa da rest dokusu için patognomonik değildir. Küçük adrenal rest dokusunda standart glukokortikoid tedavisi uygulanırken infertil veya semptomatik vakalarda yüksek doz glukokortikoid verilmektedir. Testiküler karsinoma şüphesi olan durumlarda orşiektomi önerilmektedir (109).

Diğer Komorbid Durumlar

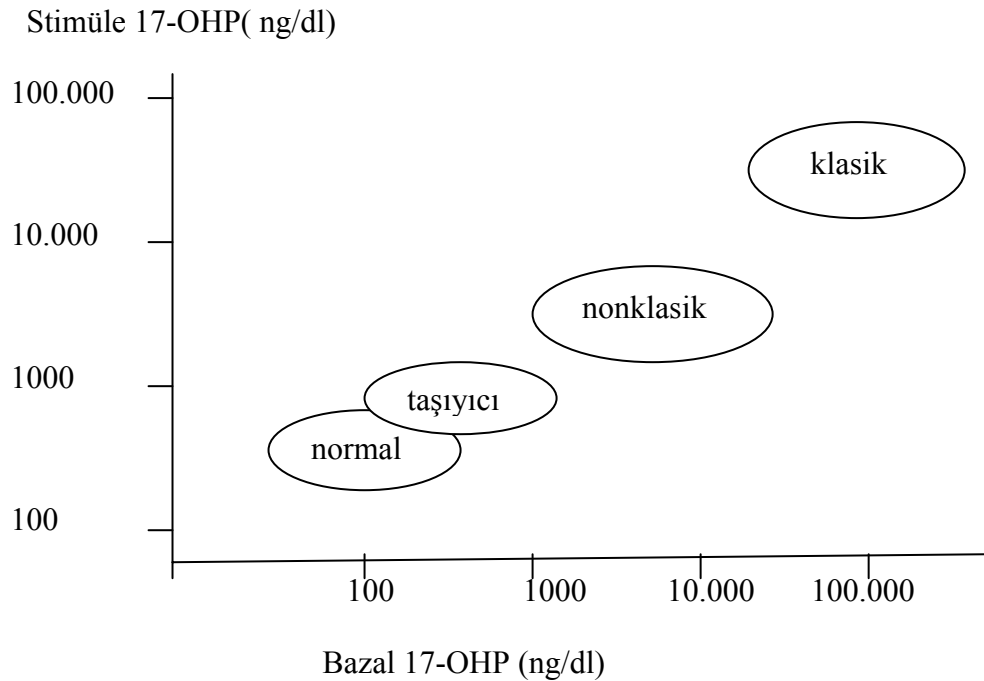
Klasik KAH'li vakaların kranial magnetik rezonansları (MR) incelendiğinde amigdala volümünün yaşla uyumlu kontrollere göre küçük olduğu tesbit edilmiştir. Amigdala emosyonel durumun düzenlenmesi, CRH ve glukokortikoidlerin de düzenlenmesinde önemi rol oynar. CRH'nın fazla yapımı KAH kliniğini etkilemektedir. CRH artışı bu hastalarda psikolojik yapıyı ve vücudun enerji dengesini etkilemektedir. Bu hastalarda CRH artışının anksiyete ve depresyonla

ilişkisi tesbit edilmiştir (106).

Klasik KAH'li hastalarda prenatal olarak aşırı androjene maruz kaldıkları için beyin gelişimlerinin etkilenebildiği belirtilmektedir. Klasik KAH'li kadın hastalarla etkilenmemiş kızlar karşılaştırıldığında KAH'li kadınların erkeklerin oynadığı oyunlara ilgilerinin daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Bazı çalışmalar KAH'li kadınların erkek tipi davranış gösterdiğini ve normal kadınlara göre heteroseksüel ilgilerinin daha az olduğunu belirtmektedir (93).

21-OH Eksikliği Tanısı

21-OH eksikliğinde en karakteristik hormonal anormallik 17-OHP seviyesindeki artıştır. Normalde yenidoğanda 100 ng/dl'nin altında iken etkilenmiş infantlarda genellikle 10.000 ng/dl'nin üzerindedir. Şekil 2.6'da iv ACTH testi sonrası 21-OH eksikliğine bağlı KAH klinik formlarının hormonal profili görülmektedir.



Şekil 2.6. ACTH testi sonrası 21-OH eksikliğine bağlı KAH klinik formlarının hormonal profili (103).

NKKAH'de 17-OHP'nin pulsatil ve diurnal varyasyonu nedeni ile öğlene doğru ve akşam üstü değerler normal çıkabilir. Bu nedenle tek ölçüm yapılacaksa sabah 08:00'den sonra yapılmalıdır. Yine de sabah bile ölçüm yapılırsa hafif defekt nedeniyle hafif yükselmiş bir 17-OHP düzeyi ile NKKAH dışlanırken dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle tanı için sabah 08:00'de başlanan ACTH testine 60 dakikadaki 17-OHP cevabı esas alınmalıdır (101). 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH'de nadiren bazal 17-OHP değeri 200 ng/dl'nin altındadır. Aldosteron sentezi ve sodyum dengesi 21-OH'li hastalarda etkilenmemiştir (84).

NKKAH'li kadınlarda foliküler fazda bazal 17-OHP düzeyi normalden yüksektir (96,98,105). Bulunan 17-OHP düzeyi 200 ng/dL (6 nmol/L) altında ise NKKAH tanıdan uzaklaşılır. Eğer 17-OHP düzeyi 500 ng/dL (15 nmol/L)'nin üstünde ise tanı kesindir denilebilir. Aradaki değerlerde ACTH uyarı testi yapılması gerekir (102).

NKKAH tanısında ACTH testi gold standart kabul edilmiştir. Bu testte 0.25 mg ACTH iv verildikten 60 dakika sonraki kanda 17-OHP düzeyi 1500 ng/dL (45 nmol/L)'nin üstünde ise 21-OH eksikliği tanısı konulur (100,104). Ancak tanıda stimüle 17-OHP düzeyinin 1000 ng/dL (30 nmol/L) 'nin üstüne çıkmasını yeterli bulan çalışmalar da vardır (96,99,105,). Stimüle 17-OHP düzeyi 1000-1500 mg/dL (30-45nmol/L) arasında olanların heterozigot taşıyıcılar mı veya homozigot vakalar mı olduğunun ayırıcı tanısı için genetik çalışma gerekebilir (91).

Türkiye' de Yarman ve ark. 61 PKOS'lu vakada bazal 17-OHP değeri 2 ng/L'nin üzerinde ve ACTH stimülasyonu ile 17-OHP değeri 10 ng/L'nin üzerinde olan 20 hastaya (% 33) 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH tanısı koymuşlardır. Daha sonra moleküler gen çalışmaları ile 10 vakada (% 50) V281L mutasyonu saptamışlardır. Mutasyon saptanan bu 10 vakanın 7 tanesi heterozigot 3 tanesinde homozigot vakalardı. V281L mutasyonuna sahip allellerin hepsi (% 100) HLA B14 ile birlikte iken DR1 pozitifliği ise % 60 bulunmuştur (98).

Prenatal Tanı

21-OH eksikliği prenatal olarak düşünüldüğünde 9-11 gebelik haftalarında koryonik villüs örnekleme ve ikinci trimesterde yapılacak amniyosentezden

karyotip ve DNA analizi ile amniyotik sıvıdan 17-OHP seviyesinin ölçülmesi prenatal tanı için tarama testleri olabilir. Etkilenmiş kız fetusları prenatal virilizasyondan korumak için 10. gebelik haftasından önce deksametazon tedavisi verilebilir (94).

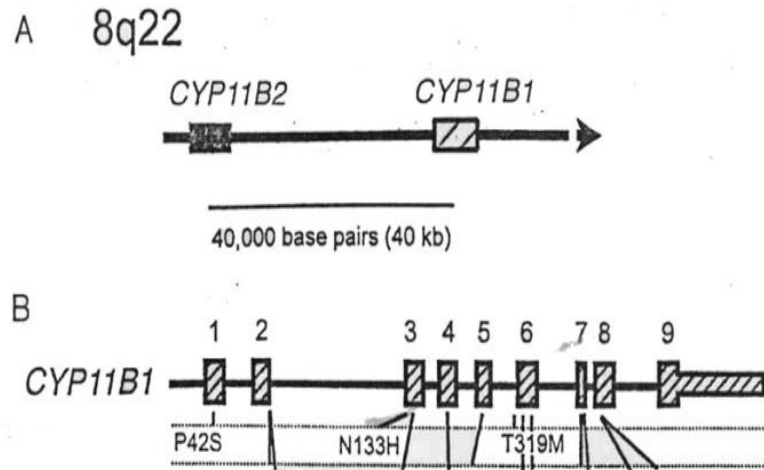
Heterozigat Vakalar

Tek mutant allel gen taşıyıcılarında ACTH stimülasyon testine 17-OHP seviyesinde belli bir miktar yükselme olabilir. Heterozigotların çoğunda test sonrasında 17-OHP değeri 200-1000 ng/dl arasında bulunur. Genel popülasyonda heterozigot vakalar bu şekilde overlap durum yapabilmektedirler. Hiperandrojenemik semptomları olan ve hormonal parametrelerle KAH şüphesi olan şahıslarda yapılan bir araştırmada % 70 oranında heterozigot CYP21 gen mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (94).

Heterozigot bireylerde 17-OHP/kortizol oranının da fikir verebileceği belirtilse de kesin tanıya genetik çalışma ile ulaşılmaktadır. Genel popülasyonda NKKAH ve klasik KAH heterozigot frekansının %10 ve % 1.5 olduğu belirtilmektedir. Bu gruptaki vakalarda belirgin olmasa da bazı hormonal dengesizlik olabilir (103).

11 β -Hidroksilaz Eksikliği

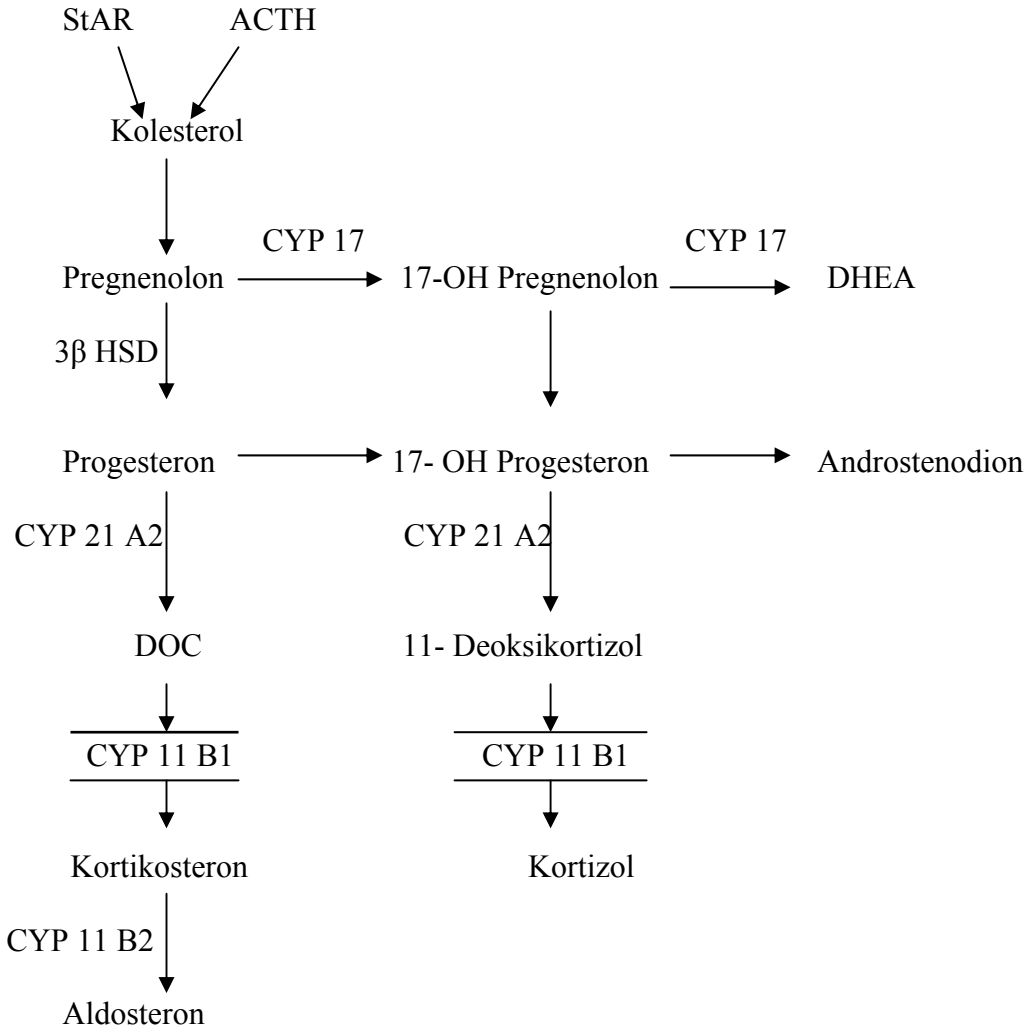
11 β -hidroksilaz enziminin geni olan CYP11B1, kromozom 8q21-q22 'de bulunur. 11 β -OH eksikliğinde 8.kromozomun uzun kolunda hasar vardır. CYP11B1 geninde mutasyon 11 β -OH enzim aktivitesinde kayba ve 11 -deoksikortizolün, kortizole dönüşümünün bloke olmasına sebep olur. Kortizol prekürsörlerinden 11-deoksikortizol, DOC ve adrenal androjenlerin artışına yol açar. Benzer moleküler defekte sahip iki ayrı bireyde farklı klinik bulgular görülebilmektedir. Bu ise kliniğin oluşmasında genetik olmayan faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir (98,103). Şekil 2.7'de 11 β -OH geninin moleküler yapısı ve NKKAH'ye neden olan mutasyonlar gösterilmiştir.



Sekil 2.7. CYP11B1 geninin moleküler yapısı (A) ve CYP11B1 genindeki NKKAH'ye neden olan mutasyonlar (B) (111).

CYP11B1 ve CYP11B2 8. kromozomdaki iki gen tarafından kodlanır (Şekil 2.7). Her bir gen 7000 çift baz DNA içeren 9 ekzondan oluşur. Bu genlerin nükleotit dizileri % 95 benzerdir ve yaklaşık olarak % 90 oranında benzer intron içerirler. CYP11B1 adrenal glandda yüksek oranda bulunurken, CYP11B2 düşük seviyede tesbit edilmiştir. CYP11B1 ACTH tarafından c-AMP ile kontrol edilirken CYP11B2 ekspresyonu potasyum ve renin anjiyotensin tarafından düzenlenir (111).

İnsanlarda kortizol ve aldosteron sentezinde yer alan CYP11B1 ve CYP11B2 (aldosteron sentaz) 2 tip 11β -OH izoenzimi vardır. Bu enzimler mitokondri iç zarında yer alırlar. CYP11B1 izoenzimi 11 -S'in kortizole dönüşümünü sağlarken, kortikosteronun aldosterona dönüşümünü sağlamaz. Bunun aksine CYP11B2 izoenzimi 18-hidroksilaz ve daha sonra da 18-oksilaz basamakları ile aldosteron dönüşümünü sağlayabilir (84). Şekil 2.8'de 11β -OH eksikliği gösterilmiştir.



Şekil 2.8. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği (35).

11 β -OH enzim eksikliğine bağlı KAH 100.000 canlı doğumda bir görülür ve bütün KAH vakalarının %5-8'ini oluşturur. Taşıyıcılığın 71'de 1 veya 83'de 1 olduğu tahmin edilmektedir (95,98,103). Azziz ve ark. 260 hiperandrojenemik hastada yaptıkları çalışmada gerek bazal gerekse ACTH ile stimüle 11-S düzeyinin yüksek olduğunu, ancak bunun NKKAH varlığına değil, adrenal bezin PKOS'lularda uyarılabilirliğinin artmasına bağlı olduğunu ve sıkı tanı kriterleri uygulandığında vakaların ancak %0.8'inin NKKAH tanısı aldığını belirtmişlerdir (96). Keleştimur ve ark. 124 hasta ve yaş uyumlu 20 kontrol vakası ile yaptıkları çalışmada kontrollerin 11-S düzeyinin 95.persentil değerinin 3 katının üstü tanı kriteri olarak alınmış ve buna göre 8 (% 6.5) vakada 11 β -OH eksikliğine bağlı NKKAH tanısı koymuşlardır (110). Ünlühizarcı ve ark. 168 hirsutizimli kadın hastada PKOS pevelansını % 57.1,

idyopatik hirsutizmi %16, NKKAH'yi %7.1 (toplam 12 vaka, 11'i 11 β -OH eksikliği, 1'i 21-OH eksikliği), adrenal karsinomu %1.8, Cushing Sendromunu % 0.6 olarak bulmuşlardır (112). Tanıda kesin kriterler oluşmaması ve etnik farklılıklar nedeniyle oldukça farklı rakamlar bildirilmektedir. Kesin tanı kriterleri uygulandığında hirsutizm, hiperandrojenemikler veya PKOS'lularda 11 β -OH eksikliğine bağlı NKKAH oranı %0.8–8.4 arasında bildirilmiştir (96,105).

11 β - Hidroksilaz Eksikliği Tanısı

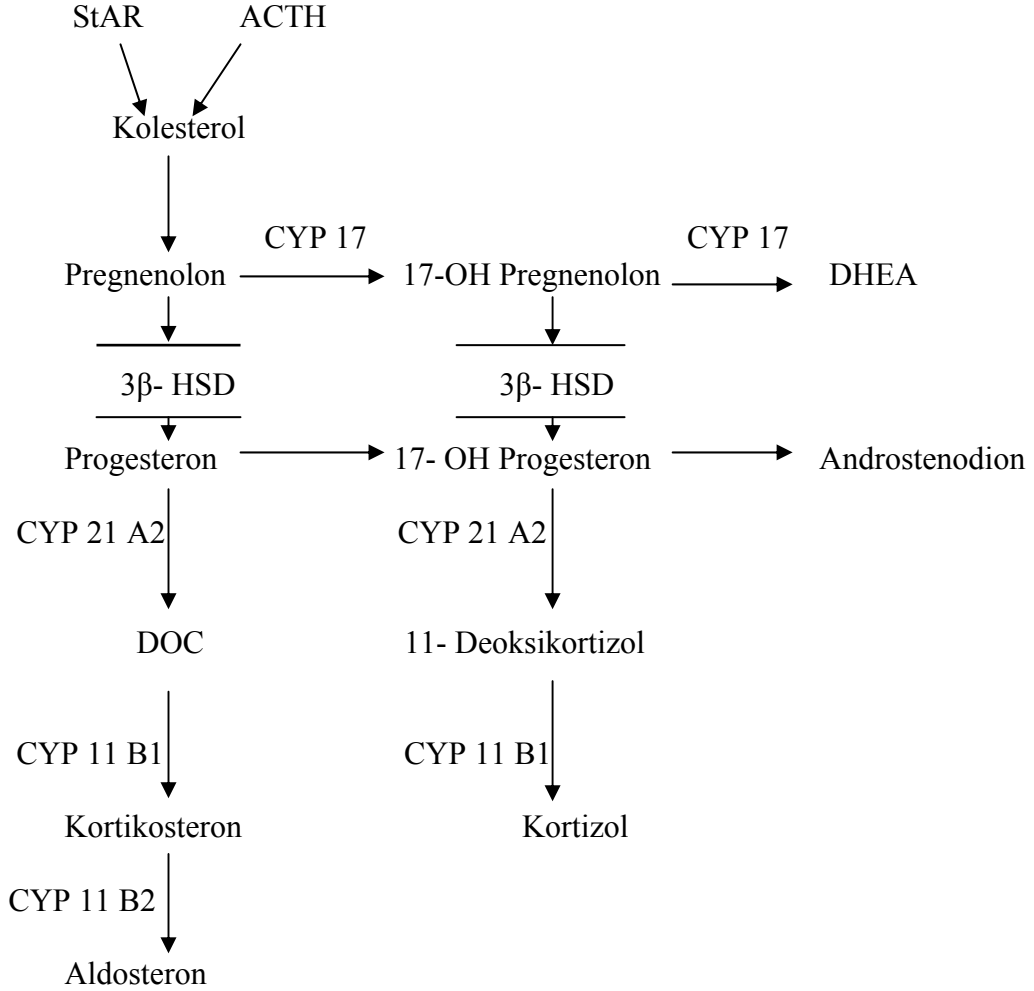
Tanıda 21-OH eksikliğinden farklı olarak 11 deoksikortizol için bazal değer olarak ve hatta ACTH uyarısından sonra tanı için kesinleşmiş “cut-off” değeri yoktur. Genellikle ACTH uyarı testinin 60. dakikasında aynı yaştaki kontrollerin 95. persentillerinin 3 kat üstünde 11-S düzeyi bulunursa tanı konulmaktadır (96,105,112). Keleştimur ve ark. tarafından Türk toplumu için sağlıklı bireylerdeki 11-S cevabı için 95. persantil değeri 12.2 nmol/L olarak gösterilmiştir (110). Diğer taraftan 21-OH eksikliğinden farklı olarak heterozigot vakalarda stimülasyon ile 11-S değerleri artmaz (98,103).

3 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği

Adrenal korteks ve gonadlarda androstenedion, testosteron ve östrojen formasyonunu yapar. Esas olarak plasental steroidogenezisten sorumludur ama karaciğer, deri, böbrek ve meme dokusunda da 3 β -HSD aktivitesi gösterilmiştir. Tek gen tarafından kodlanan 3 β -HSD eksikliği otozomal resesif geçer. Enzim eksikliği sonucu kortizol eksikliği gelişir ve ACTH sekresyonunun negatif feedback etkisi ortadan kalktığı için pregnenolon, 17-OHP, DHEA ve androstenediol gibi adrenal korteks prekürsörleri artar. Kızlarda artan androjen prekürsörlerine bağlı olarak ılımlı bir virilizasyon ve eksternal genitalya olabilir (113).

3 β -HSD enziminin iki izoenzimini kodlayan HSD3 B1 ve HSD3 B2 genleri kromozom 1p13.1'de bulunur (Şekil 2.9). 3 β HSD'nin iki izoenzimini kodlayan HSD3 B1 cilt-plasental form (tip1) olarak bilinir, HSD3 B2 (tip2) adrenal-gonadal form olup HSD3 B2 için oldukça fazla mutasyon bildirilmiştir (95). İnsanlarda 3 β -HSD enzimini kodlayan 2 tip (tip I ve tip II) gen vardır. Genler 4 ekzon ve 3 introndan meydana gelir. Aminoasit dizilimine göre her iki tip enzim % 93.5

homologtur. Tip I gen esas olarak plasenta, meme dokusu ve deride bulunurken, tip II gen ise adrenaller ve gonadlarda bulunur (113).



Şekil 2.9. 3β- HSD Enzim Eksikliği (35).

Diğer enzim eksikliğine bağlı NKKAH'lerde olduğu gibi önemli klinik değişikliklere yol açmaz. Adrenarştan sonra ve pubertenin herhangi bir zamanında ortaya çıkan ve nedeni belirlenemeyen hirsutizm, oligomenore, infertilite dahil hiperandrojenemik semptomları olanlarda düşünülebilir (96,98). Hiperandrojenemisi olan 700 kadında yapılan bir çalışmada 3β-HSD eksikliğine bağlı NKKAH %16 olarak bulunmuştur. Bu nedenle 3β-HSD eksikliğine bağlı NKKAH'nin 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH vakalarından daha fazla olduğu düşünülmüştür (98). 3β-HSD eksikliğine bağlı NKKAH'nin gerçek görülme sıklığı etnik kökene göre değişip değişmediği bilinmemektedir (97).

3β- HSD Enzim Eksikliği Tanısı

0.25 mg iv ACTH verildikten sonraki 60. dakikada aşağıdakilerinin düzeylerinin kontrollerinin ortalamasından 2 SD daha fazla olması durumunda tanı konulur (97,99).

1-Serum delta 5-17 hidroksipregnenolon düzeyi

2-Serum DHEA düzeyi

3- Delta 5-17 hidroksipregnenolon/kortizol oranı

4- Delta 5-17 hidroksipregnenolon/17 hidroksiprogesteron oranı

Ancak bununla parsiyel veya hafif vakaları ayırt etmek mümkün değildir (97,98). Türkiye Kamel ve ark. yaptıkları bir çalışmada PKOS'lu vakalarda ACTH testinde DHEA-S değerinin kontrollerin ortalamasından 2 SD daha fazla olması halinde tanı konulan 3β-HSD eksikliğine bağlı NKKAH oranını % 6.4 bulmuşlardır. Ancak o çalışmada 1 mg ACTH im uygulandıktan sonra 6 ve 8. saatlerde kan örnekleri alınmış, 3β-HSD eksikliğini tanımlamak üzere sadece DHEA-S düzeyine bakılmıştır (100).

2.7 Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, hipotalamus-hipofizer aksında en sık rastlanan endokrinolojik bozukluktur. Genel toplumda prevalansı % 0.4-17 olup, en sık ovulasyon bozukluğu olan kadınlarda görülür. Gebelik, primer hipotiroidi ve ilaç kullanımı dışında en önemli hiperprolaktinemi nedeni prolaktinomalardır (114).

Prolaktin tek zincirli polipeptit yapıları ön hipofiz laktotrop hücrelerden salınan bir hormondur. PRL hormonu primer olarak süt yapımını uyarmakta, sekonder olarak da gonadal fonksiyonlarını etkilemektedir. Prolaktin negatif “feed-back” yolu ile GnRH sekresyonunu inhibe ederek, hipofizden LH ve FSH sekresyonunu ve dolayısıyla gonadal steroidogenezi azaltır (115). Plazma prolaktin seviyeleri diurnal varyasyon gösterir ve uyku durumunda yüksek seyrederken uyanmaya doğru seviyeleri azalır (116).

Hiperprolaktinemi nedenleri (116).

- 1.Fizyolojik nedenler (gebelik, uyku, stres, emzirme, meme başının uyarılması)
- 2.Hipofizer tümörler
- 3.İatrojenik (antidepresanlar, opiatlar, proteaz inhibitörleri, antihipertansifler)

4.İdyopatik

5.Makroprolaktinemi

6.Diğer sebepler (hipotiroidizm, renal ve hepatic yetmezlik)

Hiperprolaktinemi sebeplerini araştırırken prolaktin seviyesi 100 µg/L'den düşükse hiperprolaktinemi yapan tüm sebepler göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer prolaktin seviyesi 100 µg/L'den büyükse öncelike prolaktinoma düşünülmelidir (116). Ayrıca PKOS'ta da hiperprolaktinemi görülebilmektedir. PKOS'lu hastalarda da hiperprolaktinemi tesbit edildiği vakit hiperprolaktineminin PKOS'un klinik bir manifestasyonu olmayabileceği düşünülerek hiperprolaktinemi yapan diğer sebeplerin de araştırılması gerektiğini öneren çalışmalar da vardır (117).

Gebelik esnasında gebe olmayan kadınlara göre prolaktin düzeyi neredeyse 10 kat artar. Gebelik sonrası birkaç hafta içinde fizyolojik seviyelere geri döner (118). Patolojik olarak yüksek olduğu durumlarda gonadal disfonksiyon, infertilite ve uzun dönemde osteoporoz gibi sonuçlara yol açabilir (119). Yine hiperprolaktinemiye bağlı akne, hirsutizm ve menoraji görülebilir (120).

2.8 Androjen Salgılayan Tümörler

Hirsutizm nedenleri arasında tümörler çok nadir olsa da, adrenal adenom veya karsinomun bir bulgusu da hirsutizm olabilir. Adrenal adenom ve karsinom sıklığı benzerdir (2). Adrenal kitle prevalansı çalışmaya alınan grubun özelliklerine ve kabul edilen tanı kriterlerine göre değişkenlik gösterebilir. Adrenal insidentaloma prevalansı orta yaşta % 3, ileri yaşta % 10 kadardır (121). Adrenal kitle prevalansı otopsi serilerinde % 1.4-2.9, bilgisayarlı tomografi çalışmalarında % 0.6-1.9 oranında bulunmuştur (122). İnsidentalomalar etyolojilerine göre değerlendirildiğinde; adenom % 41, metastaz % 19, adrenokortikal karsinom % 10, myelipom % 9, feokromasitoma % 8 ve diğer nedenler % 13 olarak belirlenmiştir (121). Bilateral adrenal kitle varlığında ise hemoraji, granülamatöz hastalık, enfeksiyonlar ve konjenital adrenal hiperplaziler ayrııcı tanıda düşünülmelidir (123). Adrenal kitleler değerlendirilirken ultrasonografi ile çapı 3 cm'den küçük olanların % 65'i saptanabilmiş geri kalanı gözden kaçabilmiştir. Bilgisayarlı tomografi ise adrenal kitle varlığını saptamada daha hassas bir yöntemdir ve her iki adrenal % 97-99 ihtimalle görüntülenebilir (121).

Yetişkin kadınlardaki virilizasyona yol açan tümörlerin çoğu over kaynaklıdır. Over kaynaklı tümörler arasında da arrhenoblastoma ve teka hücreli tümörler yer alır. Daha az oranda da Cushing Sendromunun klinik bulguları ve biyokimyasal tabloları ile kendini gösterebilen adrenal karsinomlar bulunur. Adrenal tümörlerden sadece androjen sekrete edenler nadir görülür. Bunun tersine non fonksiyone küçük adrenal tümörler daha yaygındır (124). Fonksiyonel adrenal tümörler de genellikle kortizol, androjen, aldosteron ya da katekolamin sekrete ederler (125). Wooten ve King İngiltere’de yaptıkları bir çalışmada fonksiyone/non fonksiyone adrenal tümör oranını 3:2 bulmuşlardır (126). Yapılan otopsi çalışmalarında ileri yaş gurubunda adrenal tümör görülme insidansı % 6 olarak rapor edilmiştir (124).

Pür androjen salgılayan adrenal tümörler genellikle hirsutizm, virilizm, oligo-amenore gibi klinik tablo ile kendini gösterir. Hirsutizm androjen bağımlı bölgelerdeki kıllanma artışını kapsarken, virilizm klitoral hipertrofi, seste kalınlaşma, temporal saç kaybı ve erkek tipi kas gelişimini kapsar. Semptomatik hastalarda tanıya giderken serum ve üriner androjen ve metabolitleri ile birlikte ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntülenme yöntemleri kullanılır (127). Adrenal tümörlerde genellikle hirsutizm hızlı ilerler ve çok yüksek 17-OHP seviyeleri görülebilir (128).

Adrenal tümörler nonfonksiyone olabilirler ve insidental olarak tesbit edilebilirler veya kortizol, androjen, aldosteron veya bunların prekürsörlerinin etkisi ile oluşabilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilirler. Heterozigot KAH’lerin % 45’inde ve homozigot KAH’lerin % 82’sinde adrenal adenom birlikteliği tesbit edilmiştir. İnsidental adrenal adenomlarda 11 β -hidroksilaz eksikliğinden ziyade 21-hidroksilaz aktivitesinde bozukluk olduğu görülmüştür (129).

2.9 Cushing Sendromu

Endojen glukokortikoid artışı ACTH sekrete eden hipofizer adenom, ektopik ACTH üretimi ya da adrenal tümörler nedeniyle olur. Kadınlarda Cushing Sendromunun sebebi sıklıkla hipofizer ve adrenal tümörlerdir. Tüm Cushing Sendromlu vakalarda hiperkortizolizm nedeniyle ACTH ve kortizolün diürenal ritmi bozulmuştur (130,131).

Cushing Sendromunda platore, akne, purpura, ciltte atrofi, hipertrikozis, strialar ve hirsutizm gibi kutanöz bulgular yer alır. Özellikle saçlarda incelmeye ile birlikte yüzde, ekstremitelerde ve abdominal bölgede kıllanmada artış meydana gelir (132,133). Temporal saç dökülmesi, seste kalınlaşma, klitoral hipertrofi gibi şiddetli virilizm bulguları olanlarda adrenal karsinoma veya androjen prekürsörleri sekrete edebilen tümörler görülebilir (133).

Hiperkortizolizmin hipotalamik ve pitüiter direkt inhibitör etkisi ile GnRH, FSH ve LH sekresyonları azalır ve gonadal disfonksiyon gelişir. Kadın vakalarının yaklaşık olarak % 80'inde amenore, oligomenore, menoraji gibi menstrüel düzensizlikler meydana gelir (134,135).

Hiperkortizolizm bulguları olan vakalarda ilk basamakta dikkatli bir hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Sonraki basamak hiperkortizolizm doğrulanmalıdır. Cushing Sendromunda kortizolün diürenal ritminde ve pulsatil sekresyonunda bozulma olduğu için plazma kortizol seviyesine bakmak yeterli değildir. Bunun için 24 saatlik üriner kortizol tayini ve 1 mg dexametazon supresyon testi yapılır (136-138). Dexametazon supresyon testinde saat 23:00' de 1 mg dexametazon verildikten sonra sabah 08:00'de serum kortizol düzeyi ölçülür. Eğer radioimmünassey yöntemi ile ölçülürse serum kortizol seviyesi 1.8 µg/dL' den küçükse Cushing Sendromundan uzaklaşılır. Bu testin sensitivitesi % 90-100 civarındadır ama spesifitesi düşüktür. Antikonvülzan ve östrojen kullanan hastalarda yanlış sonuç verebilir (139). Cushing Sendromu şüphesi diğer uygun tanı yöntemleri ile doğrulanır.

2.10 İdyopatik Hirsutizm

Son zamanlara kadar sebebi bilinmeyen hirsutizme idyopatik hirsutizm (İH) denilmekteydi. Günümüzde ise normal ovulatuvar fonksiyonları olan ve plazma androjen düzeyleri normal olan hirsutizmli hastalar için bu tanım kullanılmaktadır (3). Etiyolojisi henüz kesinlik kazanmasa da pilosebase ünitenin androjenlere karşı hassasiyetinin arttığı ve deride 5α-reduktaz enziminin aktivitesinin arttığı düşünülmektedir. Bu hastalarda klinik olarak virilizm bulguları gözlenmez (140). Türk toplumunda İH prevalansı %16 olarak bulunmuştur (141).

İdyopatik hirsutizmde DHT'un metabolitleri olan 3 α ve 3 β androstenediolün tanıda serum belirleyicisi olabileceği düşünülmüş ama idyopatik hirsutizimli hastalarda yüksek olabileceği gibi normal olabileceği de görülmüştür (3,142).

2.11 İdyopatik Hiperandrojenemi

Hirsutizm nedenleri araştırılırken klinik bulgular, laboratuvar verileri ve adrenal ve ovaryan görüntülenme ile ayırıcı tanıya gidilebilmektedir. Bugünkü gelinen noktada hirsutizimli hastalar arasında bir grup var ki bu gruba idyopatik hiperandrojenemi denilmektedir. Tüm hirsutizm nedenleri ve idyopatik hirsutizm ekarte edildikten sonra ovulasyon bozukluğunun olmadığı, over morfolojisinin normal olduğu ve menstrüel siklusların düzenli olduğu hasta grubuna da idyopatik hiperandrojenemi denilmiştir (143).

Ünlühizarcı ve arkadaşlarının yaptığı 168 hirsut vakada diğer etyolojik nedenler belirlendikten sonra geriye kalan 29 (% 17.4) vakada hiperandrojeneminin nedeni net olarak açıklanamamıştır. Bu hasta grubu incelendiğinde adetlerin düzenli olduğu ve ovaryan yapıların normal olduğu görülmüş ve bu grup idyopatik hiperandrojenemi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu gruptaki hiperandrojenemiye adrenal bezin katkısı araştırılmak istenmiş ve kısa ACTH testi ile adrenal fonksiyonlar araştırılmış. İdyopatik hiperandrojenemiye adrenal bezin önemli derecede katkısı olduğu görülmüştür (112).

2.12 Hirsutizmde Klinik Değerlendirme

Hirsut vakalar klinik olarak değerlendirilirken, ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, bazal hormon düzeyleri, ultrasonografi ve gerekmesi durumunda bilgisayarlı tomografi kullanılarak tanıya ulaşılmalıdır. Anemnezde hirsutizmin çıkışı ve gelişme hızı önemlidir (144). Hızlı gelişim ile birlikte virilizasyon bulgularının olması öncelikle over veya adrenal kaynaklı bir tümörü düşündürürken, yavaş gelişimli ve pubertede başlayan hirsutizm genellikle PKOS ve NKKAH'yi düşündürür (144,145).

Anamnez ve fizik muayenede galaktore ve spontan ekimozlar, strialar, santral obezite gibi Cushing Sendromunun bulguları aranabilir. Hiperprolaktinematik kadınlar da tipik olarak PKOS (hirsutizm, oligomenore) bulguları görülebilir. Yine fizik

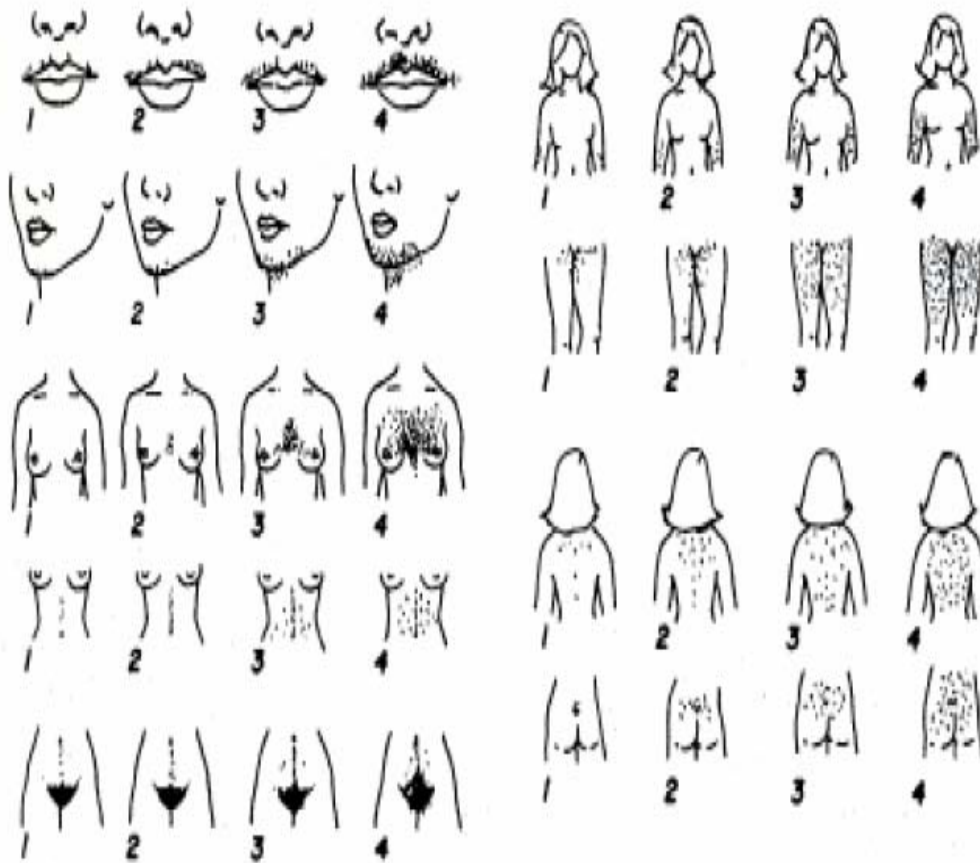
muayenede kıllanmanın tipi, dağılımı, derecesi ve beraberinde ilişkili anormalliklerinin bulunması önemlidir (146).

Ayrıca hirsutizmi hipertrikozisten ve virilizmden ayırtetmek gerekmektedir. Hipertrikozis vellüs tipi kıllanma artışıdır ve tüm vucutta yaygın olarak dağılmıştır. Androjen düzeyine bağımlı değildir (41). Virilizm ise hirsutizmin daha ileri bir şekli olup, erkek tipi kas yapısı, ses kalınlaşması, kliteromegali, temporal saç dökülmesi gibi bulguları vardır (38,144). Hirsutizmin skorlamasını belirlemede kullanılan Ferriman-Gallwey (FG) skalası şekil 2.10'da gösterilmiştir.

Klinik olarak hirsutizm değerlendirilirken hiperandrojenizm ile ilişkili olarak kliteromegali, alopesi, akne, ses kalınlaşması gibi klinik bulgular da göz önüne alınır. Hirsutizm değerlendirilmesinde ve takibinde FG skoru kullanılır (3). Bu skorlamada vücut, üst dudak, yüz-çene, göğüs, kol, sırt, bel, üst karın, alt karın, uyluk olmak üzere vücut 9 bölgeye ayrılmaktadır. Buna göre bu bölgelerdeki kıllanma 0 (terminal kıllanma yok) – 4 (aşırı terminal kıl) arasında skorlanır (3,6). Normal kadınlarda FG skoru 4 olarak belirlenmiş olup, FG skoru 8 ve üzerinde olanlarda hirsutizm olduğu, FG skoru 16 ve üzerinde olanlarda ise şiddetli hirsutizm olduğu kabul edilir (6).

Oral kontraseptif, anabolik steroidler, sentetik glukokortikoidler, danazol, fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi bazı ilaçların hirsutizme sebep olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlardan bir kısmı testosteronu SHBG'den ayırarak, bir kısmı da androjen reseptörlerine bağlanarak androjen metabolizmasını etkiler. Bu nedenle hirsutizimli hastaların klinik değerlendirilmesinde ilaç kullanımı sorgulanmalıdır (147).

Pelvik tümörler açısından dikkatli bir pelvik muayene yapılmalıdır. Ancak hirsutizimli hastaların obez olduğu ve androjen salgılayan tümörlerinde küçük olabileceği unutulmamalıdır. Bu yüzden tanıya yardımcı olması için görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır (148).



Şekil 2.10. Ferriman-Gallwey Skorlaması (51).

Hirsut kadınların ilk laboratuvar değerlendirilmesinde serum total testosteron, DHEA-S,17-OHP, 11-S düzeyleri ile birlikte anovulasyonu da değerlendirebilmek için prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri de istenebilmektedir (149). 17- OHP seviyesi $>2\text{ng/dl}$ ise 21 hidrosilaz enzim eksikliğini dışlamak için ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır (146). Total testosteron düzeyi 2 ng/dl 'den büyükse adrenal veya over tümörü düşünülmelidir. Eğer total testosteron 2ng/dl 'den küçükse tümör ihtimali azdır (150). Prolaktin düzeyinin yüksek olduğu durumlarda prolaktinoma ekarte edilmelidir (116). Serum kortizol seviyesi yüksek olan vakalarda deksametazon supresyon testi ile Cushing Sendromu araştırılmalıdır (132).

2.13 Hirsutizm Tedavisi

Hirsutizm androjenlerin artışı ya da kıl foliküllerinin androjenlere sensitivitesinin artması sonucu gelişir. Bazı ilaçlar, PKOS, NKKAH, Cushing

Sendromu, Akromegali, ovaryan ve adrenal tümörler sebep olabileceği gibi bazen de idyopatik hirsutizme bağlı olarak gelişebilir. Tedaviye başlamadan önce dikkatli bir ilaç anamnezi ve klinik muayene gerekir. Ayrıca hirsutizm ve hipertrikozis ayrımı da yapılmalıdır. Hirsutizm tedavisi uzun süreli ve intermittant olabilir. Hirsutizmin tekrarlamaması için uzun süreli tedavi gerekebilir. İdame tedavisinin ne kadar süreceği hakkında yeterli bilgi yoktur. Günümüzde düşük doz antiandrojenler önerilmektedir. Antiandrojenler, oral kontraseptifler (OKS) ve bunların kombinasyonları ile insülin duyarlaştırıcılar günümüzde etkili olduğu bilinen ilaçlardır. Hirsutizm tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar tabloda verilmiştir (1).

Tablo 2.11. Hirsutizm tedavisinde kullanılan ilaçlar (1).

1. Antiandrojen ilaçlar

Spirolakton
Siproteron asetat (CPA)
Finasterid
Flutamid

2. Antiandrojen kombinasyonları

Siproteron asetat – etinil estradiol + spironolakton
Siproteron asetat – etinil estradiol + finasterid
Siproteron asetat – etinil estradiol + flutamid
Spirolakton + finasterid

3. İnsülin duyarlaştırıcılar

Metformin
Thiazolidindionlar

2.13.1 Antiandrojenler

Spirolakton

Hirsutizm tedavisinde uzun kullanımda etkili olduğu bilinen bu ilaç, androjen reseptörleri için androjenlerle yarışan, DHT'un intrasellüler androjen reseptörleri ile etkileşmesini engelleyen bir aldosteron antagonistidir. Ayrıca SHBG seviyesini artırarak androjenlerin serbest formlarını azaltır. Etkisi doza bağımlı olup 25-400

mg/gün dozunda önerilir. Etkisi yavaş başlar ve maksimum etki için 6 ay kullanılması gereklidir. Spironolakton, finasterid ve CPA ile idyopatik hirsutizmi vakalarda yapılan bir çalışmada 6 aylık tedavi sonrası benzer klinik etkiler bulunurken, tedavi süreleri bir yıla tamamlandığında spironolaktonun daha etkili olduğu gösterilmiştir (151).

Spironolaktonun yan etkileri arasında hiperkalemi, alerjik reaksiyon, baş ağrısı ve menstruasyon düzensizlikleri olabilirler. İrregüler mens kanamaları için OKS ile birlikteliği önerilmektedir (152).

Siproteron Asetat (CPA)

Güçlü bir progestasyonal ajandır. Testosteron ve DHT'un intrasellüler reseptörüne bağlanmasını inhibe eder ve LH salınımı inhibisyonu ile ovaryan testosteron sentezini azaltır. Ayrıca ACTH'yı azaltarak hem adrenal hem de ovaryan hiperandrojeneminin azalmasına yol açar.

CPA'nın 5 mg tablet ve Diane 35 (2 mg CPA ve 35 µg etinilöstradiol) olmak üzere iki formu vardır. Genellikle CPA etinilöstradiol ile kombinasyon halinde kullanılırlar ve bu kombinasyonlarla serum total ve serbest testosteron, androstenedion, DHT'da azalma görülür. Ayrıca SHBG konsantrasyonunda artma olur (153). Hirsutizmde tedavi amacıyla siklusun 5-25 günleri arasında 2 mg dozunda etinilöstradiol ile birlikte kullanılır (154).

Başlıca yan etkileri kilo alma, ödem, kilo kaybı, libido azalması, baş ağrısı ve hepatotoksisite yer alır. Ayrıca venöz tromboemboli riskini artırabilir (1).

Finasterid

Finasterid testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'a dönüşümünü sağlayan 5 α -redüktaz enzimini bloke eder. Androjen reseptörlerine etkisi yoktur. 5 α -redüktaz enziminin daha çok genital dokuda bulunan formu olan tip 2 izoenzime etkilidir. Günümüzde 2.5 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda daha yükek dozlarda etkisinin daha fazla olmadığı gösterilmiştir. Hirsutizmi hastalarda 2.5 mg/gün dozunda 12 aylık sürede kullanılması ile hirsutizm skorlamasında azalma olduğu gösterilmiştir (155).

Flutamid

Flutamid nonsteroid yapılı androjen reseptör antagonistidir. Hirsutizm tedavisinde 250 mg/gün veya daha düşük dozlarda kullanımı önerilmektedir (1).Yapılan 18 vakalık hirsutik hastalarda düşük doz (250 mg/gün) flutamid tedavisi ile hastaların hirsutizm skorunun azaldığı, testosteron, androstenedion ve DHEA seviyelerinin azaldığı ayrıca SHBG düzeyinin de arttığı gösterilmiştir (156). Hirsutizm tedavisinde etkili bir ilaç olan flutamidi kullanan hastalarda düzenli olarak karaciğer fonksiyon takibi önerilmektedir (1).

2.13.2 Antiandrojen İlaç Kombinasyonu

Hirsutizm üzerine farklı yollarla etkili olan bu ilaçların kombinasyonları ile hirsutizm skorunda önemli derecede azalmalar olduğu belirtilmiştir. Kombinasyon tedavisi ile hem etkinlik artar hem de ilaçla daha güvenli bir şekilde kullanılabilir (152).

Diane 35 ve Spironolakton Kombinasyonu

Bu kombinasyon klinik olarak güvenli ve etkili bir kombinasyondur. Bu kombinasyon ile sadece Diane 35 alan bir grubun karşılaştırıldığı çalışmada bir yılın sonunda kombinasyon tedavisi ile hirsutizm skorunda daha anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (157). Böylece Diane 35 ile spironolaktonun sinerjik etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu tedavi ile androjen konsantrasyonunun azaltıldığı ve DHT'nun glandüler ve periferik etkilerinin intrasellüler reseptör düzeyinde azaltılabildiği bildirilmiştir (158).

Diane 35 ve Finasterid Kombinasyonu

Bu kombinasyon tedavisi ile serum serbest testosteronun önemli derecede azaldığı ama total testosteronun azalmadığı görülmüştür. Yine bu kombinasyon ile sinerjik etki oluşturularak hirsutizmin azaltıldığı belirtilmiştir. Diane 35+ finasterid ile yalnızca Diane 35 alan grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada bir yıllık izlem sonrası kombinasyon tedavisi alan grubun hirsutizm skorunun daha fazla azaldığı tesbit edilmiştir (159).

2.13.3 İnsülin Duyarlaştırıcılar

İnsülin duyarlaştırıcılardan metformin, troglitazon ve rosiglitazon insülin direnci ve hiperinsülinemi ile hiperandrojenemiyi PKOS'lu hastalarda azaltmışlardır (160). Metformin vücut kilo değişiminden bağımsız olarak hiperandrojenemiyi ve hiperinsülinizmi azaltarak menstrüel anormalliklerin düzelmesine katkıda bulunur. Metformin ile plasebo karşılaştırılmalı çalışmanın 6 ay sonraki verilerinde metforminin faydalı olduğu gösterilmiştir. Abdominal obesitesi olan PKOS'lu bireylerde uzun süreli metformin tedavisi ile önemli derecede kilo azalması, abdominal yağlanmada azalma, hiperinsülinemide azalma ve testosteron düzeylerinde azalma olmaktadır. Bu değişiklikler ile metforminin menslerin düzenli olmasında ve hirsutizmde azalma olmasında etkili olduğu belirtilmiştir (161).

Troglitazon doz ile ilişkili olarak PKOS'ta insülin direnci, hiperandrojenemi, hirsutizm ve ovulatuvar disfonksiyonların düzelmesinde etkilidir. Günlük 600 mg dozunda 20 haftalık tedavi ile FG skorunda % 15'lik bir azalma bulunmuştur (162).

2.14 Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi

KAH tedavisindeki genel yaklaşım;

- 1.Semptomatik tedavi
- 2.Genetik danışmanlık
- 3.Gerekli durumlarda glukokortikoid stres dozunun ayarlanması şeklinde planlanabilir (163).

Semptomatik tedavide glukokortikoidler, oral kontraseptifler, ve antiandrojenler yer alır. Oral kontraseptifler overlerin polikistik ve sklerotik olmasını ve androjen salgılanmasını azaltırlar. Ayrıca overlerdeki değişikliği ve hiperandrojenemiyle beraber insülin direncinin azalmasına da yardımcı olurlar (106). NKKAH'de genellikle kortizol eksikliği yoktur. Tedavide asıl amaç hiperandrojenemiyi azaltmak olduğu için bu vakalara glukokortikoid yerine antiandrojen tedavisi verilebilir. Bu hastalarda glukokortikoid verildiğinde menstrüel siklusların düzeldiği ancak hiperandrojenemini devam ettiği ve glukokortikoid tedavisine antiandrojen eklenmesi gerektiği görülmüştür (95). Transseksüel kadınlarda eksojen androjen alımına bağlı olarak PKO gelişmektedir. Bu nedenle

NKKAH'li kadınların tanısının mümkün olduğu kadar erken konulması ve tedavisinin erken başlanması çok önemlidir (106).

2.14.1 Glukokortikoid ve Mineralokortikoid Tedavisi

KAH tedavisinde glukokortikoidler adrenal androjen sekresyonunu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılayacak dozda verilmelidir. Fizyolojik dozdaki hidrokortizon adrenal yetmezlikten korur ama androjen üretimini baskılamaz. Diğer taraftan adrenal androjen üretimini tamamen baskılayacak dozda verilirse bu kez de iyatrojenik hiperkortizolizm meydana gelebilir.

Pediyatrik hastalarda Avrupa Pediyatri Derneği hidrokortizonu 10-15 mg/m² dozunda ve üç doz halinde verilmesini önermektedir. Kortizol ve 17-OHP'nin sirkaiden ritmi olduğu için tedavide bu ritme uyulmaya çalışılır ama bu tedavi ile uygun ritmi sağlamak zordur. Hidrokortizon tedavisinin daha çok sabah yüksek dozda verilmesi önerilmektedir (163).

Yetişkin KAH'ler için hidrokortizon, prednison, prednisolon, deksametazon veya bunların kombinasyonlarının kullanılabileceği belirtilmektedir. Genellikle uzun etkili glukokortikoidler günde bir veya iki kez verildiği için tercih edilmektedir. Bazı araştırmacılar deksametazon 250-500 µg/gün doz aralığında tek doz halinde gece verilmesini önermektedir. İngiltere'deki bir grup araştırmacı da farklı tedavi rejimleri uygulayabilmektedirler. Tedaviye hidrokortizon ile başlayıp deksametazon veya prednison ile devam edebilmektedirler (163,164).

İleri yaştaki adölesanlar ve yetişkinler 5-7.5 mg/gün iki doz halinde prednison veya 0.25-0.5 mg/gün deksametazon tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi altındaki hastalar iyatrojenik Cushing, kilo alımı, hipertansiyon ve osteopeni açısından düzenli olarak kontrol altında tutulmalıdır. Tedavinin etkili olduğu 17-OHP ve androstenedion seviyeleri ile takip edilebilir. Amaç 17-OHP düzeyini 100-1000 mg/dl aralığında tutabilmektir (103).

Tedavide uzun etkili glukokortikoidler önerilmektedir. Glukokortikoid tercihinde hastaların yaşı fertilizasyon durumuda göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle OKS kullanmayan seksüel aktif kadınlarda hidrokortizon, prednison ve metil prednison kullanımı önerilmektedir (106). Klasik KAH bireyler için normal

elektrolit ve plazma renin aktivitesi için fludrokortizon verilebilir ama NKKAH'de fludrokortizon tedavisinin verilmesi gerektiği gösterilemedi (165).

KAH'li kadınlarda fertilitte özellikle de tuz kaybı ile giden tipte azalır. Bunun birkaç sebebi vardır. Anormal gonadotropin değişiklikleri ve ovaryan progesteron üretimi artışı, 17-OHP ve androjen artışına yol açabilir. Ayrıca in utero hiperandrojenemiye maruz kalmak hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı etkileyebilmektedir (166).

Eğer NKKAH tedavisi için glukokortikoidler verilecekse aynı yöntemler kullanılabilir. Yine burada amaç hiperandrojenemi semptomlarını kontrol altında tutabilecek düşük doz glukokortikoid tedavisidir. NKKAH'de adrenal kriz riski bilinmemekle beraber gelişme riskinin çok az olduğu belirtiliyor. NKKAH'de tedavi edilmemiş vakalarda fertilitte oranı % 50 oranındadır ve bu oran tedavi ile % 93-100'e kadar çıkabilmektedir. Bu fertilitte azalmasının nedeni hiperandrojenizme bağlı ovulasyon disfonksiyonudur. Eğer NKKAH'e bağlı infertilite düşünülüyorsa tedavisi için antiandrojenlerle beraber deksametazon, prednison veya prednisolon verilebilir (93). NKKAH'li annelerin bebeklerinde intrauterin klasik KAH oluşma riskine karşın, eğer bebek kız ise deksametazon tedavisi hamilelik süresince devam edilir (165).

Uzun etkili glukokortikoidler sıklıkla menstrüel siklusları düzenler ve fertilizasyonu optimize ederler. Ama deksametazon plasentayı geçerek fetal adrenal dokuyu baskılayabilir bu nedenle fetüs KAH açısından risk altında ve kız olmadıkça deksametazon kullanılmamalıdır (163).

2.14.2 Stres Dozu

Klasik KAH'li olgular stres altında yeterli kortizol yanıtı veremedikleri için ateşli hastalık, cerrahi ve genel anestezi gibi durumlarda hidrokortizon stres dozu gerekebilir. NKKAH'lerde ise kronik glukokortikoid kullanımına bağlı adrenal yetmezlik gelişmediği sürece hidrokortizon stres dozuna gerek yoktur (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine Ekim 2006 Temmuz 2007 tarihleri arasında hirsutizm nedeniyle başvuran hastalar dahil edildi. Toplam 43 vaka çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı (tarih 06.03.2007, karar no: 2007 – 3/7).

Vakalar endokrinoloji polikliniğine hirsutizm nedeniyle başvuran reproduktif çağıdaki kadınlardan aşağıdaki kriterlere uyan vakalardan rastgele seçildi.

1. Ferriman-Gallwey skorlamasına göre hirsutizm skoru 8 ve üzerinde olan
2. Foliküler fazdaki bazal hormonlarda hiperandrojenemisi olan
3. Tiroid hormon bozukluğu olmayan
4. ACTH testi yapıldığı sırada en az 6 aydır hirsutizm nedeniyle tedavi almayan hastalardan seçildi.
5. Hastalara menstrüel siklusun erken foliküler fazında (mensin 2-5. günleri arasında) test yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm vakaların hirsutizm öyküleri, adet düzenleri, menarş yaşları, infertilite durumları, aile öyküleri, ilave hastalıkları ve önceden aldıkları tedaviler hakkında veriler kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek kg/m^2 formülünden vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Fizik muayeneleri yapılarak tansiyonları, nabızları ve bel çevreleri ölçüldü. Ayrıca akne, kliteromegali, seste kalınlaşma, kilo alma, alopesi ve galaktore gibi hiperandrojenemik semptomlar kaydedildi. Bireylere adrenal yapıları ve overleri değerlendirmek amacıyla adrenal ve pelvik ultrasonografileri yapıldı. Over morfolojisine göre bir overde 2-9 mm çapları arasında 12'den fazla folikül olması ve/veya over volümünün artması (> 10 ml) polikistik over olarak kabul edildi (48).

Ferriman-Gallwey skoruna göre hirsutizm skorlaması yapıldı. Hirsutizmde ayrıntılı taniya gitmek için FSH, LH, estradiol, prolaktin, tiroid hormonları, TSH, total

testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, androstenedion, 17-OHP, SHBG, 11-deoksikortizol ölçüldü. Androjenlerin serum seviyesini etkileyebilecek karaciğer hastalıkları açısından karaciğer enzimleri ve renal fonksiyonlar için BUN ve kreatinin çalışıldı ve lipit profili çalışıldı.

Bu vakalardaki insülin direncini değerlendirmek için açlık plazma glukoz düzeyleri, bazal insülin ve c-peptit düzeyleri ölçüldü ve HOMA skoru (homeostasis model assessment) hesaplandı. HOMA skoru, açlık insülin ($\mu\text{U/mL}$) \times açlık plazma glukozu (mmol/L)/ 22.5 formülü ile hesaplandı (167).

Daha önceki bazal hormonlarında hiperandrojenemi tesbit edilen bireylere iv ACTH testi yapıldı. Bu test adetin erken foliküler fazında (adetin 3-5.günü) sabah aç karına, saat 08:00-09:00 arasında, i.v katater yerleştirildikten sonra 0. dakika kortizol,17-OHP, 11-S, DHEA-S, androstenedion ve serbest testosteron için kan alındıktan sonra i.v bolus 250 μg sentetik ACTH (Synacthen 0.25 mg,Nürnberg, Germany) yapıldı. ACTH enjeksiyonu sonrası 30 ve 60.dakikalarda aynı hormonlar için kan alındı (en az 6 cc). Pıhtılaşmayı takiben kanlar santrifüje edildi ve serumlar ayrılarak ACTH'ya adrenal cevabı değerlendirmek için hormon düzeyleri tesbit edildi.

Test sonucunda pik 17-OHP cevabının 10 ng/ml üzerinde olması 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH olarak değerlendirildi (96,99). Yine ACTH uyarısına sağlıklı kişilerin 95 persentilin 3 katından fazla serum 11-deoksikortizol düzeyi kriter alınarak 11 β -hidroksilaz eksikliği tanısı konuldu. Bu değer 12.2 nmol/L olarak alındı (112).

Serum serbest T3 (AxSYM system, Abbott, Germany), serbest T4 (AxSYM system, Abbott, Germany), TSH (AxSYM system, Abbott, Germany), FSH (AxSYM system, Abbott, Germany), LH (AxSYM system, Abbott, Germany), insülin (AxSYM system, Abbott, Germany), progesteron (AxSYM system, Abbott, Germany), prolaktin (AxSYM system, Abbott, Germany), total testosteron(AxSYM system, Abbott, Germany), estradiol (Biosource, Nivelles, Belgium) MEİA (Mikropartikül Enzim İmmünolojik Test) yöntemiyle ve serum c-peptit (Biosource, Nivelles, Belgium), androstenedion (Biosource, Nivelles, Belgium), serbest testosteron (DSL-4900,Texas, USA), DHEA-S (İmmunotech, Marseille, France), 17-OHP (DSL-5000, Texas, USA), 11-deoksikortizol(MP biomedical, Costa Mesa, California) RIA

yöntemiyle, kortizol (AxSYM system, Abbott, Germany) FPIA(Fluorescence Polarization Immunoassay) yöntemiyle ve SHBG (İzotop, Budapest, Hungary) IRMA yöntemiyle parantez içinde belirtilen ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan hormonların intra-assey ve inter-assey değişkenlik oranları.

Hormon	intra-assey %	inter-assey %
T3	4.96	3.36
T4	5.47	3.27
TSH	4.5	2.2
FSH	4.33	3.16
LH	4.57	1.88
prolaktin	2.81	1.11
E2	7.7	2.1
T. Testosteron	7.4	5.8
S. Testosteron	6.2	9.7
DHEA-S	7.4	10.6
Androstenodion	4.5	9.2
17-OHP	8.1	6.3
11-S	5.9	13.7
SHBG	5.42	4.97
Kortizol	11.7	1.8
İnsülin	2.6	2.9
c-peptit	5.6	11.8

Hiperandrojenemi serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birden fazlasının normal laboratuvar ilgili hormon referans aralığına göre yüksek olması olarak kabul edildi. (serbest testosteron > 3.2 pg/ml, testosteron > 0.79 ng/ml, androstenodion > 4.7 ng/ml, DHEA-S > 333 µg/dl)

Biyokimyasal parametreler synchron LX kitleri ile aşağıda gösterilen çalışma yöntemleri ile çalışıldı. Çalışmada yer alan biyokimyasal parametreler ve çalışma yöntemleri tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2. Biyokimyasal parametreler ve çalışma yöntemleri.

Biyokimyasal parametre	Yöntem
glukoz	glucose oxidase
BUN	Urease
kreatinin	colorimetry
sodyum	LAS glass membrane
Potasyum	Valinomycin membrane
total protein	Biuret
albümin	BCP
ALP	P5P activated
AST	P5P activated
ALT	P5P activated
HDL	dextran sulfat
LDL	colorimetric
tirgliserit	enzymatic(GPO-Trinder)

İstatistiksel analizler için veriler SPSS (ver13.0) programına yüklenerek Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Khi-kare testi uygulanmıştır. Veriler tabloda ortalama \pm standart sapma, vaka sayısı ve %’ si şeklinde belirtilmiş olup yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 43 vaka alındı. Vakaların yaş ortalaması 22.16 ± 4.21 yıl, vakalardan % 74.5'i (32/43) bekar, % 25.5'u (11/43) evliydi. Evli vakaların hiçbirinde infertilite öyküsü yoktu. Yüzde 44.1'i (19/43) oligomenoreik, % 7'si (3/43) de amenoreikti. Ortalama menarş yaşları 13.37 ± 1.36 yıl idi ve vakaların % 37.2'sinde (16/43) ailesinde hirsutizm öyküsü vardı ve % 53.4 (23/43) kadarı daha önce hirsutizm nedeniyle çeşitli tedaviler almışlardı. Hastaların boy ortalaması 161.41 ± 5.88 cm, kilo ortalaması 70.95 ± 16.66 kg, ortalama bel çevresi 84.23 ± 14.17 cm ve VKİ 27.16 ± 6.88 kg/m² idi. Vakaların ortalama sistolik kan basıncı 121.62 ± 13.78 mm/Hg, diyastolik kan basıncı 74.76 ± 8.37 mm/Hg ve dakika nabız sayısı 77.46 ± 7.60 olarak bulundu. Vakalarda % 72.1 (31/43) akne, % 25.5 (11/43) ses kalınlaşması, % 65.1 (28/43) kilo alma, % 69.7 (30/43) alopesi, % 7.0 (3/43) galaktore vardı ve hiçbirinde kliteromegali yoktu. Ortalama hirsutizm süresi 4.83 ± 2.63 yıldır ve modifiye FG'sına göre ortalama hirsutizm skoru 13.30 ± 2.2 idi. Çalışmada yer alan vakaların klinik özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Vakaların klinik özellikleri.

Klinik Veriler	x ± S
Yaş yıl	22.16±4.21
Mens Yaşı yıl	13.37±1.36
Hirsutizm Süresi yıl	4.83±2.63
Boy cm	161.41±5.88
Kilo kg	70.95±16.66
VKİ kg/m ²	27.16±6.88
Bel Çevresi cm	84.23±14.17
Nabız atım/dk	77.46±7.61
SKB mm/Hg	121.62±13.78
DKB mm/Hg	74.76±8.37

Tablo 4.2. Vakalarda klinik özelliklerin görülme sıklığı.

Klinik veriler	Yok		Var	
	S	%	S	%
Oligomenore	24	55.8	19	44.2
Amenore	40	93.0	3	7.0
Aile Hikayesi	29	67.4	14	32.6
Önceki Tedavi	20	46.5	23	53.6
Akne	12	27.9	31	72.1
Ses kalınlaşması	32	74.4	11	25.6
Kilo Alma	15	34.4	28	65.6
Alopesi	13	30.2	30	69.8
Galaktore	40	93.0	3	7.0
PKO	30	69.8	13	30.2

Tüm hastaların adrenal ve over yapılarını değerlendirmek için abdominal ve pelvik ultrasonografileri yapıldı. Hepsinin adrenal yapıları normal olarak tesbit edildi. Pelvik USG ile vakaların % 30.2 (13/43) de PKO ile uyumlu görüntü elde edildi. Bu 13 PKO'li vakaların 3 tanesi (% 23) NKKAH tanısı alan vakalardandı. PKO tanımı için Rotterdam tanı kriterlerindeki tanımlama kullanıldı (48).

Hastaların ortalama açlık plazma glukozu 89.95 ± 6.69 mg/dl idi ve toplam 5 vakada açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl bulundu. Hastaların ortalama trigliserid düzeyleri 77.18 ± 36.30 mg/dl ve 3 vakada trigliserid ≥ 150 mg/dl bulundu ve ortalama HDL 47.63 ± 17.10 mg/dl ve 28 vakada < 50 mg/dl tesbit edildi. Ortalama LDL 104.38 ± 28.80 mg/dl ölçüldü.

Hiperandrojenemi gösteren hormonlar açısından değerlendirildiğinde hastalarda % 13.9 (6/43) total testosteron, %34.8 (15/43) serbest testosteron, %32.5 (14/43) DHEA-S ve % 25.5 (11/43) androstenedion yüksekliği tesbit ettik.

Tüm vakaların BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, ALP, albümin, total protein değerleri normal bulundu. Her üç grup kendi arasında bu biyokimyasal veriler açısından değerlendirildi ve gruplar arası fark bulunamadı ($p > 0.005$).

Çalışmaya dahil edilen 43 vakanın 24'üne PKOS, 12'sine idyopatik hiperandrojenemi ve 7'sine de NKKAH tanısı koyduk. PKOS tanısını Rotterdam tanı kriterleri kullanarak koyduk (48). Hiperandrojenemisi olan, hirsutizmi olan ama oligoamenoresi ve PKO görünümü olmayan hasta grubuna da idyopatik hiperandrojenemi tanısı koyduk. NKKAH vakaların 4'ünde 11 β -OH, 3'ünde de 21-OH eksikliği tesbit ettik. Pik 17-OHP değeri 10 ng/ml' nin üzerinde olması ile 21-OH tanısını koyduk. Bizim çalışmamızdaki NKKAH tanısı alan 3 vakaların pik 17-OHP değerleri sırasıyla 32,6 ng/ml, 48,00 ng/ml, 72,10 ng/ml ölçüldü. Daha önce Türk toplumu için 11 β -OH tanı değeri 12,2 nmol/L olarak belirlenmişti (110). Biz de bu kriteri baz alarak 4 vakaya 11 β -OH eksikliği tanısı koyduk. Bu 4 vakaların pik 11-S değerleri sırasıyla 12,5 ng/ml, 15,90 ng/ml, 17,90 ng/ml ve 21,80 ng/ml olarak tesbit edildi. 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH vakalarının ikisinde PKO görünümü vardı ve 11-deoksikortizol eksikliğine bağlı NKKAH vakalarının da bir tanesinde PKO görünümü vardı. Böylece vakaları PKOS (1.grup), idyopatik hiperandrojenemi (2.grup) ve NKKAH (3.grup) olmak üzere üç grupta toplamış olduk.

Her üç gruptaki bireyler yaş, menarş, boy, VKİ, bel çevresi ve kilo yönünden karşılaştırıldı ve her üç grup arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.005$).

Tablo 4.3. Grupların yaş, mens yaşı, boy, VKİ, kilo ve bel çevresi parametreleri açısından karşılaştırılması.

Grup	1.grup (n=24)	2.grup (n=12)	3.grup (n=7)	P
Yaş (yıl)	21.79 \pm 4.46	24.00 \pm 4.0	20.28 \pm 2.75	0.133
Menarş (yıl)	13.50 \pm 1.21	13.66 \pm 1.30	12.42 \pm 1.71	0.200
Boy (cm)	161.95 \pm 5.29	160.66 \pm 7.40	160.85 \pm 5.61	0.938
VKİ (kg/m²)	28.45 \pm 7.35	26.74 \pm 7.00	23.47 \pm 3.45	0.250
Bel çevresi (cm)	85.41 \pm 15.22	85.25 \pm 13.35	77.57 \pm 4.96	0.394
Kilo (kg)	74.79 \pm 17.21	69.16 \pm 17.97	60.85 \pm 5.61	0.226

Her üç gruptaki bireylerin bazal hormonal değerleri karşılaştırıldığında 17-

OHP yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.005$). Gruplara ait 17-OHP değeri ikişerli olarak karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasındaki fark ve grup 2 ve grup 3 arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<0.005$), grup 1 ve grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Yine her üç gruptaki bireylerin bazal hormonal değerleri karşılaştırıldığında 11-S yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.005$). Gruplara ait 11-S değeri ikişerli olarak karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasındaki fark ve grup 2 ve grup 3 arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<0.005$) grup 1 ve grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Her üç gruptaki bireylerin SHBG değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.005$). Gruplara ait SHBG değeri ikişerli olarak karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasındaki fark ve grup 2 ve grup 3 arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<0.005$), grup 1 ve grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Tablo 4.4. Grupların bazal hormon değerleri ile karşılaştırılması.

Gruplar	1.grup (n=24)	2.grup (n=12)	3.grup (n=7)	Normal	P
FSH (mIU/ml)	5.62±1.52	5.82 ±2.00	4.09±0.75	3-13	0.771
LH (mIU/ml)	7.92±8.67	4.38±1.91	5.84±4.03	1-18	0.389
TSH (mIU/ml)	1,61±0,82	1.21±0.77	2.27±1.15	0.47-4.64	0.061
PRL (ng/dl)	21.86 ±15.99	15.40±7.93	29.43±22.54	1.39-24.2	0.186
E2 (pg/ml)	85.20±53.2	93.00±76.2	58.71±15.0	39-189	0.334
T.Testos(ng/ ml)	0.53±0.17	0.49±0.30	0.77±0.45	0.11-0.79	0.260
S.Testos (pg/ml)	2.59±1.06	2.40±1.22	3.23±2.24	0.30-3.20	0.580
DHEAS(µmol/L)	294.9±146.7	276.7±197.5	272.5±187.7	30-333	0.853
Andros. (ng/ml)	3.66±1.24	4.34±2.45	5.70±3.16	0.5-4.7	0.734
SHBG(nmol/ml)	26.13±13.17	25.80±13.56	52.65±44.97	30-100	0.019
17-OHP (ng/ml)	1.66±0.84	1.20±0.74	11.28±14.88	0.15-1.1	0.001
11-S (ng/ml)	2.94±1.00	2.79±1.19	5.63±1.29	<8	0.000
Kortizol (µg/dl)	15.78±6.02	14.01±6.10	18.31±7.32	1-36	0.376

Tablo 4.5.Grupların glukoz, insülin, c-peptit, HOMA-IR yönünden karşılaştırılması.

Grup	1.grup (n=24)	2.grup (n=12)	3.grup (n=7)	P
Glukoz(mg/dl)	89.37±7.13	90.91±6.18	90.28±6.72	0.680
İnsülin(µU/ml)	11.60±5.95	8.00±3.14	8.65±6.36	0.137
c-peptit(ng/ml)	3.38±1.69	2.75±1.03	3.30±0.63	0.165
HOMA-IR	2.63±1.40	1.75±0.64	1.89±1.33	0.155

Her üç grup açlık kan şekeri, insülin, c- peptit ve HOMA-IR yönünden karşılaştırıldı ve üç grup arasında fark bulunamadı.

Tablo 4.6. Grupların ACTH testine cevaplarının karşılaştırılması.

Gruplar	1.grup (n=24)	2.grup (n=12)	3.grup (n=7)	P
Pik17-OHP (ng/ml)	5.11±1.97	4.35±1.76	23.48±28.10	0.001
Pik 11-S (ng/ml)	6.01±2.05	6.55±3.21	14.88±3.95	0.000
Pik kortizol (µg/dl)	34.88±8.77	33.20±5.08	28.42±4.94	0.038
PikDHEAS(µmol/L)	337.99±204.05	300.39±171.93	426.00±130.00	0.266
Pik andros. (ng/ml)	4.96±1.60	4.89±1.80	6.47±4.27	0.925
Pik s.test (pg/ml)	2.91±1.04	2.58±1.10	3.76±2.00	0.369

Gruplara ait pik 17-OHP ve pik 11-S değeri ikişerli olarak karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasındaki fark, grup 2 ve grup 3 arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p<0.005$), grup 1 ve grup 2 arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Gruplara ait pik kortizol değerleri karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında fark bulunmazken, grup 1 ile grup 3 arasındaki fark önemli bulunmuştur. Grup 2 ile grup 3 arasındaki fark önemli bulunmamasına rağmen, iki gruptaki bireylerin pik kortizol değerleri 3. gruba göre oldukça yüksektir.

Diğer pik parametreler yönünden tüm gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.005$).

Tablo 4.7. Grupların, akne, ses kalınlaşması, kilo alma, alopesi, galaktore yönünden karşılaştırılması.

Gruplar	1.grup(n=24)		2.grup(n=12)		3.grup(n=7)		P
	S	%	S	%	S	%	
Akne yok	6	25.0	2	16.7	4	57.1	P=0.147
	18	75.0	10	83.3	3	42.9	
Ses kln. yok	17	70.8	10	83.3	5	72.4	P=0.706
	7	29.2	2	16.7	2	28.6	
Kilo alma yok	6	25.0	6	50.0	3	42.9	P=0.296
	18	75.0	6	50.0	4	57.1	
Alopesi yok	8	33.8	1	8.3	4	57.1	P=0.73
	16	66.7	11	91.7	3	42.9	
Galaktore yok	22	91.7	11	91.7	7	100.00	P=0.731
	2	8.3	1	8.3	-----	-----	
Toplam (n=43)	24	100.00	12	100.00	7	100.00	

Gruplar, akne, ses kalınlaşması, kilo alma, alopesi, galaktore gibi hiperandrojenizmin klinik bulguları açısından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.8. PKOS (1.grup) ve NKKAH (3.grup) vakalarının oligomenore, amenore ve PKO görünümü açısından karşılaştırılması.

Gruplar	1.grup(n=24)		3.grup(n=7)		P
	S	%	S	%	
Oligomenore yok	8	25.0	6	85.7	0.000
	18	75.0	1	14.3	
Amenore yok	22	91.7	6	85.7	0.462
	2	8.3	1	14.3	
PKO yok	14	58.3	4	57.1	0.296
	10	41.7	3	42.9	

Gruplar oligomenore, amenore ve PKO görünümü açısından karşılaştırıldığında, oligomenore açısından fark bulunurken amenore ve PKO açısından fark bulunamamıştır.

Tablo 4.9. Grupların hirsutizm süresi ve FG skoru ile karşılaştırılması.

Gruplar	1.grup (n=24)	2.grup (n=12)	3.grup (n=7)	P
Hirsutizm süresi (yıl)	4.6±1.83	5.66 ±3.84	5.71±2.13	0.251
FG skoru	12.62±4.25	14.66±3.60	13.28±3.35	0.183

Vakalar hirsutizm süreleri ve FGS skoru açısından değerlendirildiğinde gruplar arası fark bulunamamıştır.

Tablo 4.10. Grupların bazal 17-OHP değerlerine göre karşılaştırılması.

Gruplar	17-OHP < 1 (ng/ml)	17-OHP ≥1-2 (ng/ml)	17-OHP ≥2-4(ng/ml)	17 -OHP ≥ 4 (ng/ml)
1.grup(n=24) S	13	8	2	1
%	54.2	33.3	8.3	4.2
2.grup(n=12) S	4	6	2	-
%	33.3	50.0	16.7	-
3.grup(n=7) S	2	2	-	3
%	28.6	28.6	-	42.8
Toplam(n=43) S	19	16	4	4
%	44.2	37.2	9.3	9.3

Toplam 8 (%18.6) vakada bazal 17-OHP değeri 2 ng/ml ve üzerindedir. Bu vakalardan üç tanesi birinci grupta, iki tanesi ikinci grupta ve üç tanesi de üçüncü grupta idi. Üçüncü gruptaki bu üç hastaya ACTH stümilasyon testi ile NKKAH tanısı konurken, birinci ve ikinci gruptaki bu hastalarda ACTH stümilasyon testine normal cevap alınmıştır.

Tablo 4.11 Grupların bazal 11-S değerleri ile karşılaştırılması.

Gruplar	11-S		11-S		11-S		11-S	
	<2 (ng/ml)		≥2-3 (ng/ml)		≥3-4 (ng/ml)		≥ 4 (ng/ml)	
1.grup(n=24)	S	5	7	10	2			
	%	20.8	29.1	41.7	8.4			
2.grup(n=12)	S	4	3	3	2			
	%	33.3	25.0	25.0	16.7			
3.grup(n=7)	S	-	-	-	7			
	%	-	-	-	100			
Toplam(n=43)	S	9	10	13	11			
	%	21.0	23.2	30.2	25.6			

Gruplar bazal 11-S değerleri yönünden karşılaştırıldığında birinci grupta 2 (%8.4), ikinci grupta 2 (% 16.7) ve üçüncü grupta ise 7 (% 100) vakada bazal 11-S değeri 4 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. ACTH testi ile üçüncü gruptaki 4 vakada 11β-OH eksikliği tesbit ettik ve bu vakaların hepsinin bazal 11-S değeri 4 ng/ml'den büyüktü.

5. TARTIŞMA

Reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen hirsutizm aynı zamanda psikolojik boyutları da olan önemli bir klinik durumdur. Hirsutizmi hastalarda ilave olarak alopesi, akne, ses kalınlaşması gibi hiperandrojenizmin diğer bulguları da görülebilir. En sık neden PKOS ve idyopatik hirsutizmdir. Adrenal kaynaklı nedenler arasında en sık sebep NKKAH'dir. İdyopatik hirsutizm tanısı, androjenleri normal olan hirsutik hastalarda hirsutizm nedenlerinin tümü ekarte edildikten sonra konulur. İdyopatik hiperandrojenemi ise hiperandrojenemisi olan, over morfolojisi normal olan ve oligoamenoresi olmayan hirsutik vakalarda diğer nedenler ekarte edildikten sonra konulan tanıdır (143). PKOS tanısı Rotterdam tanı kriterleri kullanılarak konulmaktadır. ACTH stimülasyon testi ile de 21-OH ve 11 β -OH eksikliği tanısı konulmaktadır. Hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, adrenal veya overyan tümörler uygun testler ve görüntülenme teknikleri ile tanıları konulabilmektedir. İlaçlara bağlı hirsutizm içinde hastanın anamnezi tanıya yardımcı olabilmektedir.

Hiperandrojenemik vakalarda Azziz ve ark. yaptığı bir çalışmada 873 hastanın % 82'sinde PKOS, % 4.7'sinde idyopatik hirsutizm, % 1.6'sında 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH, % 0.2'sinde de androjen salgılayan tümör ve % 6.75'inde de idyopatik hiperandrojenemi tesbit edilmiştir (142). Ülkemizde Ünlühizarcı ve arkadaşları tarafından yapılan 168 hirsutik vakanın % 57.1'inde PKOS, % 16'sında idyopatik hirsutizm, % 7.1'inde NKKAH, % 1.8'inde adrenal karsinom ve % 0.6'sında da Cushing Sendromu bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızdaki 43 vakanın tanıları ise % 55.8 (24/43) PKOS, % 27.9 (12/43) idyopatik hiperandrojenemi ve % 16.3 (7/43) NKKAH olarak bulunmuştur. NKKAH tanısı alan 7 vakanın 3 tanesi 21-OH, 4 tanesi de 11 β -OH eksikliğine bağlı NKKAH idi. Çalışmaya alınan vakaların hepsi hiperandrojenemik olduğu için idyopatik hirsutizm grubu çalışma dışında tutuldu. Vakalarımız arasında adrojen sekrete eden neoplazi ve Cushing Sendromu yoktu.

Bu çalışmaya hirsutizmle başvuran 43 hasta restgele seçildi. Hastaların hepsinde önce foliküler fazda bazal hormonlar çalışıldı ve hiperandrojenizmi olan vakalar çalışmaya alındı. Tüm hastaların over morfolojisini ve adrenal yapılarını görmek için pelvik ve batin ultrasonografileri yapıldı. Hastaların hepsinin adrenal yapıları normaldi ve bireylerin % 30.2 kadarında PKO ile uyumlu görünüm vardı.

PKOS genellikle puberte öncesi başlayan ve hiperandrojenizme bağlı olarak hirsutizm, oligoamenore, akne gibi semptomları da içeren klinik bir durumdur. PKOS'lu vakaların % 50-75 oranında PKO görünümü vardır (49). Bizim hasta grubumuzda da PKOS tanısı alan hastaların % 41.7'sinde PKO görünümü vardı. Benzer özellikler taşıdığı için klinik bulgulara bakılarak PKOS ile NKKAH ayırt edilemez. Çalışma sonuçlarında hiperandrojenemik semptomlar açısından PKOS ve NKKAH karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunamadı. NKKAH'li hastaların yaklaşık % 36'sın da PKO görünümü vardır (96). Bizim vakalarımız da da % 42.9 oranında PKO görünümü vardı. Klinik ve laboratuvar değerleri olarak bu iki tanı birbirine benzediği için kısa ACTH testi ile aynı zamanda ayırıcı tanıları da yapılmış oldu.

NKKAH steroid sentez basamaklarındaki bir enzimin konjenital olarak eksikliğine bağlı kortizol prekürsörleri ve androjenlerin artışına yol açar. NKKAH adrenal kaynaklı hiperandrojeneminin ve hirsutizmin en sık sebebidir. Klinik olarak birbirine benzeyen 21-OH, 11 β -OH ve 3 β -HSD eksikliğine bağlı üç tipi vardır. Vakaların % 95'i 21-OH eksikliği sebebiyle oluşur (95). Türk toplumu için Akıncı ve ark. 21-OH eksikliğini % 3.1 tesbit etmişlerdir (99). Yarman ve ark. PKOS'lu hastalarda % 33 oranında 21-OH eksikliği bulmuşlardır (98). Bizim çalışmamızda da 43 hirsutik vakada % 16.2 (7/43) oranında NKKAH tesbit edildi. Bunlardan da % 7.0 (3/43) oranında 21-OH eksikliği, % 9.2 (4/43) oranında da 11 β -OH eksikliği bulduk.

21-OH eksikliği tanısı için foliküler fazdaki bazal 17-OHP seviyesine bakılır. Bazal 17-OHP < 2 ng/ml ise tanıdan uzaklaşılabilir ve 17-OHP >8 ng/ml ise tanı için anlamlıdır. 17-OHP seviyesi 2-8 ng/ml arasında ise tanı için 250 μ g ACTH testi önerilir. Testin pik 17-OHP değeri > 10 ng/ml ise 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH tanısı konur. Bizim çalışmamızdaki bireylerin % 81.4'ünde (35/43) erken foliküler fazdaki bazal 17-OHP değerleri 2ng/ml'den küçüktü. 17-OHP değeri 2-8 ng/ml arasında olan bireyler % 11.6 (5/43) , 17-OHP değeri 8 ng/ml'den büyük olan

bireyler % 7.0 (3/43) oranındaydı. Tüm bireylere kısa iv ACTH testi uyguladık. Test sonunda pik 17-OHP değerlerine göre 3 vakaya 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH tanısı koyduk. Pik 17-OHP değeri 10 ng/ml' nin üzerinde olması ile 21-OH tanısını koyduk. Bizim çalışmamızdaki NKKAH tanısı alan 3 vakanın bazal 17-OHP değerleri 25.5 ng/ml, 37.8 ng/ml ve 11.7 ng/ml ölçüldü. Vakaların pik 17-OHP değerleri ise sırasıyla 32.6 ng/ml, 48.00 ng/ml, 72.10 ng/ml ölçüldü. Tanı alan bu üç vakanın 2 tanesinde PKO görünümü vardı, iki vakanın adetleri düzenliken bir tanesinde oligomenore vardı ve vakalarda akne, alopesi, kilo alma gibi hiperandrojenemi bulgularından biri ve/veya birkaçı vardı. Vakalardan üçünde de bazal 17-OHP değerleri daha önce tanı için belirtilen 8 ng/ml'den büyüktü ve kısa ACTH testi ile tanıları doğrulanmış oldu.

NKKAH vakaların için genel toplumda % 10 civarında heterozigot taşıyıcı olduğu ve bu vakaların ACTH'ya 17-OHP cevabının 2-10 ng/ml arasında olduğu belirtilmektedir (103). Çalışmamızda pik 17-OHP değerleri sırasıyla 7.2 ng/ml, 8.1 ng/ml, 8.6 ng/ml, 9.6 ng/ml, 9.6 ng/ml olan 5 vaka vardı. Bu vakaların PKOS veya heterozigot taşıyıcı olduğuna karar verebilmek için gen mutasyonu çalışılması gereklidir. Bizde heterozigot olma ihtimali de olan bu vakaları genetik çalışma yapamadığımız için mevcut bilgiler ve çalışılan parametrelerle PKOS kabul ettik.

Bütün KAH vakalarının %5-8'ini oluşturan 11 β -OH eksikliğini Keleştimur ve ark. 124 vakalık çalışmada % 6.5 olarak bulmuşlardır (110). Ayrıca Ünlühizarcı ve ark. da 168 vakanın 11 tanesinde (% 6.5) 11 β -OH eksikliği tesbit etmişlerdir (112). Bazı araştırmalarda 21-OH eksikliği için bazal 17-OHP seviyesini 2 ng/ml üzerinde olmasının "cut-off"değeri kabul edilerek tarama yapılabileceğini belirtirken, 11 β -OH için böyle bir "cut-off" değeri olmadığından tanı için tüm vakalara ACTH testinin yapılması gerektiği önerilmektedir (105). Daha önce Türk toplumu için 11 β -OH tanı değeri 12.2 nmol/L olarak belirlenmişti bizde bu kriteri baz alarak 4 vakaya 11 β -OH eksikliği tanısı koyduk. Bu 4 vakaların bazal 11-S değerleri 4.10 ng/ml, 5.00 ng/ml, 5.25 ng/ml, 5.55 ng/ml ve pik 11-S değerleri sırasıyla 12.5 ng/ml, 15.90 ng/ml, 17.90 ng/ml ve 21.80 ng/ml olarak tesbit edildi. 11 β -OH eksikliğine bağlı NKKAH vakalarının da bir tanesinde PKO görünümü vardı. Yine bu vakalarda hiperandrojenizmin klinik bulgularından biri ve/veya birkaçı bulunmaktaydı. Görüldüğü gibi NKKAH için hirsutizmin diğer sebeplerinden ayırt edecek spesifik

bir klinik ve laboratuvar bulgu yoktur. Yarman ve ark. nın çalışmasında genetik olarak da çalışma yapılmış ve 20 NKKAH'li vakanın sadece 5 tanesinde bazal 17-OHP değeri 2 ng/ml'nin üzerinde üzerinde bulunmuştur (98). Bu nedenle genetik çalışma rutin olarak yapılana kadar NKKAH tanısı için ACTH testi gold standarttır.

Türk toplumu için 11 β -OH eksikliğinin 21-OH eksikliğinden daha fazla oranda görüldüğü bilinmektedir (112). Bizim çalışmamızda da 11 β -OH eksikliği vaka sayısı 21-OH vaka sayısından fazla bulunmuştur. Ancak vaka sayısı sınırlı olduğu için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PKOS'daki hiperandrojeneminin asıl kaynağı ovaryan teka hücreleri olmasına rağmen adrenal dokunun da hiperandrojenemiye katkıda bulunduğu belirtilmektedir. PKOS hastalarında adrenal kaynaklı DHEA-S ve androstenedionun %20-50 oranında artarak hiperandrojenemiye artırdığı ifade edilmektedir (65). PKOS'da 17 α -hidroksilaz ve c17-20 liyaz aktivitesindeki artışın bu olaya sebep olduğu söylenmektedir (66). Üretiminin % 95'den fazlasının adrenal bez kaynaklı olduğu bilinen DHEA-S açısından bazal değerler PKOS ile NKKAH arasında karşılaştırıldığında vakalarımız arasında fark bulunamadı. Serum testosteron ve DHEA-S over ve adrenal kaynaklı hiperandrojenizmde farklı değildir. DHEA-S düzeyleri genellikle normal olabilir ve bunun düzeyi bir marker olarak kullanılmaz. Ama androstenedion genellikle PKOS'a göre NKKAH de yüksektir. Yine de her iki hastalığı ayırt etmek için önemli bir parametre oluşturmaz (95).

Hirsutizm nedenleri araştırılırken PKOS, NKKAH, Cushing Sendromu, ovaryan ve adrenal neoplazi gibi tüm hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra bir grup hiperandrojenemik hastada normal ovaryan yapılar ve düzenli menstrüel sikluslar görülmüştür. Bu hasta grubu idyopatik hiperandrojenemi olarak tanımlanmıştır ve bu gruptaki hastalarda ovaryan ve/veya adrenal fonksiyonel hiperandrojenizm olabileceği belirtilmektedir (143). Bu hasta grubunda GnRH analoglarıyla ovaryan fonksiyonlar ve ACTH testi ile de adrenal fonksiyonlar değerlendirilebilir. Ünlühizarcı ve ark. 168 vakalık bir çalışmada % 17.4 oranında idyopatik hiperandrojenemi tesbit etmişler ve daha sonra bu vakaları ACTH testi ile adrenal hiperandrojenizm açısından araştırmışlardır. Bizde 43 hiperandrojenemik vakanın 12 tanesinde (% 28) idyopatik hiperandrojenemi tesbit ettik. Yapmış olduğumuz ACTH

testi ile de bu vakaların adrenal androjen cevabını değerlendirmiş olduk. Hastaların bir kısmında ACTH testine abartılı adrenal androjen artışı olduğunu gördük.

Cushing Sendromu, adrenokortikal neoplazi ve ovaryan neoplazi hirsutizmin nadir sebeplerindedir. Ünlühizarcı ve arkadaşları hirsutik vakalarda % 1.8 adrenal karsinoma ve % 0.6 oranında da Cushing Sendromu bulmuşlardır (112). Adrenal karsinomlarda genellikle hirsutizm hızlı ilerler, beraberinde virilizm bulguları olabilir ve çok yüksek 17-OHP seviyeleri görülebilir.

Adrenal adenom ile NKKAH arasındaki ilişki bilinmektedir. NKKAH vakalarında adrenal adenom veya adrenal insidentaloma sıklığında artmaktadır. Buna kronik ACTH stimülasyonu sebep olarak gösterilmektedir. Son zamanlarda adrenal bilgisayarlı tomografi (BT)'nin de gelişmesiyle homozigot ve heterozigot KAH'de adrenal insidentaloma prevalansında artış saptanmaktadır. 21-OH eksikliğine bağlı simple virilizan tipteki KAH'de % 80'den fazla insidental adrenal tümör rapor edilmiştir. Hiperplastik adrenal dokunun kronik ACTH artışının adrenal insidentaloma patogenezinde rol aldığı belirtilmektedir. Jaresch ve ark. homozigot vakalarda % 83 ve heterozigot vakalarda da % 40-50 oranında insidentaloma prevalansı tesbit etmişler ve bu veriler dahilinde adrenal insidentalomanın en sık sebebinin KAH olduğunu öne sürmüşlerdir. Jaresch ve ark 22 homozigot (20 vaka 21-OH eksikliği) ve 20 heterozigot (19 vaka 21-OH eksikliği) vakadan oluşan toplam 42 KAH'li vaka ile adrenal insidentaloma açısından yaptıkları bir çalışmada, homozigot vakalardan 16 tanesinde adrenal tümör tesbit etmişler. Vakaların 2 tanesinde de adrenal tümör bilateralmiş. Heterozigot vakalardan da 9 tanesinde de adrenal tümör tesbit etmişler. Bu vakalarda adrenal tümör çapı ile 17-OHP bazal değerleri arasında ilişki tesbit edememişlerdir. Malign transformasyon nadir olmakla beraber adrenal karsinoma ve KAH kombinasyonu daha önce 4 vakada tanımlanmıştı. Çapı 6 cm'den büyük olan 3 vakaya cerrahi tedavi planlanmış ve bu vakaların patoloji sonuçları adrenal hiperplazi, adrenal adenom ve myelipoma tesbit edilmiş (168).

Sonuçta KAH'li vakalarda adrenal tümörlerin görülme sıklığının belirgin aettiği belirtilmektedir. Bu hastalarda adrenal tümör tesbit edildiğinde hastalar düzenli olarak klinik ve adrenal BT ile kontrol altında tutulmalıdır (169).

Bizim çalışma grubumuzda virilizm bulgusu olan yoktu ve Cushing Sendromu için tüm hastaların klinik bulguları ve bazal kortizol düzeyleri incelenerek bu sendrom ekarte edildi. Yine adrenal ve ovaryan neoplazi için tüm bireylerin adrenal ve pelvik ultrasoundları yapıldı ve hepsi normal tesbit edildi. Bu açıdan vakalar değerlendirildiğinde beklendiği de en önemli nokta, NKKAH tesbit ettiğimiz 7 vakada mevcut bilgiler dahilinde adrenal adenom riski artmış olduğu için bu vakaları takibe almak ve düzenli aralıklarla onların adrenal görüntülenmesini sağlamaktır. Ayrıca uygun tedavi ile bu hastaların kronik ACTH stimülasyonundan da korunması gerekmektedir. Bizim 11 β -OH ekaikliği tanısı koyduğumuz 1 hastada adrenal adenom tespit ettik.

Hirsutizme yol açan nedenler arasında insülin direnci ile en fazla ilişkili olduğu bilinen neden PKOS'dur. İnsülin direncinin etyolojisi kesin bilinmemekle beraber insülin LH ile sinerjik etki ederek ovaryan teka hücrelerinden androjen üretimini uyarır. Ayrıca insülin hepatik SHBG sentez ve sekresyonunu azaltarak serbest testosteron seviyesi ve biyolojik etkilerini artırır ve adrenal ve ovaryan 17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini artırarak PKOS gelişimine neden olduğu belirtilmektedir (78). Türk toplumu için sağlıklı kontrollere göre PKOS'lu kadınlarda % 17.4 oranında artmış olan bozulmuş glukoz toleransı gösterilmiştir (77). Yine kronik hiperandrojenemi insülin direnci için bir bağımsız risk faktörü olduğu için NKKAH'de de insülin direnci ve hiperinsülinizm beklenen bir durumdur (91). Çalışmaya kontrol grubu almadığımız için bizim vakalarımızla sağlıklı kontroller arasında insülin direnci açısından karşılaştırma yapamadık. Ama çalışmamızdaki her üç grubu açlık kan şekeri, insülin, c-peptit ve HOMA-IR ilişkisi açısından karşılaştırdığımızda her üç grup arasında benzer sonuçlar bulduk. Toplam 5 vakada açlık kan şekerini ≥ 100 mg/dl tesbit ettik.

Hirsutizmin medikal tedavisi ile yeni kıl gelişimi yavaşlatan finasterid, flutamid, spironolakton gibi antiandrojenler, kombine OKS'ler ve insülin duyarlaştırıcılar kullanılabilir. Ayrıca klasik KAH ve NKKAH hastalarında da bu ilaçlara ilaveten glukokortikoidler kullanılabilir. Hirsutizm tedavisinde asıl amaç hiperandrojenemi azaltmaktır. NKKAH vakalarında da tek başına glukokortikoid verilmesinin hiperandrojenemi azaltmadığı yanına antiandrojen eklenmesi gerektiği belirtilmiştir (95).

Hirsutizm tedavisinde etkili olduğu bilinen ve nonsteroid yapılı androjen reseptör antagonisti olan flutamid düşük doz (250 mg/gün) önerilmektedir ve kullanımı sırasında hepatotoksisite açısından düzenli karaciğer fonksiyon takibi gerekmektedir (1). Bir diğer antiandrojen olan finasterid de testosteronun DHT'a dönüşümünü engeller ve yine düşük doz (2.5 mg/gün) kullanımı önerilmektedir. Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton da DHT'un intrasellüler androjen reseptörü ile etkileşmesini engeller. Klinik etkisi dozla ilişkili olup 25-400 mg/gün önerilmektedir. Metroraji yapabildiği için OKS ile birlikte kullanılmaktadır (152). OKS olarak bu grupta bir progestasyonal ajan olan CPA vardır. Tedavide genellikle 35 µg etinilöstradiol ile kombine formu olan Diane 35 şeklinde kullanılmaktadır (154). Ayrıca tedavide Diane 35-finasterid, Diane 35- spironolakton gibi kombinasyonlar kullanılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarla farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların kombinasyon tedavisi ile sinerjik etkiler oluşturarak antiandrojenlerin tek başına olan etkilerinden daha iyi sonuçlar alınmıştır. Yine tip II DM tedavisinde kullanılan metformin, troglitazon ve rosiglitazon insülin direnci ve hiperinsülinemi ile hiperandrojenemiye PKOS'lu hastalarda azalttıkları gösterilmiştir (160).

NKKAH tedavisinde ise yukarıdaki tedaviye ilaveten glukokortikoid tedavisi verilebilmektedir. NKKAH tedavisinde de asıl amaç hiperandrojenemiye azaltmaktır. Glukokortikoid tedavisi ile adet düzeni sağlansa bile tek başına kullanıldığında hiperandrojenemiye azaltamamaktadır ve yanına antiandrojen eklenmesi önerilmektedir. Eğer NKKAH'ye bağlı infertilite düşünülüyorsa o zaman prednison veya prednisolonun antiandrojenlerle birlikte verilmesi önerilmektedir (95). Klasik KAH hastalarında adrenal yetmezlik açısından hidrokortizol stres dozu önerilmektedir (103). NKKAH de serum ACTH düzeyi ve CRH'ya ACTH cevabı normaldir. NKKAH vakalarının bir kısmında aşırı hipokortizolizm olmasa da bunlarda akut veya uzamış ACTH uyarısına hafifce düşük cevap verdiği görülmüştür (95). Bizim vakalarımızda da NKKAH grubunda ACTH'ya uyarılmış kortizol yanıtı ile diğer iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu. Biz de çalışmamızda tanı alan NKKAH vakalarımıza ve diğer hastalara kombine tedavi verdik. Diane 35-spironolakton 200 mg/gün tedavisi başladık ve tedavi etkinliği ve yan etkiler açısından takibe aldık. Bu hasta grubunun diğer hirsutizm nedenlerinden farklı kılan

iki önemli nokta vardır. Bir tanesi adrenal adenom riski artmasıydı ki bunun için bu hasta grubuna batın tomografisi çektirdik (7 vakanın 6'sını BT ve diğerinde de USG ile taradık). 11 β -OH eksikliği tanısı alan vakaların bir tanesinde sol adrenal glandda 4 mm çapında lezyon tesbit edildi ve bu vakayı yakın takibe aldık.

Bu hasta grubunda önem arz eden ikinci nokta ise genetik geçiş ile bu vakaların kız çocuklarının KAH açısından risk altında olmasıydı. Eğer anne ve babadan en az birinde bir allelede şiddetli mutasyon varsa fetus klasik KAH formu açısından risk altındadır. Eğer anne ve babadan biri ılımlı bir heterozigot mutasyon taşıyorsa fetus da NKKAH formu açısından risk altındadır. Klasik 21-OH eksikliği olan kadınlar için (eğer babanın durumu bilinmiyorsa) yaklaşık olarak 120 doğumda bir infantların etkilenme ihtimali vardır. Yine şiddetli bir CYP21 heterozigot mutasyonu taşıyan NKKAH'li kadın ile özellikle CYP21 mutasyonu için risk taşıyan popülasyondan bir babadan olacak kız çocuk klasik KAH riskine sahiptir. Eğer baba şiddetli bir CYP21 eksikliği mutasyonu taşıyorsa ve anne de heterozigot CYP21 eksikliği mutasyonu taşıyorsa infantın klasik KAH açısından etkilenme oranı 4 doğumda birdir (kız infantların için de 8 doğumda birdir) (170). Biz de bu konuda da hastaları genetik danışmanlık açısından bilgilendirdik ve genetik danışmanlık önerdik.

Sonuç olarak biz bu çalışma ile hem 21-OH eksikliğine bağlı NKKAH sıklığını tespit etmek hem de ACTH testi yapmadan klinik veriler ve bazal laboratuvar değerler ile NKKAH tanısına ulaşabilecek prediktif bulgular elde edebilmeyi amaçladık. 21-OH eksikliği tanısı için bazal 17-OHP'un 2 ng/ml'nin üzerindeki değerleri anlamlıdır ama 11 β -OH eksikliği için böyle bir "cut-off" değeri yoktur. Bu nedenle 11 β -OH eksikliği tanısı için mutlaka ACTH testine gerek vardır. Bizim NKKAH tanısı koyduğumuz hastaların bazal 17-OHP değerleri 2 ng/ml'den büyüktü. Ama NKKAH olmayan vakalarda da 2 ng/ml'den büyük 4 vaka vardı. 11 β -OH eksikliği tanısı alan vakaların da hepsinin bazal 11-S değeri 4 ng/ml'nin üzerindedir. Belki de daha çok çalışma yapılabilirse 11 β -OH eksikliği tanısı için bazal bir "cut-off" değeri oluşturulabilir. Ayrıca biz bu çalışma ile tüm klinik ve laboratuvar verileri kullanarak NKKAH için prediktif değerler oluşturulamayacağını gösterdik. Genetik çalışmalar rutinde kullanılmadığı sürece NKKAH tanısı için ACTH testi hala gold standarttır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların % 44.2 (19/43)'sinde oligomenore, % 7.0 (3/43) amenore, % 32.6 (14/43)'sında ailede hirsutizm öyküsü vardı. Yüzde 72.1 (31/43)'inde akne, % 25.6 (11/43)'sında ses kalınlaşması, % 65.1 (28/43)'inde kilo alma, %69.8 (30/43)'inde alopesi ve % 7.0 (3/43)'inde galaktore vardı.
2. Ortalama hirsutizm süresi 4.83 ± 2.63 yıl idi. FGS'sına göre de ortalama hirsutizm skoru 13.22 ± 3.18 idi.
3. Hastaların % 30.2 (13/43)'unda PKO vardı ve tüm bireylerin adrenal gland yapıları ultrasonografik görüntülenme ile normaldi.
4. Toplam 5 vakada açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl bulundu.
5. Hastaların % 13.9 (6/43)'unda total testosteron, % 34.8 (15/43)'inde serbest testosteron, % 32.5 (14/43)'inde DHEA-S ve % 25.5 (11/43)'inde androstenedion yüksekliği tesbit ettik.
6. Toplam 43 vakadan 24 tanesine (% 55.8) PKOS (1.grup), 12 tanesine (% 28) idyopatik hiperandrojenemi (2.grup) ve 7 vakaya (% 16.2) da NKKAH (3.grup) tanısı koyduk. NKKAH tanısı alan 7 vakanın 3 tanesi (% 7.0) 21-OH eksikliği, 4 tanesi (% 9.2) de 11β -OH eksikliği idi.
7. Gruplar yaş, menarş, boy, VKİ, bel çevresi ve kilo parametreleri açısından karşılaştırıldı ve fark bulunamadı ($p > 0.005$).
8. Her üç grup bazal hormon değerleri ile karşılaştırıldığında 3. grup ile diğer iki grup arasında 17-OHP, 11- S ve SHBG açısından fark anlamlı bulundu ($p < 0.005$).
9. Her üç grup açlık kan şekeri, insülin, c- peptit ve HOMA-IR yönünden karşılaştırıldı ve üç grup arasında fark bulunamadı.
10. ACTH stümilasyon testi ile üç grubun pik hormonal değerleri karşılaştırıldığında 3.gruptaki 17-OHP ve 11-S diğerleri diğer iki gruptan farklı bulundu ($p < 0.005$). Gruplara ait pik kortizol değerleri

karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında fark bulunmazken, grup 1 ile grup 3 arasındaki fark önemli bulundu. Grup 2 ile grup 3 arasındaki fark önemli bulunmamasına rağmen iki gruptaki bireylerin pik kortizol değerleri 3. gruba göre oldukça yüksekti.

11. Hiperandrojeneminin klinik bulguları açısından üç grubun karşılaştırılmasında gruplar arası fark bulunamadı.
12. Gruplar hirsutizm süresi ve hirsutizm skoru yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.
13. İdyopatik hiperandrojenemi (2.grup) grubunda menstrüel düzensizlik ve PKO görünümü olmadığı için diğer iki gruba bu parametreler yönünden karşılaştırılmadı. PKOS (1.grup) ile NKKAH (3.grup) arasında oligomenore yönünden farklılık bulunurken amenore ve PKO yönünden farklılık bulunamadı.
14. Gruplar bazal 17-OHP değerleri ile karşılaştırıldığında 8 vakada bazal 17-OHP değeri 2 ng/ml ve üzerindediydi. Bu vakalardan üç tanesi 1.grupta, iki tanesi 2.grupta ve üç tanesi de 3.grupta idi. 3.gruptaki bu üç vakada ACTH testi sonrası NKKAH tesbit edildi.
15. NKKAH tanısı alan vakalar adrenal insidentaloma yönünden tarandı ve 11 β -OH eksikliği tanısı alan bir vakada sol adrenal glandda 4 mm çapında adenom tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Sahin Y, Kelestimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online*. 2004 ;8(5):538-46.
2. Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 5:1309-15.
3. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocrinol Review*. 2000;21(4): 347-62.
4. Dawper RP, Sinclair RD. Hirsuties. *Clin Dermatol*. 2001; 19(2):189-99.
5. Sonino N, Fava GA, Mani E, Belluardo P, Boscaro M. Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med J*. 1993;69(809): 186-9.
6. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(3): 519-43.
7. Marshburn PB, Carr BR. Hirsutism and virilization. A systematic approach to benign and potentially serious causes. *Postgrad Med*. 1995 ;97(1):99-102, 105-6.
8. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med*. 1994;331(15):1015-6.
9. Lavker RM, Sun TT, Oshima H, Barrandon Y, Akiyama M, Ferraris C, Chevalier G, Favier B, Jahoda CA, Dhouailly D, Panteleyev AA, Christiano AM. Hair follicle stem cells. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003 ;8(1):28-38.
10. Kessel B, Liu J. Clinical and laboratory evaluation of hirsutism. *Clin Obstet Gynecol*. 1991 ;34(4):805-16.
11. Randall VA, Hibberts NA, Thornton MJ, Hamada K, Merrick AE, Kato S, Jenner TJ, De Oliveira I, Messenger AG. The hair follicle: a paradoxical androgen target organ. *Horm Res*. 2000;54(5-6):243-50
12. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25(1):2-10

13. Sperling CS. An atlas of hair pathology with clinical correlations. *Internal J Dermatol.* 2006;45(4): 375-80.
14. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 1999 12;341(7):491-7.
15. Marshburn PB, Carr BR. Hirsutism and virilization. A systematic approach to benign and potentially serious causes. *Postgrad Med.* 1995 ;97(1):99-102, 105-6.
16. Rosenfield RL. Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. *Clin Endocrinol Metab.* 1986 ;15(2):341-62
17. Randall VA. The use of dermal papilla cells in studies of normal and abnormal hair follicle biology. *Dermatol Clin.* 1996 ;14(4):585-94.
18. Korsić M. Clinical significance of testosterone and dihydrotestosterone metabolism in women. *Lijec Vjesn.* 1996 ;118 (1):21-3.
19. Miller WL. The adrenal cortex. In: Felig P, Roman LA, eds *Endocrinology & Metabolism.* New York : McGraw-Hill 2001;387-96.
20. Carmina E, Lobo RA. Hirsutism, alopecia and acne. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.* (Becker KL ed.), Third ed, Lippincott Williams& Wilkins. 2001;991-5.
21. Stanczyk F. Diagnosis of hyperandrogenism. Biochemical criteria. *Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metab.* 2006;20(2):177 – 191
22. White PC. Synthesis and Metabolism of Corticosteroids. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.* (Becker KL ed.), Third ed, Lippincott Williams& Wilkins. 2001;708-10.
23. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Yu MC, Feigelson H, Stanczyk FZ, Kolonel LN, Henderson BE. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res.* 1998;58(20):4497-504.
24. Stanczyk F. Polycystic Ovary syndrome and Hyperandrogenism. *Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2): 177-91.
25. Ersöz B, Onat T, Emerk K. Adrenal korteks hormonları. *Temel biyokimya.* İzmir: Saray Medikal Yayıncılık 1996;738-64.

26. Granner DK. Hormones of adrenal cortex. In: Harper's Biochemistry. (Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds.). USA McGraw Hill. 2000;575-87.
27. Orth DN, Kovacs WJ. The Adrenal Cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology. (Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, ed.) 9th edition, Saunders. 1998;517-664.
28. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rec.* 1996;17(3):221-44.
29. Rheume E, Lachance Y, Zhao HF, Breton N, Dumont M, de Launoit Y, Trudel C, Luu-The V, Simard J, Labrie F. Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase in human adrenals and gonads. *Mol Endocrinol* 1991;5(8):1147-57.
30. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994;15(4):421-38.
31. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(1):81-99
32. Rosenfield RL, Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med.* 1995 16;98(1A):80-88.
33. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev.* 1991;12(1):91-108.
34. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev.* 1994 ;15(3):342-55.
35. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Williams textbook and Endocrinology. (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds.), 10th ed, Saunders. 2003;491-552.
36. Dolores M. Steroidogenesis. In: Basic and Clinical Endocrinology. (Greenspan FS, Gardner GD, eds.), third ed Lange Medical Publications, 1991; 351-3.

37. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Basic and Clinical Endocrinology. (Greenspan FS, Gardner DG, eds.), 7th ed. 2004;362-413.
38. Koloğlu S. Temel ve Klinik Endokrinoloji. Medikal Network Yayınevi, Ankara 1996;647-651.
39. Westphal U. Steroid-protein interactions II. Monogr Endocrinol. 1986;27:1-603
40. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 ;86(3-5):225-30.
41. Rittmaster RS. Hirsutism. Lancet 1997;349: 191-5.
42. Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):713-7.
43. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998 ;27(4):877-902
44. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev. 2003;24(3):302-12.
45. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet 2003;361: 1810-2.
46. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. Ann Intern Med 1989;110: 386-99.
47. Dunaif A. Adrenal disorders and polycystic ovary syndrome. Horm Res. 1992;37 Suppl 3:39-44.
48. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsered PCOC Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Fertil Steril. 2004;81(1): 19-25.
49. Young RL, Goldzieher JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1988 ;17(4):621-35.
50. Acien P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. Fertil Steril. 1999 ;72(1):32-40.

51. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(7): 815-30.
52. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2): 397-407.
53. Dökmetaş HS, Topçu S, Şencan M, Yüksel O, Erselcan T. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(4): 257-62.
54. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2008;30:10(2):3
55. Sevinc FC, Bayram M, Soyer C: polikistik over sendromu gelişiminde rolü olan etyopatogenetik faktörler. *Türk Fertilite Dergisi.* 2005;13: 229-37.
56. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989 ;31(1):87-120.
57. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril.* 1998 ;70(5):811-2.
58. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;132(12):989-93
59. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12(2):177-207.
60. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 ;60(1):1-17.
61. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1976 ;57(5):1320-9.
62. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 ;79(4):1158-65.
63. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod.* 1995 ;10(1):75-81.
64. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism.* 2004;53(3):358-76.

65. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(23):10619-23.
66. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990;53(5):785-91.
67. Strauss JF , Dunaif A. Molecular mysteries of polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol*. 1999 ;13(6):800-5.
68. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1991;55(6):1057-61.
69. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997 ;18(6):774-800.
70. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 ;50(1):113-6.
71. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8: 649-56.
72. Buyalos RP, Geffner ME, Bersch N, Judd HL, Watanabe RM, Bergman RN, Golde DW. Insulin and insulin-like growth factor-I responsiveness in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1992 ;57(4):796-803.
73. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989 ;38(9):1165-74.
74. Kazer RR, Kessel B, Yen SS. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 ;65(2):233-6.
75. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(4):728-34.

76. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1223-36.
77. Ünlühizarcı K, Keleştimur F, Çolak R, Şahin Y, Bayram F. The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Turkish Journal Endocrinology and Metabolism.* 2000;21(4): 134-7.
78. Carmina E. Diagnosing PCOS in women who menstruate regularly. *Contemp Obstet Gynecol* 2003;48:53-64.
79. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999 ;28(2):341-59.
80. Taylor SI, Dons RF, Hernandez E, Roth J, Gorden P: Insulin resistance associated with androgen excess in women with auto antibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med.* 1982;97(6): 851-5.
81. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbetti F, Quon MJ, de la Luz Sierra M, Suzuki Y, Koller E, Levy-Toledano R, Wertheimer E. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev.* 1992 ;13(3):566-95.
82. LinksDunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992 ;41(10):1257-66.
83. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* 1995 16;98(1A):33S-39S.
84. 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(4):650-67.
85. Lifshitz F, Dekker M. Update on Congenital adrenal Hyperplasia. *Pediatric Endocrinology,* 1990;307-25.
86. Helleday J, Siwers B, Ritzén EM, Carlström K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 ;76(4):933-6.
87. Weintrob N, Brautbar C, Pertzlan A, Josefsberg Z, Dickerman Z, Kauschansky A, Lilos P, Peled D, Phillip M, Israel S. Genotype-phenotype associations in non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2000 ;143(3):397-403.

88. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9(7): 284-9.
89. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 ;75(6):1421-4.
90. Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y. Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 ;83(9):2841-5.
91. Stewart PM. The adrenal cortex. In: *Williams textbook of Endocrinology.* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonky KS eds.), tenth edition. 2003;491-551.
92. Neyzi O, Ertuğrul YT, Günöz H, Saka N, *Pediatric 2 Adrenal Disorders.* Nobel Tıp Kitabevi.1993;567-97.
93. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365(9477): 2125-36.
94. Bradford L. Therrell, PhD. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15-30.
95. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):810-5.
96. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism,*(Becker KL ed.), third edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001;743-51.
97. Wajnrajch MP, New MI.: Defects of adrenal steroidogenesis. In: *Endocrinology* (DeGrott LJ, Jameson JL eds.), fourth edition, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1994;1721-39.
98. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J.* 2004 ;51(1):31-6.
99. 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(2):99-106.

100. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapcioglu D, Bastemir M, Gullu S. The prevalence of late-onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocr J* 2003;50(6): 815-23.
101. Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest*. 1998 ;21(10):707-20.
102. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 ;83(14):5111-5.
103. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21 hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):31-59.
104. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000 ;21(3):245-91.
105. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72(5):915-25.
106. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*. 2002 19;136(4):320-34.
107. Hagenfeldt KB. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency--the adult woman. *Science Direct* 2004;14:67-71.
108. Miller WL. Congenital adrenal hyperplasia in the adult patient. *Adv Intern Med*. 1999;44:155-73.
109. Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, Jones JV, Laue L, Cutler GB Jr. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at Gray-scale and color Doppler US. *Radiology*. 1996 ;198(1):99-104.
110. Keleştimur F, Sahin Y, Ayata D, Tutuş A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 ;45(4):381-4.
111. Perrin C, White MD. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:61-98.
112. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Keleştimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic

- hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004 ;112(9):504-9.
113. Songya Pang, MD. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30: 81-98.
 114. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 ;65(2):265-73.
 115. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000 ;80(4):1523-631.
 116. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 ;125(2):152-64.
 117. Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol*. 2007 ;23(5):267-72.
 118. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry*. 2003 ;182:199-204.
 119. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 ;59(3):339-46.
 120. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. Mah PM, Webster J. *Semin Reprod Med*. 2002 ;20(4):365-74.
 121. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004 ;25(2):309-40.
 122. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995 ;16(4):460-84.
 123. Baker ME, Spritzer C, Blinder R, Herfkens RJ, Leight GS, Dunnick NR. Benign adrenal lesions mimicking malignancy on MR imaging: report of two cases. *Radiology*. 1987 ;163(3):669-71.

124. Dobbie JW. Adrenocortical nodular hyperplasia: the ageing adrenal. *J Pathol.* 1969 ;99(1):1-18.
125. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 ;82(5):1317-24.
126. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer.* 1993;72(11):3145-55.
127. Cordera F, Grant C, van Heerden J, Thompson G, Young W. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery.* 2003 ;134(6):874-80.
128. Dökmetas HS, Şencan M. A case of postpartum hypopituitarism accompanied by Cushing's syndrome as a result of an adrenocortical carcinoma. *Endocr J.* 2005 ;52(2):219-22.
129. Dökmetaş HS, Köylüoğlu G, Güvenal T, Yönel Ö, Öztoprak İ, Elagöz Ş. An adrenocortical carcinoma case with atypical progress. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2001;2: 83-5.
130. Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988 ;17(3):445-72
131. Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. Department of Dermatology, Harvard. *Ann Allergy.* 1989 ;62(5):375-91.
132. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis.. *Lancet.* 1982;2(8299):646-9.
133. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnan J, Newell-Price JD, Perry LA, Grossman AB, Besser GM, Trainer PJ. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ;83(9):3083-8.
134. Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, Mahoudeau JA, Bricaire H. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 ;45(3):488-95.
135. Simard M. The biochemical investigation of Cushing syndrome. *Neurosurg Focus.* 2004 ;16(4):21-4.

136. Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 ;970:112-8.
137. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med.* 2003;138(12):980-91.
138. Blethen SL, Chasalow FI. Overnight dexamethasone suppression test: normal responses and the diagnosis of Cushing's syndrome. *Steroids.* 1989;54(2):185-93.
139. Dökmetaş HS. Adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi. In: Adrenal bez ve hastalıkları özel sayısı. (Sözen T ed.) *Türkiye Klinikleri.* 2005;1(3)71-9.
140. Rittmaster RS. 5alpha-reductase inhibitors. *J Androl.* 1997 ;18(6):582-7.
141. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004 ;112(9):504-9.
142. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril.* 1998;70(2):274-8.
143. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999 ;22(1):141-6.
144. Kessel B, Liu J. Clinical and laboratory evaluation of hirsutism. *Clin Obstet Gynecol.* 1991 ;34(4):805-16.
145. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 1;140(7):815-30.
146. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2003 ;101(5):995-1007.
147. Summers RH, Herold DA, Seely BL. Hormonal and genetic analysis of a patient with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem.* 1996 ;42(9):1483-7.
148. Danilowicz K, Albiger N, Vanegas M, Gomez RM, Cross G, Bruno OD. Androgen-secreting adrenal adenomas. *Obstet Gynecol.* 2002 ;100(5):1099-102.
149. Azziz R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. *Fertil Steril.* 2000 ;74(5):870-2.

150. Barbieri RL. Hyperandrogenic disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1990;33(3):640-54.
151. Lumachi F, Rondinone R. Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 2003 ;79(4):942-6.
152. Keleştimur F, Everest H, Unlühizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 2004 ;150(3):351-4.
153. Rubens R. Androgen levels during cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984 ;20(3):313-25.
154. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod.* 2008;23(2):231-2.
155. Bayram F, Müderris I, Güven M, Özçelik B, Keleştimur F. Low-dose (2.5 mg/day) finasteride treatment in hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17(5):419-22.
156. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;85(9):3251-5.
157. Keleştimur F, Sahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 1998 ; 69(1):66-9.
158. Keleştimur F. Diane 35 and spironolactone combination in the treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 ; 54(5):699-700.
159. Sahin Y, Dilber S, Keleştimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2001 ;75(3):496-500.
160. Unlühizarci K, Keleştimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutuş A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 ;51(2):231-6.
161. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women

- with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;85(8):2767-74.
162. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ;86(4):1626-32.
163. Merke DP. Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 ;93(3):653-60
164. Ross RJ, Rostami-Hodjegan A. Timing and type of glucocorticoid replacement in adult congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.* 2005;2:67-70.
165. New MI. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Annu Rev Med.* 1998;49:311-28.
166. Forsdike RA, Hardy K, Bull L, Stark J, Webber LJ, Stubbs S, Robinson JE, Franks S. Disordered follicle development in ovaries of prenatally androgenized ewes. *J Endocrinol.* 2007 ;192(2):421-8.
167. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 ;28(7):412-9.
168. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 ;74(3):685-9.
169. Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. *Am J Med.* 1996;101(1):88-94.
170. Speiser PW. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 1999 ;162(2):534-6.

