

Hirsutizm nedeniyle başvuran hastaların tanısal açıdan değerlendirilmesi

Diagnostic evaluation of patients presenting with hirsutism

İsmail Zeki Tekiş¹, Recep Dokuyucu², İhsan Üstün³, Cumali Gökçe³, Murat Çelik¹, Gamze Serarslan⁴, Edip Uçar¹, Kenan Dolapçioğlu⁵, Hasan Öztürk⁶, Ramazan Davran⁷, Filiz Ertekin¹, Hatice Rızaoğlu¹, Hasan Kaya¹

ÖZET

Amaç: Hirsutizm, kadınlarda androjen duyarlı bölgelerde erkeklerdeki benzer şekilde terminal kılların bulunmasıdır. Çalışmamızda hirsutizm şikayeti olan hastalarda etyolojiye yönelik araştırma yaparak hirsutizme neden olan hastalıkların sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine hirsutizm nedeniyle başvuran 40 hasta alındı. Hastalarla ilgili demografik, klinik ve laboratuvar parametreler incelendi.

Bulgular: Çalışma sonucu hirsutizmin en sık nedeninin polikistik over sendromu olduğunu göstermiştir. İkinci en sık neden idiopatik hirsutizm bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmayla birlikte etnik ve kültürel farklılığın yoğun olduğu bölgemizde ilk olarak hirsutizmin etyolojik faktörleri incelenmiştir. Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, non klasik adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler gibi nadir görülen durumlarda hirsutizmin ayrıntı tanısında düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Hirsutizm, polikistik over sendromu, idiopatik

ABSTRACT

Objective: Hirsutism, similar to men, is the presence of terminal hairs in androgen-to sensitive areas in women. The present report aimed to study etiology and determine the prevalence of the diseases that causes hirsutism in these patients.

Methods: In this study, total number of 40 patients who admitted because of hirsutism to Department of Endocrinology and Metabolism clinic was enrolled. Demographic, clinical and laboratory parameters of the patients were evaluated.

Results: Result of the study showed that polycystic ovary syndrome is the most common cause of hirsutism. The second most common cause was found as idiopathic hirsutism.

Conclusion: By the present study, etiologic factors of hirsutism were examined firstly in our region in which Ethnic and cultural diversity is concentrated. In rare cases like Cushing's syndrome, hyperprolactinemia, non-classic adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors should be considered in the differential diagnosis of hirsutism. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (1): 69-75

Key words: Hirsutism, polycystic ovary syndrome, idiopathic

GİRİŞ

Hirsutizm, kadınlarda çene, üst dudak, göğüs, karın, sırt ve uyluk gibi androjen duyarlı bölgelerde erkek tipi dağılım gösteren terminal yapıda kıllanma artışının izlendiği bir hastalıktır [1,2]. Hirsutizm tablosunun ortaya çıkmasından sorumlu olan ana neden; artmış androjen sekresyonu, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) konsantrasyonlarının

azalması sonucu serbest androjen seviyelerinin artmasıdır. Özellikle bazı etnik gruplarda bireysel cilt duyarlılıkları ve ciltte lokal androjen dönüşümlerinin artışı da önemlidir. Bu hususta en önemli androjenler; androstenedion, testosteron ve dihidrotestosterondur [3].

Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen bir durumdur [4].

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

² Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

³ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Hatay, Türkiye

⁴ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁵ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁶ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁷ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Correspondence: Cumali Gökçe,

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Email: cumaligokce@yahoo.com

Received: 30.10.2013, Accepted: 15.11.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

Etyolojisinde; Polikistik over sendromu (PKOS), non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH), Cushing sendromu, akromegali gibi bazı hastalıklar ve ilaçlar bulunabilir. Sıklıkla etyolojik nedenin PKOS ve idiopatik hirsutizm olduğu saptanmıştır [1]. Hirsutizm nedeni olarak adrenal hastalıklar daha nadir görülür. En sık adrenal hirsutizm nedenlerinden biri NKAH'dir. NKAH, 21- α hidroksilaz, 11- β hidroksilaz veya 3- β hidroksi steroid dehidrogenaz enzimlerinin eksikliğine bağlı olarak gelişebilir [5]. Hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları, virilizan hastalıkların, PKOS veya diğer endokrinopatilerin ve androjenik ilaç kullanımının ortaya konulmasında önemli ipuçları sağlar. Çok hızlı gelişen veya hızlı ilerleyen hirsutizm ya da kliteromegali, kas kitlesinde artış olması gibi virilizasyon bulgularının varlığı androjen salgılayan tümörleri akla getirmelidir. Hirsutizmin en sık nedenlerinden biri olması sebebiyle PKOS bulgularının aranması hirsutizme yaklaşımda önemlidir. PKOS'un önemli bulgularından biri olan ve sıklıkla menstrüel düzensizlikle kendini gösteren anovulasyonun incelenmesi, obezite, metabolik sendrom, akantozis nigrikans veya ailede tip 2 diyabetes mellitus varlığı gibi insülin direnci bulgularının araştırılması önemlidir. Androjenik ilaç kullanımının sorgulanması da ayırıcı tanı açısından önemlidir [6].

Hirsutizmin ayırıcı tanısında en temel yaklaşım androjen düzeyini saptamak ve hirsutizme neden olan androjen salgılayan tümörler gibi ciddi nadir durumları dışlayabilmektir. İnceleme sırasında, galaktore ile birlikte tiroid disfonksiyonu semptomlarının olması halinde, hiperprolaktinemiye bağlı hirsutizm akla gelmelidir. Çünkü hiperprolaktinemi artmış adrenal androjen sekresyonuna neden olabilir [7]. Ayrıca hiperprolaktinemi ve polikistik over birlikteliği sıktır ve bu hastaların %59'unda hirsutizm tespit edilmiştir [8]. Hirsutizmi olan kadınlarda, akne, sebore, temporal kellik ve akantozis nigrikans sorgulanmalıdır. Aydede yüz, kas atrofisi, stria, ciltte incelme ve kolay morarma olması Cushing sendromu varlığını akla getirmelidir. Bu durumda gövdesel obezite şeklinde anormal yağ dağılımının olması, buffalo hörgücü ve supraklaviküler yağ birikimi de Cushing sendromu kliniğiyle uyumlu bulgulardır. Kadınlarda total plazma testosteron düzeyinin üst sınırı 70-90 ng/dl'dir. Normal total ve serbest testosteron düzeylerine sahip kadınların yaklaşık %15'inde DHEAS düzeyleri yüksek bulunabilir. Yüksek total testosteron (>200 ng/dl) veya yüksek DHEAS (>700 ng/dl) düzeyleri, altta yatan neoplazik bir hastalığın bulgusu olabilir. Özellikle DHEAS düzeyindeki artış adrenal kaynaklı bir maligniteyi akla getirmelidir. Buna karşın androjenik tümörü olan kadınlarda daha düşük androjen düzeylerine de rastlanabilir [9]. Total testosteron düzeyi normal ya da sınırda yüksek olan

ve başka bir bulgusu olmayan kadınlarda idiopatik hirsutizmden söz edilebilir. PKOS'lu olgularda laboratuvar bulguları; menstrüel siklusun 3. gününde alınan kanda yüksek LH, normal veya düşük FSH düzeyleri, ılımlı artmış testosteron, androsteron ve DHEA düzeyleri ve pelvik ultrasonda polikistik overlerin görülmesidir. NKAH'de ACTH uyarı testine belirgin derecede artmış 17-OHP ve 11-DOC cevabının alınması tanısıl açıdan önemlidir [10].

Bu çalışmada, Mustafa Kemal Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran 40 hasta prospektif olarak, hirsutizmin etyolojisi ve ayırıcı tanısı açısından incelenmiştir.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada Hirsutizm nedeniyle kliniğimize başvuran 40 hasta alındı. Bireylerin hirsutizm ve adet öyküleri, ilk adet yaşı, evli olanların hamilelik sayısı, yaşayan çocuk sayıları ve infertilite öyküsü sorgulandı. Ayrıca saç dökülmesi, akne gibi hiperandrojenemi bulguları kaydedildi. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hipertrikozis mevcut olup olmadığına bakıldı. Aynı kişi tarafından hirsutizm muayenesi ve skorlaması yapıldı.

Hirsutizmin değerlendirilmesinde modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması kullanıldı. Sekiz farklı vücut bölgesinde (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst karın, alt karın, kol, uyluk) terminal kılların kalınlık, sıklık ve uzunluklarına göre skorlama yapıldı. Bu alanlar 0 (terminal kılın hiç bulunmaması) ve 4 (yoğun terminal kıl artışı) puan üzerinden skorlandırılmış olup toplamda 8 ve üzeri puana sahip olan hastalar hirsutizmi olan hastalar olarak tanımlandı. Over ve adrenal patolojileri değerlendirmek için abdominal pelvik ve/veya vajinal ultrason yapıldı.

İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla; bireylerin bazal insülin ve glukoz düzeyleri ölçüldü ve HOMA skoru hesaplandı. HOMA skoru = açlık insülin düzeyi x açlık plazma glukoz düzeyi /22,5 kullanıldı. Hastaların hormon analizi foliküler fazda (menstrüel siklusun 2-5. günleri) yapıldı. FSH, LH, E2, TSH, FT3, FT4, PRL, DHEAS, 17-OHP, 11-DOC, Androstenedion, SHBG, Total Testosteron, serbest testosteron değerleri ölçüldü. Karaciğer fonksiyon testlerinden SGOT ve SGPT düzeylerine, böbrek fonksiyon testlerinden BUN ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Aydede yüzü ve striaları olan obez bireylerde Cushing sendromunu dışlamak için 1 mg deksametazon süpresyon testi yapıldı.

Serum örnekleri çalışma yapıncaya kadar -20°C'de saklandı. Biyokimyasal testler RİA (radio immunoassay) yöntemi ile spektrofotometrik olarak

Beckman Coulter ticari kiti ile (Beckman Coulter Synchron LX20 Clinical System) çalışıldı. Hormonal testlerden 17-OHP (MP), androstenedion, serbest testosteron (immünotech DSL) RIA yöntemiyle, 11-DOC LC-MS/MS yöntemiyle, SHBG (Roche) ECLIA yöntemiyle Cobas 6000 cihazıyla çalışıldı. Diğer hormonlar chemiluminescence assay ticari kiti ile (Beckman Coulter Uni Cel Dxl 800 Access Immunoassay System Inc. USA) çalışıldı.

Çalışma verileri SPSS 13 programına aktarıldı. İstatiksel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare, Mann Whitney U testi kullanıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran yaşları 16 ile 41 arasında değişen toplam 40 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, ilk adet yaşı, VKİ'leri, hipertrikozis, akne, alopesi ve FG skorları değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Hastaların %67,5'ine (27/40) PKOS, %25'ine (10/40) İH tanısı kondu. Geri kalan 1 hastada 11β -hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH, 1 hastada prolaktinoma, 1 hastada Cushing sendromu hirsutizm etyolojisi olarak tespit edildi. Olguların yaş ortalaması $23,9 \pm 6,3$, ilk adet tarihleri ortalaması $12,7 \pm 1,3$ idi.

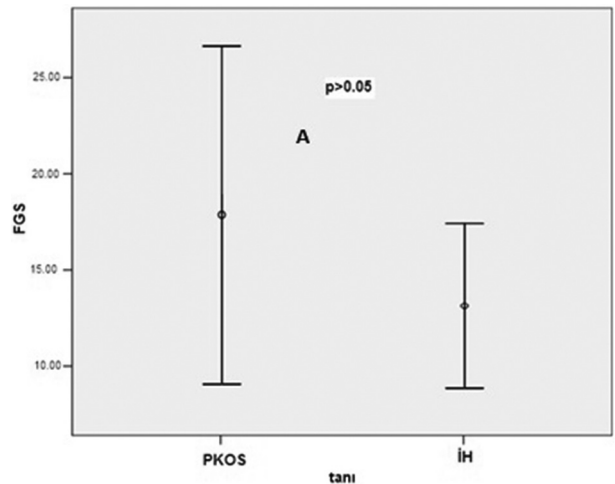
Tablo 1. Hirsutizmli hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Ortalama
Yaş	$23,9 \pm 6,3$
VKİ	$26,2 \pm 5,6$
İlk adet yaşı	$12,7 \pm 1,3$
Hipertrikozis	% 77,5
Akne	% 67,5
Alopesi	% 72,5
Ferriman-Gallwey skoru	$14,1 \pm 5,6$

Adet düzensizliği hastaların %52,5'inde (21/40) vardı. VKİ ortalaması $26,2 \pm 5,6$ idi. Hastaların % 77,5'inde (30/40) hipertrikozis, % 67,5'inde (27/40) akne ve %72,5'inde (28/40) saç dökülmesi vardı. Modifiye FG skoruna göre ortalama hirsutizm skoru $14,1 \pm 5,6$ idi. Hasta grubundan bir kişiye ACTH uyarı testi sonucunda NKAH tanısı (11β -hidroksilaz eksikliği), hipofiz mikroadenomu olan ve PRL düzeyleri yüksek seyreden diğer bir hastaya prolaktinoma tanısı kondu. Cushingoid bulguları ve ağır

derecede hirsutizmi olan bir başka hastaya Cushing sendromu tanısı kondu. Geri kalan hastaların % 73'üne (27/37) PKOS, % 27'sinde (10/37) ise İH teşhisi konuldu. PKOS'lu hastaların yaşları 18-40 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalamaları $24,1 \pm 6,2$ yıl idi. Hastaların ilk adet yaşları 9-25 yıl arasında değişmekte olup, ilk adet yaşı ortalamaları ise $12,7 \pm 1,3$ yıl idi. PKOS'lu hastaların % 66,6'sında (18/27) adetler düzensiz, %33,3'ünde (9/27) ise adetler düzenli idi. İH'li hastaların sadece %10'unda (1/10) adet düzensizliği mevcuttu. Adet düzensizliği PKOS'lu hasta grubunda daha fazlaydı ve İH'li hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,05$).

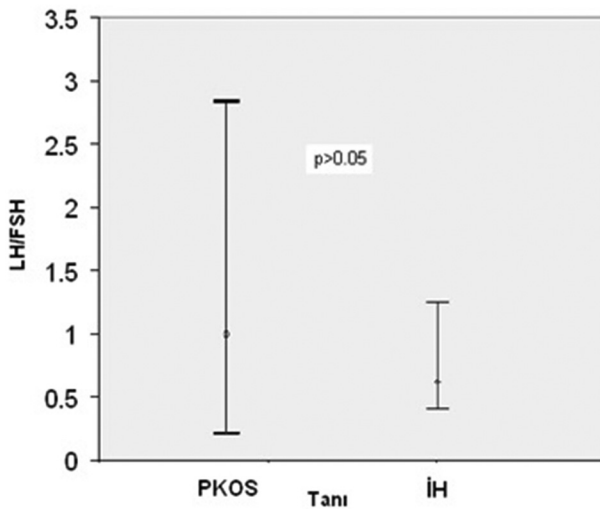
PKOS'lu hastaların %74,1'inde (20/27) hipertrikozis, % 59,3'ünde (16/27) akne, % 85,2'sinde (23/27) alopesi tespit edildi. İH'li hastaların ise % 80'inde (8/10) hipertrikozis, % 80'inde (8/10) akne, %40'ında (4/10) alopesi mevcuttu. Her iki grup karşılaştırıldığında aralarında sadece alopesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). PKOS'lu hastaların vücut kitle indeksleri $20-42 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekteydi ve ortalaması $27,7 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$ idi. İH'li hastaların vücut kitle indeksleri ise $18,7-34,3$ arasında olup ortalaması $24,5 \pm 2,1 \text{ kg/m}^2$ idi. Her iki grup arasında VKİ'leri açısından istatistiki anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). PKOS'lu hastalarda FG skoru 8-27 (ortalama $14,0 \pm 1,8$), İH'li hastalarda ise FG skoru 8-17 (ortalama $11,0 \pm 1,6$) arasında saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tanılara göre FG skoru şekil 1'de gösterilmiştir. Açlık kan şekeri düzeyleri PKOS'lu hastalarda $77-106 \text{ mg/dl}$ (ortalama $89,0 \pm 6,8$), insülin düzeyleri $1,1-40,2 \text{ } \mu\text{U/ml}$ (ortalama $9,6 \pm 1,4$) arasında değişiyordu.



Şekil 1. Tanılara göre Ferriman-Gallwey skorlaması

HOMA-IR değerleri 0,23-9,3 (ortalama $2,3 \pm 2,0$) arasında saptandı. İH'li hastalarda açlık kan şekeri düzeyleri 69-95 (ortalama $82,8 \pm 8,5$) mg/dl, insülin düzeyleri ise 3,9-23,5 (ortalama $9,5 \pm 2,6$) μ U/ml arasında değişiyordu ve HOMA-IR değerleri 0,8-5,2 (ortalama $1,9 \pm 1,2$) arasında değişiyordu. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sadece açlık kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$).

Total testosteron düzeyleri PKOS hastalarında 0,2-1,1 (ortalama $0,5 \pm 0,2$) ng/ml, İH'li hastalarda ise 0,2-0,6 (ortalama $0,4 \pm 0,1$) ng/ml arasında idi. PKOS'lu hastalarda bazal FSH düzeyleri 2,2-9,8 mIU/ml, bazal LH düzeyleri 0,7-19,9 mIU/ml, LH/FSH oranları 0,13-2,87 (ortalama $1,0 \pm 0,6$) idi. İH'li hastalarda ise FSH düzeyleri 3,0-8,8 (ortalama $5,9 \pm 1,3$) mIU/ml, LH düzeyleri 2,1-5,8 (ortalama $3,8 \pm 1,0$) mIU/ml, LH/FSH oranları 0,4-1,1 (ortalama $0,6 \pm 0,2$) arasında değişiyordu. Tanılara göre LH/FSH oranları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Tanılara göre LH/FSH oranları

DHEAS düzeyleri PKOS'lu hastalarda 121-531 (ortalama $234,0 \pm 98,0$) μ g/dl, İH'li hastalarda 91-273 (ortalama $193,5 \pm 6,2$) μ g/dl olarak bulundu. DHEAS düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

TARTIŞMA

Hirsutizm, kadınlarda normalde olmaması gereken bölgelerde androjen bağımlı terminal kılların ortaya çıkışıdır. Erkek tipi terminal kıllanmayla karakterize bir durumdur [11,12]. Esas olarak bu durum dolaşımdaki androjenlerin ve kıl foliküllerinin bu androjenlere duyarlılığının bir göstergesidir. Doğurganlık

çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen, psikososyal boyutu olan ve çoğu zaman hayatı tehdit etmeyen benign bir durumdur [4]. Nadiren altta yatan ciddi bir hastalık olabilir. Olguların büyük bir kısmı (%75-80) hiperandrojenemi zemininde gelişir. Bunların arasında PKOS %70-80 ile en sık sebebi oluşturur [13]. PKOS dışında hirsutizme yol açan diğer hiperandrojenemi nedenleri daha nadirdir. Non-klasik adrenal hiperplazi kadınlarda hiperandrojeneminin %2,5-5'inden sorumludur [8].

ACTH uyarı testi ile 21-hidroksilaz ve 11 β -hidroksilaz eksikliği tanısı konulabilmektedir. Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, akromegali, tiroid disfonksiyonu, androjen üreten adrenal ve overin virilizan tümörleri uygun testlerle ve görüntüleme teknikleri ile tanınabilir. İH, hirsutizmin sık görülen sebeplerinden birini oluşturur. Normal androjen düzeylerine sahip olan, menstrüel düzensizliği olmayan ve hirsutizme neden olabilecek tespit edilmiş başka bir nedeni bulunmayan kadınlarda ortaya çıkan hirsutizm, İH olarak tanımlanmaktadır [4,14]. Azziz ve arkadaşları hiperandrojenizm nedeniyle başvuran 873 hastanın incelemesinde; vakaların %82'sinde PKOS, %4,7'sinde İH, %3,1'inde HAIR-AN sendromu, %0,6'sında 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH, %0,2'sinde androjen sekrete eden neoplazi bildirmiştir. Hastaların %6,75'inde ise hiperandrojenemi, hirsutizm ve normal ovulasyon tespit ederek bu gruptaki hastalara dikkat çekmiştir [15]. Ünlühızarıcı ve arkadaşları hirsutizm nedeniyle başvuran 168 hastanın incelemesinde; %57,1 hastada PKOS, %16,0 hastada İH, %7,1 hastada NKAH, %1,8 hastada adrenal karsinom ve %0,6 hastada Cushing hastalığı bildirmişlerdir. Hastaların %17,4'ünde hiperandrojenemi nedeni bazal testlerle açıklanamamıştır. Bu tür hastalarda ACTH stimülasyon testi ile NKAH tespit edilememiş ve pelvik ultrason görüntülemesinde normal over morfolojisine rastlanmıştır. Bu grup hastalar düzenli bir menstrüel sıklusa sahip olup idiyopatik hiperandrojenemi olarak adlandırılmıştır [16,17].

2001-2003 yılları arasında İran'da, Ansarin ve arkadaşları [18] hirsutizm nedeniyle başvuran 790 hastanın incelemesinde; %62,5'inde PKOS, %35,19'unda İH, %0,38'inde KAH, %0,13'ünde prolaktinoma bildirmiştir. Bu çalışmada hiperandrojenemi % 46,7 oranında saptanmıştır. Aynı zamanda bu hastaların %70'inde akne, %38,6'sında menstrüel düzensizlik, %21,3'ünde androjenik alopesi, %6,5'inde obezite, %4,9'unda akantozis nigrikans, %0,6'sında tip 2 DM tespit edilmiştir [18]. Bizim yaptığımız çalışmada hirsutizm şikayetiyle hastanemize başvuran 40 hastanın %67,5'inde PKOS, %25'inde İH, %2,5'inde NKAH, %2,5'inde

prolaktinoma, %2,5'inde Cushing sendromu tespit edildi. Buna ek olarak hastaların %67,5'inde akne, %77,5'inde hipertrikozis, %70'inde alopesi, %47,5'inde ise adet düzensizliği mevcuttu. Hastaların %17,5'inde hiperandrojenemi, %27,5'inde ise obezite saptandı. PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin anomalidir [19]. Mithal ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hirsutizmi olan 60 hastanın %75'inde PKOS saptamışlardır [20]. Zargar ve arkadaşları tarafından Hindistanlı 150 hasta üzerinde yapılmış olan bir başka çalışmada ise PKOS insidansı %37,3 olarak saptanmıştır [21].

Moran ve arkadaşları hirsutizmi olan 250 Meksikalı hastada PKOS oranını %53 olarak saptamışlardır [2]. Anovulasyon sıklıkla kronik bir süreç olup kendini oligomenore, amenore ve disfonksiyonel uterin kanama olarak gösterir. Bazı hastalarda düzenli menstrüasyon da görülebilir [22]. Normal ovulatuvar fonksiyon ve normal over morfolojisi zeminindeki hiperandrojenemi ve hirsutizm PKOS tanısı için yeterli değildir. Normal menstrüel siklusa sahip hiperandrojenemik hastalarda polikistik over morfolojisinin varlığı PKOS'un hafif bir formu olarak değerlendirilir [22,23]. Yapmış olduğumuz çalışmada 27 PKOS'lu hastanın ortalama FG skoru 14 idi. Hastaların %66'sında (18 hasta) adet düzensizliği ve %55,6'sında (15 hasta) pelvik ultrasonda polikistik over morfolojisi mevcuttu. PKOS'lu kadınlarda VKİ değeri normal kabul edilen sınırların genellikle üzerindedir. Çalışmamızda PKOS'lu kadınların VKİ ortalaması $27 \pm 2,4$ kg/m² idi. PKOS'lu hastalarda LH puls'lerinin ampiltüdü ve frekansı artmıştır. LH/FSH oranlarında da artış izlenir [24-26]. Çalışmamızda PKOS'lu hastaların LH düzeylerinin ortalaması ve LH/FSH oranlarının ortalaması, İH'li hastalara göre istatistiki anlamlı olmasa da yüksek bulundu (Şekil 2).

Hiperinsulinemi ve insulin direnci ile ilişkisi PKOS'un iyi bilinen bir özelliğidir. Obez olmayanlarda daha hafif düzeyde olmak üzere hastaların %50'sinden fazlasında insulin direnci görülür [27]. Mitojenik bir hormon olan insulin teka hücrelerine etki ederek overlerde büyüme ve hipertekozise yol açar. LH'nin teka hücreleri üzerindeki etkisini artırır ve hiperandrojenemiye sebep olur. Bazı hastalarda genetik olarak hiperinsulinemiye eğilim olduğu ileri sürülmüştür [28,29]. Hastaların en az % 50'sinde insulin direncinin artmış serin fosforilasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir [23]. PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrollere göre artmış glukoz tolerans bozukluğu (GTB) ve DM bildirilmiştir [30]. Türk toplumunda da PKOS'lu kadınlarda (%17,4) sağlıklı kontrollere göre (%5,3) artmış GTB oranı bildirilmiştir [31,32].

Yapmış olduğumuz çalışmada ise PKOS'lu kadınların % 22'sinde (6/27) GTB saptandı ki bu literatürle uyumludur.

İH'nin patogenezi açık değildir ve insulin direnci ile ilişkisini ele alan çalışmalar sınırlıdır. Ünlühızarıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 32 İH'li hastanın %18,7'sinde GTB saptanmıştır. Biz ise çalışmamızda 10 İH'li hastanın %10'unda GTB saptadık ki bu bulgular literatüre yakındır. NKAH, adrenal kökenli hirsutizm ve hiperandrojeneminin en sık nedenlerinden birisidir. Streoid biyosentezinde yer alan 21- α hidroksilaz, 11- β hidroksilaz veya 3- β hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların önemli bir kısmını 21- α hidroksilaz eksikliği oluşturur. Klinik prezentasyon her üç tipinde de benzerdir ve PKOS'a çok benzer. Klinik bulguların benzerliği ve tanı testlerinin uygulama zorluğundan dolayı çoğu vaka PKOS veya İH tanısı almaktadır. Klasik formlarının aksine, puberteye kadar genellikle belirgin bir semptom bulunmaz ve genital anormallikler yoktur. Pubertede başlayan progresif hirsutizm ve anovulatuvar mens kanamaları ile dikkat çekebilirler. Premature adrenarş ve oligomenore gelişebilir.

Literatürdeki birçok çalışmada hormon düzeyleri ve androjen profilleri (sT, DHEAS) PKOS hastalarıyla benzer bulunmuştur. Bazı vakalar asemptomatik seyir gösterir [27]. Hirsutizm nedeniyle başvuran hastalarda yapılmış olan çeşitli çalışmalarda, 21- α hidroksilaz eksikliği sıklığı %1-20 arasında rapor edilmiştir [33,34]. Genel popülasyondaki sıklığı da farklı çalışmalarda %0,3-3 olarak bildirilmiştir [35,36]. Türk popülasyonundaki sıklığı %3,1 olarak tespit edilmiştir [36]. Tanı amacıyla foliküler fazda bazal 17-OHP düzeyine bakılır. Bazal 17-OH progesteron düzeyi 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır. Bu değerin 8 ng/ml'den büyük olması tanı için anlamlıdır ve ACTH testine gerek kalmaz. Ancak 2-8 ng/ml arasında ölçülen değerler için 250 μ g ACTH testine gerek vardır. Test sonucunda 17-OH progesteron cevabının 10 ng/ml üzerinde olması NKAH tanısını koydurur [37]. Bununla birlikte, bazal 17-OH progesteron için cut-off değeri 4 ng/ml olarak kullanıldığında 21- α hidroksilaz eksikliği için iyi bir tarama testi olabileceği savunulmuştur [38]. Kütten ve arkadaşlarına ait Fransada yapılmış bir çalışmada NKAH prevalansı %6 olarak bulunmuştur [34]. Speiser ve arkadaşları NKAH insidansını Askenazi yahudilerinde %3,7, Hispaniklerde ise %1,9 olarak bulmuşlardır [35]. Ege üniversitesinde yapılmış olan bir çalışmada ise hirsutizm şikayetiyle başvuran kadınların %9,75'inde geç başlangıçlı KAH saptanmıştır [39]. Kamel ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada da hirsutizmi olan

kadın hastaların %9.2'sinde 21- α hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH saptanmıştır [40]. Keleştimur ve arkadaşlarınınca yürütölmüş olan bir çalışmada hirsutizmi olan 124 kadın hastada 11 β -hidroksilaz eksikliği prevalansı %6,5 olarak saptanmıştır [41]. Yapmış olduğumuz çalışmada hirsutizimli 40 hastanın 1'inde (%2,5) 11 β -hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH saptandı.

Hiperprolaktinemi, GnRH pulsasyonlarını değiştirerek gonadotropin salgısını etkiler. Östrojenin LH üzerine olan pozitif feedback etkisini engeller ve adrenal kaynaklı androjenlerin salgısını uyarır. Buna bağlı olarak veya sıklıkla eşlik eden PKOS'a bağlı olarak hirsutizm görülür [42,43]. Çalışmamızda sadece bir hastada hiperprolaktinemi tespit ettik. Galaktore yakınması olan bu hastada bakılan FG skoru 17 idi ve hipofiz MR'da mikroadenomu mevcuttu. Cushing sendromlu hastaların hemen hepsinde hirsutizm görülür ve vakaların %70-80'inde menstrual düzensizlik vardır. Hipogonadotropik hastaları içeren Cushing sendromlu hasta grubunda %46 oranında overlerde polikistik değişiklikler saptanmıştır. Bu hastaların tümünde muhtemelen insülin direnci nedeniyle SHBG düzeyleri düşük saptanmış ve androjen düzeyleri normalken hirsutizm görülmesi bu duruma bağlanmıştır [44]. Çalışmamızda sadece 1 hastada Cushing sendromu tespit ettik. Ağır derecede hirsutizmi olan bu hastaya aydede yüzü, santral obezite gibi Cushingoid bulgularının olması nedeniyle 2 mg ve 8 mg'lık deksametazon supresyon testi yapıldı. Test sonrası bakılan kortizol düzeyleri sırasıyla 13,4 ve 17,7 mg/dl idi. Abdominal tomografide sol adrenalde kitle tespit edilen bu hastaya cerrahi tedavi önerildi.

Sonuç olarak hirsutizmin etyolojik faktörlerinin incelendiği bu çalışma, etnik ve kültür spektrumunu çeşitli olan bölgemizde, literatürle uyumlu olarak, hirsutizmin en sık nedeninin polikistik over sendromu olduğunu göstermiştir. İkinci en sık neden idiopatik hirsutizm bulunmuştur. Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, non klasik adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümörler gibi nadir görölen durumlar da hirsutizmin ayrırcı tanısında düşünölmelidir.

KAYNAKLAR

1. Somani N, Harrison S, Bergteld WF. The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatol Ther* 2008;21:376-391.
2. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447.
3. Price VH. Testosterone metabolism in the skin. *Arch Dermatol* 1975;111:1496-1502.
4. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21: 347-362.
5. Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: Consequences in adults. *J Ped Endocrinol Metabol* 2001;14:1309-1315.
6. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Coc-krell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145:799-808.
7. Yıldız BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:167-176.
8. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588.
9. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2634-2643.
10. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Cur Obstet Gynecol* 2005;15:174-182.
11. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
12. Rosenfield RL. Plasma testosterone binding globulin and indexes of the concentration of inbound plasma androgens in normal and hirsute subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:717-726.
13. Moran C, Tapia MDC, Hernandez E, et al. Etiologic review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-314.
14. Glickman SP, Rosenfield RL. Androgen metabolism by isolated hairs from women with idiopathic hirsutism is usually normal. *J Invest Dermatol* 1984;82:62-66.
15. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES., et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol excess. N Engl J Med* 1992;327:157-162.
16. Isik AZ, Gulekli B, Zorlu CG, et al. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:183-185.
17. Unluhizarcı K, Gökce C, Atmaca H. et al. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: Idiopathic Hyperandrogenemia is a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:504-509.
18. Habib A, Mir-Hadi AJ, Abbas R, Razieh S. *Archives of Iranian Medicine* 2007; 10:7-13.
19. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-2749.
20. Mithal A, Ammini AC, Godbole MM, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in North Indian hirsute woman. *Horm Res* 1988;30:1-4.
21. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, et al. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women

- in the Indian subcontinent. *Fertil Steril* 2002;77:674-678.
22. Kaltsas GA, Isidori AM, Besser GM, Grossman AB. Secondary forms of polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:204-210.
 23. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-993.
 24. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
 25. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, et al. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:811-817.
 26. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-2456.
 27. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
 28. Franks S, Gilling-Smith C. Ovary. In: Besser GM, Thorner MO (eds), *Comprehensive clinical endocrinology* (3rd ed) Elsevier Science, London 2002:375-393.
 29. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
 30. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
 31.   nl  hizarci K,   olak R,   ahin Y, et al. The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Turk J Endocrinol Metab* 2000;4:135-137.
 32. Keleştimur F,   etin M, Pasaoglu H, et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose intolerance in Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol* 36:85-91.
 33. Romaquera J, Moran C, Diaz-Montes TP, et al. Prevalence of 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:59-62.
 34. Kuttan F, Couillin P, Girard F, et al. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Eng J Med* 1985;313:224-231.
 35. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-667.
 36. Akinci A, Yordam N, Ersoy F, et al. The incidence of non-classical 21-hydroxylase deficiency in hirsute adolescent girls. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:99-106.
 37. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: Current concepts, *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-815.
 38. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, et al. Screening 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915-925.
 39. Saygili F, Oge A, Candeger Y. The ratio of late-onset congenital adrenal hyperplasia among women with hirsutism admitted to Ege University endocrinology outpatient clinic *Ege Tıp Dergisi* 2004;43:159-163.
 40. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, et al. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from central Anatolia. *Endocrine Journal* 2003;50:815-823.
 41. White PC. Congenital adrenal hyperplasia *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001;30:61-79.
 42. Isik AZ, Gulekli B, Zorlu CG, et al. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:183-185.
 43. Glasow A, Breidert M, Haidan A, et al. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3103-3111.
 44. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:493-500.