

Hirsutizimli Hastaların Klinik ve Laboratuvar Deęerlendirmesi

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF PATIENTS WITH HIRSUTISM

Engin GÜNEY*

*Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, AYDIN

Özet

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi ve dağılımında terminal kılların artışı olarak tanımlanır. Sık görülen bir sağlık sorunudur ve birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Başlıca nedenler; polikistik over sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği), idiopatik hirsutizm, ilaçlar ve tümörlerdir. Hirsutizm saptanan bir kadında öncelikle ayırıcı tanının yapılması gereklidir. Öykü ve fizik muayeneye ek olarak laboratuvar tetkikleri ve gerektiğinde görüntüleme yöntemleri kullanılır. Laboratuvarda serum testosteron, dehidroepiandrosteron sulfat, androstenedion, 17-hidroksiprogesteron, follikül uyarıcı hormon, luteinizan hormon, prolaktin, kortizol ve tirotropin ölçümleri yararlı olur.

Anahtar Kelime: Hirsutizm

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:94-100

Summary

Hirsutism is defined as the presence of terminal hairs in females in a male-like pattern. It is a common health problem, and it is the manifestation of various disorders. Common causes of hirsutism are polycystic ovary syndrome, congenital adrenal hyperplasia (late-onset 21-hydroxylase deficiency), idiopathic hirsutism, drugs and tumors. When a woman was evaluated as hirsute, differential diagnosis is necessary. In addition to history and physical examination, laboratory evaluation and if necessary, imaging techniques should be used. Measurement of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, 17-hydroxyprogesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, cortizol and thyroid-stimulating hormone levels is useful in laboratory evaluation.

Key Word: Hirsutism

T Klin J Med Sci 2003, 23:94-100

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi ve dağılımında terminal kılların artışı olarak tanımlanır. Hirsutizmle birlikte ses kalınlaşması, frontal saç dökülmesi, amenore, göğüslerde küçülme ve kadına özgü vücut hatlarının kaybolması (özellikle omuz kaslarının gelişmesi) gibi bulguların varlığı ise virilizasyon olarak adlandırılır. Hirsutizm oldukça sık görülen bir sorundur, buna karşın virilizasyon daha az görülür, ancak genellikle over ya da adrenal kökenli tümör gibi daha önemli bir sorunun belirtisi olması nedeniyle önem taşır (1).

Kılların dağılımı ve büyümesi birçok genetik ve endokrin faktöre bağlıdır, bu nedenle normal kadınlar ve erkekler arasında da kıl dağılımı yönünden belirgin farklar görülmektedir. Bu soruna hastaların yaklaşımı da çok farklı olabilmektedir. Bazıları bizim için anlamlı olmayan düzeydeki kıllanma artışından kozmetik nedenlerle rahatsız olurken, bazı hastalar ise kişisel ve kültürel yapıları nedeniyle çok daha belirgin kıllanma artışını bile sorun olarak görmemektedirler (2). Normal durumu tanımlamadaki farklı yaklaşımlar nedeniyle hirsutizm tanısı için objektif kriterlere gereksinim vardır. Bu amaçla birçok

yöntem geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılan Ferriman-Gallwey skorlama sistemidir. Bu sistemde 9 bölgede (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, karnın üst ve alt bölgeleri, kol ve uyluk) kıllanma artışı 0-4 arasında derecelendirilir. Toplam olarak 8 ve üzerindeki rakamlar hirsutizm olarak kabul edilir. Ferriman-Gallwey skoru 8-12 arasında ise hafif, 13-18 arasında ise orta, 19 ve üzerinde skora sahip olanlar ise ağır hirsutizm olarak değerlendirilebilir (3,4).

Hirsutizm saptanan bir kadında öncelikle, sık görülmeyen ancak hirsutizmin altında yatan önemli bir hastalığın belirtisi olduğu durumların saptanması başta olmak üzere ayırıcı tanının yapılması gereklidir. Yapılan tetkikler hirsutizm tanısı koymaktan çok, hirsutizme yol açan nedeni ortaya çıkarmaya yöneliktir. Ancak, ayırıcı tanı her zaman sanıldığı kadar kolay olmamaktadır. Özellikle hirsutizmin en sık görülen nedeni olan ve olguların büyük bölümünü oluşturan polikistik over sendromu tanısında sıklıkla güçlük yaşanmaktadır. Sonuç olarak, hirsutizm, toplumda oldukça sık olarak bulunan, ancak hem kültürel nedenlerle hastaların yeterince önem

vermemesi ya da çekinmesi nedeniyle doktora başvurma oranının düşük olması, hem de doktora başvuran hastaların tanı ve tedavisindeki güçlükler ve bunun sonucunda tedavinin başarı oranının düşmesi nedeniyle istenen sonuçlara ulaşılamayan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bu yazıda, hirsutizm hakkında kısaca bilgi sunulduktan sonra, hirsutizme yol açan nedenlerin ele alınması ve hirsutizmlili bir hastaya yaklaşımda izlenmesi gereken yolun tartışılması amaçlanmıştır.

Hirsutizm Patogenezi

Kıl follikülleri vellus tipi ve terminal kıllar olarak sınıflandırılırlar. Vellus tipi kıllar ince, yumuşak ve pigmentiz kıllardır. Androjen düzeylerinin artışı, vücudun büyük bölümündeki vellus tipi kılların uzun, kalın ve pigmentli terminal kıllara dönüşmesini uyarır. Ancak çeşitli bölgelerdeki kıl büyümesi ile androjenler arasında farklı ilişki şekilleri tanımlanmıştır. Kirpikler ve kaşlar androjene bağımlı değildir. Aksiller ve pubik kıllar küçük miktarlarda androjene duyarlıdır; bu bölgelerde kıl büyümesi adrenal androjenlerin etkisiyle adrenarşla birlikte başlar ve her iki cinste yaklaşık olarak aynıdır. Yüz ve göğüs gibi bazı diğer bölgelerdeki kıl büyümesi ise erkeklere özgüdür ve testislerden salgılanan daha yüksek androjen düzeylerine gereksinim gösterir. Bunların aksine, saçlar ise androjenlerin artışıyla ters ilişki gösterir. Kadınlarda artmış androjen üretimi olduğu durumlarda da erkeklerde görülen dağılıma benzer şekilde vücudun büyük bölümündeki vellus tipi kılların terminal kıllara dönüşmesi uyarılır, buna karşın saçlı deride terminal kıllar vellus tipi kıllara dönüşür ve bu durum frontal bölgede saç dökülmesine yol açar (1,2,5). Kıl fizyolojisine ait bu bilgiler göz önüne alındığında hirsutizm patogenezinde rol oynayan faktörlerin başında androjen düzeylerinin artışının geldiği kolaylıkla anlaşılmaktadır. Bunun dışında seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde azalma, 5 α -redüktaz aktivitesinde artış ve genetik özellikler de rol oynar.

Kadınlarda dolaşımda bulunan başlıca androjenler; adrenal kökenli dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), adrenal ve overden eşit olarak salgılanan androstenedion ve hem overden (ve az miktarda adrenal bezden) salgılanan, hem de ekstrasüdülar dokularda dolaşımdaki DHEA ve androstenediondan dönüşümle ortaya çıkan testosterondur (6). Adrenal androjen üretimi başlıca adrenokortikotropin, ovarial androjen üretimi ise luteinizan hormon (LH) kontrolü altındadır. Çeşitli androjenlerin, androjenik yanıt elde etmek için hedef hücrelerdeki androjen reseptörlerine bağlanmadan önce testosterona veya dihidrotestosterona dönüşmeleri gereklidir. Bu yüzden, adrenal androjenler,

testosteron ve dihidrotestosteron için prekürsör olarak rol oynadıkları ölçüde hirsutizme yol açarlar (2).

Hirsutizm patogenezinde rol oynayan diğer bir faktör androjenlerin taşıyıcı proteinlerinin düzeyindeki azalmadır. Normal kadınlarda dolaşımdaki testosteronun %65'i seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)'e bağlıdır. Geri kalan bölümün büyük kısmı da albumine bağlıdır. Total testosteronun sadece %1-2'si serbest formdadır. SHBG'e bağlı testosteron hedef dokulardaki androjen reseptörlerine bağlanamadığından biyolojik aktivitesi çok düşüktür. SHBG düzeyini östrojenler artırırken, androjenler ve insülin ise azaltır (7). Hipotiroidi, akromegali, obezite ve androjen ya da kortikosteroid tedavisi SHBG düzeylerinin azalmasına neden olur. Total testosteron düzeyinde hafif yükselme olmasına karşın, SHBG düzeyinin azalması sonucu biyolojik olarak aktif hormon miktarında önemli derecede yükselme görülür. Hafif-orta derecede hirsutizm olan hastaların büyük bölümünde serbest testosteron düzeyleri, total testosteron düzeyine oranla daha fazla artmıştır (8).

Hirsutizmlili hastaların çoğunda menstrüel disfonksiyon (genellikle oligomenore, bazen amenore) ve anovulatuvar sikluslar, yağlı deri ve akneler gibi androjen düzeylerinin artışına ait diğer belirtiler de görülür. Ovulatuvar menstrüel siklus ve normal testosteron, androstenedion ve adrenal androjen düzeyleri olan hastalarda ise (ör:idiopatik veya basit hirsutizm) vücut kıllarındaki artış, pilosebaseöz birimin normal plazma androjen düzeylerine artmış duyarlılığı ile açıklanabilir. Bu hastalarda, androjen reseptörlerinin sayısında artış, 5 α -redüktaz aktivitesinde artış ve dihidrotestosteron metaboliti 5 α -androstane-3 α -diol glucuronide düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (9,10).

Benzer hormon düzeylerine rağmen, kılların dağılımı bireyler arasında ve etnik köken ve ırka göre farklılıklar göstermektedir. Kıl dağılım paternleri aile içinde de heterojenite gösterebilir. Kıl özelliklerinin kalıtsal geçişinin poligenik olduğu düşünülmektedir (2,11).

Hirsutizm Nedenleri

Hirsutizmin over kökenli nedenleri polikistik over sendromu, hipertekozis ve over tümörleridir. Adrenal kökenli nedenlerin başında non-klasik konjenital adrenal hiperplazi gelmektedir (12). Bunun dışında adrenal adenom ve karsinomlar da hirsutizme yol açabilir. Over ve adrenal kökenli nedenler dışında ilaçlar, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, akromegali ve Cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar da hirsutizmin daha nadir görülen nedenleridir. Bir nedenin saptanamadığı hastalar ise idiopatik hirsutizm olarak adlandırılır.

Polikistik over sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıklardan biridir (13). Hirsutizmin en sık görülen nedeni olan ve olguların büyük bölümünü oluşturan PKOS, hiperandrojenizm bulguları ile birlikte menstrüasyon düzensizlikleri (oligo-amenore) ve anovulasyonla karakterizedir. Buna bağlı olarak ortaya çıkan infertilite yanı sıra, obezite, glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi birçok metabolik bozuklukla ve kardiyovasküler hastalık riski artışıyla seyrederek ve bu tabloda insülin direnci anahtar rol oynar (14,15). Troglitazonun insülin direnci üzerine etkisi ile LH salınımindaki ve steroidogenezdeki bozukluklar üzerine olumlu etki gösterdiği ve PKOS'lu hastalardaki metabolik ve hormonal bozuklukları düzelttiğinin gösterilmesinin yanı sıra, metformin tedavisi ile menstrüasyon bozukluklarının ve anovulasyonun düzeldiğinin bildirilmesi de bu görüşleri desteklemektedir (16-18). Ancak hiperinsülineminin steroidogenez üzerine direkt olarak etkili olmadığı, buna karşın genetik olarak yatkınlığı olan kadınlarda steroidogenezdeki latent bozuklukların ortaya çıkmasını sağlayıcı etki gösterdiği de iddia edilmektedir (19). Bazı çalışmalarda ise metforminin PKOS'lu hastalarda insülin direnci üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (20). PKOS'daki temel bozukluk tam anlaşılammıştır, ancak artmış plazma LH düzeylerinin overin stromal ve tekal hücrelerinden androjen salgılanmasında artışa neden olduğu bilinmektedir (21,22). Ülkemizde yapılan çalışmalarda klinik ve biyokimyasal olarak PKOS tanısı konan hastaların %6.5-8.4'ünde 11β-hidroksilaz eksikliği de olduğu gösterilmiştir (23,24).

PKOS tanısında önceleri ultrasonografik olarak polikistik overlerin görüntülenmesinin tanı için zorunlu olduğu düşünülürken, daha sonra elde edilen veriler polikistik overlerin görüntülediği kişilerin bir bölümünde bu sendroma özgü bozuklukların olmadığı, polikistik over sendromu tanısı için de overlerin karakteristik görünümde olmasının gerekli olmadığı ortaya konmuştur (25). Polikistik overlerin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen transvajinal ultrasonografi ile kadınların %20'sinde polikistik overler gözlenirken, bunların %5-10'unda polikistik over sendromuna ait bulgular gözlenir (26). PKOS tanısında polikistik overlerin görüntülenmesinin gerekli olmadığına ortaya konmasından sonra, tanı klinik ve biyokimyasal kriterlere dayandırılmaktadır (27,28). Bugün kullanılmakta olan kriterler, 1990 yılında toplanan bir konferansta karar altına alınmıştır (National Institute of Child Health and Human Development) ve katılımcıların büyük çoğunluğu PKOS tanısı için ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal) varlığında diğer hastalıkların (Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, nonklasik konjenital adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmesinin gerekli ve tanı için yeterli olduğu konusunda anlaşmışlardır (29).

PKOS klasik olarak puberte ile başlar, olguların çoğunda hirsutizm gelişim hızı yavaştır. Nadir olgularda virilizasyon gelişebilir; bu genellikle testosteron salgılanmasının fazla olduğu stromal hipertekozisli kadınlarda görülür. Hipertekoziste, over folliküllerinden farklı olarak over stromasında luteinize tekal hücre adacıkları bulunur. Hipertekozisin farklı bir durum değil, PKOS'un abartılı tablosu olduğu düşünülmektedir. Hipertekozisli kadınlarda LH/FSH oranının 2'nin altında olması ve klomifen sitrat tedavisi sonrası ovulasyon sağlanamaması daha olasıdır. Bu hastalarda, sadece PKOS bulunan hastalara oranla insülin direnci görülme olasılığı da daha fazladır(30,31). Hiperandrojenizm, insülin rezistansı ve akantozis nigrikans birlikteliği PKOS ya da hipertekozisin özel bir alt grubunu oluşturur ve HAIR-AN sendromu olarak adlandırılır(32). PKOS'lu kadınlarda psikososyal problemler de görülebilmektedir, bu sorunlar klinik tabloda yer alan infertilite, hirsutizm ve obezite gibi durumlara bağlı olarak gelişebilmektedir (33).

Konjenital adrenal hiperplazi

Adrenal virilizasyon en sık olarak konjenital adrenal hiperplaziden kaynaklanır. 21-hidroksilaz (P450_{C21}), 11β-hidroksilaz (P450_{C11B}), 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD), 17-hidroksilaz ve 20-22 desmolaz gibi adrenal steroidogenezdeki kalıtsal defektler virilizasyona neden olabilirler ve bunlar hirsutizm ya da virilizasyon ve menstrüasyon bozukluklarının puberte ya da erişkin dönemde başladığı "geç başlangıçlı" (non-klasik) formda görülürler. Kortizol biosentezindeki enzim defekti sonucu negatif feedback etkiyle ACTH düzeyi artar ve aşırı ACTH uyarısı sonucu adrenal hiperplazi gelişir. Buna karşın daha önceki basamaklarda yer alan androjenik steroidlerin düzeyi artar. Geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği konjenital adrenal hiperplazinin hafif formlarından en sık görülendir, olguların %90-95'ini oluşturur (34). Bu kadınlarda hirsutizm puberte döneminde başlar. Bu hastalığın, hirsutizm olan kadınlar arasındaki sıklığı %1-5 arasındadır (35). Tanı 17-Hidroksiprogesteron düzeyleri ve gerektiğinde uygulanan ACTH uyarı testi ile konur. Bu testten laboratuvar bölümünde daha ayrıntılı olarak söz edilecektir.

İdiyopatik hirsutizm

Birçok kadında hirsutizmin spesifik bir nedeni bulunamaz. İdiyopatik hirsutizm terimi, androjen fazlalığı bulguları olan, ancak normal menstrüasyon, normal boyutlarda overler ve normal adrenal fonksiyona sahip olan ve adrenal ve over tümörü bulguları olmayan hastaları tanımlamak için kullanılır. Bu kadınlarda plazma androstenedion ve testosteron düzeylerinde hafif yükseklik olabilir. Hirsutizme yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve ovulatuvar disfonksiyon olmaması ile tanı konur (36). İdiyopatik hirsutizm tanısının, hirsutizme yol

açan nedenin ortaya konamamasından kaynaklandığı da iddia edilmektedir. Bazı idiyopatik hirsutizmli kadınların hafif ya da erken dönemde bir polikistik over hastalığına sahip olduğu ileri sürülmüş, ancak bunların büyük bölümünde daha sonraki dönemde de over disfonksiyonu bulgularının ortaya çıkmadığı görülmüştür. Bu kadınların androjen üretiminin normalin uzantısı olduğu ve bu hastalarda hirsutizmin başlıca kozmetik bir sorun olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle idiyopatik hirsutizm yerine fonksiyonel androjen fazlalığı teriminin kullanılması önerilmektedir. İdiyopatik hirsutizmli hastalarda sıklıkla aile öyküsü vardır ve hastalık genellikle 20'li yaşların başlarında ortaya çıkar (37,38).

İlaçlar

Çeşitli amaçlarla kullanılan ilaçlara bağlı olarak iatrojenik hirsutizm ortaya çıkabilir. Vücut geliştirme ya da menopoz tedavisi gibi nedenlerle kullanılan androjenler, hirsutizm, amenore ve virilizasyon bulgularına yol açabilir. Norgestrel ve norethindrone gibi bazı sentetik progestagenlerin de androjenik aktivitesi vardır. Bunun dışında hirsutizme neden olan ilaçlar arasında danazol, metirapon, fenotiazinler, fenitoin, diazoksit, minoksidil, siklosporin, metranidazol ve kortikosteroidler sayılabilir. Tiroid hastalıklarının tedavisinde çok sık kullanılan L-tiroksinin de hirsutizmle ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). Etkilerini androjenden bağımsız olarak gösteren ilaçlar kıl büyümesinde artışa neden olurlar, ancak virilizasyona yol açmazlar (37).

Tümörler

Androjen salgılayan over tümörleri ya da adrenal adenom ve karsinomlar çok sık görülmemekle birlikte virilizasyonun en sık görülen nedenlerinin başında gelir. Bu hastalarda hirsutizm ve virilizasyon başlangıcı hızlıdır ve her yaşta görülebilir.

Virilizasyona yol açan over tümörleri, Sertoli-Leydig hücre tümörleri (arrhenoblastoma), hiler hücre tümörleri, lipoid hücre tümörleri ve adrenal rest tümörlerini içerir. Nadir olarak, overin diğer tümörleri de (Brenner tümörleri, kistadenomlar ve kistadenokarsinomlar) over stromasından androjen salgılanmasına yol açarak virilizasyona neden olabilirler. Olguların çoğunda (% 80) tek taraflı kitle ele gelir. Over tümörleri, androjenlere ek olarak, östrojen, insan koryonik gonadotropini (hCG), serotonin ve tiroksin gibi diğer hormonları da salgılayabilir.

Virilizan adrenal tümörlerde de semptom ve klinik belirtiler ani başlar ve hızla ilerler. Serum DHEAS düzeyinin 800 µg/dl (22 µmol/L)'nin üzerinde olması ya da idrar 17-ketosteroid düzeyinin 30 mg/gün (100 µmol/gün) üzerinde olması adrenal tümörü düşündürür. Over ya da adrenal tümör düşünüldüğünde BT veya MRI ile tümör görüntülenmeye çalışılmalıdır (1,2).

Diğer endokrin nedenler

Hipofiz tümörü, adrenal adenom veya karsinom ya da ektopik kortikotropin salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkan Cushing sendromunda hirsutizm, amenore ve polikistik overler görülebilir. Hipotiroidi, akromegali ve hiperprolaktinemi de hirsutizme yol açabilir (1).

Hirsutizmli Hastaya Yaklaşım

Hirsutizmli bir hastanın değerlendirmesinde öykü ve fizik muayene çok yararlı bilgiler sağlar. Bunu laboratuvar testleri ve gerektiğinde görüntüleme yöntemleri izler. Öyküde pubertal gelişim ve menstrüasyon düzeni, kılınma artışının başlangıç zamanı ve gelişim hızı, ilaç alımı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Puberte döneminde başlayan hirsutizm, PKOS veya hipertekozis, basit hirsutizm ya da geç başlangıçlı adrenal hiperplaziye bağlıdır. Bunun aksine, ani başlangıçlı hirsutizm, iatrojenik nedenleri ya da virilizasyonla birlikte ise over veya adrenal tümörü düşündürmelidir (40).

Fizik muayenede androjene bağımlı kılınmanın olduğu bölgeler ve virilizasyon bulguları araştırılmalıdır. Kortizol artışına ait bulguların (pletirik görünüm, strialar, dorsoservikal ve supraklavikuler yağ yastıkları) varlığına da dikkat edilmelidir. Akantozis nigrikans varlığı, PKOS veya hipertekozisle birlikte HAIR-AN sendromunu (Hiperandrojenizm, insülin rezistansı, akantozis nigrikans) düşündürür, hiperinsülineminin belirtisidir (41). Klitoral indeksin (glansın sagittal ve transvers çaplarının çarpımı) 35 mm² üzerinde olması olarak tanımlanan kliteromegali, erkek tipi saç dökülmesi ve diğer virilizasyon bulgularının varlığı da over veya adrenal tümörü düşündürmelidir (42). Virilizasyon bulgularının varlığı veya yokluğunu değerlendirirken iki yönden dikkatli olunmalıdır. Birincisi, virilizasyon bulguları yaşamın herhangi bir dönemindeki androjen artışını gösterir, ancak değerlendirme sırasında aktif hastalığın varlığı anlamına gelmez. Androjen artışının devam edip etmediğini araştırmak için plazma androjen düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. İkincisi, belirgin virilizasyon bulguları olmaksızın ciddi androjen artışının söz konusu olabileceği unutulmamalıdır (2).

Hirsutizm tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonanstır. Ultrasonografi polikistik over tanısında yardımcıdır, ancak tek başına tanı koydurucu değeri yoktur. Ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi PKOS tanısı için yeterli olmadığı gibi overlerin normal olarak görüntülenmesi de tanıyı kesin olarak dışlamaya yeterli değildir. 2-8 mm çapta (1 cm altında), periferik yerleşimli en az 10 kist görülmesi ve folliküllere oranla artmış stroma oranı bulunması polikistik over olarak tanımlanır. Over boyutları da genellikle büyümüştür. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme

yöntemleri ise sadece klinik ve laboratuvar bulgularla over ya da adrenal tümörü düşünülen olgularda kullanılır. Buna karşın, laboratuvar testleri hirsutizm ayırıcı tanısında önemli yer tutar. Bu nedenle ayrıntılı olarak sunulacaktır.

Laboratuvar

Dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS): Hemen tümüyle adrenal korteksten salgılanır. Diurnal varyasyon göstermemesi uygulamada kolaylık sağlar. Erişkin kadında normal düzeyi 35-450 µg/dl'dir. Hirsutizmin adrenal kökenli nedenlerinde yükselir. 800 µg/dl üzeri değerler adrenal tümörü düşündürür. Adrenal karsinomda saptanan yüksek değerler deksametazonla baskılanamaz. Bazı tümörlerde sulfotransferaz aktivitesi olmaması nedeniyle DHEA yüksek olmasına karşın DHEAS yüksek bulunmayabilir. DHEAS konjenital adrenal hiperplazide de belirgin olarak artar, ancak deksametazonla baskılanır. Konjenital adrenal hiperplazi nedenleri arasında en belirgin yükseklik 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde görülür.

Testosteron: Normalde kadınlarda total testosteron düzeyi 20-80 ng/dl, serbest testosteron düzeyi 0.6-3.0 pg/ml arasındadır. Total testosteron düzeyinin 200 ng/dl üzerinde saptanması genellikle androjen üreten bir tümöre bağlıdır. 200 ng/dl altındaki testosteron düzeyi artışları ise polikistik over sendromunu düşündürür. Ancak nadiren, polikistik over sendromunda da 250 ng/dl'ya varan testosteron düzeyleri saptanabilir. Total testosteron düzeyleri değerlendirilirken SHBG düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak yanıltıcı sonuçlarla karşılaşılabilen unutulmamalıdır. Bu yüzden serbest testosteron düzeyi ölçümleri tercih edilmelidir.

Androstenedion: Erişkin kadında normal değerleri 0.4-2.7 ng/ml arasındadır. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazide artar, bu artış glukokortikoid ile baskılanabilir. Artmış düzeylerin baskılanması tedavinin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Diurnal varyasyon görülmemesi nedeniyle, tedavinin izleminde 17-hidroksiprogesterondan daha yararlı olabilir.

Gonadotropinler: LH polikistik over hastalığında 3 kat artış gösterir. FSH ise normal ya da hafif artmıştır. Düzeylerindeki değişikliklerden çok LH/FSH oranı önem taşır. LH/FSH oranının 2 ve üzerinde olması PKOS ile uyumlu olarak düşünülür. Bu oranın 3 ve üzerinde olması ise tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir.

17-Hidroksiprogesteron: Normalde folliküler fazda 0.4-1.0 ng/ml arasında bulunur. 8.0 ng/ml üzerinde değerler konjenital adrenal hiperplazi tanısı koydurur. 1.5-8.0 ng/ml arasındaki değerlerde ACTH uyarı testi yapılmalıdır. ACTH (Synacthen) 0.25-1.0 mg IV uygulanmasından 30-60-90 dakika sonra 17-Hidroksiprogesteron düzeyleri ölçülür. 10.0 ng/ml üzeri

değerler konjenital adrenal hiperplazi (geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği) olarak değerlendirilir (43,44).

Prolaktin: Hiperprolaktinemi, hirsutizm nedenleri arasındadır. Ayrıca polikistik over sendromu olan hastaların %20-30'unda da prolaktin hafif yüksek bulunur (15-50 ng/ml).

Kortizol: Yüksek saptanırsa deksametazon baskılama testleri ile Cushing sendromu araştırılmalıdır.

TSH: Yüksek saptanırsa öncelikle serbest T3 ve T4 düzeylerinin ölçümü olmak üzere tetkikler hipotiroidiye yönelik sürdürülmelidir.

Laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi: Androjen artışının değerlendirilmesi, öncelikle serum testosteron, androstenedion ve DHEAS düzeylerinin ölçümünü içerir. Testosteron düzeyi over kökenli, DHEAS ise adrenal kökenli virilizasyon nedenlerinde belirgin olarak yüksek bulunur. Hızlı başlangıç ve belirgin virilizasyon bulguları yanı sıra laboratuvar değerlendirmede 800 µg/mL üzeri DHEAS veya 200 ng/dl üzerinde serum testosteron düzeyi saptandığında neoplastik kökenli bir androjen artışı düşünülmelidir ve over ya da adrenal tümöre yönelik görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (2). Hirsutizm ve virilizasyona yol açan maligniteyi diğer nedenlerden ayırmak için baskılama yöntemleri de kullanılır.

Hirsutizmlı hastaların büyük bölümünde serum testosteron ve androstenedion düzeyleri yüksek bulunur. Bunların yüksek olduğu hastalarda, normal ya da hafif yüksek DHEAS eşlik ediyorsa LH ve FSH salgılanmasının baskılanması amacıyla oral kontraseptif ilaçlar uygulanması ve 1 aylık tedavi sonrasında androjen (özellikle serbest testosteron) düzeylerinin ölçülmesi önerilir. Androjen düzeylerindeki artış gonadotropinlere bağımlı ve over kökenli (polikistik over sendromu) ise bu tedavi sonrasında serum androjen düzeyleri baskılanacaktır. Baskılanma olmazsa, androjen artışının adrenal kökenli veya neoplastik over hastalığına bağlı olduğu düşünülerek buna yönelik tetkikler yapılmalıdır (8).

DHEAS düzeylerinin orta derecede ya da belirgin yüksek olduğu durumlar ise aşırı uyarıya bağlı artmış adrenal androjen salgılanmasını (Cushing hastalığı), enzim defektine bağlı adrenal hiperplaziyi veya tümörü düşündürür. Bu durumlarda serum testosteron ve androstenedion düzeyleri hafif ya da belirgin olarak artmış olabilir. Öncelikle 1 mg deksametazon supresyon testi yapılmalıdır. Kortizol düzeyi baskılanırsa Cushing sendromu tanısı dışlanır, baskılanma olmazsa buna yönelik ileri tetkikler gereklidir. Ancak DHEAS uzun yarı ömre sahip olduğundan, 1 mg deksametazon supresyon testi adrenal androjen üretimini değerlendirmede yetersiz kalır. Bu nedenle yüksek DHEAS düzeyleri saptanan ve Cushing sendromu olmadığı saptanan olgulara 4-7 gün deksametazon (2 mg/gün) verilir. Bu uygulama sonrasında

neoplastik olaylar, artmış adrenal androjen üretiminin diğer nedenlerinden ayrılabilir. Hiç baskılanma olmaması adrenal tümör varlığını düşündürür.

Hafif-orta derecede hirsutizm ve normal ya da hafif yüksek testosteron ve DHEAS düzeyi varlığında, öykü PKOS ile uyumlu ise, bazı yazarlarca daha ileri tetkikler önerilmemektedir. Daha önce belirtildiği gibi hiperandrojenizm bulguları ile birlikte ovulatuvar disfonksiyon saptandığında diğer tanıların ekarte edilmesi ile PKOS tanısı konur. Öykü ile, ilaca bağlı gelişen hirsutizm kolaylıkla saptanabilir, ayrıca öykü ve fizik muayene ile birlikte laboratuvar testleri (TSH, prolaktin, kortizol) diğer endokrin hastalıkların tanınmasını sağlar. 17-OHP düzeyi 1.5 mg/dl üzerinde ise ACTH uyarı testi yapılır, bu test geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısında değerlidir. Bu tanıların dışlanması PKOS tanısının önemli bir komponentidir. PKOS tanısında LH ve FSH düzeylerinin ölçümü de yararlı olabilir. LH/FSH oranının artması PKOS lehine değerlendirilir. GnRH agonistine artmış 17-OHP yanıtının gösterilmesinin de PKOS tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (45). Diğer tanıların ekarte edildiği ve ovulatuvar siklusa sahip hastalar ise idiopatik hirsutizm olarak değerlendirilir. Bu hastalarda, kıl folliküllerinde 5 α -redüktaz aktivitesini değerlendirmek için serum androstenediol glucuronide düzeylerinin ölçümü de yararlı olabilir (8).

Hirsutizmin medikal tedavisinde oral kontraseptifler, antiandrojenler (siproteron asetat, spironolakton, flutamide), finasterid, gonadotropin salgılatıcı hormon analogları, glukokortikoidler başta olmak üzere bir çok ilaç kullanılmaktadır(46). Diane 35 (ethinil östradiol + siproteron asetat) ve spironolakton kombinasyonu en sık tercih edilen tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir (47). Androjen üretimini azaltmaya yönelik uygulanan tedaviler yeni kıl büyümesi üzerine etkili olduğundan medikal tedavi ile birlikte kozmetik tedaviler de uygulanmalıdır. Konunun genişliği nedeniyle bu yazıda hirsutizmlili hastaya tanısal yaklaşım ön planda tutulmuş, buna karşın tedavinin daha ayrıntılı olarak ayrı bir yazıda ele alınması planlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, 1998: 751-817.
- Kovacs WJ, Wilson JD. Hirsutism and virilization. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, 1998: 292-4.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21:1440-7.
- Holdaway IM, Croxson MS, Frengley PA, Ibbertson HK, Sheehan A, Fraser A, Evans MC, Knox BS, France JT, Graham FM. Clinical and biochemical evaluation of patients with hirsutism. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1984; 24:23-9.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocrine reviews 2000; 21:363-92.
- Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. Endocrinol Metab Clin North Am 1986; 15:213-28.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG . A direct effect of hyperinsulinemi on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:83-9.
- Goldfien A. Ovaries. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001: 453-508.
- Horton R, Hawks D, Lobo RA. 3 α ,17 β -Androstenediol glucuronide in plasma: A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. J Clin Invest 1982; 82:1203-7.
- Serafini P, Ablan R, Lobo RA. 5 α -Reductase activity in the genital skin of hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60:349-55.
- Franks S, Gharani N, McCarthy M. Genetic abnormalities in polycystic ovary syndrome. Ann Endocrinol 1999; 60:131-3.
- Kelestimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14 Suppl 5:1309-15.
- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): Arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1897-9.
- Ciaraldi TP, El Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:577-83.
- Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28:247-63.
- Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(9):3299-306.
- Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(7):2108-16.
- Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects of clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(1):139-46.
- Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997; 11(2):307-33.
- Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 1996; 65:946-9.
- Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1993; 8:123-8.
- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995; 10:2107-11.
- Kelestimur F, Sahin Y, Ayata D, Tutus A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. Clin Endocrinol 1996; 45:381-4.
- Sahin Y, Kelestimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 1997; 137:670-4.

25. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries—a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1(8590):870-2.
26. Lakhani K, Seifalian AM, Atiomo WU, Hardiman P. Polycystic ovaries. *Br J Radiol* 2002; 75:9-16.
27. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:137-41.
28. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2434-38.
29. Zowadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1992; 377-84.
30. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Ingersol FM, Kliman B. Familial hyperthecosis: Comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:976-82.
31. Nagamani M, Dinh TV, Kelder ME. Hyperinsulinemia and hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:384-9.
32. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50:197-212.
33. Eggers S, Kirchengast S. The polycystic ovary syndrome—a medical condition but also an important psychosocial problem. *Coll Antropol* 2001; 25:673-85.
34. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews* 2000; 21:245-91.
35. Chetkowski RJ, DeFazio J, Shamonki I, Judd HL, Chang RJ. The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:595-8.
36. Bernasconi D, Del Monte P, Meozzi M, Randazzo M, Marugo A, Badaracco B, Marugo M. The impact of obesity on hormonal parameters in hirsute and nonhirsute women. *Metabolism* 1996; 45:72-5.
37. McLachlan RI, McClure N, Healy DL, Burger HG. The ovary: Basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. McGraw-Hill, 1995: 1016-52.
38. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocrine Reviews* 2000; 21:347-62.
39. Kologlu S, Baskal N, Kologlu LB, Laleli Y, Tuccar E. Hirsutism due to the treatment with L-thyroxine in patients with thyroid pathology. *Endocrinologie* 1988; 26:179-85.
40. Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349:191-5.
41. Dunaif A, Green K, Phelps RG, Lebwahl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: Clinical, histological and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 75:590-5.
42. Tagatz GE, Kopher RA, Nagel TC, Okagaki T. The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation. *Obstet Gynecol* 1979; 54:562-4.
43. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:31-60.
44. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:397-408.
45. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to busarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 39:151-5.
46. Muderris II, Bayram F, Guven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73:984-7.
47. Kelestimur F, Sahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1998; 69:66-9.

Yazışma Adresi: Dr.Engin GÜNEY

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji BD, AYDIN
enginguney@hotmail.com