

# Hirsutizm

## HIRSUTISM

Ömer AZAL\*, Arif YÖNEM\*\*

\* Doç.Dr. GATA Endokrinoloji BD, Öğretim Üyesi,

\*\* Dr. GATA Endokrinoloji BD, Yandal Uzm. Öğrencisi, ANKARA

Hirsutizm adolesan veya yetişkin bir kadında vücudun androjenlere hassas bölgelerinde androjenlerin oluşturduğu terminal kıl büyümesidir (1). Bu androjenlere hassas bölgeler üst dudak, çene, favori bölgeleri, göğüs altı, skapula üstleri, bel bölgesi ve uylukların iç kısımlarıdır. Bu tariften de anlaşılabilir gibi hirsutizm sadece kadınlarda gelişir. Hirsutizm sosyal sıkıntı, kendine güvensizlik ve psikolojik sorunlara neden olabilir.

Androjen hormonların stimülasyonu sonucu oluşan erkek tipi bu kıl büyümeleri sıklıkla akne ile birlikte (2). Hirsutizm olmadan klasik tedavi şekillerine (topikal benzoil peroksit, retinoik asit veya sistemik antibiyotikler) dirençli akneler de androjen aşırılığının bir sonucudur.

Hirsutizmle ilgili bazı bilinmesi gereken tanımlar vardır.

Hipertrikozis androjene hassas olmayan vücut bölgelerinde aşırı kıl büyümesidir ve endokrin orijinli değildir (3). Bu nedenle hirsutizm ve hipertrikozis karıştırılmamalıdır.

Virilizm hirsutizmin daha ileri şekli olup hirsutizmin yanında ses kalınlaşması, erkek tipinde kas yapısı, kliteromegali, temporal saç dökülmesi ve meme atrofisi gibi bulgularla birlikte görülür. Virilizasyona aşırı androjen stimülasyonuna neden olur ve sıklıkla altta yatan önemli endokrin patoloji vardır (4).

Hiperandrojenizm ise androjen üretiminin ve etkisinin artması durumudur.

## PREVALANS

Hirsutizmin kesin prevalansı bilinmemektedir. Fizyolojik kıl büyüme şekillerinde etnik ve ırksal açıdan önemli farklılıklar vardır. Mc Knight'a göre genç bayanların %26'sının yüzlerinde, %17'sinin göğüslerinde kılınma mevcuttur (5). Ferriman-Gallwey hirsutizm skalasına göre (Ferriman-Gallwey skoru 8 veya daha fazla) ABD'de kadınların %5'inde hirsutizm vardır (6).

Geliş Tarihi: 29.12.1996

Yazışma Adresi: Dr. Ömer AZAL  
GATA Endokrinoloji BD,  
06018, Etilik, ANKARA

## FİZYOLOJİ

Fetusta kıl follikülleri gebeliğin 22. haftası civarında gelişir (1). İnsan kılı üç farklı tipte sınıflandırılır. Bunlar; lanugo, vellüs ve terminal kıllardır. Fetus, lanugo adı verilen yumuşak, pigmente olmayan ve ayva tüyü olarak tarif edilen ince kıllarla örtülüdür. Bu kıllar tedrici olarak vellüs kıllarla yer değiştirir. Vellüs ve terminal kıllar ise yetişkin insanın vücut kıllarıdır. Vellüs kıllar; ince, kısa, yumuşak ve pigmente olmayan kıllardır. Bunlar avuç içi ve ayak tabanı hariç vücudun her tarafını örterler. Bu kılların aşırı büyümeleri hipertrikozis olarak adlandırılır ve genel olarak bu durum androjenlere bağlı değildir (4). Terminal kıllar ise kaba ve pigmente kıllardır, puberte öncesi sadece kaş, saç ve kirkiklerle sınırlıdır. Terminal kıllar puberte sonrası normal olarak kadın vücudunda pubik ve aksiller bölgelerde de bulunurlar.

Androjenler, vellüs kılları terminal kıllara çevirmektedirler. Kadınlarda vellüs kıllardan terminal kıllara dönüşüm puberte ile birlikte artan androjenlere bağlı olarak aksiller ve pubik bölgelerde ve daha az olarak da ekstremitelerde meydana gelir.

Kadınlardaki endojen androjenlerin kaynağı overler, adrenaller ve esas olarak yağ dokusunda meydana gelen periferik dönüşümdür (Tablo 1). Kadınlarda serum androjenleri; testosteron, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion, dihidroepiandrosteron (DHEA) ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'tir. Biyolojik olarak en önemli serum androjeni testosterondur. Testosteronun yaklaşık olarak %50'si eşit olarak overler ve adrenallerden üretilirken geri kalan yarısı over ve adrenal kökenli androstenediondan yağ dokusu, kas, karaciğer ve deride oluşan periferik dönüşümüyle meydana gelir (2,4).

Testosteron ve androstenedion, kıl follikülleri gibi androjene hassas dokularda dihidrotestosterona dönüşerek etkisini gösterir. Kıl folliküllerinde seks hormonuna cevap androjen reseptörleri ve testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren 5 $\alpha$ -redüktaz aracılığı ile olur. Bu durum terminal kıllarda büyümeye ve muhtemelen akneye neden olur. Adrenal glandlar zayıf androjenik etkili DHEA ve onun stabil metaboliti DHEA-S'in esas kaynağıdır (4). Serum DHEA-S ölçümü adrenal androjen üretimini tayin etmede faydalıdır.

**Tablo 1.** Kadınlarda androjen üretiminin kaynakları.

Hormon	Rölatif androjenik aktivite	Dolaşan hormonların kaynağı		
		Adrenal	Over	Periferel değişim
Testosteron	100	5-25	5-25	50-70
Dihidrotestosteron	250	....	....	100
Androstenedion	10-20	30-45	45-60	10
DHEA	5	80	20	....
DHEA-S	Minimal	>95	>5	....

## FİZYOPATOLOJİ

Aşırı androjen üretimi ile serum serbest testosteron düzeylerinde artma,  $5\alpha$ -redüktaz aktivitesinde artma veya normal androjen seviyelerine rağmen kıl folliküllerinin hormon cevabındaki artmaya bağlı olarak kıl folliküllerinin seks hormonuna cevabı artarak vellüs kıllardan terminal kıllara dönüşümde artma meydana gelmektedir (7). Kadınlarda vellüs kıllardan terminal kıllara dönüşüm normal olarak puberte sırasında ve sonrasında meydana gelir. Androjen stimülasyonunun artması nedeniyle vücudun androjene hassas diğer bölgelerinde de bu dönüşüm artmaktadır.

**Artmış androjen üretimi:** Hirsutizmli kadınlarda yapılan çalışmalar serum androjen seviyelerinin ve/veya  $5\alpha$ -redüktaz aktivitesinin arttığını göstermiştir (8). Serumda artan androjenlerin kaynakları adrenaller, overler veya her ikisidir. Olguların çoğunda androjen kaynağı overlerdir. Hafif hirsutizmli olguların %1-5'inde hirsutizmin nedeni konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'ye sekonder olarak artmış androjen üretimidir (8,9).

**Seks hormonu bağlayan globulin (SHBG)'de azalma:** Serumdaki androjenlerin %65'i SHBG'e, geriye kalan androjenlerin çoğu zayıf olarak albumine bağlanır. Total testosteronun sadece %1-2'si serbest haldedir. Hirsutizmli kadınlarda sıklıkla SHBG'de azalma olmaktadır. Buna bağlı olarak total testosterondaki küçük bir artma SHBG'deki azalmaya bağlı olarak biyolojik olarak aktif androjenik hormonun artmasıyla sonuçlanmaktadır. SHBG düzeyinde değişiklik oluşturan durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Deri ve kıl folliküllerinin androjen cevabında artma:** Hirsutizmli kadınlarda yapılan deri biyopsilerinde  $5\alpha$ -redüktaz aktivitesinde artma görülmektedir (2).  $5\alpha$ -redüktaz aktivitesindeki artış kıl folliküllerinde dihidrotestosteron artışı sonucu hirsutizme neden olmaktadır. Hirsutizmli hastalarda kıl folliküllerinde aktivite artışı vellüs kılların terminal kıllara dönüşümüne, folliküllerin büyüme fazının uzamasına, kılın kalınlık ve siyahlığının artmasına neden olur (7-9). Tablo 3'te kıl büyümesini etkileyen başlıca faktörler gösterilmiştir. Şekil 1'de androjen bağımlı hirsutizmin gelişimi şematize edilmiştir.

## ETİYOLOJİ

Hirsutizm çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir. Bunların arasında ovaryal ve adrenal hastalıklar önemli yer

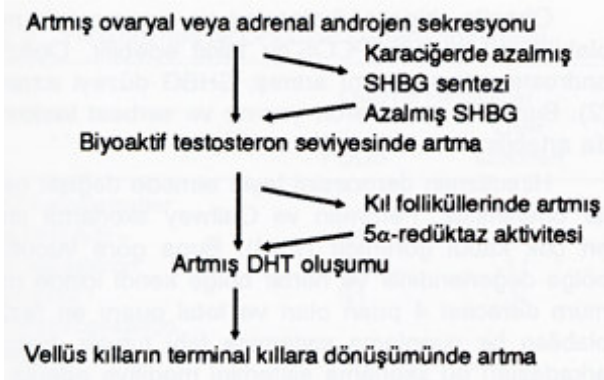
**Tablo 2.** SHBG düzeyini değiştiren durumlar (9).

1. SHBG düzeyini azaltan durumlar
  - Hipotiroidizm
  - Androjen tedavisi
  - Kortikosteroid tedavisi
  - Obezite
  - Akromegali
2. SHBG düzeyini arttıran durumlar
  - Hipertiroidizm
  - Gebelik
  - Östrojen tedavisi
  - Siroz

**Tablo 3.** Kıl büyümesini etkileyen başlıca faktörler (8).

1. Kıl follikülü
  - Genetik yapı
  - Bulunduğu yer
  - Androjene maruz kalma süresi
  - $5\alpha$ -redüktaz aktivitesi
2. Androjenler
  - Dolaşımdaki efektif androjen miktarı
  - SHBG ve diğer bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonu
3. Androjen sentez ve etkisine katkısı olan diğer faktörler
  - Östrojenler
  - Prolaktin
  - İnsülin
  - IGF-1
  - Lipoproteinler
4. Kıl follikülünü etkileyen diğer faktörler
  - Sıcaklık, mevsimsel etkiler
  - Tiroid hormonları
  - Lokal dolaşım
  - İnervasyon
5. İlaçlar
  - Minoksidil
  - Siklosporin
  - Diazoksid

tutmaktadır. Değişik etnik ve farklı genetik yapıya sahip kadınlarda belirli bir vücut kıl örtüsü olması nedeniyle hirsutizmin izahında, genetik ve etnik nedenlerini de dikkate almak gerekir. Hiperandrojenizmin hemen hemen hepsi benign ovaryal veya adrenal nedenlere bağlı



Şekil 1. Androjen-bağımlı hirsutizmin gelişimi.

Tablo 4. Hirsutizmin nedenleri (10).

1. İdyopatik veya konstitüsyonel hirsutizm
2. Ovarial nedenler
  - a. Polikistik over sendromu (PCOS)
  - b. HAIR-AN sendromu
  - c. Virilizan over tümörleri
    - Sertoli-Leydig hücre tümörü
    - Hiler hücre adenomu
  - d. Hipertekozis
3. Adrenal nedenler
  - a. Konjenital adrenal hiperplazi (klasik ve geç beliren formu)
    - 21-hidroksilaz eksikliği
    - 11b-hidroksilaz eksikliği
    - 3b-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
  - b. Virilizan adrenal tümörler
    - Adenoma
    - Karsinoma
  - c. Cushing sendromu
4. İyatrojenik
  - a. Androjenik ilaçlar (anabolik steroidler, danazol, progestinler, ACTH)
  - b. Nonandrojenik ilaçlar (fenitoin, minoksidil, siklosporin, diazoksid)
5. Diğerleri
  - a. Hiperprolaktinemi
  - b. Hipotiroidizm

olarak gelişir ancak bu organların androjen üreten malign neoplazmaları da etiyolojik faktörlerdendir (10). Bu yüzden etiyolojik ve ayırıcı tanıda bu neoplastik şartları tanımlamak gereklidir. Hirsutizmin nedenleri Tablo 4'te gösterilmektedir.

**İdyopatik veya konstitüsyonel hirsutizm:** İdyopatik veya konstitüsyonel hirsutizm, hirsutizmin en sık görülen nedenidir. Hirsutizmin, kıl folliküllerinin androjenlere hassasiyetinin artması, seks hormonu bağlayan globulinin (SHBG) azalması ve 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesinin artması nedeniyle meydana geldiği görüşü benimsenmektedir (1,2). Androjenlerin biyolojik etkileri plazma serbest androjen seviyeleri ile iyi korele olduğundan SHBG'in rolü potansiyel olarak önemlidir. Anormal kıl büyümesinin başlangıcı puberte zamanında dik-kati çeker ve üçüncü dekada kadar devam eder. Sıklıkla hirsutizmin aile hikayesi vardır. Kıl folliküllerinin sayısın-

da ve hassasiyetinde genetik faktörlerin rolü büyüktür. Bu durum bazı etnik gruplarda idyopatik hirsutizmin sık görülme nedenini açıklar. Ortadoğulu, Rus, güney Avrupalı kadınlarda İskandinav kadınlarına göre daha fazla kıl büyümesi görülmektedir.

**Ovarial nedenler:** Polikistik over sendromu (PCOS) en sık görülen over kökenli hirsutizm nedenidir (1,4,6,7,11,12). Bu sendrom pubertenin hemen öncesi veya sırasında daha sık görülmektedir (11). Hastalarda; hirsutizm, düzensiz anormal uterus kanamaları veya amenore, ovulatuvar yetmezlik ve infertilite görülür. Hastalarda obezite olabilir veya olmayabilir. Hastaların yaklaşık olarak %20'sinde virilizasyon görülmektedir. PCOS'ta serum LH/FSH oranı, serum total ve serbest testosteron seviyeleri yüksektir. DHEA-S ve prolaktin değerleri de PCOS'ta hafif derecede yüksek saptanır. Overler polikistiktir ve fizik muayenede palpe edilebilirler. HAIR-AN sendromu PCOS'nun bir varyantıdır ve hiperandrojenizm, insülin rezistansı ve akantozis nigrikans birlikteliği olarak bilinir (1,7). Bu sendromda muhtemelen insülin ve insülin-like growth faktör, LH gibi ovarial androjen steroidogenezinin önemli mediatörleridir.

Hipertekozis bilateral büyümüş overlerin stromasında izole lüteinize edilmiş hiperplazik theca hücre adalarıyla karakterizedir (7,8). Subkapsüler kist olmaksızın kalınlaşmış kapsül hipertekozisi PCOS'tan ayırır. Theca hücreleri aşırı androjen üretirler. Hipertekozisli hastalar klinik olarak PCOS'lu hastalara göre daha ciddi hiperandrojenizm semptomları gösterirler ve semptomlar genellikle yavaş ilerler (1,7).

Androjen üreten ovarial tümörler (arrhenblastoma, hiler hücre tümörü, Leydig hücre tümörü, mikroadenoma, granüler-tekal hücre tümörü ve luteoma) hirsutizm ve virilizasyonla birliktedir. Bu nadir görülen tümörler genellikle 20-40 yaşları arasında oluşmaktadır ve hirsutizm nedeniyle hastaneye başvuran olguların %1 kadarını oluşturmaktadır (8,13). Hipertekozise zıt olarak hirsutizm ve virilizasyon bulguları hızlı olarak ilerler. Bu tümörlerde ovarial torsiyona bağlı karın ağrısı olabilir. Ovarial tümörlerin %50'si klinik olarak palpe edilemezler, hatta ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya laparoskopide bile tespit edilemeyebilirler.

**Adrenal nedenler:** Konjenital adrenal hiperplazinin (adogenital sendrom) değişik formları aşırı androjen üretimi ve hirsutizmle birliktelik gösterir. KAH genellikle 21-hidroksilaz enzim eksikliğine sekonder olarak meydana gelir (2). Doğu Avrupa kökenli kadınlarda daha sık görülen nadir bir hastalıktır. Burdaki enzimatik defekte bağlı hiperandrojenik semptomlar puberte ile başlar. KAH biyokimyasal ve klinik olarak PCOS'a benzer ancak bunlarda 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron seviyeleri sıklıkla yükselmiştir. KAH'ın kompose formu (21-hidroksilaz, 11 $\beta$ -hidroksilaz ve 3 $\beta$ -hidroksi dehidrogenaz enzim aktivitesi eksikliği) hirsutizm veya amenorenin görüldüğü adolesan veya erken erişkin zamanlara kadar asemptomatik olabilir (2,4,6). Bu bireyler ya homozigot ya da miks heterozigot alleli ve klasik alleli olabilir.

Cushing sendromu, hipofizer bazofilik mikroadenom (Cushing hastalığı), ektopik ACTH sekresyonu veya adrenokortikal adenom veya karsinom nedeniyle kortizol seviyesinin yükselmesi ve dinamiğinin bozulması sonucu oluşan bir hastalıktır. Cushing sendromunda sıklıkla simultane olarak androjen sekresyonu aşırılığı olabilir. Belirgin hirsutizm, Cushing sendromlu hastaların yaklaşık olarak %25'inde görülmektedir (7).

Virilizan adrenal tümörler, hirsutizmin çok nadir nedenidirler. Bu tümörler her yaşta görülebilirler ancak en sık olarak puberte öncesi ya da menapoz sonrası görülürler. Bu tip tümörlü hastalarda virilizasyon semptom ve belirtileri genellikle hızlı olarak gelişir ve serum DHEA-S düzeyleri sıklıkla çok yüksektir (4).

**İyatrojenik hirsutizm:** Progestasyonel ajanlar, anabolik steroidler ve testosteron gibi çeşitli farmakolojik ajanlar hirsutizme neden olabilirler. Fenitoin, siklosporin, diazoksid ve minoksidil ise çoğunlukla yaygın kıl büyümesi suretiyle hipertrikozise neden olur (9).

**Diğer nedenler:** Hiperprolaktinemi nadir olarak hirsutizme neden olabilir. Hipofiz adenomu, hipotalamik hastalıklar veya hipotiroidi hiperprolaktinemiye neden olabilir. Hiperprolaktinemide hiperandrojenizme neden olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir, ancak adrenal veya ovarial steroidogenezis üstüne direkt etkisi olabilir veya SHBG üretimini azaltarak etkili olması muhtemeldir (1,7).

Hipotiroidizm de hirsutizme neden olabilmektedir. Tiroid hormonları SHBG'in serum konsantrasyonlarını artırır. Bu nedenle hipotiroidizmi hastalarda serum SHBG'i azalıyor ve serbest testosteron artıyor olabilir. Ayrıca hipotiroidizmi hastaların %20'sinden fazlasında hiperprolaktinemi mevcuttur, bunun da aşırı androjen üretimine katkıda bulunması muhtemeldir (7).

## KLİNİK BULGULAR

Hirsutizmin kliniğini değerlendirmede detaylı alınmış hastalık hikayesi ve dikkatli fizik muayene önemlidir. Hikaye, hirsutizmin ve virilizasyonun başlangıç yaşını ve ilerlemesini, pubertenin başlangıç yaşını kapsamalıdır. Puberte sorgulanırken telarş, adenaş ve menarş yaşları dikkatli alınmalıdır. Hirsutizmin benign formu genellikle peripubertal periyotta gelişir. Puberteden önce veya sonra başlayan hirsutizmde altta yatan ciddi bir hastalık ihtimali vardır. Hirsutizm ve virilizasyonun ani başlaması ve hızlı ilerlemesi kötü belirtilerdendir ve androjen sekrete eden ovarial veya adrenal bir tümör düşündürmelidir. Hikayede saptanan menstrüel düzensizlikler, idyopatik hirsutizm hariç sıklıktır. Yine hikaye ilaç kullanımı, birlikteki hastalıkları, hirsutizmin aile hikayesini ve etnik bilgileri içermelidir. Hirsutizmin aile hikayesi veya etnik yakınlık idyopatik hirsutizme genetik predispozisyonu düşündürülebilir. Yine etnik bilgi KAH'yı akla getirebilir (özellikle Avrupalı'larda). Galaktore veya hipotiroidizm öyküsü hiperprolaktinemiye akla getirmelidir.

Obezite, hiperandrojenemi ve amenoreye neden

olabilir, bu şekilde PCOS'nu taklit edebilir. Obezlerde androstenedion yapımı artmış, SHBG düzeyi azalmıştır (2). Bunlarda testosteron yapımı ve serbest testosteron da artabilir.

Hirsutizmin derecesini tayin etmede değişik metodlar önerilmiştir. Ferriman ve Gallwey skorlama sistemi en çok kabul görendir (7,14). Buna göre vücutta 11 bölge değerlendirilir ve herbir bölge kendi içinde maksimum derecesi 4 puan olan ve total puanı en fazla 44 olabilen bir puanlama sistemine tabi tutulur. Hatch ve ark. bu skorlama sistemini modifiye ederek androjene hassas bölgelerdeki kılları kapsayan 9 bölgeye indirmişlerdir (15). Bu 9 bölge üst dudak, çene, göğüs, üst karın, alt karın, kol içi, uyluk, sırt ve beldir. Bunda da herbir bölgenin kıl derecesi 1'den (minimal terminal kıl) 4'e (aşıkır virilizasyon) kadar değerlendirilir (Şekil 2). Bu alanların herbirinin skoru toplanır ve total 8 veya daha fazla ise kişi hirsutizmi kabul edilir. İdyopatik hirsutizmde klinik bulgular genellikle hafiftir ancak bu olguların da bir tümörün işareti olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Hafif-orta dereceli hirsutizm ise KAH ve PCOS'ta daha sıklıktır.

Virilizasyon işaretleri; hirsutizmle birlikte kliteromegali, frontal kellik, kas kütesinin artması ve kadın vücut konturlarının kaybolmasıdır. Genital olguların muğlaklığı adrenogenital sendromu düşündürmelidir. Abdominal ve pelvik kitleler için dikkatli araştırma yapılmalıdır. PCOS, ovarial ve adrenal tümörler bu şekilde saptanabilir. Pelvik muayene amenoreli veya virilizasyonlu hastalarda gereklidir. Aksiller veya trunkal deri buruşukluklarına akantozis nigrikans araştırması için bakılmalıdır. Fizik muayenede bulunabilen trunkal obezite, aydede yüzü, dorsoservikal yağ birikimi, hipertansiyon ve strialar Cushing sendromunu akla getirmelidir. Bradikardi, kuru deri ve kıllar ile guatr hipotiroidinin bulgularıdır.

## LABORATUVAR BULGULARI

Hirsutizmi olguların çoğunda bazı temel



**Şekil 2.** Ferriman ve Gallwey'in hirsutizm skorlama skalası. Androjene hassas 9 bölgenin kıllanma derecesi 1'den (minimal terminal kıl) 4'e (aşıkır virilizasyon) kadar değerlendirilir.

laboratuvar çalışmalarının yapılması zorunludur. Bunlar; serum testosteron, DHEA-S, 17-hidroksiprogesteron, FSH, LH ve prolaktindir. Hatta idyopatik hirsutizm aile hikayesi olanlarda bile bir endokrin değerlendirme yapılması zorunludur. Bu başlangıç testlerinin ve klinik

**Tablo 5.** Hirsutizmde laboratuvar değerlendirilmesi.

	Ovaryal Hastalıkları		Adrenal Hastalıklar			İdyopatik
	PCOS	Over tümörleri	KAH	Adrenal tümörler	Cushing sendromu	
İdrar 17-ketosteroidler,						
Plazma DHEA-S	N↑	N	N↑	↑↑↑	N↑	N
Plazma testosteron	N↑	↑↑	N↑	N↑	N↑	N
LH/FSH oranı	N↑	N	N	N	N	N
17-hidroksiprogesteron						
Bazal	N	N	N↑	N↑	N	N
ACTH sonrası	N	N	↑↑	N↑	N	N
Kortizol (DXM testi sonrası)	N	N	N	↑	↑	N

Kısaltmalar: PCOS: Polikistik over sendromu, KAH: Konjenital adrenal hiperpalizi, DXM: Deksametazon, N: Normal, ↑: Yüksek. Williams GH, Dluhy RG: Diseases of adrenal cortex, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 13<sup>th</sup> ed, Isselbacher KJ; et al (eds). Mc Graw Hill, Toronto, 1994, pp:1953-1979 alınmış ve modifiye edilmiştir.

bulguların sonuçlarına göre daha geniş laboratuvar araştırmaları gerekli olabilecektir.

Eğer serum testosteron seviyeleri normal ve düzenli mensler mevcut ise idyopatik hirsutizm tanısı daha muhtemeldir. Endokrinolojik testler tanıyı kesinleştirmek için birkaç ay sonra tekrarlanmalıdır (1,4,7).

PCOS'lu hastalarda serum testosteron ve DHEA-S hafif yüksek, LH yüksek FSH ise normal veya düşüktür (1,2,8). LH/FSH oranı sıklıkla 3/1'den fazladır. LH ve FSH için yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için kan örnekleri LH pikinin olduğu menstruasyonun ortasında alınmalıdır. Şahin ve Keleştimur 31 PCOS'lu hastada yaptıkları bir çalışmada 1 mg subkutan olarak uygulanan busereline artmış serum 17-hidroksiprogesteron cevabının tanıda kullanılabilirliğini belirtmişlerdir (16):

17-hidroksiprogesteronun plazma bazal seviyelerindeki yükselme KAH'ı gösteren iyi bir kriterdir (1). Bolus ACTH verilmesinden sonra (100 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı) plazma 17-hidroksiprogesteron seviyelerindeki artma 300 ng/dl'den fazla ise 21-hidroksilaz eksikliğini gösterir (7,8). 11β-hidroksilaz ve 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinin saptanmasında uygun steroid hormon basamağı araçları ölçülür (sırasıyla 11-deoksikortizol, 17-hidroksipregnenolon).

DHEA-S'in hafif olarak yükseldiği veya normal olduğu hastalarda serum testosteronu > 200 ng/dl ise ovaryal tümör göstergesi olabilir. Belirgin serum DHEA-S yüksekliği (> 800 ng/dl) kuvvetli olarak adrenal tümörü işaret eder (6,7). Yüksek doz deksametazon supresyon testi (4 x 2 mg/gün, 2 gün süre ile) ektopik ACTH sendromu veya adrenal tümör nedeni ile oluşan Cushing sendromunu, Cushing hastalığından ayırmada yardımcı olabilir. Serum kortizol seviyelerindeki %50'den fazla görülen supresyon Cushing hastalığını işaret eder (7). Tablo 5'te hirsutizmlilerde laboratuvar değerlendirilmesinin bir özeti verilmiştir.

Ovaryal veya adrenal bir tümörden şüpheleniliyor ise karın ve pelvik bölgeye yapılan ultrasonografi,

bigisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tümörü lokalize etmede ve tanıyı saptamada yardımcıdır. Overleri görmek ve biyopsi almak için laparoskopi yapılabilir.

## TANISA YAKLAŞIM VE AYIRICI TANI

Hipertrikozis vücutta artmış kıl büyümesini işaret eder, genellikle vellüs tipidir ve normal androjen metabolizması ile birlikte. Hipertrikozis konjenital veya edinsel, lokalize veya generalize olabilir (2,7). Tablo 6'da hipertrikozis nedenleri verilmiştir. Şekil 3'te ise hirsutizmlilerde tanısız yaklaşımların algoritmi gösterilmiştir.

## TEDAVİ

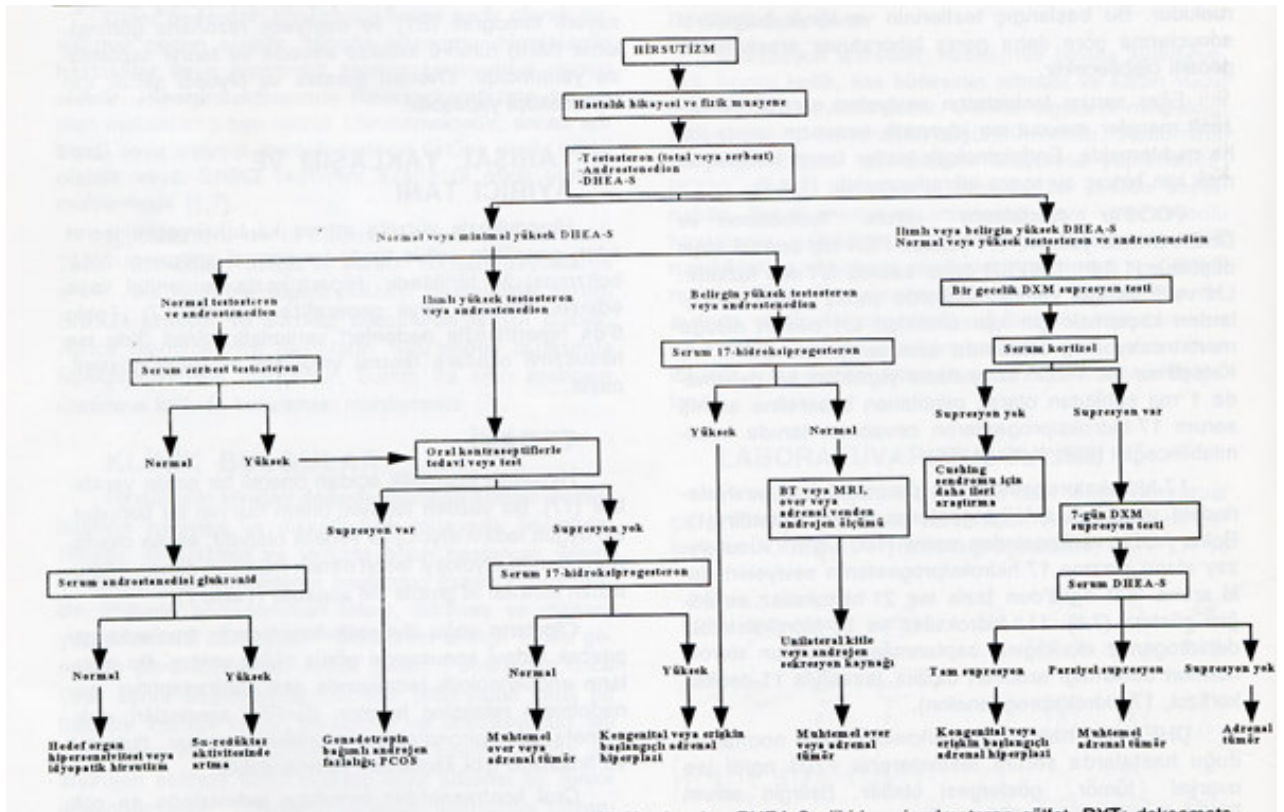
Hirsutizm kozmetik açıdan önemli bir sorun yaratabilir (17). Bu yüzden tedavisi önem taşıyan bir konudur. En uygun tedavi etiyolojiye yönelik olanıdır, ancak olguların çoğunda etiyolojiyi tespit etmek mümkün olmaz. Hirsutizmin tedavisi 2 grupta ele alınabilir (Tablo 7).

Olguların çoğu idyopatik hirsutizmdir, bunlarda yapılacak tedavi konusunda görüş birliği yoktur. Bu olguların endokrinolojik tedavisinde oral kontraseptifler, gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri, deksametazon, spironolakton, siproteron asetat, flutamid ve finasterid gibi ilaçlardan yararlanılabilir.

Oral kontraseptifler hirsutizm tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Özellikle son yıllarda, daha yeni progestinler (norgestimat, desogestrel, gestoden, vs.) içeren östrojen-progesteron kombine preparatlarının iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (9,18,19). Bu ilaçlar serum gonadotropin düzeyini, serbest testosteron ve DHEA-S düzeyini azaltırlar. SHBG düzeyini artırırlar ve 5α-reduktaz enzimini inhibe ederler (1,2,6,7). Progesteron bileşenleri aynı zamanda testosteronun metabolik klerensini hızlandırır. Oral kontraseptiflerin bulantı, ödem, diabetes mellitus, hipertansiyon ve tromboza eğilimin artması gibi yan etkileri vardır.

**Tablo 6.** Hipertrikozis sebepleri.

<p>A. Konjenital</p> <p>1. Yaygın kıl fazlalığı</p> <p>anital hipertrikozis lanuginoza</p> <p>b. Cornelia de Lange sendromu</p> <p>c. Donohue sendromu</p> <p>d. Rubinstein-Taybi sendromu</p> <p>e. Edward sendromu</p> <p>f. Hurler sendromu</p> <p>g. Fötal alkol sendromu</p> <p>h. Porfiria</p> <p>2. Lokalize kıl fazlalığı</p> <p>a. Konjenital melanositik nevus</p> <p>b. Becker nevusu</p> <p>c. Spinal disrafizm</p>	<p>B. Edinsel</p> <p>1. Yaygın kıl fazlalığı</p> <p>a. Edinsel hipertrikozis lanuginoza</p> <p>b. Malnutrisyon</p> <p>c. Akrodinia</p> <p>d. Dermatomyozit</p> <p>e. Postsefalit</p> <p>f. Multipl skleroz</p> <p>g. İlaçlar (minoksidil, dilantin, diazoksid, siklosporin, vs.)</p> <p>2. Lokalize kıl fazlalığı</p> <p>a. Alçı sonrası</p> <p>b. Mesleki veya diğer travma nedenleri</p> <p>c. Böcek sokması</p> <p>d. Artrit</p> <p>e. Osteomyelit</p> <p>f. Yanık</p> <p>g. Ekzema</p> <p>h. Topikal steroid uygulaması</p> <p>i. Kimyasal irritasyon</p>
---	---

**Şekil 3.** Hirsutizimli olgulara tanısal yaklaşım basamakları (9). Kısaltmalar: DHEA-S; dihidroepiandrosteron sülfat, DXT: deksametazon, PCOS; polikistik over sendromu.

Glukokortikoidler özellikle fonksiyonel adrenal hiperandrojenemi (örneğin KAH) durumlarında oldukça etkilidirler (1,6,8). Ancak önemli ölçüde yan etkilerinin olduğu akılda bulundurulmalıdır. Bu amaçla mümkün

olan en düşük dozda kullanılmalıdır (örneğin yatma zamanı alınmak üzere 5 mg predizolon veya 0.25-0.5 mg deksametazon). Ancak glukokortikoidlerin hirsutizm tedavisindeki yerleri sınırlıdır (8).

**Tablo 7.** Hirsutizmin tedavisi.

A. Nonendokrinolojik tedavi	B. Endokrinolojik tedavi
1. Kilo verme	1. Hormonal supresyon
2. Kozmetik yöntemler	a. Deksetazon
a. Ağartma	b. Oral kontraseptifler
b. Tıraş olma	c. GnRH agonistleri
c. Ağda	2. Antiandrojenler
d. Depilasyon	a. Spironolaktan
e. Epilasyon	b. Siproteron asetat
3. Cerrahi tedavi	c. Flutamid
4. Radyoterapi	d. Finasterid
	3. Diğerleri
	Ketakonazol,
	bromokriptin, vs.

GnRH agonistleri (gosarelin, leuprolid, buserelin vs) uzun süre kullanılıncaya gonadotropinleri ve ovaryal steroid sentezini baskılar. Belirgin bir hipöstrojenemi oluştururlar. Bu nedenle GnRH agonistlerinin hirsutizm tedavisinde uzun süre tek başlarına kullanılmaları uygun değildir, oral kontraseptiflerle kombinasyonu önerilmektedir (5,8). Vazomotor semptomlar, LDL-kolesterolde artma ve kemik dansitesinde azalma gibi yan etkileri vardır.

Spironolaktan aldosteron antagonisti bir diüretik olmasına rağmen özellikle östrojenin kontrendike olduğu durumlarda sıklıkla kullanılmıştır. İn vitro antiandrojen etkisi etinilöstradiol veya siproteron asetatdan fazladır ancak in vivo hızla kanrenona metabolize olduğundan etkisi azdır (9). Günde 100-200 mg dozunda kullanılabilir. Bazı çalışmalarda hirsutizmli olgularda iyi sonuçlar alındığı bildirilirken bunun aksine olan görüşler de vardır (8,9,20,22). Spironolaktanın dehidratasyon, bulantı, memede rahatsızlık, yorgunluk, baş ağrısı, menoraji ve hiperkalemi gibi yan etkileri vardır.

Siproteron asetat, 17-hidroksiprogesteron türevi sentetik bir ajandır. Hem progesteron hem de antiandrojen aktivitesi vardır. Siproteron asetat, kıl folliküllerinde dihidrotestosteronun reseptörlerine bağlanmasını bloke eder, aynı zamanda LH sekresyonunu baskılayarak ovaryal androjen yapımını azaltır (2,5,8). Siproteron asetatın bulantı, kilo alma, yorgunluk, memelerde rahatsızlık, baş ağrısı, libido azalması ve depresyon başlıca yan etkileridir. Fetus üzerindeki muhtemel antiandrojenik yan etkileri nedeniyle tedavi sırasında gebelikten korunulmalıdır. Siproteron asetat hirsutizmli olgularda çok kullanılmıştır, ancak genellikle oral kontraseptiflerle kombine edilmiştir (5,8,9,23). Klasik uygulama şekli, siklusun 5.-15. günlerinde siproteron asetat 50-100 mg/gün, 5.-25. günlerinde 20-50 µg/gün etinilöstradiolle kombine etmektedir. Ancak bunun yanı sıra; siproteron asetat, aylık oral kontraseptif kullanımının ilk 10 günü de 25-50 mg/gün dozlarında veya 2 mg siproteron asetat ile 50 µg etinilöstradiolü kombine içeren tabletler şeklinde kullanılabilir (5,9).

Flutamid steroid yapısında olmayan bir antiandrojen

olup başkaca bir hormonal veya antihormonal etkisi yoktur (5). Yapılan çeşitli çalışmalarda hirsutizmli olgularda iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (24,25). Günlük dozu 2 x 25 mg olup, düşük doz oral kontraseptiflerle kombine edilirse daha iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir (25,26). Flutamidin bulantı, şişkinlik, karın ağrısı, iştah artışı, baş ağrısı, sıcak basması, terleme, libido azalması ve memede hassasiyet başlıca yan etkileridir.

Finasterid benign prostat hipertrofinde kullanılmak üzere çıkarılmış bir 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü olup, son yıllarda hirsutizm tedavisinde de denenmektedir (5,27,28). 5-10 mg/gün dozunda, düşük doz oral kontraseptiflerle kombine edildiğinde diğer ilaçlara oranla daha kısa sürede etkisini gösterir (27). Serum dihidrotestosteron düzeyini azaltır, testosteron düzeyini artırır ve başlıca yan etkisi libido azalmasıdır.

Hirsutizm tedavisinde uygulanan endokrinolojik yöntemlerin hiçbirisinde kısa sürede sonuç almak mümkün olmadığı gibi önceden oluşmuş kıllar üzerine de etkisi yoktur. Bu nedenle aynı zamanda nonendokrinolojik yöntemlere de başvurulmalıdır. Genelde mekanik olarak kılları ortadan kaldırmaya yönelik olan bu yöntemler ağartma, tıraş etme, kıl sökücü eldivenler, cımbızla koparma, ağda kullanma kimyasal depilatörler ve elektrolizdir (28).

Mevcut kılları kısmen veya tamamen ağartan bazı maddeler vardır; nötral yağlı ağartıcılar, renkli yağlı ağartıcılar, kremler ve tozlar. Bunların içindeki aktif madde genellikle hidrojen peroksittir.

Kılları ortadan kaldırmakda kullanılan en eski matod tıraş olmalarıdır. Yaygın inanışın aksine, tıraş olma kıllanmayı arttırmaz (28). Yüz dışındaki alanlar için tercih edilir.

Cımbız veya kıl sökücü eldivenler aracılığıyla kılları ortadan kaldırmak, az kıllı alanlara uygulanabilecek geçici bir epilasyon şeklidir. Ancak ağrı veya postepilasyon püstülleri ya da skar dokusuna yolaçması söz konusudur. Ağda ise belirli aralıklarla uygulanabilen basit, ucuz ve etkili bir yöntemdir.

Kimyasal depilatörler kıl şaftını eritirler ancak kıl köküne etkisizdirler. Başlıca kimyasal depilatörler; kalsiyum arsenik, antimon, baryum ve stronciumun sülfürlü bileşikleridir (17,28). Modern kimyasal depilatörler ise alkali-lerle karıştırılmış merkaptan tiyoglikolik asitin sulu formülasyonlarını içerirler. Kimyasal depilatörler kıl şaftındaki disülfid bağlarını kırarak etkili olurlar (29). Deride irritan ve allerjik etkileri olabilir.

Kılların kalıcı şekilde ortadan kaldırılmasında kullanılan başlıca metod elektrolizis, termolizis veya bunların birlikte uygulanmasıdır (17,30). Belirli seanslar halinde uygulanan bu yöntemler oldukça etkilidir. Enfeksiyon ve skar gibi komplikasyonları olabilir. %10-50 oranında yeniden kıl büyümesi görülebilir (17).

Hirsutizmin ilaçla tedavisinin etkisi ortalama olarak 9-12 ayda ortaya çıkar. Bu nedenle mekanik (kozmetik) yöntemlerle tedavi de birlikte uygulanmalıdır. Tedavide mümkünse altta yatan sebep ortadan kaldırılmalıdır.

Hirsutizme yolaçabilecek bir ilaç kullanılıyorsa kesilmelidir.

PCOS veya hipertekoziste tedavinin prensibi gonadotropinlerin supresyonuna dayanır. Bu nedenle kombine östrojen-progesteron tedavisi (oral kontraseptifler), LH-bağımlı tekal ve stromal androjen üretimini inhibe edeceği için kullanılır. Eğer gebelik arzu ediliyor ise ovulasyon stimülasyonu için klomifen sitrat kullanılabilir.

Virilizan ovaryal ve adrenal tümörlerde tedavi mümkün olabilen en kısa zamanda tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

KAH'ta düşük doz glukokortikoidler kullanılır. Tuz kaybı olan KAH'larda ise mineralokortikoid desteği zorunludur.

Cushing sendromunun tedavisi nedenine bağlı olarak yapılmalıdır. Adrenal tümörler çıkarılmalıdır. Cushing hastalığında transsfenoidal mikrocerrahi seçkin tedavidir ancak gerekli ve uygun olgularda hipofizer bölgeye radyoterapi, bilateral adrenalectomi uygulanabilir.

Hiperprolaktineminin tedavisinde bromokriptin kullanılır. Hipotiroidizmli hastalarda levotiroksin sodyumla tedaviye gerek duyulur.

## PROGNOZ

Hirsutizmde prognoz altta yatan nedene bağlıdır. Genelde idyopatik hirsutizmde iyidir. Mekanik ve medikal tedavilerin akıllı kullanımı ile idyopatik hirsutizmli hastaların çoğunda kozmetik olarak memnun edici bir düzelmeye olur.

## KAYNAKLAR

- Ahmed B, Jaspan JB. Hirsutism: A brief review. *Am J Med Sci* 1994;308:289-94.
- Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:507-31.
- Scholl GM, Wu CH, Leyden J. Androgen excess in women with acne. *Obstet Gynecol* 1994;64:683-91.
- Claman P. Hirsutism in women: Evaluation and treatment. *Hospital Medicine* 1995;24:17-29.
- Mc Knight E. The prevalence of hirsutism in young women. *Lancet* 1964;1:410-3.
- Ehrmann DA, Rosenfield RL. Clinical review 10. An endocrinologic approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1-4.
- Leung AKC, Robson WLM. Hirsutism. *International J Dermatol* 1993;32:773-4.
- Jeffcoate W. The treatment of women with hirsutism. *Clin Endocrin* 1993;39:143-50.
- Goldfien A, Monroe SE. Hirsutism. In: Greenspan FS, Baxter JD, eds. *Basic and clinical endocrinology*. Middle East Edition. 4<sup>th</sup> ed. Appleton and Lange Co 1994.p.448-52.
- Beyhan Z, Özata M, Çorakçı A, Gündoğan MAG, Azal Ö. Hirsutism ve hirsutizmli olgulara tanısasal yaklaşım. *Endokrinolojide Yönelişler* 1991;3:23-6.
- Bates GW. Hirsutism and androgen excess in childhood and adolescens. *Pediatr Clin North Am* 1981;28:513-30.
- Hammond MG, Talbert LM, Groff TR. Hyperandrogenism: Tests that simplify evaluation. *Postgrad Med* 1986;78:107-13.
- Braithwaite SS, Jabomoni R. Hirsutism. *Arch Dermatol* 1983;119:279-84.
- Feriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
- Hatch R, Rosenfield RL, Kim NH, Treadway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
- Şahin Y, Keleştimur F. 17-hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-5.
- Wagner RF. Physical methods for the management of hirsutism. *Cutis* 1990;45:319-26.
- Burkman RT. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med* 1995;98:130-6.
- Jones EE. Antiandrogenic effects of oral contraceptives. *Am J Med* 1995;98:116-9.
- Erenus M, Gürbüz O, Durmuşoğlu F, Demirçay Z, Pekin S. Comparison of efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994;61:613-6.
- Carpenter PC, Turk DM. Hirsutism. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994;5:237-41.
- Köksal A, Pabuçcu R, Akyürek C. Spironolactone in the treatment of hirsutism. *Arch Gynecol* 1987;240:95-8.
- Consoli SM, Vexlau P, Abramovici V. Acceptability, tolerance and quality of life impact of cyproterone acetate treatment in hirsutism. *Contracept Fertil Sex* 1994;22:783-7.
- Cesur V, Kamel N, Uysal AR, Erdoğan G, Başkal N. The use of antiandrogen flutamide in the treatment of hirsutism. *Endocrin J* 1994;41:573-7.
- Ciotta L, Cianci A, Marletta E, Pisana L, Agliano A. Treatment of hirsutism with flutamide and a low dosage contraceptive in PCOS. *Fertil Steril* 1994;62:1129-35.
- Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Lambrie E. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994;61:281-7.
- Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A. Clinical and endocrine effects of finasteride in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1995;64:299-306.
- Fruzzetti F, de Lorenzo D, Parrini D, Ricci C. Effects of finasteride on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:831-5.
- Natow AJ. Chemical removal of hair. *Cutis* 1986;38:91-2.
- Rentoul JR, Aitken AA. The cosmetic treatment of hirsutism. *Practitioner* 1980;224:1171-5.