

# REPRODÜKTİF DÖNEMDEKİ KADINLARDA HİRSUTİZM: ETİYOLOJİK FAKTÖRLER, EŞLİK EDEN KLİNİK BULGULAR VE HORMON PROFİLİ

Filiz Cebeci,<sup>1</sup> Nahide Onsun,<sup>2</sup> Ayşe Pekdemir Şen,<sup>3</sup> Ayşe Cinkaya,<sup>4</sup> Sermet Akar<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul

<sup>4</sup> Manavgat Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Antalya

<sup>5</sup> Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

## ÖZET

**Amaç:** Hirsutizm reproduktif yaşta kadınlar arasında en yaygın klinik endokrinolojik problemdir. Sebebi genellikle benign bir bozukluk olmakla beraber; hirsutizm nadiren androjen sekrete eden tümör veya Cushing sendromu gibi daha ciddi endokrinolojik hastalığın bir işareti olabilir. Bu çalışmanın amacı reproduktif yaşta hirsutizmi kadınlar arasında hirsutizmin etiyolojik faktörlerini ve klinik özelliklerini ortaya koymaktır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya 2000-2006 tarihleri arasında hirsutizm polikliniğimizde izlenen, çalışmadan dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra geriye kalan 271 hasta dahil edildi. Verilere hirsut hasta dosyaları geriye dönük olarak taranarak ulaşıldı. Ulaşılan veriler detaylı klinik değerlendirme, endokrinolojik araştırma ve pelvik ultrasonografi bulgularından oluştu.

**Bulgular:** Hirsutizmin etiyolojisinde %49,8 polikistik over sendromu (PKOS) ve %39,5 oranında idiopatik hirsutizm (İH) iki major grup olarak belirlendi. Bunları sırasıyla %5,9 tanımlanamayan grup (idiopatik hiperandrojenemi), %1,8 geç başlangıçlı

konjenital adrenal hiperplazi, %1,5 hipotiroidi, %0,7 prolaktinoma, %0,4 Cushing sendromu ve %0,4 oranında over tümörü izledi. Hastaların %47'sinde total testosteron yüksek olup; %46,5'inde akne ve %40,2'sinde menstrüel düzensizlik sıklıkla eşlik eden klinik bulguları. Hastaların %25'inde obezite, %3'ünde aşikar diyabet saptandı. Tüm hirsutların %59,8'i, PKOS'li hastaların ise %35,6'sı düzenli menstrüel sıklusa sahipti. Hirsutizmi aile öyküsü hastaların %52'sinde pozitif.

**Sonuç:** Hirsutizmi hastalar sıklıkla ya yükselmiş androjen seviyelerine veya hiperandrojenemi ile ilişkili diğer akne ve menstrüel düzensizlik gibi klinik bulgulara sahiptirler. Hirsutizmi kadınlar arasında düzenli menstrüel sıklusa sahip olma bir endokrin patolojiyi özellikle hirsutizmin en yaygın sebebi olan PKOS'yi dışlamaya yetmez. Bu kadınlar arasında diyabet gibi diğer metabolik bozuklukların eşlik edebileceği de göz önüne alınacak olursa tüm hirsutizmi kadınlar arasında ayrıntılı bir endokrinolojik araştırma yapılmalı; anamnez alınırken etnik ve genetik yapı ihmal edilmemelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Hirsutizm, endokrin hastalıklar, polikistik over sendromu, oligomenore, hiperandrojenizm Nobel Med 2014; 10(3): 41-47

## HIRSUTISM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: ETIOLOGICAL FACTORS, CLINICAL SIGNS, AND HORMONAL PROFILE

### ABSTRACT

**Objective:** Hirsutism is a common endocrinological clinical problem seen in women at reproductive age. Although its cause is usually a benign condition, it may rarely be an indication of a more serious endocrine disease, such as Cushing syndrome or an androgen-secreting tumor. The objective of this study was to investigate the clinical features of hirsutism and its etiologic factors in women with hirsutism at reproductive age.

**Material and Method:** This study included the patients followed-up at our hirsutism outpatient clinic between 2000 and 2006. Data were collected retrospectively from the medical records of the patients. The data included the detailed clinical assesment, endocrinologic work-up and pelvic ultrasonography.

**Results:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) idiopathic hirsutism (IH) were identified as the two major groups in the etiology of hirsutism, at a rate of 49.8% and 39.5%, respectively. These groups were followed by

unidentified group (idiopathic hyperandrogenemia), late onset congenital adrenal hyperplasia, hypothyroiditis, prolactinoma, Cushing syndrome and ovarian tumor; 5.9%, 1.8%, 1.5%, 0.7%, 0.4%, 0.4% respectively. The accompanying clinical features were as follows: increased total testosterone in 47% of patients; acne in 46.5%; menstrual irregularity 40.2%. Obesity was found in 25% of the cases and 3% had diabetes. Regular menstrual cycle was observed in 59.8% of patients with hirsutism and in 35.6% of patients with PCOS. Of the patients, 52% had a family history.

**Conclusion:** Hirsute patients frequently have either elevated androgen levels or they are present with the clinical conditions associated with hyperandrogenemia. Eumenorrhea per se is not enough to rule out endocrine pathology and particularly PCOS which is a common cause of hirsutism. Given that the other metabolic findings such as diabetes may coincide with the condition it is necessary to perform a detailed endocrinologic investigation; ethnic and genetic background must be taken into consideration while getting medical history.

**Keywords:** Hirsutism, endocrine diseases, polycystic ovary syndrome, oligomenorrhea, hyperandrogenism  
*Nobel Med 2014; 10(3): 41-47*

### GİRİŞ

Hirsutizm kadınlarda androjenlere hassas deri bölgelerinde terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. Genel olarak üreme çağındaki kadın popülasyonunun yaklaşık %5-10'unu etkiler.<sup>1,2</sup> Kozmetik nedenler içinde dermatoloji polikliniklerine sık başvuru şikayetidir.<sup>3</sup> Hirsutizmli hastaların %70-80'inde artmış androjen salgısı mevcuttur.<sup>2</sup> Bu nedenle klasik olarak hirsutizm, kadınlarda ya over ya da adrenal kaynaklı hastalığa bağlı artmış androjen üretiminin bir belirtisi olarak düşünülür. Hiperandrojeneminin ana klinik görüntüsü hirsutizm olmasına rağmen, akne veya alopesi de tek başına hiperandrojenemi bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.<sup>3,4</sup>

Kıl gelişimini irksal ve genetik faktörler de etkilediğinden bu çalışmanın amacı; kendi popülasyonumuzda hirsutizmin etiyolojisini, kliniğini ve hormonal profilini ortaya koymaktır.

### MATERYAL ve METOD

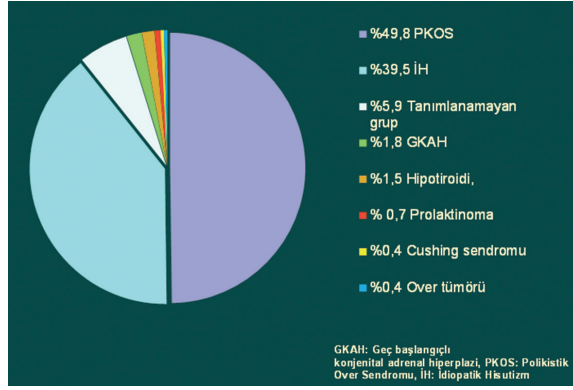
Çalışmamızda, 2001-2006 tarihleri arasında Dermatoloji Kliniği Hirsutizm Polikliniğimize kılınma şikayeti ile sırasıyla başvuran, 18-45 yaşları arasında, 271

doğurgan çağıdaki hirsut hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Çalışmadan dışlanma kriterlerini; 18 yaş altı ve 45 yaş üstünde olmak, gebelik, laktasyon ve postmenapozal dönemde olmak, oral kontraseptif ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanıyor olmak oluşturdu. Öykü, fizik muayene ve hormonal profili içeren tüm bilgilere, hasta başvurduğu anda doldurulan hirsutizm takip formundan ulaşıldı. Bu form aracılığı ile her hastanın yaş, boy, kilo, doğum yeri (anne-baba doğum yeri baz alınarak), hastalığın başlangıç yaşı, ailede kılınma öyküsü, medeni hali ve doğum sayısı, doğum kontrol yöntemi, menstrüel siklus düzeni, diyabet, hipertansiyon ve herhangi bir ilaç kullanım öyküsünü yansıtan ayrıntılı hikayesi kaydedildi. Hirsutizm takip formundan akne, sebore, androjenetik alopesi, akantozis nigrikans, galaktore, virilizasyon açısından (libido artışı, ses kalınlaşması, kliteromegali) muayenelerine yönelik bilgilere ve modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skoruna ulaşıldı.

Akne ve sebore tanısı klinik görünüm ile var veya yok şeklinde kaydedildi. Androjenetik alopesi değerlendirildi Ludwig modeli ile yapıldı.<sup>5</sup> Hirsutizmin tanısı modifiye FG skoru kullanılarak, yanlıgı payını azaltmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Bu sistemde dokuz bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, karnın üst bölgesi, karnın alt bölgesi, kol ve uyluk) →

kıllanma artışı açısından değerlendirildi. Her bölge, terminal kıl büyüme oranına göre 0'dan 4'e kadar puanlandırılarak, toplam skor hesaplandı ve FG≥8 olması hirsutizm olarak değerlendirildi.<sup>6</sup> FG skoru 8-16 hafif, 17-24 orta, 24'ün üzeri şiddetli hirsutizm olarak kabul edildi. Düzenli menstrüasyon tanısı 28±7 gün, oligomenore tanısı yılda 6'dan daha az menstrüel kanama yaşanması ile kondu. Amenore ise 6 aydan fazla süredir menstrüel periodun olmaması olarak tanımlandı. Vücut kitle indexi (VKİ=kilo/boy<sup>2</sup>) ölçüldü. Obezite VKİ ≥27 kg/m<sup>2</sup> olarak tanımlandı.<sup>7</sup> Hastalara aynı jinekolog tarafından erken foliküler fazda (menstrüel siklusun 5-9. gününde) pelvik ultrasonografi yapıldı. Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı; hirsutizm, oligo/amenore, hiperandrojenemi, serum LH (luteinizan hormon) /FSH (folikül stimüle edici hormon) oranının >2 olması ve pelvik ultrasonografide polikistik over görünümü olarak belirlenen kriterlerden 2 veya daha fazlasını taşıyan olgulara kondu. Beraberinde geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (GKAH), hiperprolaktinemi, Cushing sendromu ve androjen sekrete eden tümörler uygun testlerle dışlandı.<sup>8</sup> Total testosteronun (TT) ve/veya dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) değerlerinin normal referans değeri üzeri hiperandrojenemi olarak tanımlandı. İdyopatik hirsutizm (İH) tanısı ise normal serum androjen seviyelerine ve normal menstrüel sıklusa sahip hirsut olgulara kondu.<sup>1</sup>

Hastalar spontan veya oligoamenoreik hastalarda 7 gün süreyle 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat ile uyarılan menstrüel siklusun foliküler fazında (menstrüasyonun 3-6. günlerinde), aç karnına, tek seferde ve sabah 08-09 aralığında FSH, LH, TT, DHEAS, prolaktin (PRL), 17 hidroksi progesteron (17OHP), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (T4), açlık plazma glukoz ve insülin (İ) düzeylerini içeren tam bir endokrinolojik araştırmaya tabi tutuldu. 17OHP düzeyi yüksek olanlara 0,25 mg adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile stimülasyon testi uygulandı. Bazal ve sentetik ACTH sonrasında 60. dakikadaki 17OHP düzeyleri ölçüldü. Uyarı sonrası 17OHP düzeyleri 10 ng/ml üzerinde olan hastalar GKAH olarak kabul edildi. 17OHP düzeyi hafif yüksek olan PKOS'li olguların hiçbirinde teste cevap alınmadı ve bu hastalarda GKAH tanısı dışlandı. 17OHP düzeyleri radioimmünassay (RIA) yöntemiyle (DPC, CA, USA), FSH, LH, DHEAS, PRL, TT electrochemiluminescence immunoassays (Elecsys, Roche Diagnostic Corporation, Germany) yöntemiyle ölçüldü. Plazma glukoz seviyeleri glukoz oksidaz tekniği ile, insülin seviyeleri ise RIA yöntemiyle (DPC, CA, USA) ölçüldü. Şüpheli durumlarda endokrinoloji konsültasyonu ile deksametazon supresyon testi, plazma kortizol düzeyi, kranial ve batın MR görüntüleme tetkikleri istendi. İstatistiksel analiz için "Student-t" ve "Chi square" tes-



Şekil 1: Hirsut kadınların farklı etiyolojik gruplara göre dağılımı

ti kullanıldı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada 271 hirsutizmli olan hasta değerlendirildi. Hirsutizmli kadınların yaş ortalaması 25±6,6 idi. Anne-baba doğum yerleri baz alındığında bölgesel olarak %1,1 Ege, %2,2 Akdeniz, %11,4 Marmara, %15,5 Güneydoğu Anadolu, %19,9 İç Anadolu, %24,4 Doğu Anadolu ve %25,5 Karadeniz bölgesine ait yoğunluk tespit edildi. Hastaların %30'u evli olup, bunların %2'sinde infertilite mevcuttu. Hirsutizme ait aile öyküsü veren hirsutizmli kadın sayısı %55'di. Hirsutizm öyküsü 6 ay-13 yıl aralığında olup, ortalama hastalık süresi 5,2 yıldır. Over tümörü tanısı alan sadece 1 hastada hirsutizm öyküsü ani başlangıçlı olup, bu hastada hastalık süresi 6 aydır. Hirsutizmin etiyolojisinde; %50 (135/271) PKOS, %40 (107/271) İH iki major grup olarak belirlendi. %10'nu teşkil eden diğerleri grubunu ise; 19 hasta ile tanımlanamayan grup, 5 GKAH, 2 prolaktinoma, 1 hipotiroidi, 1 Cushing sendromu, 1 over tümörü oluşturdu. Şekil 1'de hirsutizmli kadınlarda etiyolojiye göre dağılım izlenmektedir.

Hastaların FG skoruna göre %61,6'sı hafif, %31'i orta ve %7,4'ü şiddetli hirsutizme sahipti. Hastaların sadece 1'inde ses kalınlaşması, libido artışı ile beraber olan şiddetli virilizm bulguları mevcut olup, bu hastada hirsutizmin sebebi over tümörü idi. Muayenede 2 hastada galaktore, 1 hastada da Cushing hastalığının klasik bulguları (abdominal obezite, platore, stria oluşumu) tespit edildi. Hastaların %25'inde obezite mevcuttu. Akantozis nigrikansa sahip hasta sayısı 7 olup, bunların 3'ü PKOS, 4'ü GKAH tanısı aldı. Aşkar diyabet tanısı konan hirsutizmli hasta sayısı 8 (%3) olup, bunların 7'si (%5,2) PKOS, 1'i GKAH tanısı aldı.

Hirsutizmli hastaların oligomenore sık olmak üzere %40,2'si düzensiz menstrüel sıklusa sahipken, %59,8'i düzenlisıklusa sahipti. Hirsutizmli kadınlar içinde; düzensiz siklusu olanların (87/109) %80'i, →

REPRODÜKTİF DÖNEMDEKİ KADINLARDA HİRSUTİZM: ETİYOLOJİK FAKTÖRLER, EŞLİK EDEN KLİNİK BULGULAR VE HORMON PROFİLİ

Tablo 1: Hirsutizmin 2 major grubunda eşlik eden klinik özellikler			
Klinik özellikler n (%)	PKOS n=135	İH n=107	Tüm hastalar n=271
Düzensiz menstrüel siklus (+)	87 (%64,4)	-	109 (%40,2)
oligomenore	70	-	90
amenore	12	-	10
polimenore	5	-	9
Düzenli menstrüel siklus (+)	48 (%35,6)	107 (%100)†	162 (%59,8)
Sebore	81 (%60)	61 (%57)	157 (%57,9)
Akne	66 (%48,9)	47 (%43,9)	126 (%46,5)
Androjenetik alopesi	22 (%16,7)	13 (%11,8)	38 (%14)
Akantozis nigrikans	4 (%3)	-	7 (%2,6)
Obezite	39 (%28,9)	18 (%16,8)	68 (%25)
PKO görünümü	62 (%45,9)	-	64 (%23,6)
Hiperandrojenemi	103 (%76,3)	-	128 (%47,2)
Normoandrojenemi	32 (%23,7)	107 (%100)†	143 (%52,8)

PKOS: Polikistik over sendromu, İH: idiopatik hirsutizm, PKO: polikistik over  
†: İH, normoandrojenemik, menstrüel siklusları ve ultrasonografi bulguları normal olan hirsutizmi hastalar olarak değerlendirildi.

Tablo 2: Hirsutizmin 2 major grubunda hormon düzeyleri				
Hasta Sayısı (n=271)	Normal değer	PKOS n=135	İH n=107	P değeri
FSH (mIU/ml)	(3,4-10)	5,71±2,20	6,21±1,98	0,079
LH (mIU/ml)	(2,4-12,6)	4,64±2,87	4,92±4,06	0,534
PRL (ng/ml)	(0-29,5)	14,6±11	12,6±7,5	0,108
17OHP (ng/ml)	(0,2-2,6)	1,58±1,14	1,07±0,79	<0,001*
TT (pg/dL)	(15-60)	107±4,5	45,4±14	<0,001*
DHEAS (µg/dl)	(35-430)	248±113	200±87	<0,001*

PKOS: Polikistik over sendromu, İH: idiopatik hirsutizm, FSH: folikül stimüle edici hormon, LH: luteinizan hormon, PRL: prolaktin, 17OHP: 17 hidroksi progesteron, TT: total testosteron, DHEAS: dihidroepiandrosteron sülfat, \*: p<0,001

düzenli siklusu olanların (48/162) %30'unda PKOS mevcuttu (p<0,001). PKOS'li hastalar %45,9 abdominal ultrasonografi ile PKO görünümüne sahipken, %64 düzensiz siklusa, %76,3 oranında hiperandrojenemiye sahipti. PKOS'ye sahip hirsutizmi kadınlar İH'li kadınlarla kıyaslandığında sebore (p>0,05), akne (p>0,05), androjenetik alopesi (p>0,05) açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tablo 1'de hirsutizmin 2 major grubunda eşlik eden klinik özellikler görülmektedir. Hirsutizmi olan kadınlar içinde hiperandrojenemi %47,2 (142/271), normoandrojenemi %52,8 (128/271) oranında saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Hastaların %47'sinde (128/271) en fazla yükselen hormon total testosterondur. Bu hastaların 12'sinde TT ile DHEAS seviyeleri birlikte yükselme gösterdi. Hastaların 26'sında (%9,6) 17OHP düzeyi yükselmiş olup, bu hastaların 21'i PKOS, 5'i GKAH tanısı aldı. Tablo 2'de ise hirsu-

tizmin 2 major grubunun hormonal parametrelerinin ortalamaları görülmektedir.

## TARTIŞMA

Hirsutizm subjektif bir kavram olup, sıklığı toplumdandan topluma, hatta aynı toplum içerisinde kültürden kültüre farklılık gösterebilir. Vücutlarında genel olarak daha çok kıllanma izlenen Akdeniz ülkelerindeki kadınlar Kuzey Avrupalı ve Asyalı kadınlara göre hirsutik olarak değerlendirilebilir. Coğrafik bölge, etnik köken ve ailevi kümelenme bu sıklığı etkileyen önemli faktörlerdendir.<sup>9</sup> Çalışmamızda İstanbul ilindeki hastaların bölgesel olarak kökenleri sorgulandığında, hirsut kadın yoğunluğu en fazla Karadeniz (%25,5) ve Doğu Anadolu (%24,4) bölgelerine aitti. İstanbul ili, ülkemiz içinde iç göçün ve etnik heterojenitenin en fazla olduğu kent olduğundan elde edilen verilerin ülkemiz genelini yansıtabileceği düşünülebilir.

Hirsutizm sıklıkla estetik bir problem olarak düşünülmesine rağmen, onun tıbbi önemi hirsut kadınlar içinde bildirilen hiperandrojeneminin yüksek prevalansından kaynaklanır. Hiperandrojenik hastaların hemen hepsinde kliniğe başvuru nedeni hirsutizmdir. Bu nedenle klinik çalışmalarda hirsutizm hiperandrojenemiye eşdeğer kabul edilir. Hiperandrojenizmi olguların tek başına %70'den fazlasından PKOS sorumludur.<sup>10</sup> Çeşitli popülasyonların genetik yapılarındaki farklılıklar hirsutizmin sebeplerini etkileyerek, sebepler üzerinde farklı oransal sonuçların doğmasına yol açabilir. Bu çalışma temel olarak; ülkemizdeki büyük bir hirsut hasta serisinde hirsutizmin altında yatan sebeplerini araştırdı ve hirsut kadınların %50'sinde sebebin PKOS ve %40'ında İH olduğunu gösterdi. Kayseri bölgesinde Ünlühırcı ve ark.'nın<sup>11</sup> yaptığı 168 hirsut hasta serisinde hirsutizmin etiolojisinde %57 PKOS, %16 İH'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki İH'nin bizim çalışmamızla bağdaşmayan oransal farklılığı, İstanbul ilinin toplumsal heterojen yapısına bağlanabilir. Zargar ve ark.'ı Hindistan'da hirsutizmin etiolojisini araştırdıkları çalışmalarında, dikkat çekici bir şekilde İH'in sıklığını %38,7 ile PKOS'undan %37,3 ile daha yüksek buldular.<sup>12</sup> Hirsutizmin etiolojisinde PKOS sıklığı bakımından bizim sonuçlarımıza en yakın değerler; %49 ile İran'lı, %53 ile Meksika'lı ve %60 ile İngiliz hirsutizmi olan kadınlara aitti. Bu oran Finlandiya'da %33 iken, ABD'de %78'e kadar ulaşır.<sup>13-17</sup> PKOS oligo/anovülasyon, klinik veya laboratuvar olarak hiperandrojenizm ve polikistik ovaryan morfoloji ile karakterizedir.<sup>10</sup> Hirsutizm ile birlikte normal ovuluar fonksiyona ve dolaşımdaki normal androjen konsantrasyonuna sahip olan hastalar ise İH sınıfına dahil edilirler.<sup>1</sup> Hirsutizmin etiolojisinde İH sıklığı; İtalya'da %6, ABD'de %13, Meksika'da %25 iken, bizim sonuçlarımıza en →

yakın değerler; %35 ile İranlı ve %38 ile Finlandiya ve İngiliz hirsutlara aittir.<sup>13,16-20</sup> Bu oransal farklılıkların nedeni; son yıllara kadar İH tanımlanmasında ortak bir fikir birliği olmamasından dolayı İH kriterlerinin çalışmalarda farklılık göstermesine bağlanabilir. Özetle epidemiyolojik çalışmalar içinde hirsutizmin en yaygın sebebinin PKOS olduğu ve İH'nin onu izlediği yönünde bir konsensus vardır ve bu iki fonksiyonel bozukluk kadınlarda hirsutizmin %90'ından sorumludur.<sup>3,21</sup> Verilerimiz hirsutizmin en sık 2 major sebebi olarak bu konsensusu destekler niteliktedir.<sup>2,22</sup>

Hiperandrojenizm etiyojisiyle ilgili olarak Azziz ve ark. tarafından 873 hiperandrojenizmlili hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %82'sinde PKOS, %4,7'sinde İH, %3,1'inde HAİRAN (hiperandrojenemi, insülin rezistansı, akantozis nigrikans) sendromu, %1,6'sında GKAH ve %0,2'sinde androjen sekrete eden tümör tespit edilmiştir. Buna ilave olarak hastaların %6,7'sinde normal ovuluar fonksiyonlarla birlikte hiperandrojenemi ve hirsutizm olduğu belirtilmiş, bu grup hastalarda hiperandrojeneminin etiyojisi açıklanamamıştır.<sup>10</sup> Bir başka çalışmada bilinen hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra, düzenli menstrüel siklusları olan, ultrasonografide polikistik değişiklikler gözlenmeyen ancak yükselmiş androjen düzeylerine sahip %17 oranında hasta grubunda hiperandrojeneminin etiyojisi açıklanamamış ve bu grup hastalar "idiopatik hiperandrojenemi" olarak isimlendirilmiştir.<sup>11</sup> Benzer şekilde çalışmamızda bilinen hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra, "idiopatik hiperandrojenemi" grubuyla uyumlu %6 oranındaki bu "tanımlanamayan grup" hastalarda hiperandrojeneminin etiyojisi açık değildi. İdiopatik hiperandrojenemi, idiopatik hirsutizmden farklı yeni tanımlanmış bir grup olup, hiperandrojeneminin kaynağı ve bu grup hastalardaki metabolik bozukluklarla ilgili çalışmalar sınırlıdır.<sup>23</sup>

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, glukokortikoid ve mineralokortikoid yollarda aşırı bozukluk olmayan bir hiperandrojenizm durumudur. Kortizol/aldosteron biyosentezinde rol alan enzimlerin (en çok 21 hidroksilaz, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz, 11β-hidroksilaz) parsiyel defekti sonucu oluşur. GKAH hastalarında hiperandrojenemiye bağlı klinik görünüm hafif akne oluşumundan virilizasyona kadar çok farklı görünümde olabilmektedir. Hirsutizm, overlerde PKO görünümü ve oligomenoreye sık rastlanmasından dolayı sıklıkla PKOS ile karışır. GKAH vakalarının diğer hirsutizmlili vakaların ayırımında bazal 17OHP düzeyine bakılır. Bazal 17OHP düzeyi 2 ng/ml'nin üzerinde ise ACTH stimülasyonuna verilen 17OHP cevabına bakılır. Hirsutizmlili hastaların %1-8'ini GKAH oluşturur.<sup>24</sup> Literatürle uyumlu olarak olgularımızın %1,8'inde GKAH mevcuttu.

Hirsutizm bulunan bir hastada etiyojide en önemli konu adrenal/over kanserlerinin araştırılmasıdır. Özellikle klinik tablonun hızlı ilerlediği, virilizasyon bulgularının eşlik ettiği, androjen düzeylerinin belirgin yüksek olduğu olgularda mutlaka akla getirilmelidir. Cushing sendromu, adrenal ve over tümörlerini kapsayan nadir hirsutizm nedenleri, tüm hirsutizm sebeplerinin %3'ten azını oluşturur.<sup>25</sup> Çalışmamızda prolaktinoma, hipotiroidi, Cushing sendromu ve over tümörü gibi nadir spesifik hirsutizm nedenleri hirsut hastalarımızın sadece %3'ünü oluşturdu.

Hirsutizmin tanısal sürecinde; testosteron hiperandrojeneminin tanısı yanında overyan androjen katkısının daha fazla olduğuna işaret eder. DHEAS ise adrenal androjen fazlalığının göstergesidir. Bu nedenle hastalarda farklı androjenlerin tek başına veya kombine yüksek olması önceden tahmin edilemeyeceğinden testosteron ve DHEAS birlikte istenmelidir.<sup>10,26</sup> Hirsutizmlili kadınların %40'ında total testosteron yükselir.<sup>27</sup> Literatürle uyumlu olarak bizim popülasyonumuzda %47 oranında total testosteron en fazla yükselen hormondur. 17OHP PKOS'li hastalarda hafifçe, GKAH'de ise daha anlamlı şekilde yükselme gösterir.<sup>20</sup> Bizim hastalarımızın %7,7'sinde PKOS ile uyumlu olabilecek hafif yükselme bulgusu mevcuttu. Anlamlı yükselme bulgusu olan 5 hasta ise (%1,8) GKAH tanısı almıştı. Hastalar normal menstrüel siklusla ve hafif derecelerde hirsutizme sahip olabildiklerinden dolayı, hirsutizm ve/veya diğer kutanöz androjenizasyon bulgulu hastalarda GKAH olasılığı akılda tutulmalıdır.<sup>20</sup>

Hirsutizm hiperandrojenizmin diğer klinik ve diyabet gibi metabolik bulguları ile birlikte bulunabilir. Bu nedenle hirsutizmlili hastalarda açlık glukoz ve insülin düzeyi tespiti rutin araştırmalar kapsamındadır.<sup>25</sup> Retrospektif bir çalışmada hirsutizmlili hastaların %4,9'unda önceden tanımlanmamış diyabet varlığı saptanmıştır.<sup>20</sup> Bu oran bizim çalışmamızda %3'tü. Obeziteli kişilerde genel olarak hirsutizm daha yaygın olarak görülmektedir. Bunun nedeni obezitenin metabolik sonucu olarak hiperinsülinemi ve insülin rezistansının gelişmesidir. Hiperinsülinemi ise hem overdeki teka hücrelerinden androjen üretimini artırarak, hem de sex hormon bağlayan globulin üretimini baskılayarak, serbest testosteronun belirgin yükselmesine yol açar ve hiperandrojenemiye katkıda bulunur.<sup>28,29</sup> Bu ilişki için VKİ'nin çok yüksek olması gerekmemekte, hatta 25 ve üstünde olması yeterli görülmektedir.<sup>30</sup> PKOS metabolik bir sendrom olduğundan dolayı bu hastalarda insülin direncinin vücut ağırlığı ile ilgili olmadığı, ancak obezitenin insülin duyarlılığı üzerinde sinerjistik bir etkisi olduğu bilinen bir gerçektir.<sup>31</sup> Biz de önceki bir çalışmada obez olan ve olmayan PKOS'li kendi hirsut hasta popülasyonumuzda obeziteden bağımsız olarak da gelişen bir →

insülin direnci varlığını gösterdik.<sup>32</sup> Obezite ve hirsutizm arasındaki ilişki farklı populasyonlarda ırksal ve etnik özelliklere göre değişkenlik gösterebilir.<sup>33,34</sup> Örneğin Suudi popülasyonlu bir çalışmada ve hirsutizm ve obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>35</sup> İran popülasyonlu bir çalışmada ise kontrol grubu ile kıyaslandığında hirsut hastaların daha obez olduğu dikkati çekmiştir.<sup>15</sup> İran popülasyonlu bir başka çalışmada hirsut kadınların %6'sında obezite saptanırken, Finlandiya'da %7, Meksika'da %18 iken, bizim çalışmamızda bu oranın %25'e ulaştığı görülür.<sup>13,16,20</sup> Bu durum çevresel veya genetik faktörlere bağlı olarak Türk popülasyonunda obezitenin yüksek prevalansı ile açıklanabilir. Akantozis nigrikans (AN) insülin direnci açısından kutanöz bir gösterge olarak kabul edilebilir ve sıklıkla hiperandrojenemiye eşlik eder.<sup>36</sup> Hirsutizmli olguların %4,9-6'sında rastlanır.<sup>20,36</sup> Hastalarımızın %2,6'sında AN mevcuttu. Bizim AN'li hastalarımızın 2'sinde HAIRAN sendromu (açlık serum insülin, >80 Mu/ml) mevcuttu. Bu hastalar Carmina ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi klinik olarak PKOS'ye oldukça benzer olduklarından PKOS'li grup içine dahil edildi.<sup>37</sup>

Hirsutizm androjen artışının erken bir semptomu olup, aynı zamanda kutanöz bir belirteci olarak da düşünülür.<sup>4</sup> Literatürde hirsutizme değilde, daha çok hiperandrojenizme yada PKOS'ye eşlik eden kutanöz androjenizasyon bulguları araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hirsutizmli kadınlarda sebore hariç özellikle akne, androjenetik alopesinin araştırıldığı ve hirsutizme en sık eşlik eden kutanöz androjenizasyon bulgusunun akne olduğu dikkati çeker.<sup>38</sup> Sebore hariç tutulacak olursa literatürle uyumlu olarak çalışmamızda hirsutizme en sık %48,9 oranında akne eşlik etmekteydi. Bu oran hirsutizmli hint popülasyonunda %64, İran'lı hirsutlarda %70 idi.<sup>20,35</sup> Çalışmamızda androjenetik alopesi sıklığı %14 iken önceki

çalışmalarda %4-21 arasında değişen oranlar dikkati çekmektedir.<sup>10,20</sup> Çalışmamızda PKOS ve İH'li her iki grupta akne, androjenetik alopesi gibi androjenizasyon bulgularının benzer olması, bu kutanöz androjenizasyon belirteçlerinin androjenlerden ziyade daha başka anahtar faktörlerin etkisi altında olduğunu düşündürmektedir.

Literatürle uyumlu olarak; bizim de saptadığımız gibi hirsut hastaların yarıdan fazlası regüle sıklusa sahiptirler.<sup>10</sup> Bu nedenle hirsutizmi olan kadınlar normal androjen seviyelerine veya normal menstrüel sıklusa sahip olsalar bile PKOS'nin klinik ve laboratuvar bulguları açısından yakından izlenmelidir. Bu izlemde PKOS'nin erken tanısı, metabolik sendrom gelişim riskinden dolayı özellikle önemlidir.

## SONUÇ

Bizim popülasyonumuzda hirsutizmin en yaygın sebebi PKOS ve İH'dir. Hirsutizmli hastalar sıklıkla ya yükselmiş androjen seviyelerine yada hiperandrojenemi ile ilişkili diğer akne ve menstrüel düzensizlik gibi klinik bulgulara sahiptirler. Çeşitli popülasyonların genetik yapılarındaki farklılıklar hirsutizmin sebeplerini etkileyerek, sebepler ve eşlik eden klinik bulgular üzerinde farklı oransal sonuçların doğmasına yol açabilir. Hirsutizmli kadınlarda düzenli menstrüel sıklusa sahip olma bir endokrin patolojiyi özellikle hirsutizmin en yaygın sebebi olan PKOS'yi dışlamaya yetmez. Bu kadınlarda diyabet gibi diğer metabolik bulguların eşlik edebileceği de göz önüne alınacak olursa tüm hirsutizmli kadınlarda ayrıntılı bir endokrinolojik araştırma yapılmalı; anamnez alınırken etnik ve genetik yapı ihmal edilmemelidir.

\* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

<b>İ</b>	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Filiz Cebeci Kahraman İçerenköy Mahallesi, Küçükakkalköy yolu Şekerevler Sitesi A Blok, Ataşehir, İstanbul <a href="mailto:cebecifiliz@yahoo.com">cebecifiliz@yahoo.com</a>
<b>✓</b>	<b>GÖNDERDİĞİ TARİH:</b> 17 / 02 / 2014 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 30 / 05 / 2014

## KAYNAKLAR

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21: 347-362.
2. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 433-443.
3. Sachdeva S. Hirsutism and treatment. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 3-7.
4. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Eng J Med* 2005; 353: 2578-2588.
5. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia common baldness occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247-254.
6. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endoc Metab* 1961; 21: 1440-1447.
7. Pacini G, Finegood DT, Bergman RN. A minimal-model-based glucose clamp yielding insulin sensitivity independent of glycemia. *Diabetes* 1982; 31: 432-441.
8. Robinson S, Rodin DA, Deacon A, Wheeler MJ, Clayton RN. Which hormone tests fort he diagnosis of polycystic ovary syndrome? *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 232-238.
9. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 161: 51-64.
10. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-462.
11. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 504-509.
12. 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.

13. Erkkola R, Ruutiainen K. Hirsutism: definitions and etiology. *Ann Med* 1990; 22: 99-103.
14. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2565-2572.
15. Farnaghi F, Seyrafi H. Descriptive study of patients with hirsutism in Razi Hospital. *Iranian J Dermatol* 2002; 1: 21-25.
16. Morán C, Tapia MC, Hernández E, et al. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994; 25: 311-314.
17. O'Driscoll JB, Mamtara H, Higginson J, et al. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 231-236.
18. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 421-423.
19. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2000; 111: 602-606.
20. Ansarin H, Aziz-Jalali MH, Rasi A, Soltani-Arabshahi R. Clinical presentation and etiologic factors of hirsutism in premenopausal Iranian women. *Arch Iran Med* 2007; 10: 7-13.
21. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105-1120.
22. Al Robaee A, Al-Zolibani A, Al-Shobaili HA, Aslam M. Update on hirsutism. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008; 17: 103-119.
23. Çapak ME, Keleştimur F, Ünlühizarci K, Tanrıverdi F, Karaca Z. İdiopatik hiperandrojenemili hastalarda metabolik parametrelerin değerlendirilmesi. *Erciyes Medical Journal* 2007; 29: 274-279.
24. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non classic adrenal hyperplasia: Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810-815.
25. Franks S. The investigation and management of hirsutism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 182-186.
26. Ünlühizarci K, Sahin Y, Keleştimur F. The evaluation and treatment of hirsute women. *Womens Health (Lond Engl)* 2005; 1: 429-435.
27. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-830.
28. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-910.
29. Dunkel L, Sorva R, Voutilainen R. Low levels of sex hormone-binding globulin in obese children. *J Pediatr* 1985; 107: 95-97.
30. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, et al. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endoc* 2008; 158: 711-719.
31. Rajkhowa M, Bicknell J, Jones M, Clayton RN. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: relationship to hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1994; 61: 605-612.
32. Cebeci F, Onsun N, Mert M. Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci* 2012; 8: 342-346.
33. Fatemi Naeini F, Najafian J, Jazebi N. Hirsutism and body mass index in a representative sample of Iranian people. *ARYA Atheroscler* 2012; 8: 43-54.
34. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807-1812.
35. Khalil GM, Al-Shobaili HA, Al-Zolibani A, Al RA. Relationship between obesity and other risk factors and skin disease among adult Saudi population. *J Egypt Public Health Assoc* 2011; 86: 56-62.
36. Sharma NL, Mahajan VK, Jindal R, Gupta M, Lath A. Hirsutism: clinico-investigative profile of 50 Indian patients. *Indian J Dermatol* 2008; 53: 111-114.
37. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2-6.
38. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 201-219.