

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ERZURUM İLİ MERKEZİ ADOLESANLARDA HİRSUTİZM
PREVALANSI VE MODİFİYE FERRİMAN GALLWEY
SKALASININ KULLANIMI

Dr. Nilgün KAPLAN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Puberte Fizyolojisi	3
2.2. Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler.....	4
2.2.1. Hipofizer gonadotropinler	5
2.2.2. Ovaryan steroidler	6
2.2.2.1. Östrojen.....	6
2.2.2.2. Testosteron.....	7
2.2.2.3. Progesteron	8
2.2.3. Adrenal anrojenler	9
2.2.3.1. 17- Hidroksiprogesteron (17-OHP)	11
2.2.4. Prolaktin	11
2.2.5. Seks hormon bağlayıcı hormon	12
2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişikler	12
2.4. Menstrüasyon Fizyolojisi.....	14
2.5. Hirsutizm Tanımı.....	16
2.6. Kıl Folikülünün Gelişimi	19
2.7. Steroid Hormonların Biyosentezi	21
2.7.1. Adrenal steroidogenez	22
2.7.2. Ovaryen steroidogenez	25
2.8. Androjen Hormonların Kaynağı ve Metabolizması	25
2.9. Hirsutizm Nedenleri	27
2.9.1. İdiopatik hirsutizm.....	29
2.9.2. Polikistik over sendromu	30

2.9.3. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH).....	33
2.9.4. Maligniteler	34
2.9.5. İlaçlar	35
2.9.6. Cushing sendromu	35
2.9.7. İdiopatik hiperandrojenemi	36
2.9.8. Hiperprolaktinemi.....	36
2.9.9. Hipertekozis.....	36
2.9.10. Şiddetli İnsülin Rezistansı Sendromu.....	37
2.10. Hirsutizmli Hastanın Değerlendirilmesi	37
2.10.1. Öykü	37
2.10.2. Fizik muayene	38
2.10.3. Biyokimyasal testler	39
2.10.4. Görüntüleme teknikleri.....	40
2.11. Tedavi Prensipleri.....	41
2.11.1. Mekanik ve kozmetik yöntemler	41
2.11.2. Androjen süpresyonu	42
2.11.3. Antiandrojenler	43
2.11.4. İnsülin hassaslaştırıcılar.....	44
2.11.5. Diğer tedaviler	44
3. MATERYAL VE METOD	46
3.1. Hormon Analizleri	47
3.2. İnsülin Resistansının Hesaplanması	47
3.3. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR.....	91
KAYNAKLAR	93
EKLER	116
Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF).....	116
Ek 2. Erzurum Bölgesi 12-18 Yaş Arası Çocuklarda Hirsutizm_Prevelansi Anket Formu.....	118

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 27.12.2012 tarih ve 571 sayılı yazısı ile "**Erzurum İli Merkezi Adölesanlarda Hirsutizm Prevalansı ve Modifiye Ferriman Gallwey Skalasının Kullanımı**" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Nilgün KAPLAN tarafından çalışılması uygun görölmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüölmüş ve 03.01.2013 tarih ve 1 sayılı oturumunun 4 nolu kararı ile etik kurallara uygun görölmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 19.12.2012 tarih ve 4 sayılı oturumunun kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam sayın Prof.Dr. Zerrin ORBAK'a, yetişmemde emeği geçen, eğitimime katkıları bulunan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. M.Cahit KARAKELLEOĞLU ve onun şahsında tüm değerli hocalarıma, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personelimize, radyolojik değerlendirmelerde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın Radyoloji öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Leyla Karaca'ya, istatistik çalışmalarımı büyük sabır ve titizlikle yapan Dr. Sinan YILMAZ'a, bilgi ve deneyimlerini aktaran Uzm.Dr. Avni KAYA'ya ve Uzm. Dr. Atilla ÇAYIR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sevgisini, sabrını ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, zor günlerimde bana hep yardımcı olan canım babama, anneme, ablama ve kardeşime sonsuz sevgilerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Nilgün KAPLAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Erzurum il merkezindeki ilköğretim okulları ve liselerde eğitim alan 12-18 yaş arası adolesanlarda modifiye Ferriman-Gallwey Skalasının kullanarak hirsutizm sıklığının araştırılması ve hirsutizm tespit edilen çocuklarda etyolojik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Ocak - Haziran 2013 tarihleri arasında Erzurum İl Merkezindeki ilköğretim okullarında ve liselerde eğitim alan 12-18 yaş arası 2380 kız adolesanda yapıldı . Basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen il merkezinde bulunan 15 ilköğretim okulu ve lisede çalışma gerçekleştirildi. Her okuldan örnekleme alınacak öğrenciler, yaşa göre tabakalı örnekleme yöntemiyle belirlendi. Hirsutizm tanısında ve takibinde modifiye FG skoru kullanıldı. toplamda 8 ve üzeri skorlar hirsutizm olarak kabul edildi. Hirsutizm saptanan 233 gönüllü hastaneye davet edildi. Hastaneye başvuran 96 hirsutizimli adolesan grubu ile hirsutizm saptanmayan, takvim yaşı bakımından çalışma grubuna benzer 98 sağlıklı kız adolesanda yaş, boy, ağırlığı, vücut kütle indeksi ve puberte evreleri kaydedildi. Hormon değerlendirmeleri foliküler fazda (menstrüel siklusun 2-5. Günleri) sabah 09.00 – 10.00 saatleri arasında, aç iken alındı. Estradiol, testosteron, luteinize edici hormon, folikül stimülize edici hormon, seks hormon bağlayıcı hormon, dihidroepiandrosteron sülfat, prolaktin, androstenedion, progesteron, 17-OHP, glukoz, insülin düzeylerine bakıldı. Vakalar etyolojilerine göre IH,PKOS ve NKAH gruplarına ayrıldı.

Bulgular: Tarama sonucunda hirsutizm prevalansı 2378 hasta içerisinde %9,8 olarak bulundu. Hirsutizm tespit edilen 233 hirsutizimli olgunun ortalama FGS skoru $10,86 \pm 3,6$; geriye kalan 2145 vakanın ortalama FGS skoru ise $2,08 \pm 2,1$ olarak bulundu ve hirsutizm olanların FGS ortalamaları olmayanlara göre yüksek ve aradaki fark ileri derecede anlamlıydı ($p=0.00$). Hirsutizimli grubun %45,9, tarama grubunun ise sadece %27'sinde akne şikayeti vardı ve hirsutizimli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$). Yine hiperandrojenemi bulgularından biri olan saç dökülmesi oranı hirsutizimli vakalarda %59,7, hirsutizimli olmayan grupta ise %51,1 idi. Her iki grup karşılaştırılınca hirsutizimli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.016$). Adet gören tüm vakaların ortalama menarş yaşı $13,1 \pm 1$ yıl olarak tespit edildi. Ortalama menarş yaşı hirsutizimli olan grupta $12,8 \pm 1,1$ yıl ve hirsutizmi olmayan grupta ise $13,2 \pm 1$ yıl olarak tespit edildi. Hirsutizimli vakalarla hirsutizmi olmayan

vakalar arasında menarş yaşı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.001$). Hirsutizimli grupta %24,8 ile adetlerin düzensiz, %75,2 ile adetlerin düzenli olduğu, hirsutizmi olmayan grupta ise %15'i düzensiz, %85'i düzenli adet görüyordu ve her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p=0.001$). Hirsutizm vakalarının %87,5'inde hafif hirsut, %12'sinde orta düzeyde hirsut ve %0,5'inde ise ağır hirsutizm saptandı. Hirsutizimli vakaların Tanner evrelemesine göre hirsutizm görülme sıklığına ve modifiye FG ortalamalarına baktığımız zaman en yüksek hirsutizm sıklığının %82,8 ile Tanner evre 4'te olduğunu, en yüksek modifiye FGS ortalamasının 14.9 ile evre 5'te olduğunu tespit ettik. Hirsutizm grubunda FAI, 17-OHP, androstenedion, progesteron, DHEA-S, testosteron, açlık insülin düzeyleri, LH/FSH oranları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Hirsutizimli grupta SHBG düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranları kontrol grubuna göre düşük bulundu. Estradiol, açlık glukoz, LH, FSH düzeyleri açısından kontrol grubuna anlamlı fark görülmedi. 52 vakada IH (%54), 43 vakada PKOS (%45) ve 1 vakada NKAH (%1) tespit edildi.

PKOS grubunda FGS ortalaması, insulin, LH, androstenedion, DHEA-S düzeyleri, LH/FSH oranı IH grubuna göre yüksek bulundu. Açlık kan şekeri/glukoz oranı ise PKOS grubunda daha düşük bulundu. IH grupla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda FGS ortalaması, FAI, progesteron ve testosteron düzeyleri IH grubunda yüksek; SHBG düşük bulundu. IH grubunda testosteron düzeyi normal aralıkta ancak üst sınıra yakın tespit edildi. VKI, estradiol, 17-OHP, androstenedion, glukoz, insülin, LH, FSH, prolaktin, DHEA-S düzeyleri ile LH/FSH ve açlık glukoz/insülin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Hirsutizm prevalansı puberteyle başlamakta ve yaşla birlikte artmaktadır. Çalışmalar genellikle yetişkin çağdaki kadınlar üzerinde yapılmıştır. Ama unutulmamalıdır ki ileriki yaşlarda oluşabilecek sıkıntıların temelleri adolesan dönemde atılmaktadır ve temelde önemli sorunlar yer alabilmektedir. Yaptığımız bu çalışmada bölgemizdeki hirsutizm prevalansı yetişkin çağında yapılan prevalans çalışmalarına benzer bulundu. Yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda PKOS prevalansı yüksek iken, bizim çalışmamızda IH prevalansı daha yüksek bulundu. Hirsutizm şikayetiyle gelen her vaka ayrıntılı bir araştırılmalı ve nedeni belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm, Adolesan, Androstenedion, Prevalans

ABSTRACT

Aim: To investigate the prevalence of hirsutism among adolescents aged 12-18 attending primary and high schools in the Erzurum city center using the modified Ferriman-Gallway (FG) Scale and to determine etiological factors in children with hirsutism.

Materials and Methods: The study was performed between January and June, 2013, with 2380 female adolescents aged 12-18 attending primary and high schools in the Erzurum city center. It was conducted with 15 primary and high schools in the provincial center selected using simple randomized sampling. Students from every school in the sampling were determined using age-based stratified sampling. The modified FG score was used in the diagnosis and monitoring of hirsutism. Scores of 8 or above were regarded as hirsutism. Two hundred thirty-three volunteers determined as having hirsutism were invited to hospital. The age, height, weight, body mass index and pubertal stage of an adolescent group of 96 subjects with hirsutism and 98 healthy female adolescents similar to the study group in terms of calendar age were recorded. Hormone assessments in the follicular phase (days 2-5 of the menstrual cycle) were made after fasting between 09.00 and 10.00 a.m. Estradiol, testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, sex hormone binder hormone, dehydroepiandrosterone sulfate, prolactin, androstenedione, progesterone, 17-OHP, glucose and insulin levels were investigated. Cases were classified as idiopathic hirsutism (IH), polycystic ovarian syndrome (PCOS) or non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH), depending on etiology.

Results: Screening revealed a prevalence of hirsutism among the 2378 patients of 9.8%. Mean FGS score of the 233 cases identified as hirsutism was 10.86 ± 3.6 . Mean FGS score in the remaining 2145 cases was 2.08 ± 2.1 . Mean FGS was higher in the cases with hirsutism, and the difference was highly significant ($p=0.00$). Acne was present in 45.9% of the hirsutism group but in only 27% of the screening group, the difference being significant ($p=0.001$). Hair loss, one of the findings of hyperandrogenemia, was present in 59.7% of the cases of hirsutism and 51.1% of the non-hirsutism group. The level was significantly higher in the hirsutism group ($p=0.016$). Mean age at menarche of all menstruating cases was 13.1 ± 1 years. Mean age at menarche in the hirsutism group was 12.8 ± 1.1 years, and 13.2 ± 1 years in the non-

hirsutism group. The difference in mean age at menarche between the hirsutism and non-hirsutism groups was significant ($p=0.001$). Menstrual cycle was irregular in 24.8% of the hirsutism group and regular in 75.2%. In the non-hirsutism group, cycles were irregular in 15% of cases and regular in 85%. The difference between the two groups was significant ($p=0.001$). Mild hirsutism was determined in 85.7% of cases, moderate hirsutism in 12% and severe hirsutism in 0.5%. Examination of prevalence of hirsutism according to Tanner stage, and of mean modified FG scores, revealed that the highest prevalence of hirsutism was in Tanner stage 4 and the highest mean modified FG score, 14.9, in stage 5. FAI, 17-OHP, androstenedione, progesterone, DHEA-S, testosterone and fasting insulin levels and LH/FSH ratios were significantly higher in the hirsutism group than in the control group. SHBG level and fasting glucose/insulin ratios were significantly lower than in the control group. No significant difference was observed in terms of estradiol, fasting glucose, LH and FSH levels. IH was determined in 52 cases (54%), PCOS in 43 (38.5%) and NCAH in 1 (1%).

Mean FG scores, insulin, LH, androstenedione and DHEA-S levels and LH/FSH ratio were higher in the PCOS group than in the IH group. Fasting blood sugar/glucose ratio was lower in the PCOS group. Comparing the IH group with the control group, mean FG scores and FAI, progesterone and testosterone levels were higher in the IH group, while SHBG was lower. Testosterone levels in the IH group were within normal range, but closer to the upper limit. No significant difference was determined in terms of BMI, estradiol, 17-OHP, androstenedione, glucose, insulin, LH, FSH, prolactin and DHEA-S levels and LH/FSH and fasting glucose/insulin ratios.

Conclusion: Prevalence of hirsutism begins with puberty and increases with age. Studies have generally investigated women in the adult age group. However, it must not be forgotten that the foundations of problems that may occur at more advanced ages are laid in adolescence and may involve significant problems. In this study, the prevalence of hirsutism in our region was similar to that in studies of hirsutism in adulthood. Studies in the adult population have reported a high prevalence of PCOS, while we determined a higher prevalence of IH. All patients presenting with hirsutism should be investigated in detail and the cause determined.

Key Words: Hirsutism, Adolescence, Androstenedione, Prevalance

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

İH	: İdiyopatik hirsutizm
PKOS	: Polikistik over sendromu
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
DHT	: Dihidrotestosteron
FG	: Ferriman-Gallwey
mFG	: Modifiye Ferriman Gallwey
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
GPR54	: G protein reseptör 54
KISS1	: Kisspeptin 1 geni
GABA	: Gama amino-butirik asit
Glu	: Glutamat
NE	: Norepinefrin
NPY	: Nöropeptid Y
FSH	: Follikül stimulan hormon
LH	: Luteinizan hormon
hCG	: Human koryonik gonadotropinin
E2	: Östradiol
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
T	: Testosteron
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron
DHT	: Dihidrotestosterona
AR	: Androjen reseptörü
3β-HSD	: 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
VKİ	: Vücut kütle indeksi
sT	: Serbest testosteron
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
NKAH	: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi

GH	: Büyüme hormonu
PRL	: Prolaktin
IGF- 1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-2
FG	: Ferriman-Gallwey
21-OH	: 21–hidroksilaz
11β-OH	: 11 β –hidroksilaz
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
TGF α,β	: Transforming büyüme faktörleri α ve β
AS	: Androstenodion
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
POMC	: Proopiomelanokortin
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
AVP	: Arginin-vasopressin
SCC	: Side-chain cleavage
11-S	: 11–deoksikortizol
DOC	: Deoksikortikosterondan
PRL	: Prolaktin
DM	: Diabetes mellitus
NIH	: National Institute of Health
OKS	: Oral kontraseptif
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment of İnsülin Resistance
FAI	: Free Androjen İndeksi (Serbest androjen indeksi)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal bilimler için istatistik paketi)
cm	: Santimetre
ml	: Mililitre

mm	: Milimetre
cc	: Santimetreküp
cm³	: Santimetreküp
nmol/L	: Nanomol/litre
mg	: Miligram
mg/dl	: Miligram/desilitre
mmol/L	: Milimol/litre
µg/dL	: Mikrogram/desilitre
mm²	: Milimetrekare
ng/dl	: Nanogram/desilitre
mcg	: Mikrogram
ng/dl	: Nanogram
mIU/ml	: Mili internasyonel ünite/mililitre
pg/ml	: Pikogram/mililitre
ng/ml	: Nanogram/mililitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kız ve Erkeklerde Hipotalamus-Hipofiz -Gonad Eksenini	4
Şekil 2. Menstrüal Siklus.....	16
Şekil 3. Modifiye Ferriman Gallwey Puanlaması	17
Şekil 4. Kıl Folikülünün Gelişimi.....	20
Şekil 5. Adrenal ve Gonadal Hormon Sentezi ve Sentezde Görev Alan Enzimler.	24

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tanner ve Yaşa Göre Puberte Evresinde FSH Normal Değerleri	5
Tablo 2. Tanner ve Yaşa Göre Puberte Evresinde LH Normal Değerleri	6
Tablo 3. Puberte Evresinde Tanner ve Yaşa Göre Östradiol Normal Değerleri.....	7
Tablo 4. Puberte Evresinde Tanner ve Yaşa Göre Testosteron Normal Değerleri	8
Tablo 5. Puberte Evresinde Tanner ve Yaşa Göre Progesteron Normal Değerleri.....	9
Tablo 6. Puberte Evresinde Tanner ve Yaşa Göre Normal DHEA-S Değerleri	10
Tablo 7. Kızlarda Meme Gelişim Evreleri	13
Tablo 8. Kızlarda Pubik Kılınma Evreleri.....	13
Tablo 9. Hirsutizme Neden Olan İlaçlar	18
Tablo 10. Adrenal Steroidogenezde Rol Oynayan Enzimler ve Bu Enzimleri Kodlayan Genler	23
Tablo 11. Kadınlarda Androjenlerin Üretim Yerleri ve Periferal Dönüşüm Oranları ...	26
Tablo 12. Hirsutizm Nedenleri.....	27
Tablo 13. Hirsutizm Nedenleri.....	28
Tablo 14. Adolesanlarda Anovulasyonun Bulguları	30
Tablo 15. PKOS tanı Kriterleri	32
Tablo 16. Hirsutizimli Olan ve Olmayan Grup Arasındaki Demografik Özellikler.....	49
Tablo 17. Hirsutizimli Olan ve Olmayan Gruplara Yöneltilen Anket Soruları	51
Tablo 18. Grupların Menstruasyon Özellikleri	53
Tablo 19. Hirsutizmi Olan Olguların Modifiye FG Skoruna Göre Derecelendirilmesi ve Ortalama Modifiye FG Skorları	53
Tablo 20. Tanner Evrelerine Göre Hirsutizm Görülme Sikliği ve Modifiye FGS Ortalamaları.....	54
Tablo 21. Hirsutizm ve Kontrol Grubunun Ortalama Hormon Değerleri ve İstatiksel Karşılaştırılmaları.....	56
Tablo 22. Hirsutizm ve Kontrol Grubunda İnsülin Direnci Parametreleri.....	58
Tablo 23. Hirsutizm Etyolojisine Göre Hastaların Sınıflandırılması.....	58
Tablo 24. IH, PKOS ve Kontrol Grubu Verilerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 25. IH, PKOS ve Kontrol Grupların İkili Karşılaştırması	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm, kadın vücudunda bulunan terminal kılların erkek tipi dağılıma uygun olarak aşırı büyümesidir.

Hirsutizm androjen fazlalığına sebep olan birçok nedenden kaynaklanmış olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. İdiyopatik hirsutizm (İH), normal ovulatuvar fonksiyon ve normal serum androjen seviyeleri zemininde cildin androjenlere karşı artmış duyarlılığına bağlı gelişen hirsutizmdir (1). Hirsutizmle birlikte hiperandrojenizmin en sık nedeni polikistik over sendromu (PKOS) 'dur. Bu iki durum yani PKOS ve idiyopatik hirsutizm tüm hirsutizm nedenlerinin çoğunluğunu oluşturur (2,3). Hirsutizmin diğer nedenleri arasında konjenital adrenal hiperplaziler, Cushing Sendromu ve adrenal tümörler gibi adrenal nedenler yer alır. Konjenital adrenal hiperplazi kortizol sentezinde yer alan enzimlerden birinin eksikliği sonucu meydana gelir. Eksik olan enzimden önceki basamaktaki androjenler artarak hiperandojenemiye yol açarlar ve bunun sonucu olarak da hirsutizm, oligomenore ve infertilite gibi klinik bulgular ortaya çıkar (3).

Hirsutizme dolaşımdaki artmış androjen konsantrasyonu, kıl follikülündeki pilosebace ünitenin normal androjen düzeylerine hassasiyeti veya bu faktörlerin kombinasyonu sebep olur (4).

Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların %5-10'unu etkiler (1). Hirsutizm kadınlarda erkek tipi terminal kılların mevcudiyetidir ve kadınların %5-15'ni etkilemektedir (5).

İdiyopatik hirsutizm tanımı menstrual bozukluk olmaksızın, androjen düzeylerinin normal ya da hafif yüksek olduğu hirsutizmi olan ve diğer hiperandrojenizm bulgularının eşlik etmediği olguları kapsamaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu ya da adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı ile ovarian veya adrenal fonksiyonel hiperandrojenizm gösterilmiştir (6).

Patofizyolojik olarak, kıl kökünde 5 alfa redüktaz enzim aktivitesinin artması sonucu testosteronun daha potent bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşmesi ve androjen reseptör işlevinde bozukluk olabileceği öne sürülmektedir (1).

Hirsutizmin hastalar için son derece rahatsız edici bir durum olup psikososyal açıdan olumsuz bir etkisi vardır (5).

Hirsutizm derecelendirilmesinde ve takibinde Ferriman-Gallwey (FG) skoru kullanılır (1). İlk kez 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından tanımlanan bu skorlama sisteminde 11 bölgeyi kapsayan değerlendirme söz konusudur. Bu 11 vücut bölgesi; üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst kol, önkol, üst ve alt abdomen, uyluklar ve alt bacakları içermektedir. Her bir bölge için terminal kılların görsel olarak yoğunluğuna göre 0-4 arası bir skorlama yapılmıştır; 0 terminal kılların olmadığını gösterir, 1 minimal terminal kıllanmayı ve 4 aşırı terminal kıllanmayı göstermektedir. Terminal kıllar vellus kıllarından klinik olarak uzunluk (>0.5), kalınlık ve pigmentasyon farklılığı ile ayrılabilir. Vellus kılları genelde >0.5cm uzunluğunda, yumuşak ve nonpigmentedir (7). Ancak günümüzde daha çok 9 bölgeyi 0-4 arasında puanlayan modifiye FG puanlaması kullanılmaktadır (8). Bu skorlamada vücut, üst dudak, yüz-çene, göğüs, kol, sırt, bel, üst karın, alt karın, uyluk olmak üzere vücut 9 bölgeye ayrılmaktadır. Buna göre bu bölgelerdeki kıllanma 0 (terminal kıllanma yok) –4 (aşırı terminal kıl) arasında skorlanır (1,9). Normal kadınlarda FG skoru 4 olarak belirlenmiş olup 8 ve üzerinde olanlara hirsutizmdir. 16 ve üzeri ise şiddetli hirsutizm kabul edilir (9).

Bu çalışmada, Erzurum il merkezindeki ilköğretim okulları ve liselerde eğitim alan 12-18 yaş arası adolesanlarda modifiye Ferriman-Gallwey Skalasının kullanarak hirsutizm sıklığının araştırılması ve hirsutizm tespit edilen çocuklarda etyolojik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte Fizyolojisi

Adolesan, ergenlikle eş anlamda kullanılmakla beraber yaşamın bu döneminde vücutta oluşan biyolojik değişiklikleri, ruhsal gelişme ve psikososyal değişiklikleri de kapsayan bir terimdir (10).

Kızlarda pubertal gelişme meme gelişimi evre 2 ya da pubik kıllanma evre 2'ye ulaşınca olmaktadır. Birçok kızda pubertenin ilk fiziksel işareti meme tomurcuklanmasıdır (11).

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksındaki aktivite yeni kazanılan bir fonksiyon olmayıp mevcut fonksiyonun yeniden reaktif olmasıdır. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinste de pubertal düzeydedir (mini puberte) ve gonadotropinler yaklaşık 2-3 yaşlarına kadar pikler gösterebilir. Bu aktivite gerçek puberte ile karıştırılmamalıdır (12).

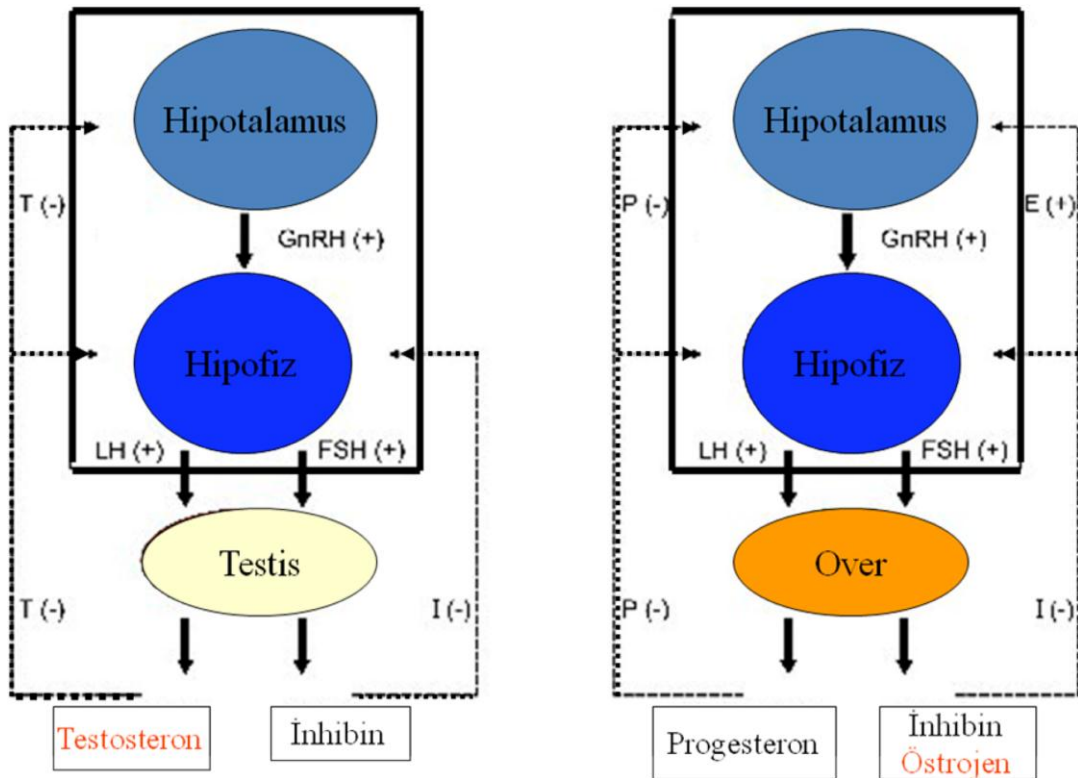
Juvenil faz olarak kabul edilen 4-9 yaşları arasında gonad hormonlarının oluşturduğu negatif feed back daha da önemli olmak üzere santral inhibitör mekanizmalarla GnRH nöronal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır.

Pubertenin başlayabilmesi için hipotalamusun medio-lateral bazal kesimine yerleşmiş olan GnRH nöronlarından epizodik GnRH salınımı gereklidir. Ergenlik GnRH nöronlarının aktivitesinde artış ile başlamaktadır. Puberte öncesi dönemde GnRH nöronlarında baskılayıcı etkiler güçlü, uyarıcı etkiler zayıftır, negatif geri bildirim mekanizmasına duyarlılık yüksektir. Santral inhibisyonun sonlanmasında ve yeniden uyanışta nöroendokrin ve genetik denetim önemli rol üstlenmektedir.

GnRH nöronlarının aktivite kazanmasında G protein ile eşleşen reseptör 54'ü (GPR54, kromozom 19p13.3) ve onun endojen ligandı olan kisspeptini (metastatin) kodlayan KISS1 geni (kromozom 1q32) üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. KISS1/GPR54 sistemi GnRH fizyolojisinde ve pubertenin başlamasında önemli rol oynamaktadır. Prepubertal dönemde GnRH salınımını kontrol eden başlıca inhibitor sistem gama amino-bütirik asit (GABA) ve GABA reseptörleridir. Glutamat (Glu) ise

GnRH salgılanmasını kontrol eden major uyarıcı amino asittir. Norepinefrin (NE), nöropeptid Y (NPY), pineal bezden salgılanan melatonin glutamat amino asidi kadar olmasada pubertede uyarıcı etki gösterirler. Yağ dokusundan salgılanan bir hormon olan leptin de yine pubertal sistemin uyarılmasında yardımcı bir etki göstermektedir.

HHG eksenindeki kız ve erkeklerdeki hormonal etkileşim ve pozitif ve negatif geri bildirim özellikleri Şekil 1’de verilmiştir (13).



Şekil 1. Kız ve Erkeklerde Hipotalamus-Hipofiz -Gonad Ekseni

2.2. Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler

Puberte cinsel farklılaşmanın ve HHG aksın tam bir seksüel olgunlaşması ile tamamlanmasıyla sonuçlanan bir durumdur. Bu durum pubertede GnRH sekresyonunun amplitut ve sıklığında artmayı ve santral sinir sistemindeki değişiklikleri içerir (14).

2.2.1. Hipofizer gonadotropinler

Folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) glikoprotein yapısında iki subünitli olan (α -subunit ve β -subunit) hormonlardır. Bu hormonların α -alt birimleri hipofizer glikoprotein hormonlarla aynıdır. Plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropinin (hCG) LH ile yapılarının benzer olduğu ve LH'nin tüm etkinliklerini gösterebildiği görülmüştür. Gonadotropinlerin salgılanmasını GnRH uyarmakta, gonad hormonları ise negatif ya da negatif/pozitif (östrojen) geri bildirim mekanizmaları ile bu salınımı kontrol etmektedir (15).

Over ve testis dokusundan salgılanan bir protein olan inhibin FSH salınımı, progesteron ise LH pulslarının sıklığını azaltmaktadır. Östrojen düşük seviyelerde gonadotropin salınımını negatif feed back ile baskılamakta, yüksek düzeylerde pozitif feed back ile uyarmaktadır. Orta sıklıta LH artımı ve ovulasyon, östrojenin pozitif geri bildiriyle olmaktadır (15).

GnRH'nin pulsatil salgılanmasından dolayı gonadotropinlerin salgılanması da epizodiktir. Fetüste midgestasyona kadar LH ve FSH seviyeleri HHG aksın oluşumundan sonra yükselir ve terme doğru düşer. Doğumdan sonraki ilk ay içerisinde plasental seks steroidlerinin birden kesilmesi ve geri bildirim mekanizmasının bozulmasıyla FSH ve LH seviyeleri yükselir, LH salınımı pulsatil şekilde olmaktadır. Bu döneme "yenidoğanın mini pubertesi" denir. Daha sonraki prepubertal dönemde gonadotropin düzeyleri baskılanmış, GnRH pulse uyarıcısı uykudadır (16). Tablo 1 ve Tablo 2'de puberte FSH ve LH düzeylerinin yaş ve Tanner evrelerine göre düzeyleri gösterilmiştir (17).

Tablo 1. Tanner ve Yaşa Göre Puberte Evresinde FSH Normal Değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (mIU/ml)	Ortalama (mIU/ml)
1	<9.2	1.0-4.2	2.1
2	9.2-13.7	1.0-10.8	4.0
3	10.0-14.4	1.5-12.8	5.1
4	10.7-15.6	1.5-11.7	6.4
5	11.8-18.6	1.0-9.2	4.9

Tablo 2. Tanner ve Yaşa Göre Puberte Evresinde LH Normal Değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (mIU/ml)	Ortalama (mIU/ml)
1	< 9.2	0.02-0.18	0.06
2	9.2-13.7	0.02-4.7	0.72
3	10.0-14.4	0.10-12.0	2.3
4-5	10.7-18.6	0.4-11.7	3.3

2.2.2. Ovaryan steroidler

2.2.2.1. Östrojen

Kızlardaki esas östrojen östradioldür (E2). Primer olarak overlerden (%90) salgılanır. E2'nin bir kısmı ise testosteron ve androstenedionun ekstraplandüler dönüşümünden kaynaklanır. Kızlarda over follikül hücrelerinden östrojen salınımı testosteron sentez basamaklarının tamamlanması ve bunu androjenin aromatzasyonun izlemesi ile olmaktadır. LH over follikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanmakta, siklik adenozin monofosfat (cAMP) uyarılmakta ve kolesterolden pregnenolon oluşumu ile steroidogenez başlamaktadır (12).

Başlayan ovulasyonla beraber LH overin teka hücreleri üzerine daha fazla etkili olmaktadır. Kızlarda granüloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatzasyonunu FSH uyarmaktadır. Östrojenler de testosteron gibi dolaşımında büyük bir oranda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) 'ye bağlı olarak taşınırlar. Östrojenin aktif formu olan E2 esas etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir. Prepubertal dönemde düşük düzeylerdeki östrojen rutin yöntemlerle sağlıklı ölçülememekte, duyarlı yeni yöntemlerle belirlenmesi gerekmektedir. Prepubertal düzeydeki östrojenin görevleri henüz açıklık kazanmamıştır (12).

Tablo 3'te puberte östradiol plazma düzeylerinin, yaş ve Tanner evrelerine göre değerleri verilmiştir (17).

Tablo 3. Puberte Evresinde Tanner ve Yaşa Göre Östradiol Normal Değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (pg/ml)	Ortalama (pg/ml)
1	<9.2	5.0-20	8.0
2	9.2-13.7	10-24	16
3	10.0-14.4	7.0-60	25
4	10.7-15.6	21-85	47
5	11.8-18.6	34-170	110

2.2.2.2. Testosteron

Adrenal ve gonadal steroidogenezde rol alan 17 beta –hidroksi steroid dehidrogenaz (17 β - HSD) enzimin 5 tipi bulunmaktadır. Testosteron (T) sentezinde görev alan enzimler şunlardır: Tip 2; östrodiolden östron ve testosterondan androstenodion dönüşümünü, Tip 3 testislerde Leydig hücrelerinde yer alır, androstenodiondan testosteron ve dehidroepiandrosteron (DHEA) 'dan androstenodiol dönüşümünü, Tip 4; östrodiolden östron ve testosterondan androstenodion sentezini gerçekleştirirken, Tip 5 ise over ve periferik dokularda yer alıp androstenodiondan testosteron dönüşümünü sağlar (18).

Dolaşımdaki testosteronun %25'i overlerden, %25 ise adrenallerden sekrete edilmektedir. Geri kalanı ise periferik dokularda dönüşüme uğramaktadır. Testosteron ve diğer androjenler östrojen yapımında ara ürün, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) sekresyonunun ise metaboliti olarak bulunurlar (8).

Testosteron dolaşıma verildikten sonra SHBG'ye bağlanır. Etkin olan şekli serbest formudur. SHBG'den ayrıldıktan sonra etki ettiği hücrelere difüze olan testosteron nükleer reseptörü ile direkt ya da 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron (DHT) 'a dönüşerek etki eder. Testosteronun bir kısmı ise aromataz enzimi ile östrojene dönüşür. Testosteron ve DHT, X kromozomunun uzun kolunda kodlanan (Xq11-q12) aynı nükleer androjen reseptörü (AR) ile etkileşmektedirler. Androjen reseptörleri DHT'a testosterondan çok daha güçlü yanıt vermektedir (13).

Tablo 4'te total testosteronun puberte plazma düzeylerini yaş ve Tanner evrelerine göre değerleri verilmiştir (17).

Tablo 4. Puberte Evresinde Tanner ve Yaşa Göre Testosteron Normal Değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (ng/dl)	Ortalama (ng/dl)
1	<9.2	<2.5-10	4.9
2	9.2-13.7	7-28	18
3	10.0-14.4	15-35	25
4	10.7-15.6	13-32	22
5	11.8-18.6	20-38	28

2.2.2.3 Progesteron

Overlerde başlıca üretilen steroid hormonlar progesteron ve östrodioldür.

Progesteron sekresyonu hem LH hem de FSH'nın uyarımı ile olmaktadır (19).

Ovulasyon gerçekleşikten sonra korpus luteum oluşur ve progesteron salgılamaya başlar. Progesteron döllenmiş yumurtanın implante olabilmesi için endometriumu hazırlayan hormondur (20). Korpus luteumun yok olması ile, plazma progesteron seviyesi azalmakta; azalan progesteron, GnRH sekresyon frekansında artmaya neden olmaktadır (21). Progesteron östrojen ile sinerjik etki ederek LH'in doruk düzeyde salınımının zamanlamasını, süresini ve miktarını belirler (22). Pregnanolondan 3β -Hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -HSD) enzimi sayesinde progesteron sentezi olmaktadır. Progesteron ise 17- α hidroksilaz enzimi ile 17-OH progesterona, 21-hidroksilaz aracılığıyla 11-deoksikortikosterona dönüşmektedir (23). 21-hidroksilaz eksikliğinde zona glomerulozada progesteron deoksikortikosterona dönüşemez. Artan metabolit 17-OHP, DHEA, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve androstenediona dönüşür. Bunun sonucu artan androjenler dişi fetusta virilizasyona neden olur (24). Tablo 5'te puberte evresinde tanner ve yaşa göre progesteronun normal değerleri gösterilmiştir (25).

Tablo 5. Puberte Evresinde Tanner ve Yaş'a Göre Progesteron Normal Değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Ortalama (ng/dl)
1	<9.2	<10-33
2	9.2-13.7	<10-55
3	10.0-14.4	10-450
4	10.7-15.6	10-1300
5	11.8-18.6	10-950

2.2.3. Adrenal androjenler

Adrenal korteks kaynaklı androjenler; DHEA, DHEA-S, androstenodiondur. Dolaşımında en fazla bulunan adrenal kaynaklı androjen DHEA-S'dir. Ancak etki bakımından en kuvvetlisi ise androstenodiondur. Adrenal androjenlerin fizyolojik düzeylerdeki androjenik etkileri zayıftır, bunun nedeni olarakta androjen reseptörlerine afinitelerinin düşük olmasıyla açıklanmaktadır. Perifer dokularda (karaciğer, adipoz doku ve diğer hedef dokular) testosterona dönüşerek etki ederler (26).

Adrenal bezin pubertesi olarak adlandırılan adrenarş hem kız hem erkek cinsiyette HHG aks aktifleşmeden (yaklaşık 2 yıl önce) 6-8 yaşları arasında başlamaktadır. Adrenarşta zona retikulariste 17,20 liyaz aktivitesi artmakta, 3-beta HSD aktivitesi azalmakta böylece oluşan DHEA, artan DHEA-sulfattransferaz enzim aktivitesi (SULT2A1) sayesinde DHEA-S'a dönüşmektedir. Adrenarşın biyokimyasal göstergesi olarak plazma DHEA-S düzeyindeki artış gösterilmektedir (DHEA-S ≥ 45 mg/dl). Adrenarşı başlatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (13).

Adrenal bez içindeki enzimatik aktivitelerin adrenarşı başlattığı düşünülmektedir. ACTH uyarısına adrenal yanıtta değişim oluşmakta, kortizol sekresyonu artmadan adrenal bezde androjen sentezi uyarılmaktadır. ACTH'dan farklı olarak hipofizden salgılanan ama henüz tespit edilmemiş bir hormonun (adrenarş faktör) adrenarşı başlatabileceği düşünülmektedir. İnterlokin-6 zona retikulariste güçlü bir şekilde eksprese olmakta ve DHEA-S oluşumunu tetiklemektedir. DHEA ve androstenodion, ACTH'nın salınımıyla birliktelik göstermekte olup diüurnal ritim ve pulslara sahiptirler. DHEA-S yapısındaki sülfat nedeniyle yarı ömrü uzamakta ve bu

nedenle diüurnal bir salınım göstermemektedir. Aksiller ve pubik kıllanma, cinsiyet steroidleri ile beraber sürrenal androjenler sayesinde olmaktadır (13).

Dihidrotestosteron hedef hücrelerde 3-alfa ve 3-beta-androstenediole çevrilir. Hirsutizm problemi olan kadınlarda 3-alfa androstenediole seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (27). Androjenler saçlı deride terminal kılların vellus tipi kıla dönüşmesine yol açarak androjenik alopesiye neden olurlar (28). Kıl büyümesini sağlayan en güçlü androjen olan DHT kıl folikülü içinde bulunan 5 α -redüktaz enzimi aracılığı ile dolaşımdaki T ve androstenediondan yapılır. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve hiperandrojenemi 5- alfa redüktaz enzim aktivitesini artırır (29).

Dolaşımdaki T ve androstenedionun esas kaynağı over ve adrenal bezdir. ACTH adrenal androjenlerin yapımını uyarırken, LH ve insülin overlerde androjen sentezini uyarır. Androjenlerin biyolojik etkileri dolaşımdaki serbest hormon düzeyleri üzerinden olmaktadır. Hem T, hem de DHT albumin ve SHBG'ye bağlanır. Vücut kütle indeksi (VKİ) ve insülin düzeyleri arttığında dolaşımdaki serbest testosteron (sT) düzeyleri artar. Östrojenler ise SHBG düzeyini artırırlar ve buna bağlı olarak dolaşımdaki sT düzeyleri azalır (28). Büyüme hormonu pilosebase yapıda androjenlerin etkilerini artırır (15).

Testosteron artışı genellikle over, DHEA-S artışı adrenal ve androstenedion artışı adrenal ve over kaynaklıdır (30). Tablo 6'da puberte DHEA-S plazma düzeylerinin, yaş ve Tanner evrelerine göre değerleri verilmiştir (17).

Tablo 6. Puberte Evresinde Tanner ve Yaşa Göre Normal DHEA-S Değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (ug /ml)	Ortalama (ug /ml)
1	<9.2	19-144	40
2	9.2-13.7	34-129	72
3	10.0-14.4	32-226	128
4	10.7-15.6	58-260	120
5	11.8-18.6	44-248	128

2.2.3.1. 17- Hidroksiprogesteron (17-OHP)

17-hidroksiprogesteron kolesterol biyosentez yolağında kortizol sentezi için bir ara madde ve 21 –hidroksilaz için bir substrattır. Kortizol sentez basamaklarındaki herhangi bir aksaklık adrenokortikotropik hormon düzeyinde artışa neden olur. 21-hidroksilaz eksikliğinde kortizol sentezlenemez ve 17-OHP konsantrasyonlarında artışına neden olur. Ayrıca kortizol sente

z yokluğu ACTH hormonunda da artışa neden olur. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adı verilen bu tabloda klasik form yeni doğmuş kız çocuklarındaki virilizasyona ve tuz kaybına neden olur. Konjenital olmayan formu olan nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH) daha ileri yaşlarda erken puberte, akne, hirsutizm ve subfertilite tablolarıyla karşımıza çıkar (31).

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili hastalarda 21-hidroksilaz enziminde eksiklik söz konusudur. Hastalarda erken foliküler fazda sabah erken saatlerde alınmış olan 17-OHP değerinin 200 ng/dl'nin üzerinde olması tanıyı desteklemektedir. Doğrulamak için ACTH (250 mcg) uyarı testi yapılabilir. Teste cevap olarak 17-OHP düzeyi 1500 ng/dl'nin üzerine çıkar (32).

2.2.4. Prolaktin

Prolaktin, ön hipofizdeki laktofer hücrelerinden salgılanan büyüme hormonu (GH) ve hCG ile benzer aminoasit yapısına benzeyen bir hormondur. Dopamin prolaktin salınımını baskımlarken hipotalamusla ilgili hastalıklarda dopamin salınımındaki bozukluğa bağlı olarak prolaktin sekresyonu artar. Çocuklardaki prolaktin düzeyi 3-24 ng/ml'dir (33).

Prepubertal dönemde prolaktin düzeyleri her iki cinste de birbirine benzer olmasına karşın puberte süresince kızlarda düzeyi gittikçe artmaktadır. Geç pubertal kızlarda ve erişkin kadınlarda ise prolaktin seviyeleri erişkin erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Böyle bir duruma E2 düzeylerinin puberteki kızlarda ve kadınlarda daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (14).

2.2.5. Seks hormon bağlayıcı hormon

Dolaşımdaki E2 ve testosteronun %97-98 gibi bir miktarı reversibl olarak SHBG'ye bağlanır fakat sadece serbest steroid fizyolojik olarak aktiftir. Kızlarda ve erkeklerde SHBG'nin prepubertal düzeyleri yaklaşık olarak eşittir ve prepubertal yaşın ilerlemesi ile beraber, SHBG düzeylerindeki azalmaya karşılık olarak plazma gonadal steroid düzeyleri artar. Puberte de ise kızlarda SHBG düzeylerinde az bir miktar düşüş görülür (14).

Pubertal gelişim evrelerinde inhibin, aktivin, follistatin, leptin, kortizol, büyüme hormonu, insülin, IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2) gibi hormonlarında katkısı bulunmaktadır (34).

2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişikler

Kızlarda pubertal değişiklikler meme tomurcuklanması ile başlamakta, sonrasında bunu pubik ve aksiler kıllanma ve menarş izlemektedir. Kızlarda Tanner evre 1 ve evre 5 arasındaki süre ortalama 4 yıldır. Bazen seyrek olmakla birlikte ilk bulgu pubik kıllanma olabilmektedir. Meme gelişiminin (telarş) erken evresi olan meme tomurcuklanmasında areola çapı artmakta ve meme başı hafifçe yükselmektedir. Meme gelişimi esas olarak overden salgılanan östrojenle, pubik kıllanma ise surrenal androjenlerin etkisi ile oluşmaktadır. Olguların bir kesiminde telarş tek taraflı olabilmekte, ortalama 6 ay içerisinde de diğer meme gelişime katılmaktadır. Tanner evre 3'te meme gelişiminde meme ve areolada konturları birbirlerinden ayrılmadan genişleme söz konusudur. Tanner 4 evresinde meme başı ve areola memenin üzerinde kontür oluşturan ikinci bir çıkıntı gibi görülür. Tanner 5 evresi yetişkin normal meme görünümündedir. Meme gelişimi ortalama 4 yıl içinde tamamlanmaktadır (13). Kızlarda meme gelişim evreleri tablo 7'de gösterilmiştir (35). Pubik kıllanma evre 2 ile evre 5 arasındaki süre ortalama 2.5 yıldır (13). Kızlarda pubik kıllanma evreleri Tablo 8'de yer almaktadır (35).

Tablo 7. Kızlarda Meme Gelişim Evreleri

Evre 1	Göğüsler henüz büyüme başlamamıştır
Evre 2	Areola ve papillanın ufak bir yumru oluşturacak şekilde kabarması ve areola çapında artma görülür
Evre 3	Göğüs büyümüş, areola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve göğüs konturları birbirinden ayrı değildir
Evre 4	Areola ve papilla daha fazla büyümüş olan göğüs kitlesi üzerinde kabarak ikincil bir kitle oluşturmuştur
Evre 5	Göğüs erişkin büyüklüğünde olup, areola geri çekilip göğüs kitlesine kaynamış ve papilla dışa doğru kabarmıştır

Tablo 8. Kızlarda Pubik Kılınma Evreleri

Evre 1	Pubik kılınma henüz başlamamıştır
Evre 2	Labia majör boyunca veya mons venerisinde seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kılınma vardır
Evre 3	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons venerisinde daha geniş bir alana yayılmıştır
Evre 4	Kılınma mons venerisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine uzanmıştır
Evre 5	Erişkin özelliklerinde kılınma mevcuttur

Kızlarda aksiller kılınma 12.5-13 yaşlarında başlamakta ve yaklaşık 15 ay içinde erişkin düzeyine ulaşmaktadır. Aksilla ve vulvadaki apokrin bezlerin aktivitesi de bu bölgelerdeki kılınma ile aynı zamanda başlamaktadır. Pubertenin başlamasıyla da vücut yağ dağılımında değişim ve vücut yağ kitlesinde artış olmaktadır. Mons pubis ve labialar belirginleşmekte vulva ve vajina nemli bir özellik kazanmaktadır. Menarştan yaklaşık 1 yıl önce vajinal florada oluşan laktobasillerin etkisiyle ortamın pH'ı asitleşmekte, dokuların epitel hücreleri ve servikal mukusun oluşturduğu fizyolojik beyaz renkli bir akıntı oluşmaktadır. Meme tomurcuklanmasından yaklaşık iki yıl sonra ve boy uzamasındaki sıçramayı takiben menarş başlar. Menarşın ortalama başlama yaşı 12.5-13 arasındadır. Menarşın 10 yaşından önce görülmesi erken, 16 yaşından sonra görülmesi ise geç olarak ifade edilir. Menstrüel sikluslar arasındaki zaman, kanamanın şiddeti normal adolesanlarda da kişisel farklılıklar göstermektedir. İlk başlarda sikluslar anovulatuvar özellik göstermekte ve düzensiz olabilmektedir. Menstrüasyonlarda görülen sıklık pelvis ağrısına dismenore adı verilir. Dismenore menarşı izleyen ilk 1-2 yıl nadir görülürken siklusların ovulatuvar özellik kazanması ile giderek sıklık kazanır

(13). Menarşın başlamasıyla birlikte ilk 3 yılda menstrual döngü 21-45 gün arasında değişmektedir. Bu dönem 20 günden kısa ve 45 günden uzun sürebilir. Menstrual düzensizlikler, menarş sonrası ilk 3 yılda genellikle uzun döngüler şeklindedir, zamanla döngüler daha kısa ve düzenli olur. Menarştan sonraki 3. yılda menstrual döngülerin %60-80'i, erişkinlerde olduğu gibi 21-34 gün arasında değişir. Normal menstruasyon süresi 2-7 gündür. Bir siklusta yaklaşık 30-40 ml kanama olur. Menstrual kan akımını değerlendirmek için kullanılan günlük ped veya tampon sayısı, sosyal ve günlük yaşam alışkanlıklarının değişkenliği nedeniyle çok sağlıklı olmamaktadır. Ancak birçok yazıda günde 3-6 kez ped/tampon değişikliği normal olarak kabul edilmektedir (20).

21 günden daha sık aralarla olan düzensiz kanama polimenore, 45 günden daha fazla aralarla olan düzensiz kanama oligomenore olarak adlandırılır. Kanama 7 günden uzun sürüyorsa hipermenore adı verilir. Bir periyotta ortalama 30 cc kan kaybedilir, 60-80 cc/periyod kan kaybı anemi nedenidir ve metroraji adı verilir. 16 yaşına kadar hiç adet görülmemesi primer amenore, başladıktan sonra 3-6 periyod atlaması sekonder amenore olarak değerlendirilir. Bu pubertal değişikliklere uterus ve gonadlarda pelvik ultrasonografi ile belirlenebilen önemli morfolojik değişiklikler eşlik eder. Çocukluk döneminde gözyaşı şeklinde olan uterus prepubertal dönemde armut şeklini alır. Prepubertal uterusun yüksekliği 3.5 cm'nin altında iken pubertal uterus yüksekliği 5-8 cm'ye ulaşır. Pubertal bulgu olarak over boyutları da artar, iki yaşında yaklaşık 1 ml olan over hacmi, 12 yaşındaki bir kızda 2-2.5 ml'ye ulaşır. Prepubertal kızlarda overlerde mikrokistik görünüm (kist çapı ≤ 4 mm, kist sayısı ≤ 6) normal kabul edilir. Menstrual periyod oluştuktan sonra siklusun dönemine göre foliküllerin özellikleri değişir. Siklusun ilk 14 gününde FSH'nin etkisi ile olgunlaşmamış foliküller olgunlaşmaya başlamakta ve dominant folikül oluşmaktadır (13).

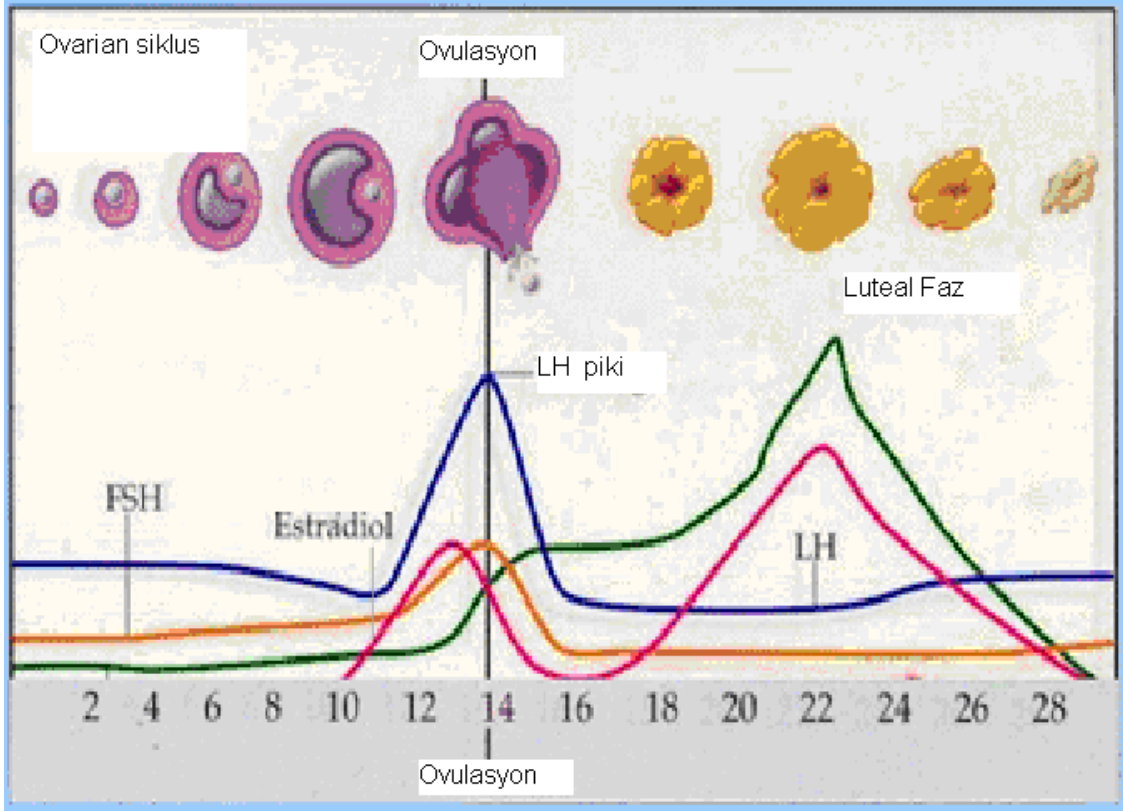
2.4. Menstrüasyon Fizyolojisi

Menstrüasyon kızlarda hormonların etkisi sonucu kalınlaşmış endometriyum tabakasının bir miktar kan ile dışarı atılmasıdır. Menarş genellikle meme gelişiminin yaklaşık 2 yıl sonra başlar (12). Hipotalamo-hipofizer-over aksının fonksiyonel olarak çalışmasıyla menstrüel sikluslar oluşur. Menstrüel siklus folliküler, ovulatuvar ve luteal fazlardan meydana gelir (36).

Foliküler faz; luteal fazın bitimiyle başlayıp, ovulasyona kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Foliküler fazda FSH ve LH salgılanması GnRH'nin pulsasyonlar şeklinde salgılanmasıyla oluşur. FSH ve LH'nin etkisiyle menstrüel siklusun 5-7. gününde dominant folikül gelişir ve diğer foliküller atreziye uğrar. FSH foliküler fazda folikül üzerindeki granuloza hücrelerinin sayısını artırarak östrojen salgılanmasını arttırdığı gibi aromataz enzimini de indükler. Aromataz enzimi de androjen öncülerinin E2'ye dönüşümünü sağlar. FSH'nin etkisiyle artan E2 varlığında granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörleri oluşur. Foliküler fazda LH, teka hücrelerinden androstenedion başta olmak üzere diğer androjenlerin salgılanmasını uyararak etki göstermektedir. Teka hücrelerinde üretilen androjenler aromataz enzim aktivitesiyle granuloza hücrelerinde östrojene dönüşmektedir. Ovulasyon öncesi dönemde baskın olan gonadotropin FSH iken baskın steroid ise E2'dir. Foliküler fazın ortasında E2'nin pozitif feedback etkisine bağlı olarak LH yükselmeye devam eder. Serum E2 konsantrasyonları ovulasyondan 48 saat önce en yüksek düzeye ulaşır. E2 yükselmesi LH yükselmesini tetikler ve LH pik değerine ulaşır (36).

E2'nin yükselmesi beraberinde LH yükselmesini uyarır. LH düzeyinin çok yükselmesi sonucu folikül yırtılarak oositi atar (37). Foliküler faz menstrüel siklusun birinci günü başlar ve genellikle 14 gün sürer. Luteal fazda GnRH'nin pulsatil salgılanması daha seyrekleşir. LH ve FSH düzeyleri gittikçe azalır. Korpus luteum, progesteron ve 17-OH progesteron salgılar. Endometrium ovulasyondan 8-9 gün sonra östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak olgunlaşır ve sekretuar faza girer. Eğer gebelik oluşmazsa veya plasental hCG yoksa luteolizis başlar. Östrojen ve progesteron düzeyleri azalır ve endometrial tabaka menstrüasyon kanaması ile atılır (37). Siklusun süresindeki farklılıklar foliküler fazın uzunluğuna bağlıdır. Menarştan sonraki yıllarda siklus, luteal fazda düzenlidir. Vücut kitle indeksinin hem artması, hem de azalması ortalama siklus uzunluğunu artırır (36). Menstrüel siklus şekil 2'de anlatılmıştır.

Menstrüel kanamaların düzenli olması kişisel farklılıklar gösterir. Genellikle ilk iki yıldaki düzensizlikler normal olarak kabul edilir. Menarştan yaklaşık 1-1.5 yıl sonra, gonadotropinlerin pulsatil salgılanması ile ovulasyon oluşmaya başlar (36).



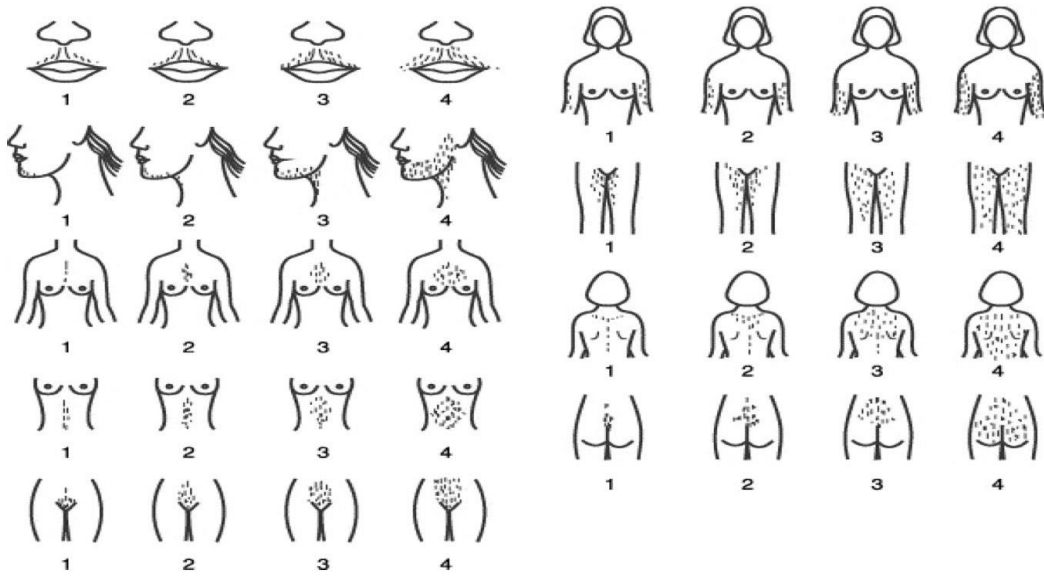
Şekil 2. Menstrüal Siklus

2.5. Hirsutizm Tanımı

Kadın vücudunda androjene duyarlı bölgelerde terminal kılların aşırı büyümesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanma olarak tanımlanmaktadır (1, 38). Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların %5-10'unu etkiler (1). Hirsutizm, androjen fazlalığının en önemli bulgusudur ve hiperandrojenizm için en sık kullanılan klinik tanı kriteridir (7). Ne yazık ki çoğu hirsutizmi kadın ve bazı hekimler bunun sadece kozmetik bir problem olduğunu düşünmektedir. Çoğu kadın sıklıkla bir hekim yerine güzellik uzmanı ya da elektrojiste başvurmaktadır (39, 40). Kliniğine göre hirsutizm vakaları hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (41). Kıllanmadaki artışı değerlendirmek için 1961 yılından beri Ferriman-Gallwey (FG) puanlama sistemi kullanılmaktadır (7).

Ferriman Gallwey skalası ile 11 vücut alanı değerlendirilmektedir. Bu bölgeler üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst kol, önkol, üst ve alt abdomen, uyluklar ve alt bacaklardır. Her bir bölge için terminal kılların görsel olarak yoğunluğuna göre 0-4

arası bir skorlama yapılmıştır; 0 terminal kılların olmadığını gösterir, 1 minimal terminal kıllanmayı ve 4 aşırı terminal kıllanmayı göstermektedir (7). Ön kol ve alt bacak androjenlere daha az duyarlı bölgeler olduğu için skorlama sisteminden çıkarılmış ve günümüzde 9 bölgeyi içeren modifiye Ferriman Galwey skalası kullanılmaya başlanmıştır. Şekil 3'te Modifiye Ferriman Gallwey puanlaması gösterilmiştir (8).



Şekil 3. Modifiye Ferriman Gallwey Puanlaması

Modifiye FG puanlama sisteminde her bir bölge için 0 (terminal kıl yokluğu) ile 4 (yoğun terminal kıl) arasında olup, en üst puan 36'dır (8). Çoğu araştırmacı hirsutizmi FG puanının 8 ve üzerinde olması olarak tanımlar (8,42,43). Kadınların yaklaşık %95'inde FG skoru 8'in altındadır (32). Bu skorlama sistemi kıllarını yok eden ya da kamufle edenlerde, sarışınlarda, perine, kalça ve favori kılları aşırı olan kadınlarda sınırlı değere sahiptir ve etnik farklarında hesaba katmaz (44). Hirsutizm ırk ve toplumdaki kozmetik algılara göre farklı olarak değerlendirilebilmektedir. Örneğin, Asyalı kadınların vücut ve yüz bölgelerindeki tüy miktarları Orta Doğu, Akdeniz, Doğu Hindistandaki kadınlardan farklı olabilir (44). Hirsutizmin en sık sebebi polikistik over sendromu ve idiopatik hirsutizmdir. Daha nadir sebepler arasında Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, adrenal ve over tümörleri hirsutizm sayılabilir (45).

21–hidroksilaz (21–OH) ve 11 β –hidroksilaz (11 β – OH) eksikliği sonucu ortaya çıkan nonklasik adrenal hiperplaziler adrenal kaynaklı hirsutizmin en sık nedenleri arasındadır (3). Hiperprolaktinemi, akromegali, tiroid fonksiyon bozuklukları, ayrıca androjenler, danazol ve anabolik steroid gibi androjenik etkisi olan ilaçlar veya valproik asitte hirsutizm nedenleri arasındadır (43).

Hirsutizm, virilizm ve hipertrikozisin birbirinden ayrımı yapılmalıdır. Hipertrikozis, vücutta yaygın vellüs tipi kılların varlığıdır. Genetik kökenli veya bir takım ilaçların (glukokortikoid, fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi) kullanımı sonucunda ortaya çıkan bu tabloyu hiperandrojenemi ağırlaştırırsa da androjenlerle ilgili bir durum değildir (38). Tablo 9’da hirsutizme en sık neden olan ilaçların listesi verilmiştir (46).

Virilizm ise dolaşımdaki androjen seviyelerinde ki artışa bağlı olarak kadında kıllanma artışının olması ve bu durumun bir takım fiziksel değişikliklere neden olmasıdır. Bu değişiklikler alın saç çizgisinde gerileme, ses kalınlaşması, meme atrofisi, klitoris hipertrofisi, artmış kas kitlesi ve normal kadın vücut yapısının değişmesidir (47).

Tablo 9. Hirsutizme Neden Olan İlaçlar

Testosteron	Reserpin
Danazol	Metildopa
ACTH	Siklosporin
Metirapon	Fenitoin
Fenotiazin	Minoksidil
Levonogestrel	Penisilamin
Norgestrel	Diazoksid
Noretindron	Glukokortikoidler
Asetazolamid	Hekzaklorobenzen
Valproik asit	Metoklopramid

2.6. Kıl Folikülünün Gelişimi

İnsan fetüsünde 9. gestasyon haftasında kaş, üst dudak ve çene bölgesinde ilk primordiyal kıl folikülleri oluşmaya başlar. Fetüsün derisi büyüdükçe primer ve sekonder kıl folikülleri gelişir. Sekonder folikül primer folikülün her iki yanında oluşur ve üç tip kılın tipik özelliklerinin oluşmasına neden olur (48). İnsan vücudunda yaklaşık 50 milyon kıl folikülü bulunur. Bunlardan 100.000 ile 150.000'i kafa derisinde, geriye kalanı ise yüzde ve vücudun diğer bölgelerindedir (ayak tabanları, avuç içleri ve dudaklar hariç). Doğumdan sonra çok az kıl folikülü oluşur ve 40 yaşından sonra foliküllerin sayısı gittikçe azalır (49, 50).

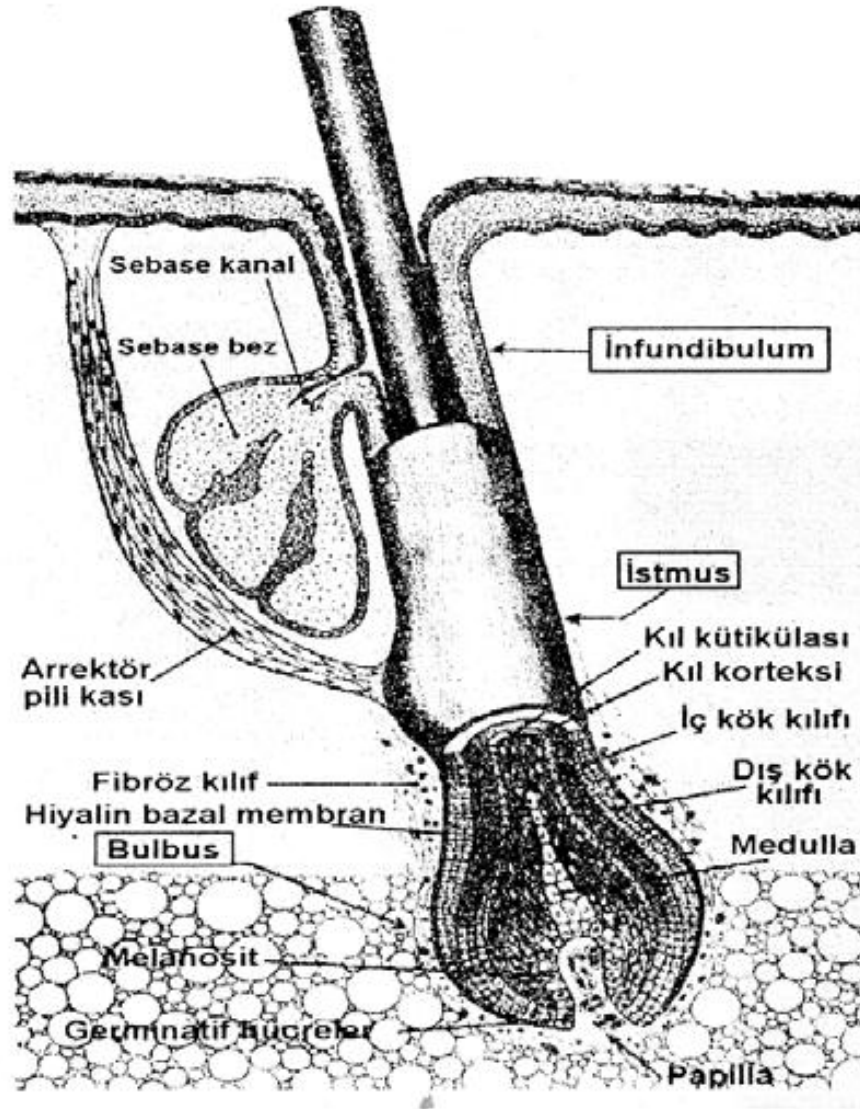
İnsan vücudundaki kılları üç grupta toplayabiliriz.

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

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

3-Terminal kıllar: Kalın, renkli, medullalı, uzun kıllardır. Saç, sakal, koltuk altı, pubis kılları bu tip kıllardır (51).

Kıl gelişiminin üç fazı vardır. Bu gelişim, kılların aktif olarak büyüdüğü anagen faz, büyümenin durduğu katagen faz ve son olarak da kılın dinlenme periyodunda olduğu telogen faz. Bazı kıllar büyüme aşamasında iken (anagen), diğerleri duraklama dönemindedir (telogen), veya tam tersi de olabilmektedir. Bu da sürekli bir büyüme olduğu görüntüsü vermektedir (1). Şekil 4'te kıl folikülünün gelişimi verilmiştir.



Şekil 4. Kıl Folikülünün Gelişimi

Kıl gelişiminde rol oynayan mekanizmaları gruplandırarak olursak:

A. Lokal ve sistemik faktörler: Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörleri α ve β (TGF α , β) gibi etkenlerin kıl gelişimini etkilediği gösterilmiştir (52). Bu etkenler, dermal papillayı etkileyen bir matriks metalloproteinazı olan, stromolizin sentezini artırarak etkilerini göstermektedirler (53). Ayrıca büyüme hormonu, IGF-1, insülin, glukokortikoidler, östrojen ve tiroid hormon gibi birçok hormonun da pilosebase ünite gelişmemesinde katkısı olduğu düşünülmektedir (54).

B. Seks steroidleri: Puberte öncesi kıl yapısı yumuşak, kısa ve medullası olmayan yapıya sahiptir (55).

Androjenlerin etkisiyle kıl follikülleri, vellüs tipi kıllardan terminal kıllara dönüşürler. Androjenler ayrıca kılların tipinin ve dağılımının belirlenmesinde de önemli etkilere sahiptirler (1). Puberteyle birlikte androjen duyarlı bölgelerde androjenlerin etkisiyle kaba, pigmente ve medullası olan terminal kıllar üretilir. %80-90'ı anagen fazda olan kıl siklusunda androjenler anagen fazı uzatarak terminal kılların büyümesini stimüle ederler. Bu durum aylarca sürebildiğinden hirsutizm yönetimi için büyük öneme sahiptir (55). Androjen seviyeleri yükselmeden de kılınma şikayeti olabilir. Bunun nedeni olarak 5α redüktaz aktivitesinde artış ve/veya androjen reseptörlerinin normal miktardaki testosterona artmış duyarlılığıyla açıklanmaktadır (1).

C. Deri 5α -redüktaz enzim aktivitesi; Androjenlerden testosteron ve DHT vücudun androjenlere hassas bölgelerinde bulunan tüm vellüs kıllarını terminal kılla dönüştürebilir (42). Kılların büyümesinde rol oynayan en kuvvetli androjen DHT olup kıl folikülü içinde bulunan 5α -redüktaz enzimi sayesinde dolaşımdaki T ve androstenodion (AS) 'dan yapılır (29). Androjenlerin dolaşımdaki serbest formları biyolojik olarak aktiftir. Hem T, hem de DHT albumin ve SHBG'ye bağlanır. VKİ ve insülin düzeyleri arttığında dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri artar. Östrojenler ise SHBG düzeyini arttırarak dolaşımdaki sT düzeylerinin azalmasına neden olur (28).

2.7. Steroid Hormonların Biyosentezi

Adrenal bez ve overler plazmadaki mevcut androjenlerin yarıya yakınına oluşturmakta, geri kalan yarısı ise yağ dokusu, karaciğer, deri gibi periferik dokularda androjen öncüllerinin daha güçlü androjenlere dönüşümüyle meydana gelmektedir.

Bunlar içerisinde yağ dokusu önemli bir yer tutmaktadır. İnsandaki tüm steroid yapıları hormonlar kolesterolden sentezlenir. Steroidogenik dokulardaki hücreler, plazmadaki asetattan, lipoproteinlerden, kolesterol esterlerinden kolesterol sentezleyebilirler. Steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık olarak %80'i lipoproteinlerden ve özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolden sağlanmaktadır (56).

Adrenal ve overde total androjen üretimi eşit oranda değildir. DHEA-S'ın çok büyük bir kısmı adrenal bezde sentezlenirken, DHEA' un %80'i adrenal %20'si overlerden sentezlenir.

Plazmadaki androstenedionun ise yarısı adrenal yarısı da over kaynaklıdır (57,58,59).

DHT, periferik dokularda testosteronun 5 α - redüktaz enzimiyle oluşan kuvvetli bir androjendir (60).

2.7.1. Adrenal steroidogenez

Adrenal korteks tabakalarından başlıca üç tip hormon sentezi olmaktadır. Adrenal korteksin en dışta bulunan glomeruloza tabakasından mineralokortikoid (aldosteron, deoksikortikosteron) üretimi yapılır ve daha çok anjiotensin II'nin kontrolünde oluşmaktadır. Adrenal korteksin zona fasikülata bölgesinde glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron) ve zona retikularis bölgesinde ise androjenler sentezlenir ve bu salınım ACTH kontrolünde gerçekleşmektedir (61,62).

ACTH'nin öncülü olan proopiomelanokortin (POMC) ön hipofizden salgılanır ve bir takım enzimatik olaylar sonucu ACTH meydana gelir. ACTH hipotalamus ve santral sinir sisteminden salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin-vasopressin (AVP) aracılığıyla kontrol edilmektedir. AVP' nin etkisi CRH' nin cAMP düzeyini artırıcı etkisiyle meydana gelmektedir (63).

Adrenal bezde steroid biyosentezinde görev alan, sitokrom P-450 enzim ailesine ait dört enzim bulunmaktadır. Bunlardan kolesterol side-chain cleavage (SCC) ve 11 β -hidroksilaz enzimleri mitokondride; 17 α -hidroksilaz ve 21-hidroksilaz enzimleri endoplazmik retikulumda bulunurken, 3 β -HSD enzimi sitokrom P-450 enzim ailesi içinde yer almaz (61). 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi, 3 β -hidroksi steroidlerin keto-steroidlere dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Yani pregnenolonu progesterona, 17 - OH pregnenolonu 17-OH progesterona ve dehidroepiandrosteronu androstenediona dönüştürür (64).

Mitokondrideki kolesterol, SCC enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüşür (61).

Bu basamaktan sonra steroid sentezi iki farklı yola ayrılır. 17α -hidroksilaz yoluyla devam edip 17α hidroksi pregnenolonu oluşturur ve $17-20$ liyaz enzimi ile DHEA'ya dönüşür veya pregnenolon 3β -HSD enzimiyle önce progesterona, daha sonra sırasıyla 17α -hidroksilaz, $17-20$ liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir. Ayrıca 3β -HSD, 17 -hidroksi pregnenolonun 17 -hidroksi progesterona ve de DHEA'un androstenediona dönüşümünde rol oynar (65). Gonadlarda da androstenedion aromataz ve 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosterona ve östrona dönüştürülür (66). Adrenal ve gonadal hormon sentezi ve sentezde görev alan enzimler şekil 5'te gösterilmiştir (67).

Zona glomerulozada progesteronun ve zona fasikülatada 17 -hidroksi progesteronun, 21 -hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonu sonucunda sırasıyla deoksikortikosteron ve 11 -deoksikortizol ($11-S$) oluşur. Sonrasında 11 -deoksikortizol, 11β -hidroksilaz enzimi aracılığıyla kortizole dönüşür. Zona glomerulozada aynı enzim aracılığı ile deoksikortikosterondan (DOC) kortikosteron meydana gelir. Kortikosteron aldosteron sentaz ile aldosterona dönüşür (68). Adrenal steroidogenezde rol alan enzimlerle ilgili bir takım kromozom ve genler tanımlanmış olup bunlar tablo 10'da gösterilmiştir (69).

Tablo 10. Adrenal Steroidogenezde Rol Oynayan Enzimler ve Bu Enzimleri Kodlayan Genler

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

2.7.2. Ovaryen steroidogenez

Overlerde progesteron ve östrodiolün yanı sıra androstenedion ve testosteron üretilir. Androjenlerin büyük kısmı aromataz enzimi sayesinde östrodiol'e dönüşür. Östron, 17 α -hidroksiprogesteron, 20 α -hidroksiprogesteron, 5 α -hidroksiprogesteron ve 3 α -androstenediol overlerde üretilen diğer steroid hormonlardır. Östradiol antral folikülün granüloza hücrelerinden sentezlenirken, androjenler genellikle teka ve interstisyel hücrelerden sentezlenir.

Ovaryan steroidogenez FSH ve LH'nin kontrolü altındadır. Progesteron sentezi hem LH hem de FSH'nin uyarısı ile olurken, androjen sentezi sadece LH uyarımıyla olmaktadır. FSH aromataz enzim aktivitesini düzenleyerek androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunu sağlar. Sonuçta FSH olmadığı zaman LH'nin etkisi ile artan androjen ve/veya progesteronlar östradiol'e dönüşemez ve serum seviyeleri artar; LH yokluğunda da aromatisasyon için yeterli substratlar olmadığından FSH etki gösteremez (70).

2.8. Androjen Hormonların Kaynağı ve Metabolizması

Kadınlarda dolaşımda bulunan androjenlerin esas kaynağı overler, adrenal bezler ve periferik yağ dokularıdır (71).

Testosteronun yaklaşık olarak yarısı androstenedionun periferik dönüşümü ile oluşurken geri kalan yarısı da adrenal ve overden eşit oranda sentezlenir. DHEA-S' in hemen hemen tamamı; DHEA'nın ise yaklaşık olarak %90'ı adrenal bezde sentezlenir (72,73).

Büyük oranda adrenal korteksten sentezlenen DHEA ve sülfatlanmış hali olan DHEA-S adrenal kaynaklı hiperandrojenemik patolojilerin göstergesidir (74).

Dolaşımdaki testosteron DHT'un ve östrojenin öncülüdür. Testosteron 5 α -redüktaz enziminin etkisiyle DHT'ye çevrilirken, diğer tarfatan testosteron aromataz enzimi ile östrojene çevrilir. Periferik dönüşüm başlıca yağ dokusunda olur ve vücut yağ dokusunun artması ile bu dönüşüm artar (73).

Ciltte 5- alfa redüktaz enzim aktivitesiyle testosterondan oluşan DHT sebace bezler ve kıl folikülleri üzerine direkt etki ederek kılların boyutunu ve çapını artırır. Androjenler ayrıca sakal, aksilla ve pubik bölgelerdeki kılların büyüme döngüsündeki

anajen fazın uzamasına da neden olurlar. Hirsutizm eksojen veya endojen hiperandrojenizm ile karşımıza çıkabileceği gibi kıl foliküllerinin normal serum androjen seviyelerine karşı duyarlılığının artması ile de oluşabilir. Hirsutizmin şiddeti her zaman dolaşımdaki androjen seviyeleri ile korele olmayabilir. Bunun yanında kıl foliküllerinin androjenlere yanıtında kişiden kişiye farklılık göstermektedir (74).

Androjenler içerisinde en potent olanı DHT iken bunu sırasıyla testosteron, androstenodion ve DHEA-S izlemektedir (75).

Kanda steroid hormonların taşınması ve bağlanması kortikosteroid bağlayıcı protein, SHBG, androjen bağlayıcı protein ve albümin olmak üzere dört plazma proteini görev alır. Androjenler plazmada proteinlere bağlı olarak ve serbest formda bulunurlar. DHEA-S, DHEA ve androstenedionun büyük çoğunluğu albümine bağlı olarak taşınır. DHT ve testosteron ise SHBG'ye bağlı olarak taşınırlar (76). Androjenlerin kadınlarda üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları Tablo 11'de gösterilmiştir (77).

SHBG düzeylerindeki artış ve azalışlar, aktif testosteron seviyelerinde değişikliklere yol açmakta, androjenlere duyarlı dokuların etkilenme derecesini belirlemektedir. Hiperinsülinemi, obezite, hiperandrojenizm, akromegali,

hipotiroidizm ve karaciğer hastalıkları SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteronun dolaşımında artmasına ve bu sayede dokularda androjenik etkinin artmasına neden olurlar. Hamilelik, dışardan östrojen kullanımı gibi durumlar ise SHBG'yi artırırlar ve serbest testosteronu azaltırlar (71, 78).

Tablo 11. Kadınlarda Androjenlerin Üretim Yerleri ve Periferik Dönüşüm Oranları

Androjen	Adrenal Bez (%)	Over (%)	Periferik dönüşüm (%)
Testosteron	5-25	5-25	50-70
Dihidrotestosteron	0	0	100
Androstenedion	30-45	45-60	10
DHEA	80	20	0
DHEAS	>90	<5	0

2.9. Hirsutizm Nedenleri

Hirsutizm etyolojisinde ovaryan, adrenal, genetik, ilaçlar gibi nedenler

yer alırken, hiperandrojeneminin birlikte olduğu PKOS ve androjen düzeylerinin normal olduğu fakat kıl folikülünde duyarlılığın arttığı idiyopatik hirsutizm nedenlerin %95'ten fazlasını oluşturur. Adrenal kaynaklı hirsutizmin en sık nedeni ise NKAH'tır (3,79). Tablo 12 ve Tablo 13'te hirsutizm nedenleri verilmiştir (32) (80).

Tablo 12. Hirsutizm Nedenleri

Sık görülen nedenler
Polikistik over sendromu
İdiyopatik hirsutizm
Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi
Nadir görülen nedenler
Konjenital adrenal hiperplazi
Hipertekozis
Androjen salgılayan tümörler (ovaryan ve adrenal)
Hiperprolaktinemi
Cushing sendromu
Akromegali
Tiroid fonksiyon bozukluğu
Androjenik ilaçların kullanımı
Ağır insülin direnci sendromları

Tablo 13. Hirsutizm Nedenleri

<p>I. Düzenli Adet görenlerde Hirsutizm Nedenleri</p> <p>A. Vellus tipi kıllar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Etnik varyasyon 2. İlaçlar 	<p>B.Terminal kıllar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Normal kıl dağılımının hirsutizm şeklinde yanlış yorumlanması 2. Bölgesel kıllanma, anlamlı olmayan norm 3. Kişide hirsutizm varlığı saplantısı
<p>II. Düzensiz Adet görenlerde Hirsutizm Nedenleri</p> <p>A. Vellüs tipi kıllar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. İlaçlar <ol style="list-style-type: none"> a.Siklosporin b.Minoksidil c.Diazoksid d.Penisilamin e.İnterferon f.Fenitoin g.Cetuximab h.Deksametazon 2. Vellüs tipi kıllanmayla ilişkili bozukluklar <ol style="list-style-type: none"> a.Akromegali b.İnsülin rezistansı c.Porfiria kutana tarda d.Hipo-hipertiroidizm e.Paraneoplastik sendromlar f.Anoreksia nevroza g. Cushing sendromu 	<p>B. Terminal kıllar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. İlaçlar <ol style="list-style-type: none"> a. Siklosporin b. Minoksidil c. Diazoksid d. Androjen içeren kremler, tabletler, enjeksiyonlar e. Progestinler f. östrojen antagonistleri (klomifen, tamoxifen) 2. Adrenal Nedenler <ol style="list-style-type: none"> a. Enzim eksiklikleri <ol style="list-style-type: none"> i. 21-Hidroksilaz eksikliği (P-450c21) ii. 11-α Hidroksilaz eksikliği (P-450c11) iii. 3-α Hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği b. Maligniteler <ol style="list-style-type: none"> i. Virilizing adrenal adenom ii. Virilizing adrenal karsinom 3. Ovaryan nedenler <ol style="list-style-type: none"> a. Maligniteler <ol style="list-style-type: none"> i. Arrhenoblastoma ii. Leydig hücreli tümör iii. Hilus hücreli tümör b. İnsülin direnci <ol style="list-style-type: none"> i. Obesite ilişkili ii. Type 1 iii. Type 2 c. Ailesel ovaryan hiperandrojenizm d. Hipertekozis e. Gebeliğin kalıcı korpus luteumu

2.9.1. İdiopatik hirsutizm

Serum androjen düzeylerinin normal olduğu, menstrüal siklusun düzenli olduğu ve hirsutizm için tespit edilmiş bir sebebin olmadığı durumlar idiyopatik hirsutizm olarak ifade edilir (1,32).

İdiopatik hirsutizm, 1950'lerden 1970'lere kadar etyolojisi bilinmeyen hirsutizm, 1980'lerde menstrüal siklusları normal olan hirsutizimli kadınlar, 1990'lardan itibaren günümüze kadar ise normal ovuluar fonksiyonları olan ve normal dolaşan serum androjen seviyelerine sahip kadınlar olarak tanımlanır (1).

Bazı idiyopatik hirsutizimli kadınlarla yapılan çalışmalarda idiyopatik hirsutizm tanımının uygun olmadığı; bu kadınların aslında tespit edilmemiş PKOS'lu vakalar olduğunu öne sürmüşlerdir (81).

Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda kadınlar polikistik over görünümüne sahip olsada yumurtalık fonksiyonlarının normal olması ve normal androjen seviyelerine sahip olmalarıyla bu görüşten uzaklaşmıştır (1).

Bu kadınlarda normal androjen seviyeleri olmasına rağmen artmış bir fonksiyonel androjen fazlalığı söz konusudur (1). İdiopatik hirsutizimli hastalar sıklıkla ailesel hirsutizm olarakta ifade edilmektedir (82). Hastalık genellikle 20'li yaşların başında ortaya çıkmaktadır (83).

İdiopatik hirsutizm patofizyolojisinde androjen reseptör fonksiyonlarındaki değişiklikler ve kıl folikülündeki 5-alfa redüktazın artmış aktivitesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. 5-alfa redüktaz, testosteronu üç kat daha potent bir androjen olan DHT'ye çevirir. Ciltteki 5 α -redüktaz enzim aktivitesi yalnızca androjenler tarafından değil, IGF-I, insülin ve TGF- β gibi bazı hormon ve mediatörler tarafından da uyarılmaktadır. Androjen reseptör polimorfizmi ve değişmiş androjen metabolizması da idiyopatik hirsutizmde suçlanan diğer sebepler arasında sayılmaktadır (1).

Türk toplumunda İH prevalansı %16 olarak bulunmuştur (84).

İH'li kadınlarda kliteromegali, kas kitlesinde artma, memelerde atrofi, erkek tipi saç dökülmesi ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon bulgularından hiç birisi yoktur. Hastaların fizik muayenesinde hafif-orta derecede hirsutizm vardır. Ferriman- Gallwey skoru 8-15 arasındadır. Laboratuvar incelemede tüm rutin laboratuvar incelemeleri normaldir. Serum DHEA-S, testosteron ve serbest testosteron, 17 α -hidroksiprogesteron, LH, FSH, LH/FSH oranı, kortizol ve prolaktin (PRL) düzeyleri normaldir (85).

2.9.2. Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu hirsutizmin en sık görülen nedenlerinden biridir. PKOS hiperandrojenizm, menstrüal düzensizlik, hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi ve biyokimyasal olarak yüksek serum androjen düzeyleriyle karakterize bir sendromdur (32).

PKOS'ta hipotalamo–hipofizer–ovaryan aksın fonksiyonlarında bozukluklar meydana geldiği ve bunun sonucunda pulsatil olarak salgılanan LH'nın amplitüd ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonlarında artışlar tespit edilmiştir (86).

PKOS'daki temel bozukluk tam anlaşılammıştır, ancak artmış plazma LH düzeylerinin overin stromal ve tekal hücrelerinden androjen salgılanmasında artışa neden olduğu bilinmektedir (87,88).

PKOS' lu hastalarda klinik olarak; mentrual düzensizlikler, hirsutizm, akne, alopesi, anovulatuvar sikluslar, infertilite ve tekrarlayan düşükler, endokrinolojik patolojiler olarak; androjen, LH, östrojen ve prolaktin düzeylerinde artış, metabolik bozukluklar olarak ise; insülin direnci, obezite, lipid anormalliklerinin yanında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus (DM) riskinde artış şeklinde problemlerle karşılaşırız (89).

PKOS'luların 2/3'ünde anovulasyon olduğu tespit edilmiştir. Tablo 14'te adolesanlarda anovulasyon bulguları verilmiştir (90).

Tablo 14. Adolesanlarda Anovulasyonun Bulguları

Primer Amenore	-15 yaşına kadar veya -Meme gelişiminin başlamasından 3 yıl sonra menarşın gerçekleşmemesi
Sekonder Amenore	-Daha önce adet görenlerde adetlerin >90 gün olmaması
Oligomenore	-Menarştan sonra ilk yıl yılda 4'den az, -Menarş sonrası 2-5. yıl içinde yılda 8'den az adet görülmesi veya - Adetlerin >45 gün'den uzun olması
Disfonksiyonel kanamaları	Uterus -21 günden daha az aralıklarla kanama, - 7 günden uzun kanama, -Her 1-2 saatten daha sık ped değişimi gerektiren kanama

PKOS, ilk kez Stein-Leventhal tarafından tanımlanmıştır (91). Adolesanda ise PKOS tanımı 1976'da Huffman tarafından yapılmıştır (92). Günümüzde tanı kriterleri hala tartışmalı olmakla birlikte en sık kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından oluşturulan NIH kriterleri (93), 2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerika Üreme Tıp Derneği tarafından geliştirilen Rotterdam kriterleri (94) en son olarak ise Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğunun oluşturduğu AE-PCOS kriterleridir (Tablo 15) (95). Çalışma gruplarından hiçbiri adolesanlardaki PKOS tanısı için oluşturulmuş farklı kriterler önermemiştir (96,97).

NIH ve Rotterdam kriterleri kliniklerde kullanılmaktadır. Ancak burada adolesanlara özgü bazı durumlar söz konusudur:

- Erken perimenarşial dönemde fizyolojik anovulasyonu PKOS'a bağlı anovulasyondan ayırmak zor olabilir çünkü menarştan sonraki ilk iki yıl anovulasyonlu sikluslar çok sık görülmektedir.

- Adolesan dönemde overler multifolikülerdir ve polikistik overden ayırt etmek zor olabilir.

- Transvajinal ultrasonografi adolesanlarda çok fazla tercih edilmediği için overleri görüntülemek özellikle obez adolesanlarda zor olabilir.

- Serum androjen düzeylerini ölçerek androjen fazlalığını tanımlamak adolesan yaş grubu normal değerleri ile ilgili çok fazla veri olmadığı için zor olabilir (97).

Ancak bazı uzmanlar tarafından adolesanda PKOS tanısı için öneriler verilmiştir. Sultan ve Paris (98) beş kriterden (menarş sonrası 2 yıldan fazla oligo-/amenore, klinik hiperandrojenizm, biyo-kimyasal hiperandrojenizm, insülin direnci/hiperinsülinemi ve ultrasonografide polikistik over görünümü) dördünün adolesanlarda olması gerektiğini bildirmiştir. Carmina ve ark (99) ise adolesanlarda PKOS tanısı için Rotterdam kriterlerini kullanmayı, ancak her üç kriterin de bulunmasını önermişlerdir.

Tablo 15. PKOS tanı Kriterleri

<p>Rotterdam kriterleri*</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin dışlanması 2. Kronik menstrual düzensizlik (oligo veya amenore veya düzensiz kanamalar) 3. Polikistik overler (her bir overde 2-9 mm büyüklüğünde 12 ve daha fazla antral kist veya over hacminin $\geq 10 \text{ cm}^3$ olması) <p>*3 kriterden ikisi olmalı</p> <p>National Institute of Health (NIH) kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin dışlanması 2. Kronik menstrual düzensizlik (oligo veya amenore veya düzensiz kanamalar) <p>AE-PCOS kriterleri**</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin dışlanması 2. Kronik menstrual düzensizlik (oligo veya amenore veya düzensiz kanamalar) <p>Polikistik overler (her bir overde 2-9 mm büyüklüğünde 12 ve daha fazla antral kist veya over hacminin $> 10 \text{ cm}^3$ olması)</p> <p>**2 kriterden biri olmalı</p>
--

PKOS'ta androjen fazlalığını değerlendirirken kilit androjen serum testosteronudur. Total ve serbest testosteron ölçümlerinin sabah erken ve düzenli siklusu olan kadınlarda siklusun 4-10. günlerinde alınması önerilmektedir. Oral kontraseptif (OKS) kullanımı, androjen düzeylerini değerlendirirken dikkate alınmalıdır. OKS, gonadotropin düzeylerinde azalmaya, SHBG düzeylerinde artışa ve 3β -HSD gibi steroidojenik enzimlerin doğrudan inhibisyonuna neden olur. Testosteron düzeyi ölçüldüğünde sağlıklı kadınlarda üst sınır 60 ng/dL'dir. PKOS'ta yüksek insülin düzeyleri ve artmış androjenler SHBG düzeylerinde azalmaya neden olduğu için serum veya plazma serbest testosteron ölçümü en duyarlı yöntemdir. Ancak bu avantajlarına rağmen serbest testosteron ölçüm yöntemleri arasındaki sistematik farklılıklar değerini

azaltmaktadır. En iyi yöntem serbest testosteronu total testosteronun ürünü ve SHBG'in fonksiyonu olarak hesaplamaktır (96).

DHEA-S, adrenal hiperandrojenizmin belirleyicisidir ve çoğu zaman PKOS'lu kızlarda başlangıç değerlendirmede gerekli değildir (96).

PKOS'lularda serum testosteron düzeyi 150 ng/dL'nin altındadır. Sıklıkla 20 - 60 ng/dL arasındadır. 150 ng/dL'nin üzerindeki değerler testosteron salgılayan bir over yada adrenal kaynaklı bir tümörü düşündürür (32).

USG ile değerlendirmede amaç, adrenal ve over tümörleri ve PKOS'la ilişkisiz over patolojilerini dışlamak olmalıdır. Ayrıca ultrasonografi (USG) over kistlerini değerlendirmek için de gereklidir. Transvajinal USG daha değerlidir. Erişkinlerde polikistik overi değerlendirmek için uzlaşma kriteri: dominant folikül (1,0 cc) veya korpus luteum yokluğunda ya volüm olarak overlerin büyük olmasına ya da folikül sayısına ya da her ikisinin de varlığına dayanır (93). Erişkinlerde over volümü >10 mL ise over volümünün arttığından bahsedilir. Adolesanlarda tam bir rakam olmamasına rağmen over volümünün >10,8 mL olması patolojik olarak kabul edilmektedir (100). USG'de bir overde 12 veya daha fazla sayıda, 2-9 mm çapında folikül olması ve /veya over volümünün > 10 cm³ olması PKOS için karakteristiktir (32).

Adolesan PKOS'lularda adet düzensizliği, hirsutizm ve akne olmak üzere kutanöz hiperandrojenizm, obezite ve insülin direnci söz konusuysa tedavi başlanmalıdır (101).

Düzensiz adet görenlerde kronik anovulasyon söz konusudur. Bu durum endometrial hiperplazi ve dolayısıyla ilişkili endometrial karsinom riskini artırdığı için adet düzensizliği PKOS'lu adolesanlarda tedavi edilmelidir. Östrojen ve progesteron içeren kombine OKS'ler ilk basamak tedavi yaklaşımlarıdır (96).

2.9.3. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)

Hirsutizimli kadınlarda nonklasik konjenital adrenal hiperplazi prevalansı %1'den 15'e kadar değişmektedir (32).

NKAH, steroid biyosentezinde yer alan 21-hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz, 3 β -HSD enzimlerinde kısmi eksiklikler söz konusudur. Hastaların %90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzimi eksiktir (28,102).

Bu kadınlarda hirsutizm puberte döneminde başlar (103). NKAH'li kadınların foliküler fazda bakılan bazal 17-OHP düzeyi normalden yüksektir (104-106).

Bulunan 17-OHP düzeyi 200 ng/dL (6 nmol/L) altında ise NKAH tanıdan uzaklaşılır. Eğer 17-OHP düzeyi 500 ng/dL (15 nmol/L) 'nin üstünde ise tanı kesin sayılabilir. Aradaki değerlerde ACTH uyarı testi yapılması gerekir (107). NKAH tanısında ACTH testi altın standarttır. Bu testte 0.25 mg ACTH iv verildikten 60 dakika sonraki kanda 17-OHP düzeyi 1500 ng/dL (45 nmol/L) 'nin üstünde ise 21-OH eksikliği tanısı konulur (108,109).

Çocukluk çağında prematür pubarş, ileri kemik yaşı, ergenlikte ve erişkin kadınlarda kıllanma artışı, adet düzensizliği, infertilite ve akne gibi klinik bulgular görülebilir. Bazı olgular asemptomatik de seyredebilir (110).

2.9.4. Maligniteler

Son zamanlarada ortaya çıkmış ve çok hızlı ilerleyen bir tüylenme artışı, beraberinde 2 farklı zamanda bakılan serum T düzeyinin >200 ng/dl olması veya karında ya da pelvik bölgede ele gelen kitle varlığında adrenal veya overde androjen salgılayan tümör akla gelmeli ve ileri inceleme yapılmalıdır (42).

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, hCG, serotonin ve tiroksin gibi diğer hormonları da salgılayabilir (88). Sadece androjen salgılayan adrenal tümörler genellikle hirsutizm, virilizm, oligoamenore gibi klinikle karşımıza çıkarlar. Hirsutizm androjen bağımlı bölgelerdeki kıllanma artışını kapsarken, virilizm klitoral hipertrofi, seste kalınlaşma, temporal saç kaybı ve erkek tipi kas gelişimini kapsar (111).

Adrenal tümörler çoğunlukla virilizan tümörlerdir. Semptom ve klinik belirtiler ani başlar ve hızla ilerler. Serum DHEAS düzeyinin 800 mg/dl (22 mmol/L) 'nin üzerinde olması ya da idrar 17-ketosteroid düzeyinin 30 mg/gün (100 mmol/gün) üzerinde olması adrenal tümör varlığını akla getirmelidir. Over ya da adrenal tümör düşünüldüğünde bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) tanıya yardımcı olmaktadır (88).

2.9.5. İlaçlar

Androjenler, danazol, glukokortikoidler, metirapon, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin) gibi bazı ilaçlar hirsutizme; minoksidil, siklosporin, diazomid gibi bazı ilaçlar ise hipertrikozise yol açabilirler (54). Androjenden bağımsız olarak etki gösteren ilaçlar kıl büyümesine neden olurken, virilizasyona yol açmazlar (112).

2.9.6. Cushing sendromu

Endojen ya da eksojen glukokortikoidlere uzun süre maruz kalınması sonucunda Cushing sendromu meydana gelir. Çocukluk ve adolesan döneminde daha çok iatrojenik nedenlere bağlı gelişir. Hipofiz adenomundan kaynaklanan hiperkortizolizm sonucunda meydana gelen tabloya ise Cushing hastalığı adı verilmiştir. Cushing sendromunun en önemli nedeni topikal, inhale ve oral glukokortikoidlerin fazla dozlarda verilmesidir. Cushing hastalığı çocukluk ve adolesan dönemde endojen Cushing sendromunun en sık nedenidir. Pediatrik yaş grubundaki Cushing sendromu olgularının yaklaşık %75-80'nini Cushing hastalığı oluşturur. Cushing sendromunun kliniğinde ilerleyici obezite, stria, hiperpigmentasyon, adrenokortikal androjenlerin artışına bağlı olarak ortaya çıkan hirsutizm, artmış olan adrenal androjenler ve kortizol gonadotropinleri baskılayarak gonadal disfonksiyona ve sonuçta adet düzensizliklerine neden olur. Ayrıca deri atrofisi, proksimal kas erimesi ve güçsüzlük, depresyon, glukoz intoleransı, osteoporoz Cushing sendromunda görülen klinik tablolardır.

Cushing sendromu tanısını koyabilmek için bir takım testler ve ölçümler yapılmaktadır. Gece kortizol ölçümü, idrar kortizolü ve düşük doz deksametazon süpresyon testi birinci basamak testlerdir. Serum veya idrar kortizol ölçümleri en az iki

kere yapılmalıdır. İdrar kortizol atılımı referans değerlerin üst sınırının en az üç katı olmalıdır. İki test sonucu anormalse Cushing sendromu tanısı konulur (113).

2.9.7. İdiopatik hiperandrojenemi

Hirsutizm nedenleri araştırılırken hastaların bir kısmında düzenli mensleri olan, ultrasonografide polikistik değişiklikler gözlenmeyen, normal ovulatuvar fonksiyonların yanında serumda yükselmiş androjen düzeyleriyle karakterize bir grup hasta tespit edilmiş. Bu grup hasta PKOS'la benzer hormonal özellikler göstermektedirler (114).

Ünlühızarıcı ve arkadaşları 168 kişilik hirsutizmlı hastayı içeren çalışmasında, idiyopatık hirsutizm ve bilinen hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra hiperandrojenemiyle birlikte düzenli menstrüasyon öyküsü olan, normal over morfolojisine sahip, ovulasyon bozukluğu olmayan 29 hasta (%17.3) tanımlamışlardır ve bu hasta grubunu “idiyopatık hiperandrojenemi” olarak adlandırmışlardır (84).

2.9.8. Hiperprolaktinemi

PRL hormonu primer olarak süt yapımını uyarmakta, sekonder olarak da gonadal fonksiyonlarını etkilemektedir. Prolaktin negatif “feed-back” yolu ile

GnRH sekresyonunu inhibe ederek, hipofizden LH ve FSH sekresyonunu ve dolayısıyla gonadal steroidogenezi azaltır (115).

DHEA-S düzeyleri hiperprolaktinemili hastalarda yükselmiştir. Bromokriptin tedavisi ile hem prolaktin hem de DHEA-S seviyelerinde düşme sağlanır.

Hiperprolaktinemili hastalarda hiperandrojeneminin mekanizması tam bilinmemesine ve birçoğunda hirsutizm olmamasına rağmen prolaktin ölçümü yol göstericidir (45).

2.9.9. Hipertekozis

Hipertekozis testosteron salgılayan luteinize teka hücrelerinin over stromasındaki sayısının arttığı malign olmayan bir bozukluktur. Belirgin olarak testosteron artışına neden olan bir durumdur. Hipertekozisin farklı bir hastalık mı yoksa

PKOS'un bir parçası mı olduğu halen belirsizdir. Kademeli olarak başlayan hirsutizm tablosu virilizasyona kadar ilerler (32).

2.9.10. Şiddetli İnsülin Rezistansı Sendromu

İnsülin, LH ile sinerjik etki ederek ovaryan teka hücrelerinden androjen üretimini uyarır (32,116).

Hiperrinsülineminin işareti olan şiddetli insülin rezistansı hirsutizmlilerde sık karşılaşılan bir durumdur. İnsülin serum SHBG düzeyini azaltmakta, total serum testosteron düzeyini arttırmaktadır (32).

2.10. Hirsutizmlili Hastanın Değerlendirilmesi

Hirsutizm tüylenmede artışla giden kadınlarda endişeye neden olan klinik bir tablodur. Altta yatan en yaygın bozukluk genelde PKOS olmaktadır. Bazı vakalar lokal olarak tedavi edilebilirken bazı vakalarda ise önemli bir psikolojik stres kaynağına neden olarak daha geniş kapsamlı tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.. Bu tabloya neden olan olayları tespit etmek için anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerini içeren bir yol izlenmelidir.

2.10.1. Öykü

Öyküde semptomların başlama zamanı ve seyri virilizasyonun varlığı yada yokluğu özellikle androjen salgılayan tümörler açısından önemlidir.

Tüylenme kısa bir süre önce (bir yıldan kısa bir sürede) başlamışsa ve progresif bir ilerleme söz konusuysa tehlikeli bir durum söz konusudur. Pubertede nadir görülmekle birlikte özellikle 3. dekattan sonra başlamışsa önemlidir. Akne, kliteromegali, kas kitlesinde artış ve frontal saç dökülmesi virilizasyon göstergesidir. Çok ağır hirsutizm vakalarında ve virilizasyon olan olgularda androjen salgılayan ovaryan yada adrenal kaynaklı bir tümör yada ovaryan hipertekozis düşünülmelidir.

Yine altta yatan nedeni bulmaya yönelik olarak menstrual sikluslar sorgulanmalıdır. Menstrual siklusta menarş yaşına, menstrual siklus düzenine, OKS kullanımına bakılır. Hiperandrojeneminin bulunduğu kadınlarda adet düzensizliği ve

amenore görülmektedir. PKOS'lu kadınların hikayesinde sıklıkla adet düzensizliği ve hiperandrojenizm bulguları (akne ve hirsutizm) vardır. Adet düzensizliğinin olmadığı ve serum androjen seviyelerinin normal olduğu hirsutizmle giden vakalar idiyopatik hirsutizm, adet düzensizliğinin olmadığı ancak serum androjen düzeylerinin yüksek olduğu vakalar ise idiyopatik hiperandrojenizm olarak sınıflandırılır.

Hirsutizimli kadınların %50'sinde aile öyküsü pozitifdir (15).

Aile hikayelerinde hirsutizm, adet düzensizliği, akne, infertilite, erken yaşta kardiyovasküler hastalık ve obezite olması PKOS'u desteklemektedir.

Yine aile hikayesinde adet düzensizliği ve hirsutizm olan hastalılar NKAH kliniğiyle karşımıza çıkabilmektedir. Ashkenazi Jewish kadınlarında bu hastalık çok yaygın olarak görülmektedir (117).

Obez kadınlarda (özellikle PKOS'lularda daha fazla) androjen artışı ve klerens oranları hirsutizmi agra ve etmekte ve menstrüal düzensizliklerde artışa neden olmaktadır (118).

2.10.2. Fizik muayene

Hirsutizm değerlendirilmesinde ve takibinde FG skoru kullanılır (1).

Hirsutizmin klinik tanısında Ferriman Gallwey tarafından tarif edilen görsel bir skorlama yöntemi kullanılmaktadır. Orijinal metotta 11 farklı vücut bölgesi (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst karın, kol, ön kol, uyluk ve alt bacak) kullanılmıştır. Bu alanlara 0 (terminal kılların hiç bulunmaması) ve 4 (yoğun terminal kıl artışı) arası puan verilmiş; toplamda 8 ve üzeri skorlar hirsutizm olarak kabul edilmiştir (7).

1961 yılından itibaren Ferriman–Gallwey skorlaması kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman–Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir (8,41).

Puanlamının 8-15 arası olması hafif, 16-25 olması orta ≥ 25 ağır hirsutizm olarak kabul edilir (43). Bununla birlikte hirsutizm kararı skorun yükseliğinden ziyade hastanın kendini nasıl hissettiğiyle alakalıdır (119).

Hirsutizmde ırksal ve etnik gruplar arasında da farklılıklar olmaktadır. Örneğin Asyalı kadınlarda FGS skoru > 2 olması anormal kabul edilmektedir (120).

Yapılan çalışmalarda FGS skoru düşük olan kadınların FGS skoru yüksek olan kadınlar kadar endişeli oldukları ve tedavi için başvurdukları tespit edilmiştir. Siyah ve beyaz kadınlar arasında yapılan bir çalışmada skoru 3'ten büyük olan kadınların kendilerini hirsut kabul edip doktora başvurdukları tespit edilmiştir (121).

Modifiye FG skalsında değerlendirmeyi aynı kişi yapmasının daha sağlıklı olduğu (122), farklı kişilerin değerlendirmesinde fikir ayrılığı yaşandığı görülmüştür (123).

Hirsutizmi değerlendirirken vücut kitle indeksi, vücut yağ dağılımının şekli de değerlendirilmelidir.

Hastalarda akne, seste kalınlaşma, frontal saç dökülmesi, kliteromegali androjen düzeylerinin yüksekliğini; virilizasyon varlığını işaret eder. Normal kadınlarda klitoris büyüklüğü değişkenlik göstermektedir. Glans klitoris androjenik uyarıya duyarlı hedef organdır. Glans klitorisin büyüklüğü klitoral indeksle veya klitoris uzunluğu ile değerlendirilebilir. Klitoral indeks glansın sagittal ve transvers çapı ile hesaplanır. Klitoris uzunluğunun >10 mm veya klitoral indeksin >35 mm² olması klitoriste büyüme olarak tanımlanır (32).

2.10.3. Biyokimyasal testler

Biyokimyasal değerlendirme için serum androjen düzeyleri ölçülür. "The Androgen Excess Society" hirsutizimli tüm kadınlarda serum androjen düzeylerinin ölçümünü tavsiye etmektedir (124). "The Endocrine Society" hafif hirsutizimli kadınlarda hormon düzeylerinin ölçümüne gerek olmadığını, orta ve ağır hirsutizimli olgularda veya adet düzensizliği, obezitesi, diğer virilizasyon bulguları olan hirsutizmliler ve semptomları hızlı ilerleyenlerde hormon ölçümünün yapılması gerektiğini önermektedir (43). Hirsutizmi ağır olan ya da semptomları ilerleyici olanlarda adet düzensizliği olmasa da araştırma yapmak gerekmektedir (125). Serum serbest testosteron düzeyi ölçümü daha güvenilir olmasına rağmen ölçüm yöntemlerindeki hata oranı nedeniyle hirsutizimli kadınlarda genellikle total testosteron düzeyleri ölçülmektedir (126). Hiperandrojenizli kadınlarda sabah erken saatlerde

plazma total testosteron düzeylerinin ölçümü tavsiye edilmektedir. Total testosteron düzeyi normal ise ve hiperandrojenizm için risk faktörleri varsa yada semptomlarda ilerleme varsa, total ve serbest testosteron düzeyi ölçümü önerilmektedir (43). Serum testosteron düzeyi >200 ng/dL ise adrenal veya over tümörü olma ihtimali söz konusuysen, serum testosteron düzeyi yüksek ve beraberinde DHEA-S düzeyi normal ise over kaynaklı neden düşünülür. DHEA-S düzeyi >700 μ g/dL gibi yüksek değerlerde ve serum testosteron düzeyi normal ise adrenal kaynaklı nedenler araştırılmalıdır (119). Hafif yüksek testosteron ve DHEA-S düzeyleri genellikle fonksiyone over kaynaklı hiperandrojenizmde ve KAH'ta gözlenir. İkinci basamak tanısal testler (deksametazon baskılama testi) hirsutizmin kaynağını belirlemek için yapılabilir. Ovaryen hiperandrojenizm de genellikle serbest testosteron düzeyi artmıştır ve FSH:LH oranı 1:2-1:3'tür (127). Serum DHEA-S ve 17-hidroksiprogesteron, kortizol, IGF-1, tiroid hormonları ölçümleri, düzensiz menstrual siklusu olan hirsutizimli kadınlarda prolaktin ölçümü ve gebelik testi de ayırıcı tanı için yapılmalıdır. 17-hidroksiprogesteron ölçümü sabah erken saatte ve foliküler fazda yapılmalıdır (43).

2.10.4. Görüntüleme teknikleri

Adolesan kızlarda ve genel olarak ultrasonografinin tecrübeli radyologlarca yapılması önemlidir. Kadınlarda transvajinal yol pratik ve güvenilir olsada bekâr adolesanlarda trans abdominal yapılması önerilmektedir. Ancak özellikle obez kızlarda overlerin görülmesi %16 olgu da sonuçsuz kalabilmektedir (97).

Tüm kontrol US incelemeleri siklusun 8-23. günleri arasında veya progestin ile oluşturulan mensten 3-5 gün sonra yapılmalıdır. Rotterdam kriterlerine ek olarak over alanının $500-550$ mm²'yi geçmesi ek kriter olarak alınabilir. Over alanı boy x en x $\pi/4$ for mülü ile hesaplanmalıdır (128).

Serum testosteron seviyesinin arttığı ovaryen androjen salgılayan tümörlerin tespit edilmesinde pelvik USG başarılı olabilmektedir ancak daha küçük boyuttaki tümoral kitleleri tespit edememektedir (32).

Küçük kitleleri saptamak için pelvisin MR görüntülemesi ve F-florodeoksiglukoz PET görüntüleme veri kısıtlılığına rağmen önerilmektedir (129).

2.11. Tedavi Prensipleri

Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 hirsutizm olarak kabul edilmesine rağmen FG skoru 3'ün üzerinde olanlarda kendilerinde tüylenme problem olduğunu düşünüp tedavi olmak için doktora başvururlar. Çoğu kadın ilk muayeneden önce kozmetik yöntemler uyguladıkları için gerçek skoru değerlendirmekte sıkıntı yaşanabilir. Hiperandrojenemisi olan kadınlarda kozmetik yaklaşımlar tek başına etkili olmaması nedeniyle tedaviye ilaç eklenmesi gereklidir. İlaç tedavisi androjen yapımını ve etkisini düzenlerken kozmetik yaklaşımlar, elektroliz ve fotoepilasyonu (lazer ve yoğun ışık atımı) kapsayan direkt yöntemler ise kılları uzaklaştırmayı ve azaltmayı hedefler (43).

Hastalara tedavi hakkında bilgi verilmelidir. Tedavi süresinin 6-18 ayı bulabileceği anlatılmalıdır. Hastanın hirsutizm tedavisinden fayda gördüğünün en iyi göstergesi kılı uzaklaştırma intervallerinin uzamasıdır. Tedavide amaç ovaryan yada androjen kaynaklı androjenleri üretimini baskılamak veya derideki androjen etkisini engellemektir. Obez hastaların kilo vermeleri gerektiği söylenmelidir. Hasta hamilelik düşünüyorsa hirsutizm tedavisi için kullanılacak olan tedavilerin gebeliğin oluşmasını engelleyebileceği yada fetus için zararlı olabileceği anlatılmalıdır (130).

2.11.1. Mekanik ve kozmetik yöntemler

Bu yöntemlerle kıllar köküyle birlikte (epilasyon) veya yalnızca gövdesiyle (depilasyon) alınır.

a. Kozmetik yöntemler: Fiziksel uzaklaştırma veya daha az görünür hale getirme yöntemleri (traş, ağda, sarartma gibi) tek başına veya ilaç tedavisi ile birlikte yapılabilir. Tüy dökücü kremler kılın disülfid demetlerini dağıtan tiyoglukonat içerirler. İçlerindeki sülfür nedeniyle kötü kokuludur ve tahriş yaparak dermatite neden olabilirler. Kılların traş veya ağda ile yok edilmesi kılın anajen safhadaki süresini ve çapını etkilemez, ancak etkileri kısa sürelidir (43).

b. Kalıcı yöntemler: Elektroliz ve fotoepilasyon gibi kılların direkt veya mekanik uzaklaştırıldığı yöntemler kalıcı teknikler olarak adlandırılır. Ancak hiperandrojenemik kadınlarda endojen androjenlerin kıl folliküllerine stimülasyonu devam ettiği için kıllar tekrar çıkar. Bu olgularda farmakolojik tedavi ile endojen

androjenler baskılanmalıdır. Fotoepilasyonda lazer ve lazer dışı ışık kaynakları; kıl folikülünü çevreleyen epidermis ve dermise zarar vermeden kıl foliküllerini harap etmek için kullanılır. Bu yöntemler pahalıdır, çoklu tedavi seanslarını gerektirir ve etkili olabilmesi için kılın anajen safhada olması gerekir. Mevcut laserler melanin spesifik mekanizmaları kullandıkları için koyu renk kıl ve açık tenlerde daha etkilidir. Fotoepilasyonla dispigmentasyon ve skar riski söz konusudur (43,96). 16 yaş altı çocuklarda da lazer epilasyonun güvenli olabileceği de bildirilmiştir (131).

2.11.2. Androjen süpresyonu

Oral kontraseptifler (OKS): Hirsutizm tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır ve potent sentetik östrojen (etinil östradiol) progesteron ile kombine edilir. Progesteronların çoğu testosteron orijinlidir ve hafif androjenik etkiye sahiptir (132). Siproteron asetat ve drospirenonu içeren diğer progesteronlar ise yapısal olarak testosterona benzemezler ve androjen reseptör antagonisti olarak etki yaparlar (43). Östrojen içeren oral kontraseptif ilaçlar negatif feedback etki ile gonadotropin salınımını baskılayarak ovülasyonu engellerler. Gonadotropinler overlerden östrojen salınımıyla beraber androjen salınımını da arttırmaları. Hirsutizmli kadınlarda ve özellikle polikistik over sendromlu hastalarda overlerden salınan androjen yapımı baskılandığında hirsutizm skoru üzerine olumlu düzeyde azaltıcı etkisi bilinmektedir. Oral kontraseptifler LH salınımını yaklaşık %70 oranında baskırlar. Bu sayede LH'nın androjen salınımı üzerine olan etkisini de baskılamış olurlar (133).

Dolaşımdaki androjenlerin büyük bir kısmı plazma proteinlerine bağlı olarak bulunurlar. Plazma testosteronunun ancak %1-1.5 kadarı serbest formda bulunur. Oral kontraseptiflerin karaciğerden SHBG yapımını uyarmasıyla dolaşımdaki aktif testosteron düzeyinde azalma olur. Bu etki 3-4 haftalık tedaviden sonra görülmeye başlar. Dolayısı ile androjenik aktivitesi azalır ve kıllanmada azalma görülür (134).

PKOS'u olan kadınlarda östrojen-progesteron içeren OKS'ler yukarıda belirtilen etkilerine ilave olarak endometrial hiperplaziyi de önler. Plasebo kontrollü randomize bir çalışmada OKS'nin hirsutizm puanlamasında anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (135). Genellikle 30-35 mcg etinil östradiol içeren ilaçlarla başlanır. Düşük androjenik özelliği olan progesteron veya siproteron asetat veya drospirenon gibi

antiandrojen içeren OKS'ler genellikle seçilirler. Levonorgestrel en yüksek androjenik etkiye sahip progesteron olduğu için kullanılmamalıdır (119).

2.11.3. Antiandrojenler

Hirsutizm tedavisinde çok etkili olmalarına rağmen tek başlarına kullanımları çok önerilmez. 6 aylık OKS tedavisine cevap alınamamışsa tedaviye eklenir (119).

Antiandrojenler şunlardır:

a. Spironolakton: Aldosteron ve androjen reseptör antagonistidir. Yapısı progesteronlara benzer. Androjen reseptörüne bağlanmak için DHT ile yarışır ve androjen biyosentezindeki enzimleri inhibe eder. Günde 2 doz 50 mg olarak başlanır ve ihtiyaca göre 100 mg'a artırılabilir (136). Hastaların tedaviden fayda görebilmesi için en az 6 ay kullanmaları gerekir. Yan etkileri: polidipsi, poliüri, bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, gastrit ve polimenore şeklinde olan adet düzensizlikleridir. Aldosteron antagonisti etkisi olduğu için hiperkalemiye neden olabilir (42). Gebelikte kullanıldığı takdirde, erkek fetusta yetersiz maskulinizasyona neden olabilir (43).

b. Siproteron asetat (CPA): 17-OH progesteron türevidir, androjen reseptörüne bağlanmada DHT ile yarışır ve serum LH düzeyini ve over androjen konsantrasyonlarını azaltır. OKS içinde 2 mg gibi düşük dozlarda kullanılır veya 12,5-100 mg'lık yüksek dozlarda tek veya östrojenle birlikte verilir. Diğer progesteronlara göre hepatotoksik yan etki riski daha yüksektir (43). Etinil östradiol ile birlikte 2 mg olarak kullanıldığında plaseboya göre daha etkili olmasına rağmen diğer antiandrojenlere göre üstünlüğü yoktur (137).

c. Finasterid: Finasterid, 5 α -redüktaz enzim aktivitesini inhibe eder. Hirsutizm, benign prostat hipertrofisi ve androjenik alopesi tedavisinde kullanılır. İH tedavisinde de etkili olduğu bulunmuştur. Özellikle tip 2 5 α -redüktaz enzimini inhibe ederek tedavi edilen İH'li hastalarda tedavi sonrası DHT ve 3 α -diol G seviyelerinde azalma ve testosteron seviyelerinde artma görülmektedir (138,139).

Finasteridin kıl shaftı çapında küçülmeye neden olmasının yanı sıra hirsutizm skorunda da %30-60 düşmeye neden olduğu tespit edilmiştir (140).

d. Flutamid: Steroid olmayan androjen reseptör antagonistidir ve hirsutizm tedavisinde kullanılmıştır (43). Doza bağımlı olarak androjen reseptörlerini baskılayan saf bir antiandrojen ilaçtır. Az sayıda hastayı içeren birkaç çalışmada 250-750 mg/gün dozda 100 mg/gün spironolakton ve 5 mg/gün finasteride eşit oranda etki yaptığı bulunmuştur (141). En önemli yan etkisi karaciğer yetmezliği ve buna bağlı gelişen olumdur. Bu etkisinin doza bağlı olduğu düşünülmektedir (142).

e. Drospirenon: OKS'lerde kullanılan bir progesterondur ve çok zayıf antiandrojenidir. Tek preparatı yoktur. OKS içinde etinil östradiol ile kullanılır. 3 mg'lık miktarı yaklaşık 25 mg spironolaktona eşittir (143).

2.11.4. İnsülin hassaslaştırıcılar

İnsülinin vücutta artmasıyla birlikte overlerde androjen yapımı artmakta ve SHBG düzeyini azaltarak total testosteron ve serbest testosteron düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Ayrıca insülin kıl için bir büyüme faktörüdür.

Bu özellikleri göz önüne alınarak PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığını arttırarak hiperandrojeneminin azalması ve dolaylı olarak hirsutizmin düzelmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla en çok biguanidlerden metformin kullanılmaktadır. Metformin insülin düzeyini azaltarak teka hücrelerinde androjen yapımı azalmasına yol açar (43).

2.11.5. Diğer tedaviler

a. GnRH agonisti: Gonadotropinler ve over kaynakları androjenleri düşürürken östradiolü de düşürür. Bu nedenle rutin tedavide kullanımı önerilmez. Ovaryen hipertekozis gibi ağır hiperandrojenizm durumlarında verilebilir (43).

b. Glukokortikoidler: 21-OH eksikliğinde ovulatuvar siklusların devamlılığını sağlamak ve hirsutizmi tedavi etmek amaçlı kullanılır (43).

c. Topikal tedavi: Vaniqa (eflornitin hidroklorid krem %13,9) yüzdeki istenmeyen kılların tedavisi için topikal kullanılır (144). Tüy dökücü özelliği olmayıp kılların tekrar çıkmasını önleyen bir ilaçtır. Kıl folikülündeki ornitin dekarboksilazı inhibe ederek kıl büyümesini inhibe eder. Lazer epilasyonla kombine edildiğinde tek

başına lazer uygulamasına göre çok daha iyi yanıt alınır (43). Topikal kanrenon (aktif spironolakton metaboliti) ve finasterid kullanımının etkinliği yoktur (145,146).

d. Alternatif tedavi: ABD'nin güneydoğusunda ağaçta yetişen saw palmetto berry adında bir meyve 5-alfa redüktazı inhibe ettiği için prostat kanseri ve hirsutizm tedavisinde bilimsel kanıt olmamasına rağmen kullanılmaktadır (147).

Eğer hirsutizm puanı yüksek olan bir hastada 6 ay veya daha uzun süren bir OKS tedavisiyle sonuç alınamamışsa bir antiandrojen ilaçla kombinasyon yapılmalıdır.

OKS - antiandrojen ilaç kombinasyonunun sadece OKS ile kıyaslandığı 5 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (148).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Ocak - Haziran 2013 tarihleri arasında Erzurum İl Merkezindeki ilköğretim okullarında ve liselerde eğitim alan 12-18 yaş arası 2380 kız adolesanda yapıldı. Çalışmadaki vaka sayısı belirlenirken hirsutizm prevalansı 21000 kişilik bir nüfusta %10 yaygınlıktaki bir hastalığı %95 güven aralığında %8,5-%11,5 arası bir yanılma ile (delta=%1,5) tahmin edebilmek için, %10 civarında örneklemin araştırmaya katılımı reddedeceği varsayıldığında, Örneklemin farklı okullardan oluşan küme örnekleme yöntemiyle yapılacağı da düşünülerek küme örneklem katsayısı 1,5 olarak alınmış ve sonuçta 2380 kişiye ulaşılması hedeflenmiştir (1).

Basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen il merkezinde bulunan 15 ilköğretim okulu ve lisede çalışma gerçekleştirildi. Her okuldan örnekleme alınacak öğrenciler, yaşa göre tabakalı örneklem yöntemiyle belirlendi. Hirsutizm tanısında ve takibinde modifiye FG skoru kullanıldı (8). Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirildi. Bu alanlara 0 (terminal kılların hiç bulunmaması) ve 4 (yoğun terminal kıl artışı) arası puan verilip; toplamda 8 ve üzeri skorlar hirsutizm olarak kabul edildi (1).

Hirsutizm saptanan gönüllüler hastaneye davet edildi; hastaneye başvuran olguların yaşı, boyu, ağırlığı, vücut kütle indeksi ve puberte evreleri kaydedildi. Boy ve kilo bir üst santimetre ve kilograma tamamlandı. Vücut kütle indeksi (VKİ) ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranı olarak hesaplandı.

Cinsel gelişim evrelerinin belirlenmesinde Tanner sınıflamasından yararlanıldı. Çocuklara ve ebeveynlere bilgilendirilmiş onam formu (EK 1) verildi. Yazılı onamları alındıktan sonra hirsutizm nedenlerini değerlendirmek için bir anket uygulandı (EK 2).

Çalışmaya katılan gönüllülerden 4cc biyokimya tüpüne kan alındı. Hormon değerlendirmeleri foliküler fazda (menstrual siklusun 2-5. Günleri) sabah 09.00 – 10.00 saatleri arasında, aç iken antekubital venden alındı. Alınan kanın serumundan LH, FSH, estradiol, testosteron, SHBG, DHEA-S, Free Androjen İndeksi (FAI) ve prolaktin (PRL), progesteron, 17 - OHP, androstenedion, insülin, glukoz çalıştırıldı. Hirsutizmi vakalar 0-7 normal, 8-15 hafif hirsut, 16-25 orta hirsut ve 25 ve üzeri ağır hirsut kabul edildi (43). Serum androjen düzeylerinin normal olduğu, menstrüal siklusun düzenli

olduğu ve hirsutizm için tespit edilmiş bir sebebin olmadığı vakalar idiyopatik hirsutizm olarak değerlendirildi (1). PKOS tanısı ise 2004 Rotterdam tanı kriterlerin göre konuldu. Buna göre; klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması, kronik menstrual düzensizlik (oligo veya amenore veya düzensiz kanamalar) ve polikistik overler (her bir overde 2-9 mm büyüklüğünde 12 ve daha fazla antral kist veya over hacminin $\geq 10 \text{ cm}^3$ olması). Bu üç kriterden ikisini içeren vakalar PKOS olarak değerlendirildi (94).

Normal menstrual siklus 21-45 gün olarak değerlendirildi. Menstrual siklus >45 gün olan hastalar oligomenoreik, <21 polimenoreik, normal menstrual siklus gördükten sonra >3 ay adet görmeyen hastalar sekonder amenore olarak kabul edildi. Normal adet süresi 2-7 gün aralığına göre alındı.

3.1. Hormon Analizleri

LH (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter kiti), FSH (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter kiti), estradiol (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter marka kiti), total testosteron (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter marka kiti), SHBG (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter kiti), DHEA-S (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter kiti), prolaktin (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter marka kiti), progesteron (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter marka kiti), insülin (Access Immunoassay sistemiyle, Beckman Coulter marka kiti), glukoz (Heksokinaz yöntemiyle, Beckman Coulter marka kiti) Atatürk Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter DXI 800 Amerikan menşei otoanalizörde çalışıldı.

17-OHP (radioimmunassay (RIA) yöntemiyle, Beckman Colter marka kiti) ve androstenedion (RIA yöntemiyle, Beckman Colter marka kiti) Atatürk Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında DPC Gamma C-12 cihazında çalışıldı.

3.2. İnsülin Resistansının Hesaplanması

İnsülin direncini değerlendirmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) 'deki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak insülin direnci indeksi HOMA-IR

(homeostasis model assessment) hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): [Açlık plazma glukozu (mg/dl) x Açlık plazma insülini (μ IU/ml)]/405 formülü kullanılarak hesaplandı. >3'ün üzeri insülin rezistansı olarak kabul edildi (149).

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v20 programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizinde Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Testi ve Friedman Testi kullanıldı. Yine normal dağılmayan verilerin korelasyon analizinde Spearman's Correlations yönteminden yararlanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare Testi ve gerekli durumlarda Fisher's Exact Test kullanıldı. Bütün testler $p < 0.05$ olduğu durumlarda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2013- Haziran 2013 tarihleri arasında Erzurum İl Merkezindeki ilköğretim okullarında ve liselerde eğitim alan 12-18 yaş arasında değişen 2380 adolesan kız öğrencinin hirsutizmi açısından taranması yapıldı. Öğrencilere anket formu verildi. Anamnez ve fizik muayene ile hirsutizmi olan 233 vaka tespit edildi. 2380 hastadan sadece 2 tanesi anketi boş bırakmıştı ve muayeneyi kabul etmemişti.

Tarama sonucunda hirsutizm prevalansı 2378 hasta içerisinde %9,8 (233/2378) olarak bulundu. Çalışmaya dahil olan tüm adolesanların yaş ortalaması $15,1 \pm 1,8$ yıl (12-18) idi. Hirsutizm tespit edilen 233 hirsutizimli olgunun ortalama FGS skoru $10,86 \pm 3,6$ (8-27) ; geriye kalan 2145 vakanın ortalama FGS skoru ise $2,08 \pm 2,1$ (0-7) olarak bulundu ve hirsutizm olanların FGS ortalamaları olmayanlara göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p=0.00$). Tarama grubunun ortalama boyu 157 ± 8 cm (106-190 cm), vücut ağırlığı $48,6 \pm 9,3$ kg (20-104 kg), hirsutizimli grubun boyu 159 ± 7 cm (138-175 cm), vücut ağırlığı $54,7 \pm 9,6$ kg (28-89 kg) idi. Tablo 16'da Hirsutizimli olan ve olmayan grup arasındaki demografik özellikler verilmiştir.

Hirsutizm ile akne arasındaki ilişki araştırılınca hirsutizimli grubun %45,9 (107/233), tarama grubunun ise sadece %27'sinde (579/2145) akne şikayeti vardı ve hirsutizimli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$). Yine hiperandrojenemi bulgularından biri olan saç dökülmesi oranı hirsutizimli vakalarda %59,7 (139/233), hirsutizimli olmayan grupta ise %51,1 (1098/2145) idi. Her iki grup karşılaştırılınca hirsutizimli grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,016$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hirsutizimli Olan ve Olmayan Grup Arasındaki Demografik Özellikler

Demografik Özellikler	Hirsutli grup (n=233)	Hirsut olmayan grup (n=2145)	İstatistik	
Yaş (yıl)	$15,8 \pm 1,6$	$15 \pm 1,8$		
Boy (cm)	159 ± 7	157 ± 8		
Ağırlık (kg)	$54,7 \pm 9,6$	$48,6 \pm 9,3$	$u=8808,000$	p= 0.001
FGS	$10,8 \pm 3,6$	$2,0 \pm 2,1$	$u=1958,5$	p= 0.001
Akne	107 (%45,9)	579 (%27)	$x^2=36,096$	p=0.00
Saç dökülmesi	139 (%59,7)	1098 (%51,1)	$x^2= 5,835$	p=0.016

$u=$ Mann-Whitney U

$x^2=$ Chi-Square Tests

Hirsutizmi olan hastaların %17,6'sı (194/233) hirsutizmi olmayan hastaların %82,4'ü (909/2101) kılınma paternlerinden rahatsızdı. Hirsutizmi grubun %3,2'si (39/233), hirsutizmi olmayan grubun ise %96,8'i (1192/2101) bu durumdan şikayetçi değildi. Hirsutizmi grupla hirsutizmi olmayan grup arasında kılınma paternlerinden rahatsız olma oranları arasında anlamlı olarak fark vardı ($p=0.00$). Olguların aile öyküsü sorulduğunda hirsutizmi grubun %23'ü (71/233), hirsutizmi olmayan grubun ise %77'si (238/1170) bu soruya evet cevabını; sırasıyla %8,2'si (83/154), %91,8'i (932/1170) hayır cevabını verdi. Her iki grup karşılaştırıldığında hirsutizmi grubun ailelerinde tüylenme öyküsü daha yüksekti ve aralarında anlamlı fark vardı ($p=0.00$). Hirsutizmi grubun ailesinin %23,6'sı (144/233), hirsutizmi olmayan grubun ise %76,4'ü (465/2094) çocuklarının tüylenme probleminden rahatsız oldukları öğrenildi. Hirsutizmi grubun ailesi %5,2 (89/233), hirsut olmayan grubun ailesi ise %94,8 ile (1629/2094) bu durumdan şikayetçi değildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak ileri dercede anlamlı fark vardı. Hirsutizmi vakaların aileleri bu durumdan daha fazla rahatsızdı ($p=0.00$). Tablo 17'de hirsutizmi grupla hirsutizmi olmayan gruba yöneltilen anket sorularının karşılaştırılması yer almaktadır.

Hirsutizmi grubun %8,8'i (133/233), hirsutizmi olmayan grubun %91,2'si (1370/2139) krem kullanırken; hirsutizmi grubun %11,5'i (100/233), hirsutizmi olmayan grubun ise %89,5'i (769/2139) krem kullanmıyordu. Krem kullanmayanlarda hirsutizmin daha fazla görüldüğü tespit edildi. Her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.036$). Hirsutizmi grubun %10,1'i (96/233), hirsutizmi olmayan grubun %89,9'u (858/2138) mevsim dışı sebze meyve tüketirken; hirsutizmi grubun %9,7'si (137/233), olmayan grubun %90,3'ü (1280/2138) tüketmiyordu. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.779$). Ailede infertilite öyküsü sorgulandığında hirsutizmi grubun %8,8'i (96/233), hirsutizmi olmayan grubun ise %91,2'si (320/1846) bu soruya evet; hirsutizmi grubun %10,1'i (173/204), hirsutizmi olmayan grubun ise %89,9'u (1544/1846) hayır cevabını verdi. Her iki grup arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.774$) (Tablo 17).

Vakalara ailelerinde şeker hastalığı olup olmadığı sorulduğunda hirsutizmi grubun %10,2'sinde (89/193), hirsutizmi olmayan grubun ise %89,8'inde (780/1740) ailelerinde şeker hastası vardı. Hirsut grubun %9,8'inde (104/193), hirsut olmayan grubun ise %90,2'sinde (960/1740) ailede şeker hastalığı bulunmuyordu. Gruplar karşılaştırıldığında iki grupta anlamlı fark yoktu ($p=0,808$). Ailelerinde obez kişiler olup olmadığı sorulunca hirsutizmi vakaların %13,8'inde (57/233), hirsutizmi

olmayan grubun ise %86,2'sinde (357/1967) ailelerinde obez kişiler mevcuttu. Hirsutizmli grubun %9,4'ünde (168/225), hirsut olmayan grubun ise %90,6'sında (1610/1967) ailede böyle bir öykü yoktu. Ailelerinde obez bulunanlar hirsutizm grubunda daha fazlaydı ve her iki grup arasında fark anlamlı bulundu ($p=0,009$) (Tablo 17).

Tarama yapılan vakalara ilaç kullanıp kullanmadıkları sorgulandığında 2378 vakanın sadece 94 tanesi sürekli ilaç kullandıklarını belirttiler. Bu ilaçlar arasında en fazla yoğunluk antiepileptik ilaç grubundaydı. Toplamda 12 vaka (%12,7) antiepileptik ilaç kullanıyordu. Ancak tespit ettiğimiz 233 hirsutizmli vakanın sadece 1 tanesi (%0,4) antiepileptik kullanıyordu. Hirsutizmli vakada kullandığını tespit ettiğimiz antiepileptik ilaç valproik asitti. 2378 vakanın 107'sinde (%4,5) kronik hastalık mevcuttu. 233 hirsutizmli grubun sadece 9 tanesinde kronik hastalık mevcuttu. Bunlar Tip 1 DM (1/233), tiroid hastalığı (2/233), epilepsi (1/233), astım (1/233), FMF (2/233), hemofili (1/233), böbrek hastalığı (1/233) idi. Olgulara tüylenme şikayetlerinin ilk nerede başladığı sorulduğunda hirsutlu grupta en fazla yüz %26,2 (43/233), hirsut olmayan grupta ise koltuk altı %93,1 (11160/1839) cevabı verildi.

Tablo 17. Hirsutizmli Olan ve Olmayan Gruplara Yöneltilen Anket Soruları

	Hirsutizmli olan (n=233)		Hirsutizmli olmayan (n=2145)		İstatistik
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Tüylenme şikayeti	194 (%17,6)	39 (%3,2)	909 (%82,4)	1192 (%96,8)	$\chi^2=134,6$
Toplam	233 (%10)		2101 (%90)		p=0.00
Aile öyküsü	71 (%23)	83 (%8,2)	238 (%77)	932 (%91,8)	$\chi^2= 69,358$
Toplam	154 (%11,6)		1170 (88,4)		p= 0.00
Aile rahatsız mı	144 (23,6)	89 (%5,2)	465 (%76,4)	1629 (%94,8)	$\chi^2=134,6$
Toplam	233 (%10)		2094 (%90)		p=0.00
Krem kullanma	133 (%8,8)	100 (%11,5)	1370 (%91,2)	769 (%89,5)	$\chi^2=4,393$
Toplam	233 (%9,8)		2139 (%90,2)		p=0.00
Mevsim dışı sebze – meyve	96 (%10,1)	137 (%9,7)	858 (%89,9)	1280 (%90,3)	$\chi^2=0,100$
Toplam	233 (%9,8)		2138 (%90,2)		p=0.779
Ailede infertilite öyküsü	31 (%8,8)	173 (%10,1)	320 (%91,2)	1544 (%89,9)	$\chi^2=0,513$
Toplam	204 (%10)		1846 (%90)		p=0.774
Ailede şeker hastalığı	89 (%10,2)	104 (%9,8)	780 (%89,8)	960 (%90,2)	$\chi^2=0,426$
Toplam	193 (%10)		1740 (%90)		p=0.808
Ailede obezite	57 (%13,8)	168 (%9,4)	357 (%86,2)	1610 (%90,6)	$\chi^2=6,802$
Toplam	225 (%10,3)		1967 (%89,7)		p=0.009

$\chi^2=$ Chi-Square Tests

Taradığımız 2378 vakanın 1948'i adet görüyordu. Vakaların %11,3'ü (221/1948) hirsutizmlili grupta, %88,7'si (1727/1948) hirsutizmlili olmayan gruptaydı. Gruplar adet görme durumlarına göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.00). Adet gören tüm vakaların ortalama menarş yaşı $13,1 \pm 1$ yıl olarak tespit edildi. Ortalama menarş yaşı hirsutizmlili olan grup ve hirsutizmlili olmayan grupta sırasıyla $12,8 \pm 1,1$ yıl ve $13,2 \pm 1$ yıl olarak tespit edildi. Hirsutizmlili vakalarla hirsutizmlili olmayan vakalar arasında menarş yaşı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.001). Vakaların düzenli adet görüp görmedikleri sorgulandıklarında %84'ü düzenli, %16'sı ise düzensiz adet görüyordu. Gruplara ayrı ayrı baktığımızda hirsutizmlili grupta %24,8 ile (55/221) adetlerin düzensiz, %75,2 ile (166/221) adetlerin düzenli olduğu, hirsutizmlili olmayan grupta ise %15'i (243/1622) düzensiz, %85'i (1379/1622) düzenli adet görüyordu ve her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p=0.001). Vakaların ortalama adet süreleri karşılaştırıldığında hirsutizmlili vakaların ortalama adet süreleri $6,15 \pm 1,4$ gün iken, hirsutizmlili olmayan grubun ise $6,06 \pm 1,4$ gün idi ve her iki grubunda ortalama adet süreleri arasında fark yoktu (p=0.452). Adet gören vakalar adet sürelerine göre normal, polimenore, oligo/amenore gruplarına ayrıldı. Tüm vakaların %82'si (1466/1787) normal menstrual siklusa sahipken, %14'ü (249/1787) polimenoreik, %4'ü ise (72/1787) oligo/amenoreikti. Hirsutizmlili grubun %80'sinin (158/208) menstrual siklusları normalken, %13'ü (27/208) polimenoreik, %11'i (23/208) oligo/amenoreikti. Hirsut olmayan grupta ise %82,8'i (1308/1579) normal menstrual siklusa sahipken, %14'ü (222/1579) polimenoreik, %3,2'si (49/1579) oligoamenoreikti. Her iki grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında normal menstrual siklus (p=0.00), polimenore (p=0.00) ve oligo/amenore (p=0.003) görülme oranları arasında istatistiksel olarak fark vardı ve görülme yüzdelerine baktığımız zaman hirsutizmlili grupta oligo/amenore oranları daha yüksek bulundu. Tablo 18'de gruplar arası menstrausyon özellikleri verilmiştir.

Tablo 18. Grupların Menstruasyon Özellikleri

	Hirsutizmlı grup (n=233)	Hirsut olmayan grup (n=2145)	İstatistik
Adet görenler	221 (% 11,3)	1727 (%88,7)	$x^2=28,611$ p=0.00
Menarş yaşı	12,8±1,1	13,2±1	u=148565,0 p= 0.00
Düzenli mens	166 (% 75,2)	1379 (%85)	$x^2=10,34$
Düzensiz mens	55 (% 24,8)	243 (% 15)	p =0.001
Mens süresi (gün)	6,1±1,4	6,0±1,4	u=181990,5 p=0.452
Normal (21-45 gün)	158 (%80)	1308 (%82,8)	$x^2=30,07$ p=0.00
Polimenore (<21 gün)	27 (% 13)	222 (% 14)	p=0.00
Oligo/amenore (>45 gün)	23 (% 11)	49 (%3,2)	p=0.003

u= Mann-Whitney U
x²= Chi-Square Tests

Hirsutizm vakalarını hafif (8-15), orta (16-25) ve ağır (≥ 25) olarak gruplandırdığımızda sırasıyla %87,5'i (204/233) hafif hirsut, %12'si (28/233) orta düzeyde hirsut ve %0,5'i ise (1/233) ağır hirsutizmlı olarak tespit edildi. Hafif, orta hirsutizmlı vakaların ortalama FG skorlarını sırasıyla 9,7±2,0, 18,3±2,3 ve ağır hirsutizmlı bir olguda FG skorunu 27 bulduk. Tablo 19'da hirsutizmi olan olguların modifiye FG skoruna göre derecelendirilmesi ve ortalama modifiye FG skorları verilmiştir.

Tablo 19. Hirsutizmi Olan Olguların Modifiye FG Skoruna Göre Derecelendirilmesi ve Ortalama Modifiye FG Skorları

FGS grup	Sıklık	Ortalama skor
Hafif (8-15)	204 (%87,5)	9,7±2,0
Orta (16-25)	28 (% 12)	18,3±2,3
Ağır (≥ 25)	1 (0,5)	27

Hirsutizmlı vakaların Tanner evre 3, 4 ve 5'e göre hirsutizm görülme sıklığına ve modifiye FG ortalamalarına baktığımız zaman en yüksek hirsutizm sıklığının %82,8

ile Tanner evre 4'te olduğunu, en yüksek modifiye FGS ortalamasının 14.9 ile evre 5'te olduğunu tespit ettik. Grupları birbirleriyle karşılaştırdığımız zaman evre 3 ve evre 4 arasında ($p=0.00$), evre 3 ile evre 5 arasında ($p=0.00$) ve evre 4 ile evre 5 arasında ($p=0.004$) modifiye FGS ortalamaları açısından anlamlı fark bulundu. Tablo 20'de Tanner evrelerine göre hirsutizm görülme sıklığı ve modifiye FGS ortalamaları verilmiştir.

Tablo 20. Tanner Evrelerine Göre Hirsutizm Görülme Sıklığı ve Modifiye FGS Ortalamaları

Tanner evre	Hirsutizimli grup (n=233) %	modifiye FGS ortalaması
E3	20 (%8,6)	8,4±0,6 ^{a,b}
E4	193 (%82,8)	10,7±3,1 ^c
E5	20 (%8,6)	14,9±6,2

a= Evre 3 ve evre 4'ün karşılaştırılması ($u=3033,0$) ($p=0.00$)

b= Evre 3 ve evre 5'in karşılaştırılması ($u=162,0$) ($p=0.00$)

c= Evre 4 ve evre 5'in karşılaştırılması ($u=2074,0$) ($p= 0.004$)

u= Mann-Whitney U

Tespit ettiğimiz 233 hirsutizimli vakayı hastaneye davet ettiğimizde toplamda 96 (%41,2) vaka hastaneye başvurdu. Bu vakalarla 12-18 yaş arası toplam 98 sağlıklı adolesan kızın yaş, boy, kilo, FGS, VKİ ve hormonal parametreleri karşılaştırıldı. Hirsutizimli vakaların yaş ortalaması 15.6 ± 1.5 yıl (12-18), boy ortalaması $157 \pm 6,5$ cm (141-175 cm), vücut ağırlığı $52,2 \pm 10,8$ kg (33-89 kg), vücut kitle indeksi $22,8 \pm 3,7$ kg/m², FGS ortalamaları $12,2 \pm 4,4$ (8-27) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 14.6 ± 1.6 yıl (12-18), boy ortalaması 156 ± 7 cm (132-172), vücut ağırlığı 50.7 ± 9.6 kg (26-74 kg), vücut kitle indeksi 20.6 ± 3 kg/m², FGS ortalaması 1.74 ± 1.9 (0-7) idi. Tablo 21'de hirsutizm ve kontrol grubuna ait veriler ve istatistiksel değerlendirilmeleri verilmiştir.

Hirsutizm grubunun ortalama hormon düzeylerine bakıldığında; ortalama FSH düzeyi 5.7 ± 2.4 mIU/ml (1.1-10.75 mIU/ml), ortalama LH düzeyi 6.7 ± 5.8 mIU/ml (0.21-32.3 mIU/ml), ortalama prolaktin düzeyi 12.1 ± 6.1 ng/ml (3.3-44.9 ng/ml), ortalama testosteron düzeyi 0.42 ± 0.22 ng/ml (0.06 – 1.40 ng/ml), ortalama estradiol düzeyi 60.8 ± 55.2 pg/ml (3-266 pg/ml), ortalama DHEA-S düzeyi 216.8 ± 117.7

mcg/dL (28.2-646 mcg/dL), ortalama SHBG düzeyi 47.1 ± 34.8 mg/L (8.8-212.7), ortalama FAI düzeyi 0.08 ± 0.15 (0.0-0.99), ortalama 17 -OHP düzeyi 1.18 ± 0.9 ng/ml (0.21-8.8), ortalama androstenedion düzeyi 1.7 ± 0.8 ng/ml (0.36- 4.54), ortalama progesteron düzeyi 2.1 ± 2.7 ng/ml (0.1-13.6 ng/ml), ortalama açlık glukoz düzeyleri 84.4 ± 8.5 mg/dl (66-102 mg/dl), ortalama açlık insülin düzeyleri 12.3 ± 10.4 uIU/mL (2.4 – 67.2), ortalama açlık kan şekeri/ insülin düzeyleri 10.5 ± 6.5 (1.38- 37), ortalama LH/FSH oranı 1.18 ± 0.8 , HOMA-IR ortalaması 2.6 ± 0.4 olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama hormon düzeyleri ise; ortalama FSH düzeyi 5.7 ± 2 mIU/ml (0.74-10.3 mIU/ml), ortalama LH düzeyi 4.9 ± 3.2 mIU/ml (0.04-16.8 mIU/ml), ortalama prolaktin düzeyi 9.7 ± 4.6 ng/ml (3.4-30.2 ng/ml), ortalama testosteron düzeyi 0.29 ± 0.13 ng/ml (0.01 – 0.86 ng/ml), ortalama estradiol düzeyi 79.1 ± 69.1 pg/ml (2-288 pg/ml), ortalama DHEA-S düzeyi 164.4 ± 85.8 mcg/dL (41.4-530.4 mcg/dL), ortalama SHBG düzeyi 62.8 ± 30.5 mg/L (19.4-194.5), ortalama FAI düzeyi 0.02 ± 0.02 (0.0-0.19), ortalama 17 -OHP düzeyi 0.96 ± 0.47 ng/ml (0.01-1.95), ortalama androstenedion düzeyi 1.3 ± 0.6 ng/ml (0.27- 4.1), ortalama progesteron düzeyi 1 ± 1.7 ng/ml (0.07-8.6 ng/ml), ortalama açlık glukoz düzeyleri 84.9 ± 8.4 mg/dl (60-100 mg/dl), ortalama açlık insülin düzeyleri 9.3 ± 6.5 uIU/mL (2.3 – 47.9), ortalama açlık kan şekeri/ insülin düzeyleri 12.1 ± 5.9 (1.9- 33), ortalama LH/FSH oranı 0.9 ± 0.8 , HOMA-IR ortalaması 1.9 ± 1.3 olarak saptandı. Hirsutizm ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 21’de verildi.

Tablo 21. Hirsutizm ve Kontrol Grubunun Ortalama Hormon Değerleri ve İstatistiksel Karşılaştırmaları

	Hirsutizm (n=96)	Kontrol (n=98)	Referans aralığı	İstatistik
Yaş (yıl)	15.6 ± 1.5	14.6 ± 1.6		
Boy (cm)	157 ± 6,5	156 ± 7		u= 4311,0 p=0.314
Ağırlık (kg)	52,2 ± 10,8	50.7 ± 9.6		u=3121,5 p=0.00
VKİ (kg/m ²)	22,8 ± 3.7	20.6 ± 3		u=3130,0 p= 0,00
FGS	12,2 ± 4,4	1.7 ± 1.9		u=195786,5 p=0.00
Estradiol (pg/ml)	60.8 ±55.2	75.1±69.1	(34-170)	u=4065,0 p=0.102
Testosteron (ng/ml)	0.42 ±0.22	0.29±0.13	(0.20-0.38)	u=2847,5 p=0.001
LH (mIU / ml)	6.7±5.8	4.9±3.2	(0.4-11.7)	u=4084,0 p=0.113
FSH (mIU / ml)	5.7±2.4	5.7±2	(1.02-9.2)	u=4585,0 p=0.761
SHBG (nmol/ L)	47.1±34.8	62.7±30.5	(31-110)	u=2622,0 p=0.001
FAI	0.08±0.15	0.02±0.02		u=2552,5 p=0.00
17-OHP (ng/ml)	1.19±0.9	0.9±0.4	(0.2-2.6)	u=2820,5 p=0.043
AND (ng/ml)	1.7±0.8	1.3±0.6	(0.8-2.4)	u=3219,5 p=0.00
Progesteron (ng/ml)	2.1±2.7	1±1.7	(0.1-9.5)	u=791,0 p=0.001
Prolaktin (µg/L)	12.1±6.1	9.7±4.6	(3.2-20)	u=3024,5 p=0.001
DHEA-S (µg/dl)	216.8±117.7	164.4±85.5	(44-246)	u=2712,5 p=0.001
İnsülin (uIU/ml)	12.3±10.4	9.3±6.5	(<2-13)	u=3933,5 p=0.049
Glukoz (mg/dl)	84.4±8.5	84.9±8.4	(70-100)	u=4393,0 p=0.426
LH/FSH	1.1±0.8	0.9±0.8		u=3775,0 p=0.018
AKŞ/İnsülin	10.5±6.5	12.1±5.9	(>6)	u=3772,5 p= 0.017
HOMA -IR	2,6±2,4	1,9±1,3	(<3)	u=3969,0 p=0.077

u= Mann-Whitney U

x²= Chi-Square Tests

Hirsutizm ve kontrol gruplarında değişkenler arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; hirsutizm grubunda (Tablo 21) ;

Ortalama kilo ($p=0.00$), FGS ($p=0.00$), VKI ($p=0.00$) ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 21).

Hirsutizm grubunda FAI ($p=0.00$), 17-OHP ($p=0.043$), androstenedion ($p=0.00$), progesteron ($p=0.01$), DHEA-S ($p=0.01$), testosteron ($p=0.00$), açlık insülin düzeyleri ($p=0.049$), LH/FSH ($p=0.018$) oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 21).

Hirsutizimli grupta SHBG ($p=0.00$) düzeyi ve açlık glukoz/insülin ($p=0.017$) oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 21).

Boy ($p=0.314$), estradiol ($p=0.102$), açlık glukoz ($p=0.426$), LH ($p=0.113$), FSH ($p=0.761$) düzeyleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 21).

Hirsutizimli grubun VKI değerlerine göre %4,7'si (4/96) zayıf, %60'ı (58/96) normal kilolu, %15,6'sı (15/96) fazla kilolu ve %19,7'si (19/96) obezdi.

Hirsutizimli vakalarla kontrol grubu insülin direnci açısından karşılaştırıldıklarında; açlık kan şekeri/ insülin oranlarına göre hirsutizimli grupta 24 vakada (%25), kontrol grubunda ise 10 vakada (%10,2) AKŞ/İnsülin <6 idi. Her iki grup karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.007$). Tablo 22'de hirsutizm ve kontrol grubunda insülin direnci parametreleri verilmiştir.

Hirsutizimli vakaların 37'sinde (%38,6), kontrol grubunun 25'inde (%24,5) HOMA-IR >3 idi ve insülin direnci mevcuttu. Hirsutizimli grubun 59'unda (%61,4), kontrol grubunun 73'ünde (%74,5) insülin direnci yoktu. Her iki grup insülin direnci açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.58$) (Tablo 22). Hirsutizimli grupta 20 vakanın (%71,4), kontrol grubunda ise 8 vakanın (%28,6) hem AKŞ/insülin oranını < 6 hemde HOMA-IR değerini > 3 olarak tespit ettik.

Tablo 22. Hirsutizm ve Kontrol Grubunda İnsülin Direnci Parametreleri

	Hirsutizm grubu (n=96)	Kontrol grubu (n=98)	İstatistik
AKŞ/İnsülin			
>6 (normal)	72 (%75)	88 (%89.8)	$\chi^2=7,34$
<6 (artmış insülin direnci)	24 (%25)	10 (%10.2)	p=0.007
HOMA-IR			
<3 (normal)	59 (%61,4)	73 (%74,5)	$\chi^2=3,6$
>3 (artmış insülin direnci)	37 (%38,6)	25 (%24,5)	p=0.58

χ^2 = Chi-Square Tests

Hastaneye başvuran 96 hirsutizmlı vakayı etyolojilerine göre gruplandırdığımızda 52 vaka IH (%54), 43 vaka PKOS (%45), 1 vaka NKAH (%1). Tablo 23'te hirsutizm etyolojisine göre hastaların sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 23. Hirsutizm Etiyolojisine Göre Hastaların Sınıflandırılması

Grup	n = 233	%
IH	52 (52/96)	%54
PKOS	43 (43/96)	%45
NKAH	1 (1/96)	%1

IH, PKOS ve kontrol gruplarının yaş, boy, kilo, FGS, VKİ ve hormonal parametreleri karşılaştırıldı. İdiopatik hirsutizmlı vakaların yaş ortalaması 15.4 ± 1.6 yıl (12-18), boy ortalaması 155 ± 5 cm (146-171 cm), vücut ağırlığı 53.2 ± 8.3 kg (33-84 kg), vücut kitle indeksi 21.8 ± 2.9 kg/m², FGS ortalamaları 10.8 ± 3.6 (8-22) idi. PKOS'lu grubunun yaş ortalaması 15.7 ± 1.4 yıl (13-18), boy ortalaması $159 \pm 6,3$ cm (141-175 cm), vücut ağırlığı 61.5 ± 11.1 kg (46-89 kg), vücut kitle indeksi 23.8 ± 4.3 kg/m², FGS ortalaması 14.1 ± 4.7 (8-27) idi. IH, PKOS ve kontrol grubunun verileri Tablo 24'te verilmiştir.

İdiopatik hirsutizmlı grubunun ortalama hormon düzeylerine bakıldığında; ortalama FSH düzeyi 5.6 ± 2.2 mIU/ml (1.2-9.4 mIU/ml), ortalama LH düzeyi 4.8 ± 3.3 mIU/ml (0.21-15.5 mIU/ml), ortalama prolaktin düzeyi 11.4 ± 5.3 ng/ml (3.3-29.8 ng/ml), ortalama testosteron düzeyi $0.42 \pm 0.36 \pm 0.16$ ng/ml (0.07 – 0.95 ng/ml),

ortalama estradiol düzeyi 56.6 ± 57.2 pg/ml (8-266 pg/ml), ortalama DHEAS düzeyi 183.3 ± 87.3 mcg/dL (28.2-445.1 mcg/dL), ortalama SHBG düzeyi 48.6 ± 32.5 mg/L (8.8-212.7 mg/L), ortalama FAI düzeyi 0.06 ± 0.12 (0.0-0.81), ortalama 17 -OHP düzeyi 1.07 ± 0.44 ng/ml (0.21-2.3 ng/ml), ortalama Androstenedion düzeyi 1.5 ± 0.64 ng/ml (0.36- 3.12 ng/ml), ortalama progesteron düzeyi 2.02 ± 2.5 ng/ml (0.18-10.8 ng/ml), ortalama açlık glukoz düzeyleri 83.1 ± 7.8 mg/dl (66-102 mg/dl), ortalama açlık insülin düzeyleri 9.2 ± 6.1 uIU/mL (2.8 – 35.2 uIU/mL), ortalama açlık kan şekeri/ insülin düzeyleri 12.4 ± 6.4 (2.3- 25.8), ortalama LH/FSH oranı 0.9 ± 0.5 (0.1±2.5), HOMA- IR 1.8 ± 1.4 (0.5-8.1) olarak bulundu.

PKOS grubunun ortalama hormon düzeyleri değerlendirildiğinde; ortalama FSH düzeyi 6.0 ± 2.7 mIU/ml (1.19-10.7 mIU/ml), ortalama LH düzeyi 9.3 ± 6.4 mIU/ml (0.34-25.3 mIU/ml), ortalama prolaktin düzeyi 12.9 ± 7.0 ng/ml (5.4-44.9 ng/ml), ortalama testosteron düzeyi 0.48 ± 0.25 ng/ml (0.06 – 1.4 ng/ml), ortalama estradiol düzeyi 69.6 ± 55.5 pg/ml (3.0-235.0 pg/ml), ortalama DHEA-S düzeyi 254.5 ± 134.7 mcg/dL (73.2-646.0 mcg/dL), ortalama SHBG düzeyi 41.8 ± 23.5 mg/L (14.8-98.5mg/L), ortalama FAI düzeyi 0.08 ± 0.12 (0.0-0.69), ortalama 17 -OHP düzeyi 1.10 ± 0.52 ng/ml (0.23-2.15), ortalama androstenedion düzeyi 2.0 ± 1.0 ng/ml (0.40- 4.5), ortalama progesteron düzeyi 2.6 ± 3.5 ng/ml (0.10-13.6 ng/ml), ortalama açlık glukoz düzeyleri 86.2 ± 9.3 mg/dl (68-102 mg/dl), ortalama açlık insülin düzeyleri 16.2 ± 12.7 uIU/mL (2.4– 67.2), ortalama Açlık kan şekeri/ insülin düzeyleri 8.0 ± 6.0 (1.38- 37.0), ortalama LH/FSH oranı 1.5 ± 0.9 (0.29-3.66), HOMA-IR 3.6 ± 3 (0.5-15.4) olarak bulundu. IH, PKOS ve kontrol grubunun ortalama hormon ölçüm değerleri Tablo 24’te verilmiştir.

Tablo 24. IH, PKOS ve Kontrol Grubu Verilerinin Karşılaştırılması

	IH (n=52)	PKOS (n=43)	Kontrol (n=98)	İstatistik	
Yaş (yıl)	15.4 ± 1.6	15.7±1.4	14.6 ± 1.6		
Boy (cm)	155 ± 5	159±6.3	156 ± 7	x ² =9,9	p= 0.007
Ağırlık (kg)	53.2 ± 8.3	61.5±11.1	50.7 ± 9.6	x ² =26,3	p=0.00
VKİ (kg/m ²)	21.8 ± 2.9	23.8±4.3	20.6 ± 3	x ² =20,8	p=0.00
FGS	10.8 ± 3.5	14.1±4.7	1.7 ± 1.9	x ² =148,8	p=0.00
Estradiol (pg/ml)	56.6 ±57.2	69.6±55.5	75.1±69.1	x ² =4,98	p=0.083
Testosteron (ng/ml)	0.36 ±0.16	0.48±0.25	0.29±0.13	x ² =25,9	p=0.00
LH (mIU / ml)	4.8±3.3	9.3±6.4	4.9±3.2	x ² =17,0	p=0.00
FSH (mIU / ml)	5.6±2.2	6.0±2.7	5.7±2	x ² =1.4	p= 0.485
SHBG (nmol/ L)	48.6±32.5	41.8±23.5	62.7±30.5	x ² =21,1	p=0.00
FAI	0.06±0.12	0.08±0.12	0.02±0.02	x ² =22,1	p=0.00
17-OHP (ng/ml)	1.07±0.44	1.10±0.5	0.9±0.4	x ² =3,7	p= 0.157
AND (ng/ml)	1.5±0.6	2.0±1.0	1.3±0.6	x ² =17,0	p= 0.00
Progesteron (ng/ml)	2.02±2.5	2.6±3.5	1±1.7	x ² =9,8	p=0.007
Prolaktin (µg/L)	11.4±5.3	12.9±7.0	9.7±4.6	x ² =11,0	p=0.004
DHEA-S (µg/dl)	183.3±87.3	254.5±134.7	164.4±85.5	x ² =17,6	p= 0.00
İnsülin (uIU/ml)	9.2±6.1	16.2±12.7	9.3±6.5	x ² =20,6	p=0.00
Glukoz (mg/dl)	83.1±7.8	86.2±9.3	84.9±8.4	x ² =4,3	p= 0.112
LH/FSH	0.9±0.5	1.5±0.9	0.9±0.8	x ² =13,3	p=0.001
AKŞ/İnsülin	12.4±6.4	8.0±6.0	12.1±5.9	x ² =22,2	p= 0.00
HOMA- IR	1.9±1.2	3.6±3.0	1.9±1.3	x ² =19,6	p=0.00
Oligomenore (%)	4	37,2			p=0.001
USG'de PKO görünümü (%)	3,7	39,5	1		

x²= Chi-Square Tests

IH, PKOS ve kontrol gruplarında değişkenler arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; ortalama boy (p=0.007), kilo (p=0.00), VKI (p=0.00), FGS ortalamaları (p=0.00), SHBG (p=0.00), FAI (p=0.00), androstenedion (p=0.00), insülin (p=0.00), LH (p=0.00), progesteron (p=0.007), prolaktin (0.004), testosteron (p=0.00), DHEA-S (p=0.00) düzeylerinde, LH/FSH (p=0.001) ve açlık glukoz/insülin oranlarında (p=0.00) ve HOMA-IR (p=0.00) değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 24).

Tüm gruplar arasında estradiol ($p=0.083$), 17-OHP ($p=0.157$), glukoz ($p=0.112$), FSH ($p=0.485$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı (Tablo 24).

PKOS grubunda boy ($u=713,0$ $p=0.002$), kilo ($u=670,5$ $p=0.001$), FGS ortalaması ($u=617,5$ $p=0.00$), insulin ($u=592,0$ $p=0.00$), LH ($u=520,5$ $p=0.00$), androstenedion ($u=776,0$ $p=0.011$), DHEA-S ($u=778,0$ $p=0.011$) düzeyleri, LH/FSH oranı ($u=749,0$ $p=0.006$) IH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti. Açlık kan şekeri/glukoz oranı ise PKOS grubunda daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($u=593,3$ $p=0.00$). Tablo 25'te IH, PKOS ve kontrol gruplarının ikili karşılaştırması ve p değerleri yer almaktadır.

PKOS ve IH grupları arasında VKI ($u=814,0$ $p=0.23$), estradiol ($u=839,0$ $p=0.037$), SHBG ($u=735,5$ $p=0.193$), FAI ($u=765,0$ $p=0.294$), 17-OHP ($u=921,0$ $p=0.733$), glukoz ($u=739,5$ $p=0.064$), FSH ($u=981,0$ $p=0.306$), progesteron ($u=238,0$ $p=0.934$), prolaktin ($u=992,0$ $p=0.346$), testosteron ($u=815,0$ $p=0.024$), düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 25).

PKOS grubunda boy ($u=1533,5$ $p=0.010$), kilo ($u=987,5$ $p=0.00$), VKI ($u=1123,0$ $p=0.00$), FGS ortalaması ($u=195786,5$ $p=0.00$), FAI ($u=977,0$ $p=0.00$), androstenedion ($u=1138,0$ $p=0.00$), prolaktin ($u=1217,5$ $p=0.001$), testosteron ($u=1007,5$ $p=0.00$), DHEA-S ($u=929,0$ $p=0.00$), insulin ($u=1175,0$ $p=0.00$), LH ($u=1044,5$ $p=0.00$) düzeyleri, LH/FSH ($1312,0$ $p=0.00$) oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti. SHBG düzeyi ($u=976,5$ $p=0.00$) ve açlık glukoz/insülin ($u=1110,0$ $p=0.00$) oranları PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Estradiol ($u=2090,0$ $p=0.939$), 17-OHP ($u=1461,0$ $p=0.114$), glukoz ($u=1655,0$ $p=0.435$), FSH ($u=1865,0$ $p=0.278$), progesteron ($u=432,5$ $p=0.22$) düzeyleri arasında PKOS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 25).

IH grupla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda FGS ortalaması ($u=195786,5$ $p=0.00$), FAI ($u=1574,0$ $p=0.002$), progesteron ($u=345,5$ $p=0.006$) ve testosteron ($u=1839,0$ $p=0.006$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek; SHBG ($u=1584,5$ $p=0.002$) anlamlı düşük bulundu. IH grupta testosteron düzeyi normal aralıkta ancak üst sınıra yakın tespit edildi. Boy ($u=2252,5$ $p=0.242$), kilo ($u=2133,0$ $p=0.101$), VKI ($u=1978,0$ $p=0.024$), estradiol ($u=1992,0$ $p=0.028$), 17-OHP ($u=2130,0$ $p=0.142$),

androstenedion (u=1922,5 p=0.021), glukoz (u=2115,0 p=0.087), insülin (u=2458,5 p=0.724), LH (u=2440,5 p=0.671), FSH (u=2482,5 p=0.796), prolaktin (u=1797,0 p=0.043), DHEA-S (u=1757,5 p=0.133) düzeyleri ile LH/FSH (u=2394,0 p=0.543) ve açlık glukoz/insülin (u=2501,5 p=0.854) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 25).

Tablo 25. IH, PKOS ve Kontrol Grupların İkili Karşılaştırması

	P değerleri		
	IH -PKOS	PKOS-Kontrol	IH – Kontrol
Boy (cm)	p=0.002	p=0.010	p=0.242
Ağırlık (kg)	p=0.001	p=0.00	p=0.101
VKİ (kg/m ²)	p=0.23	p=0.00	p=0.024
FGS	p=0.00	p=0.00	p=0.00
Estradiol (pg/ml)	p=0.037	p=0.939	p=0.028
Testosteron (ng/ml)	p=0.024	p=0.00	p=0.006
LH (mIU / ml)	p=0.00	p=0.00	p=0.671
FSH (mIU / ml)	p=0.306	p=0.278	p=0.796
SHBG (nmol/ L)	p=0.193	p=0.00	p=0.002
FAI	p=0.294	p=0.00	p=0.002
17-OHP (ng/ml)	p=0.733	p=0.114	p=0.142
AND (ng/ml)	p=0.011	p=0.00	p=0.021
Progesteron (ng/ml)	p=0.934	p=0.22	p=0.006
Prolaktin (µg/L)	p=0.346	p=0.001	p=0.043
DHEA-S (µg/dl)	p=0.011	p=0.00	p=0.133
İnsülin (uIU/ml)	p=0.00	p=0.00	p=0.724
Glukoz (mg/dl)	p=0.064	p=0.435	p=0.087
LH/FSH	p=0.006	p=0.00	p=0.543
AKŞ/İnsülin	p=0.00	p=0.00	p=0.854

Toplam PKOS vakalarında HOMA-IR ortalaması 3.6±3.0 ile yüksekti. IH grupta ise HOMA –IR ortalaması 1.9 ±1.2 kontrol grubunda 1,9±,1,3 ile normal düzeydeydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edildi (p=0.00) (Tablo 20). PKOS'luların %39,5'inde (17/43) HOMA-IR düzeyi 3'ün üzerindeydi ve insülin direnci mevcuttu. IH grubunun ise sadece %13'ünde (7/52), kontrol grubunun ise %14,2'sinde (14/98)

insülin direnci mevcuttu. Gruplar arasında insülin direnci görülme oranları açısından anlamlı fark vardı ($p=0.001$).

IH ve PKOS' lu grubun menstrual siklusları sorgulandığında IH'li grubun 42'si (%80.8) düzenli, 7'si (%13.5) düzensiz adet görüyordu, 3 vaka (%5.7) adet görmüyordu. PKOS'lu grubun ise 23'ü (%54) düzenli, 20'si (%46) ise düzensiz adet görüyordu. Gruplar arası adet düzenleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark tespit edildi ($p=0.001$). IH'li grubun sadece 2'si (%4) oligo/amenoreikken, PKOS'lu grubun 16'sı (%37,2) oligo/amenoreikti. PKOS ve IH gruplar arasında oligo/amenore oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.001$). IH'lilerin ortalama menstrual döngüleri 33.4 gün ile normal aralıktayken, PKOS'lu grubun 46.2 gün ile uzundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p=0.001$). VKİ değerlerine göre IH grubunun %7.7 'si, PKOS grubunun %35'i, kontrol grubunun ise %4.1'i obezdi.

FGS'nin bakılan parametreler ile arasında korelasyon olup olmadığına baktığımız zaman; SHBG ile anlamlı negatif yönlü zayıf, FAI, progesteron, prolaktin, testosteron, DHEA-S ile anlamlı pozitif yönlü zayıf, VKİ indeksi ile anlamlı pozitif yönlü önemsiz dereceli korelasyon gösterdiğini tespit ettik.

PKOS grubunun %39,5'inde, IH grubunun ise %3,7'sinde, kontrol grubunun ise sadece %1'inde polikistik over görünümü tespit ettik (Tablo 20).

5. TARTIŞMA

Hirsutizm kadınlarda tüylenmenin az olduğu androjene göreceli olarak hassas vücut bölgelerinde erkek tipi yani kaba (terminal) kılların olmasıdır. Bu alanlar yüz, göğüs, abdomen ve kalçaları içerir (8). Psikososyal gelişim üzerine olumsuz etkilerinden dolayı hirsutizm kadınlar için oldukça stresli bir durumdur (8,41). ABD’de yaklaşık 4 milyon kadının hirsutizm nedeniyle yılda 1,5 milyar dolara yakın harcama yaptığı tahmin edilmektedir (41). Hirsutizm kadınların %5-15’ini etkilemektedir (7,8,38, 150-153). Hirsutizmin tanımı kadının kendini nasıl gördüğüne göre değişebilir (154). Hirsutizmli hastalarda hem fiziksel hem emosyonel alanda depresif semptomlar daha fazla görülmektedir ve konuya çok az önem verilmiştir (153).

Hirsutizm pediatrik ve adolesan kızlarda da önemli bir problem ve psikososyal durumu negatif yönde etkileyen bir etkendir. Bu popülasyonda hirsutizmin en sık sebebi PKOS’tur ve puberteye doğru prevalansı artmaktadır. Vakaların %95’i androjene bağımlı hirsutizmdir. Geri kalanı ise daha çok derideki 5 α redüktaz aktivitesindeki artış sonucu testosteronun DHT’ye dönüşümündeki artışa bağlı oluşmaktadır (153,155). Puberte ve adolesan kız çocuğunun yetişkin kadına gelişiminde geçici periyotlar yer almaktadır. Bu periyotlarda kompleks fiziksel, mental ve sosyal olgunlaşma gerçekleşir (156).

PKOS ve diğer hiperandrojenik durumlar genellikle ergenlik veya gençlik dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (83,157).

Kadınlarda androjen üretimi 6-8 yaşlarında adrenarşla başlar ve overlerin dolaşımdaki androjen havuzuna katkısıyla kademeli olarak artar. Hirsutizm genellikle menarş civarında başlar ve ergenlik yılları boyunca kademeli bir şekilde ilerler. Hirsutizm androjen fazlalığının bir etkisidir fakat ırk, cilt hassasiyet, maruziyet süresi, hiperandrojenizmin seviyesiyle değişir (158).

Hirsutizmi olan olgular yüzdeki, göğüsteki ve orta hattaki terminal kılları cımbızla, saratmayla, depilatörle, lazerle yada elektroliz gibi yöntemlerle yok etmektedirler. Bu nedenle bu bölgedeki tüyler fark edilemeyebilmekte ve değerlendirmede sıkıntı çıkarabilmektedir. Adolesanlara bu yöntemleri uygulayıp uygulamadıkları sorulmalıdır (159). Hirsutizm özellikle genç yaş grubunda başlamaktadır ve genellikle bu yaşlarda benign karakterdedir (160). Hirsutizmin

başlangıç yaşı 15-22 yıl arasında olup ortalama 18 yıl olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (161).

Hirsutizmde temel konu klinik tanıdır. Hirsutizm düşünülen hastaları klinik olarak değerlendirirken çeşitli metodlar kullanılmaktadır (162). İlk kez Ferriman Gallwey 1961'de 11 androjene duyarlı bölgede kıl büyümesini değerlendirirken (7) ; 1981 yılında Hatch ve ark (8) FG skalasını modifiye ederek 11 alandan alt kol ve bacağı çıkararak toplamda hirsutizm değerlendirmesinde 9 bölgeyi kullanmaya başlamışlardır.

Bu sistem semikantitatifir. Irksal ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. Önemli bir durumda hangi skorun baz alınacağı konusunda bir fikir birliği yoktur (163). Bazı çalışmalar hirsutizme eşik eden hastalıklarla ilgili çalışmalar yapmışken bazıları ise hirsutizm prevalansı üzerine yoğunlaşmıştır (162).

FG skalasının adolesanlarda kullanılabilirliği ve yararı tam olarak bilinmemektedir. Kullanım kolaylığı ve ucuz olması FGS'yi çekici hale getiriyor fakat subjektif olması yinede kullanımını sınırlıyor. Hertweck ve ark (155) FGS ≥ 6 olan 24 hirsutizmlilerde yaptığı bir çalışmada FG skoruyla, müllerian inhibitör maddesiyle çeşitli adrenal, ovaryan ve pituitar hormonların karşılaştırmasını yaparak, adolesanlarda hirsutizmi gösteren bir hormon markırı olup olmadığına bakmış ve FGS ile FSH, serbest testosteron, total testosteron ve kortizol arasında zayıf korelasyon tespit etmiştir. FGS arttıkça FSH, serbest testosteron, total testosteronun azaldığını, kortizol seviyelerinin ise arttığını tespit etmiştir. LH, androstenedion ve prolaktin arasında korelasyon tespit edememiştir. Yine hirsutizmlilerde insülin duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada yüksek FGS değeriyle artmış insülin seviyeleri ve dolaşan androjenler arasında korelasyon bulunamamıştır (164). Bizim çalışmamızda ise FGS'nin bakılan parametreler ile arasında korelasyon olup olmadığına baktığımız zaman; SHBG ile anlamlı negatif yönlü zayıf; FAI, progesteron, prolaktin, testosteron, DHEA-S ile anlamlı pozitif yönlü zayıf, VKİ indeksi ile anlamlı pozitif yönlü önemsiz dereceli korelasyon gösterdiğini tespit ettik.

Aşırı androjen fazlalığının değerlendirildiği FG skalası geniş bir değişkenlik göstermekte ayrıca değerlendirilenler arasında fikir ayrılıkları oluşmaktadır (165).

Androjenler, testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) yalnızca vücudun androjenlere duyarlı alanlarında vellüs tipi kılları terminal kıllara dönüştürmektedir. Bu

durum bir takım büyüme döngüleri boyunca olur ve kısmen geri dönüşümsüzdür. Dolaşımdaki androjenlerin fizyolojik yükselmelerine vücuttaki pubik ve aksillar bölgedeki kıllar daha fazla hassasiyet göstermektedir. Ancak serum androjen seviyelerindeki anormal yükselmeler yüzde, boyunda, göğüste ve alt abdomende aşırı kıl büyümesine neden olur. Bu duruma altta yatan bir PKOS neden olabilir. Ancak kadınların hepsi anormal androjen seviyelerine yada metabolitlerine sahip değildirler. Bunlarda idiopatik hirsutizm olarak sınıflandırılmaktadırlar (41).

Normal dolaşım androjen seviyeleriyle birlikte, normal ovulatuvar ve adrenal fonksiyonları olan grup idiopatik hirsutizm olarak nitelendirilir. Ve IH'nin Ortadoğu ülkelerinde sıklığı fazladır (166).

Tüyenme oranlarıyla ilgili iki ırk arasında yapılan bir çalışmada testosteron ve serbest testosteron düzeyleri arasında fark tespit edilememiş olup hirsutizmin toplumlarda farklılık göstermesinin nedeni olarak hormonal etkilerden çok genetik faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür (167).

Hirsutizm prevalansı çalışılan popülasyon ve ırktan etkilenmektedir (162). Hirsutizm prevalansı çeşitli ırksal, genetik ve etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (8,159,163,166,168). Doğulularda hirsutizm oranları düşükken Akdenizlilerde kıl büyümesinin artmış oranda olduğunu tespit eden çalışmalar mevcuttur (8). Knochenhauer ve ark (169) sadece çene ve karın üzerindeki tüyleri değerlendirerek hirsutizm tanısında kullanılabilirlik amacıyla 695 kadın üzerinde yaptığı çalışmada $FGS \geq 8$ oranını %50.1 olarak tespit etmiş. Bu çalışmada bu iki bölgenin hirsutizm için yüksek prediktif değeri olduğunu tespit etmişlerdir. Yine Knochenhauer ve ark (170) beyaz ve siyah 369 kadınla yaptığı çalışmada beyaz ırkta hirsutizm prevalansını %4,7; siyah ırkta ise %3,4 olarak bulmuştur.

Çeşitli ülkelerde hirsutizm prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımız zaman; Litvanya'da yapılan çalışmada vakaların %60.66'sında $FGS \geq 8$ tespit edilmiş (171), Fransa'da obez ve Tip 1 DM tanılı 12-18 yaş arası adolesanlarda yapılan başka bir çalışmada hirsutizm prevalansı sırasıyla %36,5 ve %20,8, FGS ortalamaları ise sırasıyla 10,6 ve 13,4 olarak bulunmuştur (172). Tayland'da hirsutizm prevalansı %2, FGS için cutoff değeri ≥ 3 (120), Kolombia'da hirsutizm prevalansı %4, cutoff değeri > 6 (173), Kore'de hirsutizm prevalansı %10, cut off değeri 6 (174), Çin'de hirsutizm

prevalansı %10,5; cutoff değeri ≥ 5 olarak bulunmuş ve hirsutizm sıklığının yaşla birlikte arttığını tespit edilmiştir (175), USA'da beyaz ve siyah kadın üzerinde yapılan çalışmada hirsutizm prevalansı sırasıyla %5,4 ve %4,3 (121), İspanya'da %7,1 (176), Japonya'da hirsutizm için cutoff değeri 6 olarak bulunmuş (177), İran'da 15-45 yaş arası 695 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada hirsutizm prevalansı %11,7 olarak bulunmuş ve en yüksek prevalansın 21-25 yaş arası grupta olduğu tespit edilmiş (150). Yine İran 'da yapılan başka bir çalışmada da hirsutizm prevalansı % 6 olarak bulunmuş (178).

Ülkemizde Coşkun ve ark (179) Akdeniz bölgesinde yaptığı çalışmada hirsutizm prevalansını %18, Api ve ark (154) FGS'de gözlemciler arası değişkenliğin değerlendirildiği 13-80 yaş arası 121 kadında yaptığı çalışmada hirsutizm prevalansını %32, FGS ortalamasını ise 10,7 olarak tespit etmişler ve cut-off değeri olarak kullanılan ≥ 8 değerini Türk kadınları için düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bizde çalışmamızda hirsutizm prevalansını 2378 hasta içerisinde % 9,8; FGS ortalamasını ise $10,86 \pm 3,6$ olarak tespit ettik. Irksal farklılıktan dolayı hirsutizmi evrensel bir şekilde değerlendirmek zordur. Yapılan her farklı çalışma her etnik grup için farklı cut off değerleri olması gerektiğini belirtir (180,181).

Fakat prevalanslara ait çalışmaların büyük çoğunluğu genel yetişkin popülasyona aittir (157,159).

Yinede tanı kriterlerinin hiçbiri ergenlerde veya gençlerde güvenle kullanılamaz. Başka bir bakış açısıyla hirsutizm adolesanlarda androjen fazlalığı bozukluklarının prevalansını olduğundan daha düşük gösterebilir. Çünkü yetişkin dönemle karşılaştırıldığında ergenlerde hirsutizm daha belirgindir. Serum androjen seviyeleri özellikle testosteron muhtemel ergenlerde ve gençlerde androjen fazlalığının en iyi ölçütüdür. Fakat ergenlikte fizyolojik olarak artmış androjen seviyelerini saptayabilmek için daha duyarlı ve güvenilir ölçüm yöntemleri geliştirilmelidir (157).

İran'da Noorbala ve ark (162) yaptığı bir çalışmada yaşları 15-19 arasında toplam 900 adolesan kızı değerlendirmiş ve hirsutizm prevalansını %10,8 olarak bulmuştur. Gambineri ve ark (157) İtalya 'da 16-19 yaş arası 2052 kız adolesanlarda yaptığı çalışmada %17 sinde klinik hiperandrojenemi yani hirsutizm tespit etmiş olup

bu çalışma geç adolesanlarda ve geç kadınlarda hiperandrojenik durumların prevalansını değerlendiren ilk güvenilir çalışmadır.

Tehrani ve ark (181) 9 bölgenin incelendiği modifiye FG skalasının kadınlara için çok invaziv olduğunu düşünerek daha az bölgeye bakarak hirsutizmin değerlendirilmesi için İnan ‘da 1000 kadın üzerinde çalışma yapmış ve bu çalışmada hirsutizm prevalansını %16,8 olarak bulmuştur. Huppert ve ark (159) 11-23 yaş arası 154 adolesan kadında yaptığı çalışmada hirsutizm prevalansını %7,1 olarak tespit etmiştir. Biz alışmamızda hirsutizm prevalansını okul çocuklarında %9,8 olarak bulduk.

Hiperandrojenik durumların prevalansına ait çalışmalar daha çok genel yetişkin popülasyona aittir (157). Noorbala ve ark (162) yaptığı çalışmada hirsutizm prevalansının adolesan dönemden sonra daha arttığını, yüksek yaşlarda daha sık olduğunu ifade etmiştir. Ancak başlangıçta gittikçe artan bir seyir gösteren hirsutizmin yaş ilerledikçe sıklığının azaldığını tespit etmişlerdir (163,175). Bizim alışmamızda hastaların Tanner evre 4’te en yüksek sayıda bulunduğunu, FGS ortalamasının ise evre 5’te en yüksek rakama ulaştığını ve vakaların puberte evreleri arttike FGS skorlarının yükseldiğini bulduk. Puberteyle birlikte hirsutizm şikayetlerinin artmaya başladığı erişkin döneme yaklaştike ise tüylenme yoğunluğunun daha da arttığını söyleyebiliriz. Bu durumda erişkin dönemde yapılan çalışmalarla uyumluydu. Ancak literatürde puberte evrelerine göre FGS ortalamalarına ve en sık görüldüğü evreye ait bilgiye rastlamadık.

Hirsutizmde aile öyküsü sık olarak bulunmaktadır (162,179-180).

Kahsar -Miller ve ark (182) PKOS’lu hastaların annelerinde ve kız kardeşlerinde PKOS sıklığını araştırdığı bir çalışmada annelerin %24, kız kardeşlerin%32’sinde PKOS olduğunu tespit etmiştir. Bazı alışmalar etkilenmiş hastaların 1. derece bayan yakınlarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında hiperandrojenizm/PKOS insidansında 5-6 kat artış bildirmişlerdir. Hirsutizm, akne, obezite gibi bazı durumların ailesel kaynaklı olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (182). Ahmad ve ark (160) Hindistanda 35 hirsutizimli 16 yaş üstü hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %25,7’sinde aile öyküsünü pozitif bulmuştur. Malik ve ark (83) Pakistan’da 16 yaş üstü 74 hirsutizimli kadında yapılan çalışmada vakaların %46,7’sinde aile hikayesi olduğunu ve bu grubun büyük bir kısmını IH’li grubun oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Noorbala

ve ark (162) yaptığı çalışmada hirsutizmli kızların %25.5; hirsut olmayan grubun ise %7'sinde 1. derece akrabalarında; 2. derece akrabaların ise sırasıyla %12.8, %11.5'inde pozitif aile öyküsü tespit etmişlerdir. Musmar ve ark (183) 137 vakada yaptığı çalışmada hirsutizm prevalansını %27,7 olarak tespit etmiş olup katılımcıların %37,2'sinde akne, %3,6'sında saç dökülmesi ve %12,4'ünde aile öyküsünü pozitif olarak bulmuşlardır. Hindistan'da yapılan çalışmada vakaların %24'ünde aile öyküsü tespit etmişlerdir (161). Gacaferri – Lumezi ve ark (184) 15 yaş üstü 66 hirsutizmli kadınla FGS ile hormon değerlerini karşılaştırdığı çalışmada vakaların %77,3'ünde pozitif aile öyküsü tespit etmiş. %39,4'ünde akne, %9,1'inde saç dökülmesi mevcutmuş. Aynı çalışmada hirsutizmli vakaların %56,1'i oligo/amenoreik olarak tespit edilmiştir. Biz ise çalışmamızda hirsutizmli vakaların %23'ünde aile öyküsünü pozitif olarak tespit ettik.

Çalışmamızda hirsutizmli olan hastaların %17,6'sı hirsutizmli olmayan hastaların %82,4'ü tüylenme şikayetinden rahatsızdı. Hirsutizmli grubun %3,2'si ise bu durumdan şikayetçi olmadıklarını ifade etmişlerdi. Hirsutizm şikayeti olmayan vakalar yüksek FGS skoruna sahip olabilirler (154). Hirsutizmin yüksek FGS değerlerine bakılmaksızın kadınların kendilerini hirsut olarak görüp görmedikleri önemli olabilir ve bu konu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (121). Tüylenme şikayetlerinin ilk nerede başladığı sorusuna hirsutlu grupta en fazla yüz (%26,2), hirsut olmayan grupta ise koltuk altı (%93,1) cevabı verildi. Gambineri ve ark (157) yaptığı çalışmada önce katılımcılara sorular yönelmiş ve hiperandrojenik durumları hakkında görüşleri öğrenilmiş. Daha sonra anket-fm ve anket-fm-kan tetkikleri olmak üzere 3 basamakta hastalar değerlendirmiş. Klinik hiperandrojenemiyi hirsutizm ($FGS \geq 8$) veya androjenik alopesi olarak tanımlamış. Sonuç olarak hiperandrojenik durumun 3 grupta prevalansında belirgin farklılık göstermese, bazı klinik durumlarda kişinin kendi değerlendirmelerinin güvenilir olmadığını anlatmıştır. Anket-fm grubunda fm'nin tek kişi tarafından yapılması ise çalışmanın güvenilirliğini arttırdığını ve güçlendirdiğini belirtmiştir. Çalışmamızda hirsut olmayan vakalar çoğunlukla pubertenin başlangıç belirtisi olan adrenarşi tüylenme problem olarak ifade ederken; hirsutizmli olan vakalar ise daha çok yüz cevabını vererek FGS'nin değerlendirildiği 9 bölge içerisinde dışarıdan insanların en fazla farketmediği bölge yüz olması nedeniyle bu şekilde cevap vermiş olabilirler. Çin'de yapılan bir çalışmada alt karın, bacaklar ve üst dudağın hirsutizmli

tespit etmede en fazla katkıda bulunan bölgeler olarak tespit etmişlerdir ve yine aynı çalışma genç yaşlarda tüylenmenin daha ağır olduğu yaşla birlikte hirsutizm prevalansının azaldığı belirtilmiştir. Bu yüzden hirsutizm tanı kriterleri yaş gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (163). Bajaj ve ark (161) yaptıkları çalışmada vakaların %53'ünde dominant bölge yüz özellikle çene ve mandibula kısımları olduğunu tespit etmiştir. Yaptığımız çalışmada hirsutizmli grubun ailesinin %23,6 ile çocuklarının tüylenme probleminden rahatsız olduklarını tespit ettik. Ergenlik kendine güvenin gelişimi için önemli bir dönemdir. Bu nedenle tüylenme, sivilce ve kilo problemi olan genç kızlar bu açıdan da dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (159). Hirsutizmle beraber seyreden menstruasyon bozuklukları hem adolesan hastalarda hemde ebeveynlerinde gelecekteki fertilizasyon korkusunu arttırmamasından dolayı önemlidir (153). Kozmetik ürün kullanmanın tüylenme üzerine etkisi olup olmadığına baktığımızda krem kullanmayanlarda hirsutizm oranı daha yüksek bulundu. Bu sonuçtan kozmetik ürünlerin tüylenmeyi kapatmak amacıyla kullanıldığı kanaatine varılabilir. Mevsim dışı sebze meyve tüketiminde eksojen hormon alımının tüylenme üzerine etkisini araştırdığımızda her iki grup arasında fark bulamadık. Hirsutizm ile ailede infertilite öyküsü arasında ilişkiye baktığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Ancak biliyoruz ki hirsutizm infertiliteye neden olan patolojilerin bir göstergesi olabilir. İnfertilite ve oligo/amenore hirsutizm nedenlerinden birisi olan PKOS'la ilişkili ovaryan disfonksiyonun belirtilerindedir (180). Gacaferri – Lumezi ve ark (184) yaptığı çalışmada 66 hirsutizmli kadından evli olan 25 kadında %60 oranında infertilite tespit etmiştir. Hirsutizm adolesan kızlarda, genç kadınlarda estetik bir problem olarak ortaya çıkar ve ilerde uzamış hiperandrojenizmin sık komplikasyonu olan infertilite, oligomenore, anovulasyon ve PKOS gibi tıbbi problemlerin gelişmesiyle seyreder (158). PKOS'lu hirsut kadınlar anovulatuvar infertilite, obezite, hiperlipidemi, kalp hastalıkları, tip2 DM, endometriyum, over ve meme kanseri için artmış risk grubundadırlar (185). Gacaferri – Lumezi ve ark (184) yaptığı çalışmada hirsutizmli vakaların %42,4'ünde üzüntü gibi duygular, %27,3'ünde düş kırıklığı, %24,2'sinde anksiyete, %6,1'inde kayıtsızlık gibi duygu durum tespit etmiştir. Ergen kızlarda hiperandrojenizmin en sık sebebi PKOS'tur. Bu tarz hastaların kliniğe gelmelerine sevk eden en önemli unsur ise ilerde fertilite durumlarını etkileyebilecek uzun vadede PKOS'un neden olduğu problemlerdir

(156). Stres hirsutizmin bir nedeni olabilir yada hirsutizm stresin bir sonucu olarak kabul edilebilir (186).

Hiperandrojenizm her zaman klinik olarak belirgin olmasa da hirsutizm, akne ve alopesi gibi bir takım hiperandrojenemik semptomlarla kendisini gösterebilir (187). Akne hirsutizmin daha ağır dereceleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (8). Adolesan dönemde başlamaktadır. 15 yaşından 40 yaş üstünü içine alacak şekilde 835 kadında yapılan çalışmada 15-18 yaş arası adolesanlarda akne oranını %18 olarak tespit etmişler (188). İran'da yapılan çalışmada vakaların %4.7'sinde akne tespit edilmiş (178). Noorbala ve ark (162) yaptığı çalışmada hirsut adolesanların % 42.7'sinde, hirsut olmayanların ise %38.3'ünde akne olduğu tespit edilmiş ve bu durumun mevcut örnek sayısı ve yaştan kaynaklanmış olabileceğini belirtmiştir. Bizde çalışmamızda hirsutizm ile sivilce arasındaki ilişkiyi sorguladığımızda hirsutizimli grubun %45,9; tarama grubunun ise sadece %27'sinde sivilce şikayeti mevcuttu. Yapılan bir diğer çalışmada vakaların %23,6'sında akne bildirilmiş (189). Malik ve ark (83) yaptığı çalışmada vakaların %40'ında akne, %13'ünde frontal saç dökülmesi şikayeti tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada hirsutizimli vakaların %36,6'sı obez ve %45'i oligomenoreik olarak bulunmuştur. Asuncion ve ark (176) yaptığı çalışmada %12,3'ünde akne tespit ederken hiçbir vakada androjenik alopesi bulamamışlardır. Akne, mensturual düzensizlik, polikistik overler, akantozis nigrikans insidansı hirsutizimli olgularda artmıştır (175). Yine hiperandrojenemi bulgularından biri olan saç dökülmesi oranını çalışmamızdaki %59.7 olarak tespit ettik. Tekiş ve ark (190) yaptıkları çalışmada vakaların %67.5'inde akne; %72,5 'inde saç dökülmesi tespit etmişlerdir. Suudi Arabistan'da 120 hirsutizimli kadınla yapılan çalışmada vakaların %73,7'sinde infertilite, %47,4'ünde adet düzensizliği, %42,3'ünde aile öyküsü, %42,3'ünde saç dökülmesi, %35,9'unda obezite ve %29,5'inde oligo/amenore tespit edilmiştir. Aynı çalışmada vakaların %59'u PKOS, %34,6'sı hiperprolaktinemi, %14,1'i NKAH tanısı almış olup, vakaların %86'sında majör androjenlerden en az biri yüksek; çalışmanın sonunda tüm hastaların en az bir tane anormal hormon profiline sahip olduğu tespit edilmiştir (191).

Tüm vakalarda en fazla kullanılan ilaç grubu antiepileptik ilaç gurubuydu. Tespit ettiğimiz hirsutizimli vakalardan sadece 1 tanesi antiepileptik kullanıyordu. Tespit edilen bu vakanın kullandığı antiepileptik valproik asitti. Sodyum valproat ovaryan storeidogenezi etkileyen bir ilaçtır (180). Hirsutizimli grubun sadece 9 tanesinde kronik

hastalık mevcuttu. Bunlar Tip1 DM (1), tiroid hastalığı (2), epilepsi (1), astım (1), FMF (2), böbrek hastalığı (1) ve hemofili (1) idi. Pilosebase ünitenin gelişmesinde GH, glukokortikoidler ve tiroid hormonu gibi birçok hormon katkıda bulunmaktadır. Fakat bunlarda hirsutizm gelişmesinde ve ağırlığının belirlenmesinde etkileri tam olarak ispatlanmamıştır (187).

Gacaferri – Lumezi ve ark (184) yaptığı çalışmada hirsutizmle ilişki olan hastalıklardan 4 vakada DM, 1 epilepsi ve 2 vakada obezite tespit etmişlerdir. Tip 1 DM ve obez adolesanlarla yapılan bir çalışmada tip 1 DM vakalarında hirsutizm nedeni olarak artmış androjen üretimi, obezlerde ise hiperandrojenizm nedeni olarak artmış insülin rezistansı ve hiperinsülinemiyle ilişkilendirilmiş ayrıca aynı çalışmada tip 1 DM adolesanların FG skoru obez adolesanlardan daha yüksek bulunmuştur. Obez ve tip 1 DM adolesanlarda hirsutizm prevalansı ve hormon profili bilinmemektedir çalışmalar sadece yetişkinlerde yapılmıştır (172). Çalışmamızda hirsutizmlili grupta ailede şeker hastalığı öyküsü oranı %46 olarak bulundu. Diamanti – Kandarakis ve ark (192) Yunanistan'da yaptığı çalışmada hirsutizmlili vakaların %30,4'ünün ailesinde DM öyküsü olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda hirsutizmlili olan ve olmayan grupta ailelerinde obezite öyküsü bulunup bulunmadığı sorgulandığımızda hirsutli grupta %25 (57/233) ile yüksek bulduk ve bu durum iki grup arasında anlamlıydı.

Adolesanlarda menarş telarştan 2 yada 3 yıl sonra başlamaktadır. Tanner evre 4 yada nadiren tanner evre 3'te gerçekleşmektedir. Genç kadınlarda normal menstrual siklus özellikleri; ortalama menarş yaşı 12,4 yıl, ortalama menstrual siklus intervali 1. jinekolojik yılda 32,2 gün, tipik menstrual siklus intervali 21-45 gün, menstruasyon akış süresi ≤ 7 gündür (90). Çalışmamızdaki tüm vakalardan sadece 1948'i adet görüyordu adet görenlerin ortalama adet yaşı $13,1 \pm 1$ olarak tespit edildi. Hirsutizmlili grupta ise toplamda 221 vaka adet görüyordu ve yaş ortalaması $12,8 \pm 1,1$ yıl idi. Hirsutizmlili olmayan grubun ortalama menarş yaşı $13,2 \pm 1$ yıldır. Hirsutizmlili vakalarla hirsutizmi olmayan vakalar arasında ilk adet yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Huppert ve ark (159) 'da adolesanlarda yaptığı çalışmada total testosteron seviyeleri yüksek olan adolesanların daha genç jinekolojik yaşa sahip olduğunu bulmuşlardır.

Hirsutizmli bir hastada normal bir menstrual hikaye ovulatuvar disfonksiyonu ekarte ettirmez. Hirsutların %50-70 kadarı normal menstrual siklulara sahip olmasına rağmen, yaklaşık olarak bunların %40-75'inde yükselmiş DHEA-S veya total ve/veya serbest testosteron veya ovulatuvar disfonksiyon vardır (1). Asuncion ve ark (176) İspanya'da PKOS prevalansını araştırdığı çalışmada kontrol grubunun ortalama menarş yaşını 12,6 yıl, PKOS'lu grubun 13 yıl ve IH grubunun ise 11,6 yıl olarak bulmuşlardır. Gruplar arasında fark tespit edilememiştir. Dramusic ve ark (156) Singapur'da adolesanlarda yaptığı çalışmada ortalama menarş yaşını 12,6 yıl olarak tespit etmişlerdir. Düzenli menstrual siklular her zaman ovulasyonu göstermemektedir. Carmina ve ark (68) 15 yaş üstü 588 hirsut kadında yaptığı çalışmada IH prevalansını %6 olarak bulmuş. Hirsutizmli vakaların %50,8'i düzenli; %49,2'si düzensiz adet adet görüyorlarmış. Menstruasyonları düzenli olan kadınların %14'ü ise anovulatuvar siklulara sahip olarak bildirilmiştir.

Tekiş ve ark (190) 'ları 16 yaş üstü 40 hirsut vakada yaptığı çalışmada hastaların ortalama adet yaşını 12,7 yıl olarak bulmuş ve %52,5'inde adet düzensizliği saptamışlardır. Hashemipour ve ark (178) İran'da PKOS prevalansını araştırdığı çalışmada 14-18 yaş arası 1000 adolesanın %7,4'ünde menstrual bozukluk tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hirsutizm olmayan vakaların düzenli adet görüp görmedikleri sorgulandıklarında %85'i düzenli, %15'i ise düzensiz adet görüyordu. Hirsutizmli grupta ise %24,8 ile adetlerin düzensiz, %75,2 ile adetlerin düzenli olduğu olduğu görüldü ve her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı.

Puberte hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın maturasyonu ile başlar. Menarştan sonraki ilk 2-5 yıl anovulatuvar siklular ve irregüler uterin kanama sık karşılaşılan bir durumdur. Adolesan dönemde menstrual siklular ortalama 21-45 gün kadar sürmektedir. Bundan dolayı irregüler periyotların kızlarda erken jinekolojik yaşta görülmesi normalken bu aralığın dışındaki irregüler siklular altta yatan bir hormonal bozukluğun belirtisi olabilir. Hiperandrojenizm adolesan kızlardaki düzensiz menslerin en sık nedenidir. Çoğu klinisyen menstrual bozukluk ve aknenin sıklıkla normal ergenliğin bir parçası olduğunu düşünür ve bu nedenle hiperandrojenemiyle ilgili çoğu çalışma yetişkin kadınları hedeflemiştir. Ergenlerde menstrual öykü almak hem zor hemde çok güvenilir değildir. Bu nedenle menstrual takvimin büyük önemi vardır (159).

Adolesanlar arasında görülen en sık menstrual bozukluklar %23,9'la anovulatuvar uterin kanama, %18,3 ile primer amenore veya gecikmiş puberte, %41 sekonder amenore ve %16,8 ile oligomenoredir (156). İran'da adolesanlarda yapılan çalışmada vakaların %24,1'inde adet düzensizliği tespit edilmiştir (193). Noorbala ve ark (162) yaptığı çalışmada hirsutizmlı vakaların %14,6'sı düzensiz adet görürken, hirsut olmayan grubun ise %10,2'sinin düzensiz adet gördüklerini tespit etmişlerdir. Carmina ve ark (194) İtalya'da 950 kadında yaptığı çalışmada hirsutizmlı vakaların %45,2'si düzenli adet görürken, %54,8'inin adetleri düzensiz bulunmuştur. Vakaların ortalama adet süreleri karşılaştırıldığında hirsutizmlı vakaların ortalama adet süreleri $6,15 \pm 1,4$ gün iken, hirsutizmlı olmayan grubun ise $6,06 \pm 1,4$ gün idi ve her iki grubunda ortalama adet süreleri arasında fark yoktu. Adet gören vakalar adet sürelerine göre normal, polimenore, oligo/amenore gruplarına ayrıldı. Vakaların %82'si normal, %14'ü polimenoreik, %4'ü oligo/amenoreikti. Her iki grup karşılaştırıldığında hirsutizmlı grupta oligo/amenore oranları daha yüksek bulundu. Hirsutizmlı grubun %80'inin menstrual siklusları normalken, %13'ü polimenoreik, %11,1' i oligo/amenoreik olarak tespit edildi. Hirsut olmayan grubun ise %82,8'si normal menstrual siklusa sahipti, %14'ü polimenoreik sadece %3,2'si oligo/amenoreikti. Kim ve ark (174) yaptığı çalışmada hirsutizmlı grubun %42,6'sı, hirsut olmayan grubun ise sadece %13,9'unda oligo/amenore tespit etmişlerdir. Shahbazian ve ark (195) yaptığı çalışmada ise hirsutizmlı vakaların %42,5'i düzenli adet görürken, %57,5'inin adetleri düzensiz bulunmuştur. Düzensiz adet görenlerin %39,6'sı oligomenore, %12,8'i amenore, %3,07'si hipermenore ve %1,9'u polimenoreikmiş ve aynı çalışmada hiperandrojenizmin en yaygın semptomlarından birisi olan akne oranı %66,3 olarak bildirilmiştir.

Hirsutizmlı grubun VKI değerlerine göre %4,7 (4/96) zayıf,, %60 (58/96) normal kilolu, %15,6'sı (15/96) fazla kilolu, %19,7'si obezdi (19/96). Tekiş ve ark (190) yaptığı çalışmada 40 hirsutizm vakasının %27,5'inde obezite tespit etmişlerdir. Obezite menstrual düzensizliklere, overlerde folikül sayısının artmasına ve total testosteron düzeyinin artmasına neden olur (196). İnsanlar yaşlandıkça kilo alma eğilimleri artmasına rağmen klinik, endokrin ve USG özellikleri yaşla değişmez (197). Huppert ve ark (154) yaptığı çalışmada adolesan vakaların %57,8'i obez, %11,8'i fazla

tartılı, %9,6'sı normal ağırlıkta, %3,7'si az tartılıymış ve aynı çalışmada hem zayıf hemde kilolu ergenlerde insülin rezistansı yüksek bulunmuştur.

Dramusic ve ark (156) 150 adolesanda yaptığı çalışmada vakaların %9,3'ü az tartılı, %63,3 'ü normal tartılı, %27,4'ü ise obez olarak tespit edilmiş. Yine aynı çalışmada vakaların %60,8'ini hafif, %32,9'unu orta ve %6,3'ünü ağır hirsut olarak bulmuşlardır. 1741 vakada yapılan çalışmada obezitenin hirsutizm ve artmış serum testosteron seviyeleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (87).

İnsülin rezistansı ve serumda artmış insülin seviyesi obezitenin metabolik bir sonucudur. Hiperinsülinemi LH ile birlikte bir gonodotropin gibi davranarak ovaryan teka hücrelerince androjen üretimini artırır. Tüm bu olaylar olurken overler insülinin etkilerine duyarlı olurlar. Bu duruma ek olarak insülin SHBG'nin karaciğerde üretimini baskılar bu durumda dolaşımda bulunan serbest testostere düzeyinin artmasına neden olur (164,198). Bu mekanizma fazla tartılı kişilerde artmış serum androjen seviyelerini ve dolayısıyla hirsutizmin artmış prevalansını açıklar. Tabiki her hirsutizimli hastada fazla kilolu anlamına gelmez. Ancak şu bir gerçek ki hirsutizm insülin rezistansı olan ve fazla tartılı olan kişilerde daha fazla görülmektedir (198). Pilosebase ünitenin büyüme ve gelişmesinde IGF-1 etki etmektedir. İnsülinin kendisi de IGF-1 reseptörlerine bağlanarak kıl büyümesinde gerekli bir growth faktör olduğu ispatlanmıştır (187).

Adolesanlar hiperandrojenizmin uzun vadede komplikasyonlarının büyük ihtimalle farkında olmayıp bu durumdan endişe etmemektedirler. Sıklıkla buna eşlik eden hiperinsülinemi onların 40 yaşından sonra sağlığını tehdit etmeye başlayabilmektedir (199).

Yaptığımız çalışmada hirsutizimli vakaların %87,5'ini hafif hirsutizm, %12'sini orta hirsutizm, %0,5'ini ağır hirsutizm olarak tespit ettik. Yapılan literatür taramasında adolesan dönemine ait yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Çalışma grubumuzda hafif hirsutizm vakaların sayıca fazla olmasının vakaların yaşının küçük olmasıyla ilişkili olduğunu düşünebiliriz. Reingold ve ark (200) yaptığı çalışmada vakaların %33'ü normal, %40'ı hafif, %27'si orta hirsutizm tespit etmişlerdir. Adams ve ark (81) yaptığı çalışmada IH'li vakaların %43,4'ü hafif, %52,1 orta ve %4,5 ağır hirsutizm olarak bulmuşlardır. Hindistan'da Zargar ve ark (201) 504 hirsutizimli kadında yapılan çalışmada vakaların %10,1'i hafif hirsut, %0,4'ü orta derecede hirsut olarak

saptamışlardır. Chhabra ve ark (202) 40 hirsutizimli ve 40 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada hirsutizimli vakaların %32,5'i hafif hirsut, %52,5'i orta hirsut ve %15'i ağır hirsutlu olarak bulunmuştur. Moran ve ark (203) 13 yaş üstü 250 hirsutizimli hastada yaptıkları çalışmada %33'ü çok hafif, %40'ı hafif, %23 orta, %4'ü ağır hirsut olarak bulunmuş. Aynı çalışmada orta ve ağır hirsutizimli vakalarda testosteron seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ansarin ve ark (204) 10-45 yaş arası toplam 790 İran'lı hirsutlu kadın ile yaptığı çalışmasında vakaların %65'i hafif, %32,5'i orta, %2,5'i ağır hirsut bulmuştur.

Yaptığımız çalışmada hirsutizm grubunda kilo, VKI ve FGS ortalamalarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk.

Yine hirsutizm grubumuzda FAI, 17-OHP, androstenedion, progesteron, DHEA-S, testosteron, açlık insülin düzeyleri, LH/FSH oranlarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk.

Total testosteron seviyelerinin ölçümü tek başına yeterli olmadığı için hiperandrojenemiye ekarte etmek amacıyla en azından DHEA-S ve total ve serbest testosteron seviyeleride ölçülmelidir. Ek olarak foliküler fazda bazal 17-OHP düzeylerini ölçülerek yada ACTH uyarı testi yapılarak 21- hidrosilaz eksikliği olan NKAH tanısı ekarte edilmelidir (1). Moran ve ark (205) 145 vakada yaptığı çalışmada DHEA-S düzeyleri daha yüksek olan vakaların DHEA-S düzeyleri daha düşük olan vakalara göre daha genç, daha ince ve daha hirsut olduklarını bulmuştur.

Çalışmamızda hirsutizimli grupta SHBG düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ve yapılan çalışmalarla sonuçlar benzerdi.

Azalmış olan SHBG ve artmış olan testosteron düzeyleri adolesanlarda hirsutizm gelişmesinde rol oynayan parametrelerdir (206,207). Testosteron düzeyleri yaşla birlikte progresif artış göstermektedir ve bu artış hirsutizmlilerde daha belirgindir (207).

Mueller ve ark (208) yaptığı çalışmada hirsutizimli grupla kontrol grubu karşılaştırılmış serbest testosteron ve FAI değerleri önemli derecede yüksek; SHBG düzeyini ise düşük bulmuşlardır. Serbest testosteron hiperandrojenizmin belirlenmesinde en fazla kullanılan markerdir. Fakat her laboratuarda çalışılmamaktadır. Rusya'da 83 hirsutizimli adolesanda yapılan çalışmada FAI, serbest

testosteron, total testosteron gibi hiperandrojenizm göstergesi olan tüm hormonlar kontrol grubuna göre yüksek, SHBG ise düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada obezitenin hirsutizmlili grupta ağır hiperandrojenizme, yüksek FAI ve ve serbest testosteron seviyelerine neden olduğu ifade edilmektedir (209). Gacaferri – Lumezi ve ark (184) ise hirsutizmlili vakalarda tetosteron, DHEA-S ve 17-OHP düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda boy, estradiol, açlık glukoz, LH, FSH düzeyleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Fatemi Naeini ve ark (198) 400 hirsutizmlili ve 400 sağlıklı kadın ile yaptığı çalışmada yaş ve boy ortalamasında her iki grup arasında anlamlı fark bulmazken, hirsutizmlili grubun VKI ve kilo ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bu çalışma VKI ve hirsutizm arasında olumlu bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kilo ve VKI ortalamaları hirsutizmlili grupta kontrol grubuna göre daha yüksekti ve yapılan çalışmalarla uyumluydu.

Hirsutizmlili vakalarla kontrol grubu arasında insülin direnci açısından bakılan açlık kan şekeri/ insülin oranıyla yapılan karşılaştırmada hirsutizmlili grupta 24 vakada (%25), kontrol grubunda ise 10 vakada (%10,2) bu oran yüksekti ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Hiperandrojeneminin gelişmesinde hiperinsülinizmin neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (166). Yaptığımız çalışmada hirsutizmlili olan ve olmayan grupta insülin direnci açısından bakılan HOMA-IR değerleri karşılaştırılınca fark tespit etmedik.

İnsülin rezistansı eksojen veya endojen insüline bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. İnsülin sensitivitesinin doğru olarak değerlendirmek için açlık glukoz/insülin oranı gibi basit ve doğru metodlar geliştirilmiştir. Açlık glukoz/insülin oranı diğer karışık ve dinamik testlerle iyi korelasyon göstermektedir (199).

Kim ve ark (174) Kore’de yaptığı çalışmada hirsutizmle insülin rezistansı arasında pozitif ilişki bulunurken; yaş, VKI, açlık glukozu ile ilişki tespit edememiş, aynı çalışmada hirsutizm ile HbA1c ve total testosteron arasında pozitif, SHBG ile negatif ilişki saptamışlardır. Hirsutizmlili grupta FAI, HOMA-IR, açlık insülin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Kozloviene ve ark (171) yaptığı çalışmada hirsutizmlı grupta VKI, testosteron, DHEA-S ve FAI değerleri yüksek; SHBG düzeyi ise kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Yine bizim çalışmamızla benzer şekilde yapılan bir çalışmada hirsutizmlı grupta VKI, DHEA-S ve FAI değerleri yüksek; SHBG düzeyi ise düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada hirsutizmlı grup ve kontrol grubu arasında HOMA-IR, LH, FSH, PRL, açlık insülin, glukoz, glukoz/insülin oranı, estadiol ve total testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (210).

Artmış FGS ile hirsutizm tanısı konulduktan sonra muhtemel etyolojiler araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaneye başvuran 96 (%41,2) hirsutizmlı vakayı etyolojilerine göre gruplandırdığımızda 52 vaka IH (%54), 43 vaka PKOS (%45), 1 vaka NKAH (%1) olarak tespit edildi. Hirsutizmlı vakalarının yaklaşık %60'ını PKOS bunu %25 ile idiopatik hiperandrojenizm, %10 ile IH, %3-5 arası NKAH ve çok nadir olarakta benign ve malign adrenal-ovaryan tümörler, androjenik ilaçlar sebep olmaktadır (180). Malik ve ark (83) yaptığı çalışmada hirsutizmlı vakaların %47,3'ü IH, %44,6'sı PKOS, %4'ü hipotiroidizm, %2,7'si cushing sendromu, %1,3'ü ise NKAH tanısı almışlardır. Hirsutizmlı grubun FGS ortalaması 14 puan olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada PKOS'lu hastaların hepsinde IH'lilerin ise %63'ünde testosteron seviyeleri yüksek tüm PKOS'lu hastaların LH/FSH oranı 2'nin üzerinde bulunmuştur.

Shahbazian ve ark (195) İran'da 10-50 yaş arası 520 hirsutizmlı vakada hirsutizm etyolojilerini araştırmış. Vakaların %52,7'sinde PKOS, %33,8'inde IH, %4,6'sında hiperprolaktinoma, %4,2'sinde ilaçla indüklenmiş hirsutizm, %2,1'inde hipotiroidizm, %1,7'sinde cushing, %0,57'sinde NKAH ve %0,19'unda ovaryan tümör tespit etmişlerdir. IH ve PKOS'lu vakalar tüm hirsutizmlı vakaların %86'sını oluşturduğunu göstermişlerdir.

Zargar ve ark (201) yaptıkları çalışmada vakaları etyolojilerine göre sınıflandırdıklarında %38,7'inde IH, %37,3'ünde PKOS, %1,4'ünde KAH, %2,1'inde adrenal tümör, %0,7'sinde ilaçla indüklenmiş hirsutizm bildirmişlerdir. Moran ve ark (203) yaptığı çalışmada vakaların %53'ü PKOS, %25'i IH, %18'i overweight /obez, %2'si NKAH, %0,8'i ovaryan tümör ve 1 vakada %0,4'ünde ise ilacın indüklediği hirsutizm (cushing sendromu) bulmuşlardır. Ansarin ve ark (204) vakaların %62,5'i

PKOS'lu, %35,1'i IH'li, %0,38'i NKKAH'lı ve %0,13'ü ise hiperprolaktinomalı olarak bulunmuş. FGS ortalamaları PKOS'lu ve IH'li grupta 14 olarak tespit edilmiştir. Voageli ve ark (211) yaptıkları çalışmada vakaların %44,3'ünde IH, %27,6'sında PKOS, %1,8'inde NKAH tespit etmişler. Hirsutizm skoruyla DHEA-S, androstenedion, tükrükte testosteron düzeyinin pozitif korelasyon; SHBG'nin ise negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişler. En kuvvetli korelasyonun tükrük testosteron düzeyi olduğunu, total testosteon düzeyinin ise önemli bir korelasyon göstermediğini bulmuşlardır.

PKOS tanısında devamlı değişiklikler olması nedeniyle IH tanısında da son üç dekattır değişiklikler olmaktadır (1). PKOS tanısında da yaygın bir birliktelik yoktur. Tehrani ve ark (212) İran'da toplum tabanlı 1002 kadında IH ve PKOS prevalansı araştırdığı çalışmada IH prevalansını %13, PKOS prevalansını ise %8,5 olarak bulmuşlardır. Vakaların %30'u overveight, %20,5'i ise obezmiş. Her iki grupta ortalama menarş yaşı 13 yıl olarak bulmuşlar ve PKOS'lu vakaların %58,8'inin, IH'li vakaların ise %46,9'unun ailesinde hirsutizm öyküsü saptamışlardır. Yine aynı çalışmada PKOS'luların %9,4'ünün, IH'lilerin %2,9'unun ailesinde infertilite öyküsü olduğu tespit edilmiş olup vakaların %80'nin düzenli adet gördüğü bildirilmiştir. IH tanısı bir ekartasyon tanısıdır. Azziz ve ark (213) Alabama'da yaptığı çalışmada IH prevalansını %17 olarak tespit etmişlerdir.

Azziz ve ark (214) 873 vakada yaptığı çalışmada %82'sinde PKOS, %4,7'sinde IH, %3,1 HAIRAN sendromu, %1,6'sında NKAH bulmuşlardır. Ahmad ve ark (160) Hindistanda yaptığı çalışmada 35 hirsutizimli hastanın %80'ininde IH, %11,43'de PKOS, %5,7 ile 2 hastada hipotiroidizm ve %2,86 ile 1 hastada KAH tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada IH hastaların FGS skoru daha düşük bulunmuştur. Noorbala ve ark (162) yaptığı çalışmada vakaların %60,8'i PKOS, %28,9'u IH, %7,2'si hiperprolaktinoma, %3,1'i ise belirsiz grup olarak bulmuşlardır. Gacaferri – Lumezi ve ark (184) yaptığı çalışmada vakaların %13,6'sında hiperprolaktinemi, %10,6'sında PKOS, %6,1' inde KAH ve %69,7'sinde IH tespit etmişlerdir. Lübnan'da 160 hirsutizimli kadında yapılan çalışmada %72,6'sında PKOS, %18,5'inde IH, %2,6'sında NKKAH, %0,6'sında hiperprolaktinemi ve %0,6'sında cushing sendromu ve %0,6'sında hipotiroidizm bulunmuş (215). Biz ise çalışmamızda IH sıklığını daha fazla olarak saptadık.

PKOS ve IH birbirini ayırmak kolay değildir. Bu iki durumun prevalansını toplum bazında ölçen çok az çalışma vardır (212). Gülekli ve ark (197) 'nın 35 adolesan ve 125 yetişkin PKOS'lu vakalarda endokrin, USG ve klinik bulgularını karşılaştırdığı çalışmada adolesanların %64.7'de, yetişkinlerin %49.6'sında hirsutizm tespit edilmiştir. Vakalar oligomenore, amenore ve adet düzensizliği açısından bakıldığında sırasıyla adolesanlarda %42.8, %20, %17.4; yetişkinlerde %46.4, %8.8, %23.2 oranlarını bulmuşlardır. Adet düzenleri karşılaştırılınca iki grup arasında fark bulunamamıştır. VKI yetişkin kadınlarda daha yüksek bulunmuş. Vakaların hormonal parametreleri karşılaştırıldığında ise her iki grupta over volümleri ve serum LH, total ve serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S düzeyleri pozitif bir korelasyon göstermiştir. Gatee ve ark (168) Suudi Arabistan'da 14 yaşının üstünde 102 vakada yaptığı çalışmada vakaların %91'i PKOS tanısı almış olup 26 vaka hirsutizmi ve düzenli adet gören PKOS vakaları olarak bulunmuştur. Bu çalışmada düzenli adet gören hirsutizmi hastanın çoğunu PKOS olduğu; hastalar düzenli adet görse bile IH ve irksal hirsutizmin tanısının hemen konulmaması altta yatan tanı konulabilir bozukluk söz konusu ise iyice araştırılması gerektiği ifade edilmiştir.

Chhabra ve ark (202) yaptığı çalışmada hirsutizmi vakaların %70'inde PKOS, %15'inde IH, %7,5'inde ise KAH ve hipotiroidi tespit etmişler; hirsutizmin şiddetiyle serbest testosteron arasında önemli bir ilişki olduğunu; total testosteron, DHEA-S, 17-OHP, LH/FSH, PRL ve SHBG ile aynı ilişkinin olmadığını bulmuşlardır. Hirsutizmi grup ve kontrol gruplarında serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S, 17-OHP, LH, FSH, prolaktin ve SHBG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca PKOS'luların androjen seviyelerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Dramusic ve ark (156) 'nın Singapurda 150 adolesan PKOS'lu kız üzerinde yaptığı çalışmada vakaların çoğunda androjen, LH, ve LH/FSH seviyeleri yüksek ve PKOS'la uyumlu olsada FSH düzeylerini normal veya düşük bulmuşlardır. Androstenedion, DHEA-S, estradiol, PRL, değerlerini genellikle normal aralıkta tespit etmişlerdir.

Carmina ve ark (194) İtalya'da 950 vakada yaptığı çalışmada %72,1'inde PKOS, %15,8'inde Idiopatik hiperandrojenizm, %7,6'sı IH, %4,3'ünde NKAH, %0,2'sinde

androjen sekrete eden tm tespit edilmiş. Bu vakaların %95'i hirsutmuş ve vakaların %12,6'sında akne, %3,2'sinde alopesi bulmuşlardır.

Saygılı ve ark (216) NKAH sıklığının araştırdıkları çalışmada olguların %30,2'sinde IH, %60'ında PKOS, %9,75'inde NKAH bulmuşlardır. Aynı çalışmada IH, NKAH, PKOS'lularda FGS arasında anlamlı fark bulmazken kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. 17 OHP düzeyi NKAH vakalarında kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise PKOS'lu hastaların FGS skoru hem IH'lilerden hemde kontrol grubundan yüksekti. Bazı NKAH vakaları asemptomatik olabiliyor (109). ACTH ile stimüle edilen hastalarada 17-OHP \geq 10 ng/ml olmasıyla NKAH tanısı konulur ancak bu tanıyı genetik analizinde eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir (217). Fanta ve ark (218) 298 hirsutizimli vakada yaptığı çalışmada NKAH prevalansını %2,68 olarak bulmuşlardır. Akıncı ve ark (219) 13-19 yaş arası 32 hirsut adolesanda yaptığı çalışmada NKAH prevalansını %3,1 olarak bulmuşlardır. Hindistan'da yapılan çalışmada 60 hirsut kadında ACTH uyarı testi sonucunda NKAH prevalansını %8,3 olarak bulunmuştur, NKAH tespit edilen 2 vakada klinik olarak PKOS ve IH'den farksız olarak saptanmıştır (220). ACTH uyarı testinin geleneksel PKOS tedavisine cevap vermeyen hastalara yapılmasının uygun olacağını savunan görüşler bulunmaktadır (168). Kuttan ve ark (221) 400 kadında yaptığı çalışmada NKAH prevalansını %6 olarak bulmuş ve aynı çalışmada geç başlangıçlı adrenal hiperplazi ile HLA antijenleri arasında yüksek korelasyon bulmuşlardır. Ünlühızarıcı ve ark (222) hirsutizimli 168 kadın üzerinde yapılan çalışmada %57,1'inde PKOS, %16'sında IH, %7,1'inde NKAH, %1,8'inde adrenal karsinoma ve %0,6'sında cushing sendromu tespit etmişler ve aynı çalışmada NKAH vakalarının %91,7'si 11-beta hidroksilaz eksikliği tanısı almışlardır.

PKOS tanısını koymada yaygın görüş PKOS'u taklit eden tümörleri, hiperprolaktinemi, cushing sendromu ve NKAH gibi bozuklukların ekarte edilmesidir. Escobar-Morreale ve ark (217) İspanya'da yaptığı çalışmada NKAH prevalansını %2,2 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada hiperandrojenik semptom ve belirtileri olan 270 kadının 6'sına NKAH tanısı konulmuştur. Bu vakaların hepsinde 21 hidroksilaz eksikliği tespit edilmiş ve 6 vakanın tümü klinik ve biyokimyasal olarak PKOS'lu vakalarla benzer bulunmuş. Yine aynı çalışmada vakaların %63,3'ü PKOS, %8,9'u IH, %22,6'sı idiopatik hiperandrojenizm, %0,7'si ise hiperprolaktinemi tanısı almıştır.

Tekiş ve ark (190) yaptığı çalışmada vakaların %27'si IH, %73'ü PKOS teşhisi konulmuş; PKOS'lu grubun FGS skoru IH grubun FGS skorundan yüksek bulunmuştur. Bizde çalışmamızda benzer sonuçları elde ettik.

Hosseini ve ark (223) 1126 vakada yaptığı çalışmada %8,9'unda IH, %12'sinde PKOS tespit etmiş olup %6,8'inde menstrual düzensizlik mevcutmuş.

Çalışmamızda VKI değerlerine göre IH grubunun %7.7'si, PKOS grubunun %35'i, kontrol grubunun ise %4.1'i obezdi.

Zhang ve ark (196) yaptıkları çalışmada PKOS' lu vakaların %36,6'sında obezite tespit etmişlerdir. Trent ve ark (224) 283 adolesan kızda yaptığı çalışmada PKOS sıklığını %34 olarak tespit etmişlerdir. PKOS'lu grubun FGS skoru, akne oranı ve VKI'yi sağlıklı adolesanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca PKOS'lu vakaların %54'ü overweight olarak bulunmuştur. Total ve serbest testosteron, DHEA-S düzeyleri sağlıklı gruba göre yüksek tespit etmişlerdir. Çin'de PKOS'lu adolesanlarda metabolik anormalliklerin araştırıldığı çalışmada 128 PKOS'lu adolesanın %11,7'sinde pre-diabet, %46,9'unda insülin rezistansı, %29,7'sinde dislipidemi ve %4,7'sinde metabolik sendrom tespit edilmiştir. Vakaların VKI'leri arttıkça risklerin arttığı tespit edilmiştir. Obezite PKOS'lu adolesanlarda insülin rezistansını, hiperinsülinemi ve metabolik sendromları kötüleştirebilir (225).

PKOS'un en sık klinik özellikleri hirsütizm ve menarştan itibaren menstrual bozuklukları içermektedir. Bu hastaların %50'sinde obezite mevcuttur ve bazıları NIDDM tanısına sahiptir. Klinik tabloyla ilişkili biyokimyasal anormallikler; LH hipersekresyonu, hiperandrojenizm, asiklik östrojen üretimi, düşük SHBG seviyeleri ve hiperinsülinemidir. PKOS' lu hastalarda hirsütizm yavaş ilerleme gösterir yine de klinik tablo virilizan tümörler, geç başlangıçlı KAH veya Cushing sendromunu andırabilir. Virilizasyon veya hızlı ilerleyen hirsütizm söz konusuysa vakit kaybetmeden virilizan bir tümörü ekarte etmek için araştırılmaya başlanmalıdır. Kadınlarda PKOS ilişkili insülin rezistansının NIDDM'un önemli bir sebebi olması gerçeğiyle birleştirilince bu hastalığın ilgi ve aktif araştırma konusu haline gelmesini sağlamıştır (226).

Meczekalski ve ark (227) Polonyada 59 hirsütizimli kadın üzerinde 3 α -androstenediol glucuronide serum seviyesi araştırdığı çalışmada vakaların %52'si PKOS, %48'IH tanısı almıştır. PKOS'lu vakaların VKI' si ve DHEA-S düzeyi kontrol

grubuna göre yüksek, total testosteron seviyeleri hem PKOS hemde IH grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş; PKOS'lularda SHBG seviyesi hem kontrol hemde IH grubuna göre daha düşük saptanmıştır. En yüksek FG skoru bizim çalışmamızda da olduğu gibi PKOS'lu gruba ait bulunmuştur. PKOS anormal androjen üretiminin hem sebebi hemde sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kilo alımı insülin direncine sebep olmakta bu durumda androjen seviyelerinde artışa ve sonuçta hirsutizmin ağırlaşmasına neden olmaktadır (158). Bajaj ve ark (161) Hindistan'da yaptığı çalışmada %32 PKOS ve %60 IH tespit etmiş. Testosteron seviyeleriyle hirsutizmin ağırlığının karşılaştırıldığı bu çalışmada androjen seviyelerinin arttıkça hirsutizmin ağırlaştığını tespit etmişlerdir. Predominant androjenleri sırasıyla serbest testosteron > DHEA > Androstenedion olarak belirlemişlerdir. Androjenden kasıt testosteron seviyesi olan bu çalışmada daha düşük androjen seviyelerinde hirsutizmin daha hafif olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada obezitenin hirsutizm ve PKOS'lu vakalarda hiperandrojenizmin daha da ağırlaşmasına neden olduğu, VKI'nin total testosteron ve serbest testosteron ile pozitif (228) ; SHBG ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (208,228).

Yaptığımız çalışmada IH ve PKOS'lu grubun menstrual siklusları sorgulandığında IH'li grubun 7'si (%13.5) düzensiz, 42'si (%80.8) düzenli adet görüyordu, 3 vaka (%5.7) adet görmüyordu. PKOS'lu grubun ise 23'ü (%54) düzenli, 20'si (%46) ise düzensiz adet görüyordu. IH'li grupta sadece 2 kişi (%4) oligo/amenoreikken, PKOS'lu grupta 16 kişi (%37,2) oligo/amenoreikti. Hirsutizimli hastada oligoanovulasyon varlığı genellikle androjen fazlalığını (PKOS ve NKAH'ta olduğu gibi) gösterir. Fakat IH hastalarda tesadüfen oligoanovulatuvar sikluslu olabilir (1). PKOS'lu kadınlar obeziteye bağlı gonadotropin salınımındaki değişikliklere ek olarak oligoanovulasyonda gösterirler (179). Normal ergenlik menstrual bozukluklarıyla ve akne gibi semptomlarıyla PKOS tanısı alabilirler. Oligomenore HHO aksın fizyolojik maturasyonu esnasında adolesanlarda normal bir evre olarak değerlendirilebilir. Artmış androjen ve insülin sekresyonu gibi PKOS'a tipik biyokimyasal özellikler normal ergenliğin özelliğidir. Bu yüzden PKOS için biyokimyasal belirteçler ergenlerde tutarsız olabilir (199). Yapılan başka bir çalışma ise adolesan kızlarda oligoamenorenin HHO aksın maturasyonu ile ilgili fizyolojik bir değişiklik olmadığını; PKOS ile ilişkili subfertilitenin erken bir bulgusu olduğunu belirtilmiştir. Oligomenoreik hastalara OKS başlanmadan önce endokrin patolojiler açısından değerlendirilmeleri gerektiğini

önermiştir. Aynı çalışmada oligomenoreik hastaların daha yüksek FGS'ye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (229).

Adolesanlarda hirsutizmin, oligoamenore veya amenorenin androjen üretimindeki fazlalıktan bunun da steroidogenesisteki birtakım problemlerden kaynaklandığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (230). Saygılı ve ark (216) yaptıkları çalışmada PKOS'lu vakaların %44'ünü oligomenoreik bulmuşlardır. O'Driscoll ve ark (231) 350 PKOS'lu vakada yaptığı çalışmada vakaların %81'inde adet düzensizliği bulmuşlardır. Nidhi ve ark (232) ise PKOS'lu vakaların %97,6'sının oligo/amenoreik olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada Tekiş ve ark (190) PKOS'lu vakaların %66,6'sında; IH vakaların ise %10'unda adet düzensizliği tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumluydu. Çalışmamızda adet gören IH'lilerin ortalama menstrual döngüleri 33.4 gün ile normal aralıktayken, PKOS'lu grubun 46.2 gün ile uzundu.

Zhang ve ark (196) PKOS vakalarında ortalama menstruasyon süresini 56 gün, kontrol grubunda ise 28 gün olarak tespit etmişlerdir.

IH, PKOS ve kontrol gruplarında değişkenler arasındaki farkları istatistiksel olarak değerlendirildiğimizde; ortalama boy, kilo, VKI, FGS ortalamaları, SHBG, FAI, androstenedion, insülin, LH, progesteron, prolaktin, testosteron, DHEA-S düzeylerinde, LH/FSH ve açlık glukoz/insülin oranlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Kandarakis ve ark (192) yaptığı çalışmada ise PKOS, IH ve kontrol gruplarının VKI'leri arasında fark tespit etmemişlerdir. Hosseini ve ark (223) yaptığı çalışmada IH vakalarının kontrol grubuna göre VKI'lerini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Carmina ve ark (194) yaptığı çalışmada PKOS'lular gruplar arasında vücut ağırlığı en fazla olan grupken, NKAH vakaları daha genç ve daha hirsut, IH grubun ise vücut ağırlığı diğer gruplara daha düşük bulunmuştur. Tüm gruplarda en fazla yükselmiş olarak tespit edilen androjen total testosteron sonrasında DHEA-S olarak saptamıştır.

Biz çalışmamızda tüm gruplar arasında estradiol, 17-OHP, glukoz, FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulamadık. PKOS grubunda boy, kilo, FGS ortalaması, insulin, LH, androstenedion, DHEA-S düzeyleri, LH/FSH oranı IH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti. Açlık kan şekeri/glukoz oranını ise PKOS grubunda daha düşük bulduk ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Saygılı ve ark (216)

yaptığı çalışmada da PKOS grubunda LH/FSH ve bazal LH seviyeleri NKAH, IH ve kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Tekiş ve ark (190) ise yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak PKOS grubunda LH, LH/FSH düzeyleri IH grubuna göre yüksek bulmuş ayrıca PKOS grubunda IH grubuna göre açlık kan şekeri düzeyleri sadece yüksek saptanmış, insülin düzeyleri ve DHEA-S arasında fark tespit edememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise PKOS grubunda IH grubuna göre insülin ve DHEA-S düzeyleri yüksek bulunurken, glukoz oranları arasında fark tespit edilmedi. Yapılan bir çalışmada hirsutizmin ağırlığında total testosteronun tespit edilebilir bir etkisi olmadığı, açlık insülin seviyelerinin ise PKOS'lu hastalarda hirsutizm ağırlığıyla en güçlü korelasyonu gösterdiği tespit edilmiştir (187).

Çalışmamızda PKOS ve IH grupları arasında VKI, estradiol, SHBG, FAI, 17-OHP, glukoz, FSH, progesteron, prolaktin, testosteron, DHEA-S düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik.

Malik ve ark (83) hirsutizmlilerle yaptığı çalışmada PKOS'lularla IH'liler karşılaştırıldığında PKOS'lu grubun hepsinin oligomenoreik, obez, testosteron seviyesi yüksek, LH/FSH>2 ve çekilen USG'de overlerde polikistik görünüm saptanırken IH'li grubun hiçbirini oligomenoreik bulamamışlardır. Yine hiçbir IH'li olguda LH/FSH oranı>2 tespit edilmemiş ve USG'de polikistik overler görüntülenmemiştir. %7,4'ü obez ve %32'sinde testosteron seviyesi yüksek bulunmuştur. FGS ortalaması PKOS'lu grupta 21 iken; IH'li grubun 12 olarak bulunmuştur.

Asuncion ve ark (176) İspanya'da yaptığı çalışmada vakaların %6,5'inde PKOS, %5,8'inde IH tespit etmişlerdir. Hirsutizm skoru PKOS'lu grupta daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında VKI, LH, FSH, estradiol ve progesteron seviyelerinde fark bulunmazken; FAI, DHEA-S, testosteron seviyeleri PKOS'lu grupta IH ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, SHBG düzeyide en düşük PKOS grubunda tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla benzerdi.

Biz çalışmamızda PKOS grubunda boy, kilo, VKI, FGS ortalaması, FAI, androstenedion, prolaktin, testosteron, DHEA-S, insülin, LH, düzeyleri, LH/FSH oranlarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulduk. PKOS'lu kadınlarda androjen fazlalığının temel kaynağı overler olmasına rağmen hastaların %40-70'inde artmış adrenal androjenler bulunduğundan; PKOS 'un oluşumunda adrenal

bezler rol oynayabilir (166). Saygılı ve ark (216) yaptığı çalışmada DHEA-S PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda SHBG düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranları PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Estradiol, 17-OHP, glukoz, FSH, progesteron düzeyleri arasında PKOS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

PKOS genellikle perimenarşial dönemde başlamaktadır (197).

Adolesanlarada PKOS tanısı yetişkinlerdeki kadar kolay konulamamaktadır. Temel problemlerden biri bu yaş grubunda bu endokrinopatinin tanımıyla ilgili yetersizliktir. Fizyolojik düzensiz ovulasyon, insülin rezistansı ve multifoliküler ovaryan morfoloji karakteristiklerinin normal adolesanlarda görülmesi PKOS tanısını adolesanlarda yetişkinlere göre daha zor kılmaktadır. İtalya'da Fruzetti ve ark (233) 12-19 yaş arası 120 PKOS'lu adolesanla yaptığı çalışmada PKOS'lu vakalarda LH, total testosteron, DHEA-S, androstenedion ve 17 OHP seviyelerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. VKI'leri arasında normal adolesanlar arasında fark tespit edememişlerdir.

Escobar-Morreale ve ark (217) yaptığı çalışmada PKOS, IH ve NKAH grupları arasında açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri arasında fark tespit edilmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise hafif PKOS'lu vakaların IH vakalar göre açlık insülin seviyesi yüksek, glukoz/insülin oranı ise düşük bulunmuştur (234).

Coşar ve ark.'da (235) PKOS'lu vakalarda vücut yağlarının dağılımını inceledikleri çalışmada PKOS'lu vakalarda FAI değerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar. Açlık insülin düzeylerini yüksek, açlık glukoz/insülin oranını ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada da PKOS grubunda FAI değeri, açlık insülin düzeyleri hem IH grubuna göre hemde kontrol grubuna göre yüksek, açlık glukoz/ insülin oranları ise diğer gruplara göre düşük bulundu ve literatürle uyumluydu.

Zhang ve ark (196) PKOS grubunda total testosteron, LH/FSH oranı, VKI ve FGS skorunu kontrol grubuna göre çok yüksek bulmuşlar, açlık insülin ve estardiol seviyeleri arasında fark bulamamışlardır.

Coşkun ve ark (179) Kahramanmaraş'ta 43 PKOS'lu vaka ile yaptığı çalışmada serum total testosteron, DHEA-S ve FGS ortalamalarını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada FSH düzeyinin düşük, LH ve estradiol düzeylerini yüksek bulmuş, VKI ve insülin düzeyleri arasında kontrol grubuyla karşılaştırınca fark bulamamışlardır. Bu çalışmada hirsutizm oranındaki yüksekliğin artmış serum total testosteron ve DHEA-S düzeyleriyle ilişkili olduğunu, yüksek FGS skorunun ise bu bölgede yaşayan kadınlarda kıl yoğunluğunun fazla olmasından kaynaklandığını bu sebepten ötürü belirlenmiş olan 8 cutoff değerinin Türk kadınları için az geldiğini ifade etmişlerdir.

Güzel ve ark (185) 304 PKOS'lu kadını hirsutizm olup olmasına göre ayırmış; 304 vakanın %74'ünde hirsutizm tespit etmiştir. Hirsutizmi PKOS'luların hirsut olmayanlara göre VKI, LH, FSH, estradiol ve total testosteron seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve özellikle VKI'nin hirsutizm için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır.

IH grupla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda FGS ortalaması, FAI, progesteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti. Diamanti- Kandarakis ve ark (192) yaptığı çalışmada ortalama testosteron düzeyleri normal aralıkta olmasına rağmen IH vakalarla kontrol grubu karşılaştırılınca SHBG düzeyi düşük, testosteron düzeyi yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da testosteron düzeyleri normal aralıkta ancak üst sınıra yakındı ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. SHBG düzeyini de benzer şekilde düşük bulduk. Hosseini ve ark.'ları yaptıkları çalışmada IH grubunda total testosteron ve DHEA-S düzeylerini normal aralıkta bulmalarına rağmen kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır (223). Bizim çalışmamızda DHEA-S düzeyleri her iki grupta da benzerdi.

IH, adrenal veya overlerde hafif artmış androjen üretimi ve androjenlere artmış cilt hassasiyetiyle tanımlanabilir. Yapılan bir çalışmada puberte prekoksun hirsutizmin prepubertal bir belirteci olduğunu belirtilmiştir (158).

Çalışmamızda IH ve kontrol grubu arasında boy, kilo, VKI, estradiol, 17-OHP, androstenedion, glukoz, insülin, LH, FSH, prolaktin, DHEA-S düzeyleri ile LH/FSH ve açlık glukoz/insülin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yine yaptığımız çalışmamızda insülin direncini belirlemek için hesaplanan HOMA-IR

sonucuna göre PKOS'luların %39,5'inde HOMA-IR düzeyi 3'ün üzerindeydi. PKOS'lularda HOMA-IR ortalaması $3. \pm 3.0$ ile yüksekti. IH grupta ise HOMA -IR ortalaması 1.9 ± 1.2 ile normal düzeydeydi ve %13'ünde insülin direnci tespit edildi. Kontrol grubunda ise HOMA-IR değeri 1.9 ± 1.3 ve %14,2'sinde insülin direnci mevcuttu. Tekiş ve ark (190) yaptığı çalışmada PKOS'lu vakaların %22'sinde, IH vakalarının %10'ununda artmış glukoz tolerans bozukluğu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada PKOS'lu grupla IH grubu HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Biz çalışmamızda ise PKOS'lu grubun HOMA-IR düzeylerini IH grubuna göre yüksek bulduk. İnsülin rezistansı hiperandrojenizmde önemli bir role sahiptir ve yetişkindeki veriler aynı zamanda genç kızlarda uygulanabilir (157). Ünlühızarıcı ve ark (222) 32 IH vakada insülin direncini araştırdığı çalışmada tüm IH vakalarının bazal insülin seviyelerinin ve HOMA skorlarının kontrol grubuna göre yükselmiş olduğunu bulmuşlardır. Coşar ve ark (164) yaptığı çalışmada pilosebace ünitenin dolaşan androjenlere duyarlı olduğu ancak insülin duyalılığında etkilenmediği aynı çalışmada PKOS'u olan hem zayıf hemde obez kadınlarda farklı derecelerde insülin rezistansı olduğunu bulmuşlardır. İnsülin rezistansı ve bunu kompanse etmek için artan insülin seviyeleri PKOS'un en sık özelliğidir. PKOS'lularda insülin rezistansı çok iyi tanımlanmış olmasına rağmen IH'lilerde bu durum net değildir (236-237).

Zhang ve ark (196) yaptığı çalışmada PKOS'luların %36,5'ini obez olarak tespit etmişler; PKOS'lu vakaları obez ve obez olmayan diye iki gruba ayırmışlar ve her iki grupta baktıkları HOMA-IR değerlerini sırasıyla 5.8, 3,5 olarak bulmuşlardır. Fruzetti ve ark (233) yaptığı çalışmada PKOS'lu adolesanların %18'ini obez olarak tespit etmişlerdir. PKOS'lu grupta açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulmuşlardır. Yapılan bir çalışmada BMI>25 olan vakaların, insülin rezistansı ve metabolik sendromun neden olacağı sağlık problemleri açısından risk altında oldukları belirlenmiştir. Aynı çalışmada SHBG'nin yakın zamanda insülin rezistansı için tahmin edici bir markır olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (210). Cebeci ve ark (237) obez ve obez olmayan PKOS'luları, obez olmayan IH ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; IH ve kontrol grubunda insülin seviyeleri ve insülin direnci açısından hiçbir fark olmadığını; obez ve obez olmayan PKOS'lular arasında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci olduğunu bulmuşlardır.

PKOS'u ekarte etmek amacıyla total testosteron düzeyi normal ve normal ovulatuvar menstrual siklusları olan hastada overlerin görüntülenmesi genellikle istenmektedir (180). Çalışmamızda PKOS grubunun %39,5'inde, IH grubunun %3,7'sinde yapılan ultrasonda polikistik over görünümü tespit edildi. Tekiş ve ark (190) yaptıkları çalışmada PKOS'lu vakaların %55,6'sında polikistik over görünümü tespit etmişlerdir. IH vakaların bakılan ultrasonunda polikistik over görünümü olması tanıyı ekarte ettirmektedir (1). Kim ve ark (174) yaptıkları çalışmada hirsut grubun %28,1'inde ultrasonda polikistik over görünümü tespit etmişlerdir. Taponen ve ark (238) Finlandiya'da 196 PKOS'lu vakada polikistik over görünümüne göre klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirdiği çalışmada polikistik overleri bulunan vakaların kontrol grubuna göre VKI, testosteron, FAI ve insülin seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek; SHBG ve glukoz/insülin oranlarını düşük bulmuşlardır. İnfertilite oranları hem PKO görünümüne sahip PKOS'lularda hemde normal görünümlü overlere sahip PKOS'lularda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Zhang ve ark (196) yaptıkları çalışmada PKOS'luların ultrasonografik değerlendirmesinde %94,2'sinde polikistik over görünümü saptamışlardır.

Polikistik overlerin sebebi halen bilinmemektedir. Fakat kronik anovulasyona overlerin verdiği non spesifik bir cevap olduğu düşünülmektedir. 173 amenore, oligomenore ve IH olan kadınla yapılan bir çalışmada vakaların sırasıyla %26, %87, %92'sinde polikistik over tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada IH'nin polikistik over sendromunun bir görünümü olduğu belirtilmiştir (81). Moran ve ark (203) yaptığı çalışmada tüm vakaların %57'sinde polikistik over görünümü tespit etmişlerdir.

Adolesan çağında riskli hastaların tanınması, takip eden yetişkinlik çağındaki kardiyovasküler hastalık, DM gibi durumların oluşma riski minimuma indirilebilir. Akne skarları, kendine güvenin azalması ve potansiyel fertilitate bozuklukları gibi geri dönüşümü olmayan durumların önüne geçilebilir (159).

Sonuç olarak; hirsutizm gerek adolesan gerek doğurganlık çağındaki kadın popülasyonunda yaygın bir problemdir. Hirsutizm prevalansı puberteyle başlamakta ve yaşla birlikte artmaktadır. Çalışmalar genellikle yetişkin çağıdaki kadınlar üzerinde yapılmıştır. Ama unutulmamalıdır ki ileriki yaşlarda oluşabilecek sıkıntıların temelleri adolesan dönemde atılmaktadır ve temelde önemli sorunlar yer alabilmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada bölgemizdeki hirsutizm prevalansını yetişkin çağında yapılan prevalans çalışmalarına benzer bulundu. Yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda PKOS prevalansı yüksek iken, bizim çalışmamızda IH prevalansı daha yüksekti. Hirsutizm şikayetiyle gelen her vaka ayrıntılı bir araştırılmalı ve nedeni belirlenmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Hirsutizm prevalansı 2378 hasta içerisinde %9,8 (233/2378) idi.
2. Tarama yapılan tüm hastaların modifiye FG skoru $2,9 \pm 3,4$ (0-27 arası) idi. Tespit edilen 233 tane hirsutizm vakalarının ortalama FGS skoru $10,86 \pm 3,6$ (8-27) ; ve hirsutizmi olmayan 2145 vakanın ortalama FGS skoru ise $2,08 \pm 2,1$ (0-7) olarak bulundu ve hirsutizm olanların FGS ortalamaları olmayanlara göre yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı.
3. Aile öyküsü sorulduğunda hirsutizmlili grubun %23'ünde aile öyküsü vardı.
4. Vakaların %87,5'i hafif hirsut iken, %12'side orta ve %0,5'inde ise ağır hirsutizm saptandı.
5. Hirsutizmlili vakalar Tanner evrelemesine göre değerlendirildiğinde en yüksek hirsutizm oranının %82,9 ile Tanner evre 4'te olduğunu tespit edildi.
6. Hirsutizm grubunda FAI, 17-OHP, androstenedion, progesteron, DHEA-S, testosteron, açlık insülin düzeyleri, LH/FSH oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
7. Hirsutizmlili grupta SHBG düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
8. Estradiol, açlık glukoz, LH, FSH, VKI düzeyleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
9. Hastaneye başvuran 96 hirsutizmlili vaka etyolojilerine göre gruplandırıldığında 52 vaka IH (%54), 43 vaka PKOS (%45), 1 vaka NKAH (%1) olarak tespit edildi.
10. İdiopatik hirsutizmlili vakaların FGS ortalamaları 10.8, PKOS'lu grubun 14.4, kontrol grubunun ise FGS ortalaması 1.74 olarak bulundu.
11. IH, PKOS ve kontrol grupları arasında FGS ortalamaları, SHBG, FAI, androstenedion, insülin, LH, progesteron, prolaktin, testosteron, DHEA-S düzeylerinde, LH/FSH ve açlık glukoz/insülin oranlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

12. PKOS ve IH grupları arasında VKI, estradiol, SHBG, FAI, 17-OHP, glukoz, FSH, progesteron, prolaktin, testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

13. PKOS grubunda FGS ortalaması, insulin, LH, androstenedion, DHEA-S düzeyleri, LH/FSH oranı IH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; açlık kan şekeri/glukoz oranı ise PKOS grubunda daha istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

14. PKOS grubunda VKI, FGS ortalaması, FAI, androstenedion, prolaktin, testosteron, DHEA-S, insulin, LH, düzeyleri, LH/FSH oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; SHBG düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranları PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

15. IH grupla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda FGS ortalaması, FAI, progesteron ve testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek; SHBG istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. IH grupta testosteron düzeyi normal aralıkta ancak üst sınıra yakın tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocrine Reviews*, 2000, 21 (4):347-362.
2. Şahin Y, Keleştimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online*, 2004, 8 (5):538-46.
3. Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14 5:1309-15.
4. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol*, 1997, 136:339-348.
5. Naeini FF, Najafian J, Jazebi N. Hirsutism and body mass index in a representative sample of Iranian people. *ARYA Atheroscler*, 2012 Spring; 8 (1):43-54.
6. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Functional hyperandrogenism detected by corticotropin and GnRHanalogue stimulation tests in women affected by apparently idiopathic hirsutism. *J Endocrinol Invest*, 2001, 24: 491-8.
7. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961, 21: 1440.
8. Hatch R, Rosenfield RS, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 140:815.
9. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am*, 1999, 46 (3): 519-43.
10. Darendeliler F. Gelişme-Olgunlaşma. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri*, 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 123-135.
11. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*, 1999, 4: 505-512.
12. Öcal G. Pubertal fizyoloji. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). *Pediyatrik Endokrinoloji*, 1. Baskı. Ankara, Kalkan Matbaacılık, 2003: 137-155.

13. Öcal G, Şıklar Z. Puberte fizyolojisi. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinolojisi*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013:153-164.
14. Melvin M, Grumbach and Dennis M. Styne. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders. In: Larsen RP, Kronenberg MH, Melmed S (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th Edition. Philadelphia, 2002, 1117-1240.
15. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick SR. Puberty and its disorders in the female. *From Textbook Pediatric Endocrinology*, Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp 530-609.
16. Hatipoğlu N. *Türk aile dergisi*, 2012; 16 (Suppl): S.1-13 review.
17. Endocrinology Expected Values and S.I. Unit Conversion Tables Esoterix Endocrinology, 2011 pp 4-67.
18. Çamurdan MO, Yeşilkaya E. Adrenal korteks ve fonksiyonları. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 227-236.
19. Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds), *Harrison's principles of internal medicine*, 15 th ed. McGraw-Hill, New York 2001, pp.2154-2168.
20. Evliyaoğlu O, Alikashişoğlu M, Büyükkgebiz A, Ercan O. Adolesan dönemi endokrin sorunları. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akçay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 193-216.
21. Marshall JC, Dalkin A; Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res*, 1991, 47;155.
22. Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57: 792-6.

23. Günöz H. Gonadlar ve hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri* 2. Cilt. 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1621-1624.
24. Berberoğlu M. Normal cinsiyet gelişimi ve cinsiyet gelişim bozuklukları. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akcay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 91-134.
25. Önal H, Adal E, Ercan O. Pediatrik endokrinolojide normaller ve referanslar. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akcay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinolojisi*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp kitabevi, 2013, 847-956.
26. McKenna TJ, Fearon U, Clarke D, Cunningham SK. A critical review of the origin and control of adrenal androgens. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1997;11:229-248.
27. Falsetti L, RozinaB, De Fusco D. Serum levels of 3alpha-androstanediol glucuronide in hirsute and nonhirsute women. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138:421-4.
28. Nikolaou D, Smith- Gilling C. Hirsutism. *Curr Obstet Gynaecol*, 2005, 15: 174-182.
29. Falsetti R, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycytic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonografic differences. *Gynecological Endocrinology*, 2002, 16: 275- 284.
30. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract*, 2008, 62 (3):433-43.
31. Honour JW. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. *Ann Clin Biochem*, 2014 Apr 7.
32. Barbieri RL, Ehrmann DA. Pathogenesis and causes of hirsutism. www.uptodate.com Last updated: July 26, 2013.
33. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4 th edition. *Oxford: Blackwell Science*, 2001: 140-64.

34. Büyükgebiz A, Böber E. Gecikmiş püberte ve diğer pubertal sorunlar. İçinde. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). *Pediatric Endokrinoloji*, 1inci baskı. Ankara, Kalkan matbaacılık, 2003: 189-214.
35. Tanner JM. Growth at adolescence. Springfield, III, Charles C Thomas, 1962.
36. Kılıç I, Derman O, Kanbur N. Adolesan Jinekolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2005, 27 (4): 293-316.
37. Winer-Muram HT, Emerson DE, Muram D, et al. The sonografic features of the peripubertal ovaries. *Adolesc Pediatr Gynecol*, 1989, 2: 160.
38. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Eng J Med*, 2005, 353:2578-2588.
39. Dumesic DA, Hermann RR, O'Brien AM. Estimated prevalence of undiagnosed glucose intolerance from hyperandrogenic anovulation among women requesting electrolysis. 1997 Jul-Aug;42 (4):255-6.
40. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med*, 1999 Oct;44 (10):870-4.
41. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*, 2003, 101:995-1007.
42. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. Best Practice Research. *Clin Obstet and Gynecol*, 2004, 18: 743-737.
43. 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.
44. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2001, 41:202-206.
45. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice*, 2004, 4:211-220.
46. Tekin O, Avci Z, Isik B, Ozkara A, Uraldi C, Catal F, et al. Hirsutism: common clinical problem or index of serious disease? *Med Gen Med*, 2004, 6:56.

47. Ehrmann DA. Hirsutism and virilization In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds), *Harrison's principles of internal medicine* 15th ed. McGraw-Hill, New York 2001, pp.297-301.
48. Lavker RM, Sun TT, Oshima H, Barrandon Y, Akiyama M, Ferraris C, Chevalier G, Favier B, Jahoda CA, Dhouailly D, Panteleyev AA, Christiano AM. Hair follicle stem cells. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2003, 8 (1):28-38.
49. Ebling FJ. Hair. *J Invest Dermatol*, 1976, 67:98-105.
50. Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol*, 1986, 4:131-141.
51. Randall VA, Hibberts NA, Thornton MJ, Hamada K, Merrick AE, Kato S, Jenner TJ, De Oliveira I, Messenger AG. The hair follicle: a paradoxical androgen target organ. *Horm Res*, 2000, 54 (5-6):243-50.
52. Moore GP, Du Cros DL, Isaacs K, et al. Hair growth induction: roles of growth factors. *Ann NY Acad Sci*, 1991, 642:308-325.
53. Goodman LV, Ledbetter SR. Secretion of stromelysin by cultured dermal papilla cells: differential regulation by growth factors and functional role in mitogen-induced cell proliferation. *J Cell Physiol*, 1992, 151:41-49.
54. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*, 2000, 21:363-392.
55. Olsen EA. Methods of hair removal. *J Am Acad Dermatol*, 1999 Feb;40 (2 Pt 1):143-55; quiz 156-7.
56. Miller WL. The adrenal cortex. In: Felig P, Roman LA, eds. *Endocrinology & Metabolism*, New York: McGraw-Hill 2001:387-96.
57. Carmina E, Lobo RA. Hirsutism, alopecia and acne. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Becker KL ed. Third ed. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2001: 991-5.
58. Stanczyk F. Diagnosis of hyperandrogenism. Biochemical criteria. *Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metab*, 2006, 20 (2):177 - 191.

59. White PC. Synthesis and Metabolism of Corticosteroids. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Becker KL ed. Third ed. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2001:708-10.
60. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Yu MC, Feigelson H, Stanczyk FZ, Kolonel LN, Henderson BE. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res*, 1998;58 (20):4497-504.
61. Loriaux DL. The adrenal cortex. In: Goldman L, Bennett JC (eds), *Cecil textbook of medicine*, 21 th ed. Saunders, Philadelphia 2000: 1250-1257.
62. New MI. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2001;30: 1-13.
63. Orth DN, Kovacs WJ. The Adrenal Cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, ed. 9 th edition, Saunders. 1998:517-664.
64. Bongiovanni, A M. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Invest*, 1962, 41:2086- 92.
65. Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. *Clin Obstet Gynecol*, 1991,34:827-835.
66. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev*, 1994, 15 (3):342-55.
67. Saka N, Baş F. Adrenal bezler ve Hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri 2. Cilt. 4. baskı*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1563-1589.
68. Carmina E. Prevalance of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol*, 1998, 139:421-423.
69. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams textbook and Endocrinology*, 10 th ed. Saunders, 2003:491-552.

70. Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 15 th ed. McGraw-Hill, New York, USA, 2001: 2154-2168.
71. Soliman NF, Wardle PG. The investigation and management of the hirsute woman. *Rev In Gynaecological and Perinatal Practice*, 2006, 23: 1-8.
72. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001,30 (1):81-99.
73. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds). *Basic and Clinical Endocrinology*, 7 th ed. 2004: 362-413.
74. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril*, 2006, 86:241–247.
75. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 86 (3-5):225-30.
76. Westphal U. Steroid-protein interactions II. *Monogr Endocrinol*, 1986, 27:1- 603.
77. Loriaux DL, James VHT. Adrenal cortex physiology. In: Beser GM, Thomer MO (eds). *Comprehensive clinical endocrinology*, 3rd ed. Elsevier Science, London 2002: 181-202.
78. Ojeda SR. Female reproductive function. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds). *Textbook of Endocrine Physiology Oxford University*, New York, 2000: 202-242.
79. Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet*, 1997:349: 191-5.
80. Loriaux DL. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2012: 97 (9):2957–2968.
81. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986, 9;293 (6543):355-9.
82. Kashar-Miller M, Azziz R. Heritability and the risk of developing androgen excess. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 69 (1-6):261-8.

83. Malik ML, Khursheed K, Haroon TS, Mahmood AM. An aetiological of moderate to severe hirsutism. *Park J Med Sci*, 2007, 23 (2):167-171.
84. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, 112 (9):504-9.
85. Erem C, Kocak M. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topic*, 2009, 2 (2):90-6.
86. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (oxf)*, 1989, 31:87-120.
87. 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.
88. Güney E. *T Klin Tıp Bilimleri*, 2003, 23:94-100.
89. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 2004, 60:1-17.
90. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*, 2006, 118 (5):2245-50.
91. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 1935, 29: 181.
92. Huffman JW. Polycystic ovaries in young girls. *Proceedings of the III International Symposium on Pediatric and Adolescent Gynecology*, Lausanne, Switzerland 1976, 193.
93. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Polycystic Ovary Syndrome, Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G (eds). *Blackwell Scientific Publications*, Cambridge 1992, 377.
94. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004; 81: 19.

95. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009; 91: 456.
96. Rosenfield RL. Clinical features and diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents.. www.uptodate.com Last updated: December 13, 2012.
97. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2007, 20: 101-4.
98. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril*, 2006, 86:6.
99. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203: 201.
100. Montensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, Rosenfield RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 1579.
101. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34: 677.
102. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams textbook of endocrinology*, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003: 587-664.
103. 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.
104. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In: Becker KL ed. *Lippincott Williams and Wilkins*, third edition. Philadelphia, 2001: 743-51.
105. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish women with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J*, 2004, 51 (1):31-6.

106. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*, 1999, 72 (5):915-25.
107. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci*, 1986, 83 (14):5111-5.
108. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapcioglu D, Bastemir M, Gullu S. The prevalence of late-onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocr J*, 2003, 50 (6): 815-23.
109. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*, 2000, 21 (3):245-91.
110. Cinaz P, Demirel F. Konjenital Adrenal Hiperplazi. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akcay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 237-254.
111. Cordera F, Grant C, van Heerden J, Thompson G, Young W. Androgensecreting adrenal tumors. *Surgery*, 2003, 134 (6):874-80.
112. 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.
113. Taşçılar ME. Cushing sendromu. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR BN, Abacı A, Akcay T (editörler). *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013: 271-280.
114. Carmina E, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:2545–2549.
115. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 2000, 80 (4):1523-631.
116. Carmina E. Diagnosing PCOS in women who menstruate regularly. *Contemp Obstet Gynecol*, 2003, 48:53-64.

117. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001,30:31.
118. Kirschner MA, Samojilik E, Silber D. A comparison of androgen production and clearance in hirsute and obese women. *J Steroid Biochem*, 1983, 19:607.
119. Brodell LA, Mercurio MG. Hirsutism: diagnosis and management. *Gender Medicine*, 2010, 7: 79-87.
120. Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Choksuchat C. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J Med Assoc Thai*, 2004, 87 (5):459-63.
121. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (4):1345-50.
122. Barth JH. How robust is the methodology for trials of therapy in hirsute women? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 45:379.
123. Wild RA, Vesely S, Beebe L, et al. Female genital appearance ‘‘ normality’’ unfolds. *BJOG*, 2005, 112:643.
124. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D et al. Epidemiology, diagnosis and management by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*, 2012, 18: 146.
125. Kumar R, St John J, Devendra D. Hirsutism. *BMJ*, 2009, 339: 3090.
126. Miller KK, Rosner W, Lee H, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 525.
127. Benjamin LJ, Barratt MS. Evaluation and management of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Health Care*, 2009, 23: 337.
128. Porter MB. Polycystic ovary syndrome: the controversy of diagnosis by ultrasound. *Semin Reprod Med*, 2008,26:241-51.
129. Faria AM, Perez RV, Marcondes JA, et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 240.

130. Cakir İ, Elbuken G, Unluhizarci K. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 2011, 4 (1):15-23.
131. Raplar SF, Haque JS, Abdullah A, Lanigan SW. Hair removal with long pulse alexandrite and long pulse Nd YAG lasers is safe and well tolerated in children. *Clin Exp Dermatol*, 2009, 34: 684.
132. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*, 2007, 39: 85.
133. Hemrika DJ, Slaats EH, Kennedy JC, de Vries Robles-Korsen TJ, Schoemaker J. Pulsatile luteinizing hormone patterns in long term oral contraceptive users. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77:420-6.
134. Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception*, 2003, 67:25-32.
135. Saeed R, Akram J, Changezi HU, Saeed M. Treatment of hirsutism in polycystic ovarian syndrome with Diane, 50 mcg ethynyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate. *Specialist*, 1993, 9: 109.
136. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril*, 1985, 43: 200.
137. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, 4: CD001125.
138. Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol*, 2003, 17:57-63.
139. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*, 1999, 72:41-6.
140. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother*, 2004, 38: 1070.

141. Moghetti P, Tosi F, Tosti A. Et al. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomised, double blind placebo control trail. *J Clin Endocrinol*, 2000, 85: 89-94.
142. De Zegher F, Ibanez L. Flutamide for androgen excess: low dose is best. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011, 24: 43-44.
143. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23: 38.
144. Hoffmann R. A 4-month, open-label study evaluating the efficacy of eflornithine 11.5% cream in the treatment of unwanted facial hair in women using TrichoScan. *Eur J Dermatol*, 2008, 18: 65.
145. Gomez F, Ramelet AA, Ruedi B, Muhlemann M. Lack of effect of a spironolactone-containing cream on hair growth in hirsute women. *Dermatologica*, 1987, 174:102–103.
146. Lucas KJ. Finasteride cream in hirsutism. *Endocr Pract*, 2001, 7:5–10.
147. El-Sheikh MM, Dakkak MR, Saddique A. The effect of Permixon on androgen receptors. *Acta Obstet Gynecol Scan*, 1988, 67: 397.
148. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella M, Mullan R et al. Clinical review: antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 1135-42.
149. Carrillo AA, Bao Y. Hormonal dynamic tests and genetic tests used in pediatric endocrinology. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*, New York, Informa Healthcare, 2007:737-767.
150. Rashidi H, Parizi ZT, Mohammadi M. Evaluation of only the chin or lower abdomen for predicting hirsutism. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 7 (5):896-8.
151. McKnight E. The Prevalence Of Hirsutism in Young Women. *Lancet*, 1964, 22;1 (7330):410-3.

152. Caglayan AO, Dundar M, Tanriverdi F, Baysal NA, Unluhizarci K, Ozkul Y, Borlu M, Batukan C, Kelestimur F. Idiopathic hirsutism: local and peripheral expression of aromatase (CYP19A) and 5 α -reductase genes (SRD5A1 and SRD5A2). *Fertil Steril*, 2011, 96 (2):479-82.
153. Drosdzol A, Skrzypulec V, Plinta R. Quality of life, mental health and self-esteem in hirsute adolescent females. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2010, 31 (3):168-75.
154. Api M, Badoglu B, Akca A, Api O, Gorgen H, Cetin A. Interobserver variability of modified Ferriman-Gallwey hirsutism score in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 279 (4):473-9.
155. S.P. Hertweck, MD, J.L. Yoost MD, M.E. McClure CCRC, Y. Siow PhD, G.N. Brock PhD, K.A. Wintergerst MD, M.E. Fallat MD. Ferriman-Gallwey Scores, Serum Androgen and Mullerian Inhibiting Substance Levels in Hirsute Adolescent Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2012, Volume 25, Issue 5, Pages 300-304.
156. Dramusic V, Goh VH, Rajan U, Wong YC, Ratnam SS. Clinical, endocrinologic, and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Singaporean adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 1997, 10 (3):125-32.
157. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, Repaci A, Di Dalmazi G, Zanotti L, Pagotto U, Flacco ME, Guidi J, Fava GA, Manzoli L, Pasquali R. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on Italian high-school students. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (4):1641-50.
158. Toscano V, Balducci R, Mangiantini A, Falasca P, Sciarra F. Hyperandrogenism in the adolescent female. *Steroids*, 1998, 63 (5-6):308-13.
159. Huppert J, Chiodi M, Hillard PJ. Clinical and metabolic findings in adolescent females with hyperandrogenism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17 (2):103-8.
160. Ahmad QM, Shah IH, Sameem F, Kamili QU, Sultan J. Hirsutism in Kashmir: an etiological study. *Indian J Dermatol*, 2009, 54 (1):80-2.

161. Bajaj DR, Memon AR, Hussain T, Shaikh FH, Iqbal PM. Serum androgen levels and their relationship to pattern and severity of hair growth in hirsute women presenting at private centre in Hyderabad. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 2008, 18: 70-77.
162. Noorbala MT, Kefaie P. The Prevalence of Hirsutism in Adolescent Girls in Yazd, Central Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal IRCMJ*, 2010, 12 (2):111-117.
163. Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, Wei Z. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 163 (2):165-9.
164. Cosar E, Koken G, Sahin FK, Ario DT, Yilmazer M. Insulin sensitivity does not differentiate by hirsutism in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*, 2008, 55 (3):465-8.
165. Espinós JJ, Calaf J, Estadella J, Checa MA. Hirsutism scoring in polycystic ovary syndrome: concordance between clinicians' and patients' self-scoring. *Fertil Steril*, 2010, 94 (7):2815-6.
166. Büyükgebiz A. Hirsutism in adolescent girls. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007, 20 (4):473-4.
167. Ewing JA, Rouse BA. Hirsutism, race and testosterone levels: comparison of East Asians and Euroamericans. *Hum Biol*, 1978, 50 (2):209-15.
168. Gatee OB, Al Attia HM, Salama IA. Hirsutism in the United Arab Emirates: a hospital study. *Postgrad Med J*, 1996, 72 (845):168-71.
169. Knochenhauer ES, Hines G, Conway-Myers BA, Azziz R. Examination of the chin or lower abdomen only for the prediction of hirsutism. *Fertil Steril*, 2000, 74 (5):980-3.
170. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (9):3078-82.

171. Kozloviene D, Kazanavicius G, Kruminis V. The evaluation of clinical signs and hormonal changes in women who complained of excessive body hair growth. *Medicina (Kaunas)*, 2005, 41 (6):487-95.
172. Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, Ricour C, Jacquin P, Tubiana-Rufi N, Levy-Marchal C, Delcroix C, Martin D, Benadjaoud L, Jacqz Aigrain E, Trivin C, Laborde K, Thibaud E, Robert JJ, Polak M. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166 (2):307-16.
173. Ríos X, Vergara JJ, Wandurruga EA, Rey JJ. Clinical assessment of body hair in Colombian women: determining the cutoff score that defines hirsutism. *Biomedica*, 2013, 33 (3):370-4.
174. Kim JJ, Chae SJ, Choi YM, Hwang SS, Hwang KR, Kim SM, Yoon SH, Moon SY. Assessment of hirsutism among Korean women: results of a randomly selected sample of women seeking pre-employment physical check-up. *Hum Reprod*, 2011, 26 (1):214-20.
175. Zhao X, Ni R, Li L, Mo Y, Huang J, Huang M, Azziz R, Yang D. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*, 2011, 96 (3):792-6.
176. Asunción M, Calvo RM, San Millán 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 (7):2434-8.
177. Ichikawa Y, Asai M, Masahashi T, Wu MC, Ohsawa M, Narita O, Tomoda Y. Clinical assessment of body hair growth in Japanese women. The relationship between a grade of hirsutism and the menstrual status. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1988, 40 (11):1719-24.
178. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14-18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res*, 2004, 62 (6):278-82.

179. Coskun A, Ercan O, Arikan DC, Ozer A, Kilinc M, Kiran G, Kostu B. Modified Ferriman-Gallwey hirsutism score and androgen levels in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 154 (2):167-71.
180. Escobar-Morreale HF. Diagnosis and management of hirsutism. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1205:166-74.
181. Ramezani Tehrani F, Minooe S, Azizi F. Validation of a simplified method to assess hirsutism in the Iranian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 174:91-5.
182. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*, 2001, 75 (1):53-8.
183. Musmar S, Afaneh A, Mo'alla H. Epidemiology of polycystic ovary syndrome: a cross sectional study of university students at An-Najah national university-Palestine. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 20;11:47.
184. Gacaferri-Lumezi, Besa; Gjurgjeala, Natyra Karahoda; Lokaj-Berisha, Violeta; Latifi-Pupovci, Hatixhe; Ilahu, Ganimete Minci-Bejtu. Hormonal changes in hirsute women. *HealthMed*, 2012, 6 (8):2929-2934.
185. Guzel AI, Kuyumcuoğlu U, Celik Y. Factors affecting the degree of hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285 (3):767-70.
186. Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res*, 1993, 37 (6):615-9.
187. Landay M, Huang A, Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril*, 2009, 92 (2):643-7.
188. da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology*, 2013, 226 (2):167-71.

189. Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191 (6):1914-20.
190. Tekiş İZ, Dokuyucu R, Üstün İ, Gökçe C, Çelik M, Serarslan G, Uçar E, Dolapçioğlu K, Öztürk H, Davran R, Ertekin F, Rızaoğlu H, Kaya H. Hirsutizm nedeniyle başvuran hastaların tanısıl açıdan değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and experimental Investigations*, 2014, 5 (1):69-75.
191. Al-Khawajah MM, Fouda Neel MA. Women with clinically significant hirsutism always have detectable endocrinological abnormalities. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1997, 9 (3):226-231.
192. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (11):4006-11.
193. Esmailzadeh S, Delavar MA, Amiri M, Khafri S, Pasha NG. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents. *Int J Adolesc Med Health*, 2014, 22:1-7.
194. 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 (1):2-6.
195. Shahbazian H, Zakerkish M, Heidari-Manesh N. Etiology of Hirsutism in Women Referring to Endocrinology Clinic in Ahwaz. *Zahedan J Res Med Sci*, 2013, 15 (4):69-72.
196. Zhang HY, Guo CX, Zhu FF, Qu PP, Lin WJ, Xiong J. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case-control study. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287 (3):525-31.
197. Gülekli B, Turhan NO, Senöz S, Kükner S, Oral H, Gökmen O. Endocrinological, ultrasonographic and clinical findings in adolescent and adult polycystic ovary patients: a comparative study. *Gynecol Endocrinol*, 1993, 7 (4):273-7.

198. Fatemi Naeini F, Najafian J, Jazebi N. Hirsutism and body mass index in a representative sample of Iranian people. *ARYA Atheroscler*. 2012 Spring;8 (1):43-54.
199. Bhattacharya SM, Ghosh M. Insulin resistance and adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2010, 23 (3):158-61.
200. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol*, 1987, 123 (2):209-12.
201. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI, Salahuddin M. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertil Steril*, 2002, 77 (4):674-8.
202. Chhabra S, Gautam RK, Kulshreshtha B, Prasad A, Sharma N. Hirsutism: A Clinico-investigative Study. *Int J Trichology*, 2012, 4 (4):246-50.
203. Morán C, Tapia MC, Hernández E, Vázquez G, García-Hernández E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res*, 1994, 25 (3):311-4.
204. 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 (1):7-13.
205. Morán C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril*, 1999, 71 (4):671-4.
206. Ruutiainen K, Erkkola R, Kaihola HL, Santti R, Irjala K. The grade of hirsutism correlated to serum androgen levels and hormonal indices. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1985, 64 (8):629-33.
207. Cross G, Danilowicz K, Kral M, Caufriez A, Copinschi G, Bruno OD. Sex hormone binding globulin decrease as a potential pathogenetic factor for hirsutism in adolescent girls. *Medicina*, 2008, 68 (2):120-4.
208. Mueller A, Cupisti S, Binder H, Hoffmann I, Kiesewetter F, Beckmann MW, Dittrich R. Endocrinological markers for assessment of hyperandrogenemia in hirsute women. *Horm Res*, 2007, 67 (1):35-41.

209. Kristesashvili J, Chanukvadze D. Correlations between clinical signs and hormonal parameters in young women with hirsutism. *Georgian Med News*, 2011, 11 (200):30-5.
210. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, W Beckmann M, Mueller A. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158 (5):711-9.
211. Karrer-Voegeli S, Rey F, Raymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine*, 2009, 88 (1):32-45.
212. Tehrani FR, Rashidi H, Azizi F. The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 1;9:144.
213. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril*, 1998, 70 (2):274-8.
214. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (2):453-62.
215. Zreik RS, Nasrallah MP. The prevalence of endocrinopathies among Lebanese women presenting with hirsutism to an endocrine clinic. *J Med Liban*, 2014, 62 (1):27-32.
216. Saygılı F, Oge A, Yılmaz C. Ege Univ. Endokrinoloji polklinikğine hirsutizm şikayetiyle başvuran kadınlarda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi oranı. *Ege Tıp der*, 2004, 43 (3):159-163.
217. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (2):527-33.

218. Fanta M, Cibula D, Vrbíková J. Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic women. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24 (3):154-7.
219. Akinci A, Yordam N, Ersoy F, Uluşahin N, Oğuz H. The incidence of non-classical 21-hydroxylase deficiency in hirsute adolescent girls. *Gynecol Endocrinol*, 1992, 6 (2):99-106.
220. Mithal A, Ammini AC, Godbole MM, Khurana ML, Raj D, Karmarkar MG, Ahuja MM. Late-onset adrenal hyperplasia in north Indian hirsute women. *Horm Res*, 1988, 30 (1):1-4.
221. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowicz I, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med*, 1985, 25;313 (4):224-31.
222. Unluhizarci K, Karababa Y, Bayram F, Kelestimur F. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (6):2741-4.
223. Hosseini MS, Ramezani Tehrani F, Azizi F. The lack of association between idiopathic hirsutism and metabolic disturbances: Iranian PCOS Prevalence Study. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29 (9):821-5.
224. Trent M, Austin SB, Rich M, Gordon CM. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life. *Ambul Pediatr*, 2005, 5 (2):107-11.
225. Huang J, Ni R, Chen X, Huang L, Mo Y, Yang D. Metabolic abnormalities in adolescents with polycystic ovary syndrome in south China. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 17;8:142.
226. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am*, 1999, 46 (3):519-43.
227. Meczekalski B, Slopian R, Warenik-Szymankiewicz A. Serum levels of 3alpha-androstanediol glucuronide in young women with polycystic ovary syndrome, idiopathic hirsutism and in normal subjects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 132 (1):88-92.

228. Cupisti S, Dittrich R, Binder H, Kajaia N, Hoffmann I, Maltaris T, Beckmann MW, Mueller A. Influence of body mass index on measured and calculated androgen parameters in adult women with Hirsutism and PCOS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115 (6):380-6.
229. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod*, 1999, 14 (9):2223-9.
230. Siegel SF, Finegold DN, Murray PJ, Lee PA. Assessment of clinical hyperandrogenism in adolescent girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 1992, 5 (1):13-20.
231. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. 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 (2):231-6.
232. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011, 24 (4):223-7.
233. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*, 2009, 92 (2):626-34.
234. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in Hirsute women with normal menses. *Am J Med*, 2001, 111 (8):602-6.
235. Cosar E, Uçok K, Akgün L, Köken G, Sahin FK, Arioğ DT, Baş O. Body fat composition and distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24 (8):428-32.
236. Talaei A, Adgi Z, Mohamadi Kelishadi M. Idiopathic hirsutism and insulin resistance. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:593197.

237. Cebeci F, Onsun N, Mert M. Insulin resistance in women with hirsutism. *Arch Med Sci*, 2012, 9;8 (2):342-6
238. Taponen S, Ahonkallio S, Martikainen H, Koivunen R, Ruokonen A, Sovio U, Hartikainen AL, Pouta A, Laitinen J, King V, Franks S, McCarthy MI, Järvelin MR. Prevalence of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligomenorrhoea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod*, 2004, 19 (5):1083-8.

EKLER**Ek 1.****Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)**

Araştırmanın Adı / Protokol Numarası:

“Adolesanlarda hirsutizm prevalansı ve modifiye Ferriman Gallwey skalasının kullanımı”

Araştırmanın Konusu: Erzurum il merkezinde bulunan ilköğretim ve lise okullarında, 12-18 yaş arası kız çocuklarında kıllanma sıklığının ve neden olan faktörlerin tespit edilmesi.

Araştırmanın Amacı:

Kıllanma gerek tıp dünyasında gerekse ülkemizde pek fazla gündeme gelmeyen ancak oldukça sık rastlanan bir sorundur. Tıp dünyasındaki adıyla "hirsutizm" yani kız çocuklarında kıllanma %5-15 oranında görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Kız çocuklarında hafif tüylenme genellikle genetik veya yöresel olmasına karşın, erkek tipi tüylenme genellikle hormonal bir bozukluk nedeniyle görülmektedir. Kız çocuklarında erkeklik hormonları (androjenler, total testosteron, DHEA, DHEA sulfat, andrestenedion) düzeyindeki artış kıllanma problemine neden olmaktadır. Bu çalışmada 12-18 yaş arası kız çocuklarında kıllanma sıklığını araştırıp, kıllanma problemi tespit ettiğimiz çocukları hastane şartlarında tetkik ederek nedenlerini bulmayı hedefledik.

Araştırmanın Süresi: 6 ay

Araştırmaya Katılan Gönüllü Sayısı: 2380

Araştırmada İzlenecek Yöntem: Ebeveyn onam formu alındıktan sonra sadece fizik muayene yapılacak ve hirsutizm saptanan çocuklar hastaneye çağrılarak etyolojisi araştırılacak.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilir Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:

Dr. Nilgün KAPLAN

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı /Soyadı:

İmzası:

Telefon:

Tarih:

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı

İmzası:

Tarih:

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Ek 2.

ERZURUM BÖLGESİ 12-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA HİRSUTİZM

PREVELANSI ANKET FORMU

ADI:

OKULU:

SOYADI:

SINIFI:

DOĞUM TARİHİ:

TEL NO:

BABA MESLEĞİ:

ANNE MESLEĞİ:

1. Kilonuz ne kadar? (.....kğ)

2. Boyunuz ne kadar? (.....cm)

3. Tüylene şikayetinizden dolayı aileniz ve siz rahatsız oluyor musunuz?

EVET ()

HAYIR ()

4. Vücutunuzda ilk nerede başladı? başladı.

5. Tüylene şikayetinizden dolayı aileniz ve siz rahatsız oluyor musunuz?

EVET ()

HAYIR ()

6 .El veya yüz kremi kullanırmısınız?

EVET ()

HAYIR ()

7.Mevsiminin dışında sebze veya meyve tüketirmisiniz?

EVET ()

HAYIR ()

8. Düzenli kullandığınız ilaç var mı?

EVET ()

HAYIR ()

-Cevabınız EVET ise ismini yazarmısınız?

9.Kronik bir hastalığınız var mı?

EVET ()

HAYIR ()

İsmini yazar mısınız?

10. Kaç yaşında adet görmeye başladınız? yaşında

11. Düzenli adet görüyorsunuz?

EVET ()

HAYIR ()

-Kaç günde bir adet görüyorsunuz günde bir oluyorum.

-Kaç gün sürer : gün

- Günde ortalama kaç ped kullanırsınız? kullanıyorum.

12. Adetleriniz ağrılı olur mu?

EVET ()

HAYIR ()

-Okula gitmenize engel olur mu ?

EVET ()

HAYIR ()

-Uyku düzeninizi bozar mı ?

EVET ()

HAYIR ()

13.Ailenizde tüylenme problemi olan var mı?

EVET () HAYIR () BİLMİYORUM()

Kim olduğunu belirtir misiniz?

Anne, abla, hala, teyze, diğer

14. Ailenizde evli olup çocuk sahibi olamayan var mı?

EVET () HAYIR () BİLMİYORUM()

15. Ailenizde fazla kilolu(obez) insan var mı?

EVET () HAYIR () BİLMİYORUM ()

16.Troid bezi ile ilgili şikayetiniz var mı? (guatr,hipotiroidi,hipertroidi vb)

EVET () HAYIR ()

-Eğer şikayetiniz varsa lütfen ismini yazınız.

17. Yüzünüze vücudunuza çok fazla sivilce çıkar mı?

EVET () HAYIR ()

18. Saç dökülmesi şikayetiniz var mı?

EVET () HAYIR ()

19. Ailenizde şeker hastalığı olan var mı?

EVET() HAYIR() BİLMİYORUM()

20.Ailenizin aylık geliri miktarı ne kadar?

() 500 YTL'DEN AZ ()500-1000 YTL ()1000-2000YTL () 2000 YTL ÜZERİ

Bu çalışmayı istediğiniz zaman reddedebilirsiniz. Çalışma başladıktan sonrada istediğiniz zaman çekilebilme hakkına sahip olduğunuzu bilmelisiniz.

A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A) Yukarıdaki metni okudum. Söz konusu anketin doldurulmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

B) Yukarıdaki metni okudum. Söz konusu anketin doldurulmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. Nilgün KAPLAN

İmzası:

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERZURUM İLİ MERKEZİ ADOLESANLARDA HİRSUTİZM PREVELANSI VE
MODİFİYE FERRİMAN GALLWEY SKALASININ KULLANIMI

Dr. Nilgün KAPLAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 14.01.2010

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 09.07.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 09.07.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DÖNERAY

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

TEMMUZ-2014
ERZURUM