

**T.C.  
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL  
ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM  
DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

**HİRSUTİZM İLE BAŞVURAN KADINLARDA  
İSTENMİŞ OLAN HORMONAL PARAMETRELERİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Nazlıcan HAN**

TEKİRDAĞ-2022

## TEŞEKKÜR

Başta asistanlık ve tez yazım sürecim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN olmak üzere, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

İstatistik sürecinde destekleri için değerli hocamız Prof. Dr. Burcu TOKUÇ'a,

Beni yetiştiren ve bugünlere getiren annem, babam, desteklerini esirgemeyen kardeşlerim Emircan ve Mustafa'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Nazlıcan HAN

Tekirdağ, 2022

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
TANIMLAR.....	2
KIL FOLİKÜLÜ GELİŞİM FİZYOLOJİSİ .....	4
STEROİD HORMONLARIN BİYOSENTEZİ.....	4
HİRSUTİZMİN ETYOLOJİSİ VE KLİNİK YAKLAŞIM .....	9
HİRSUTİZM TEDAVİSİ .....	17
MATERYAL ve METOT.....	19
LABORATUVAR TESTLERİ.....	20
BULGULAR .....	23
TARTIŞMA .....	38
SONUÇLAR .....	45
ÖZET.....	46
SUMMARY .....	48
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	56

## KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

APG: Açlık plazma glukozu

BKİ: Beden Kütle İndeksi

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

CS: Cushing sendromu

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DST: Deksametazon supresyon testi

E2 : Estradiol

ESHRE/ASRM: European Society of Human Reproduction and Embriology ve American of Reproductive Medicine

FK: Fazla Kilolu

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

HL: Hiperlipidemi

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

HPA: Hipotalamo-pituiter-adrenal aks

HT: Hipertansiyon

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

İH: İdiopatik Hirsutizm

İHA: İdiopatik Hiperandrojenemi

KAH: Kongenital Adrenal Hiperplazi

KHD: Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

NIH: National Institutes of Health

NK: Nomal Kilolu

NKAH: Non Kongenital Adrenal Hiperplazi

Ob: Obez

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PRL: Prolaktin

SHBG: Sex Hormon Bağlayıcı Globulin

TKol: Total Kolesterol

TT: Total Testosteron

ST: Serbest Testosteron

11 $\beta$ -HSD1: 11 $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1

3  $\beta$ -HSD: 3  $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz

17-OHP: 17 hidroksi Progesteron

21-OH: 21 hidroksilaz

## TABLULAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Kadınlarda hirsutizmin sebepleri

**Tablo 2:** Çeşitli organizasyonların belirlediği PCOS tanı kriterleri

**Tablo 3:** PCOS fenotipleri

**Tablo 4:** Hirsutizimli hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar özellikleri

**Tablo 5:** Tüyenme ile başvuran hastaların tanı dağılımı

**Tablo 6:** PCOS tanısı konulan hastaların fenotiplere göre dağılımı

**Tablo 7:** PCOS, İH, İHA tanılı hastaların TT, DHEAS ve 17-OHP düzeyleri ve mFG skorları

**Tablo 8 :** PCOS ve diğer tanı gruplarının (İH, İHA) TT, DHEAS ve 17-OHP düzeyleri ve mFG skorları

**Tablo 9:** PCOS, İH ve İHA tanılı hastaların antropometrik ölçüm ve laboratuvar değerleri

**Tablo 10:** Hirsutizm ağırlık derecesine göre PCOS, İH ve İHA tanılı hastaların mFG değerleri

**Tablo 11:** Beden kütle indeksine göre grupların sınıflaması

**Tablo 12:** Menstrüasyon düzensizliği olan ve olmayan bireylerdeki klinik ve laboratuvar özellikler

**Tablo 13:** Androjen düzeyleri ile bakılan değişkenler arasındaki korelasyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Ferriman Gallwey skorlama sistemi

**Şekil 2:** Adrenal bezde steroid biyosentezi

**Şekil 3:** Overde steroid biyosentezi

**Şekil 4:** Çalışmadan çıkartılan ve dahil edilen hastalar



## GİRİŞ

Hirsutizm, kadınlarda “erkek tipi kıllanma” olarak tanımlanan bir bozukluktur. Hirsutizm kadınlarda psikososyal sıkıntılara, yaşam kalitesinde azalmaya, kozmetik, ilaç, epilasyon uygulamalarıyla masraflara sebebiyet vermektedir.

Hirsutizmin alta yatan sebeplerine göre de morbidite ve mortaliteler olabilmektedir. Çoğunlukla serumda androjen düzeylerinde artış (hiperandrojenemi) ile birlikte görülse de, normal androjen seviyelerinde de hirsutizm (idiopatik hirsutizm) görülebilir. Hirsutizimli bir hasta polikistik over sendromu (PCOS), konjenital adrenal hiperplazi, tiroid hormon bozukluğu, Cushing sendromu, adrenal tümörler açısından değerlendirilmelidir.

Hirsutizmin en yaygın sebebi olan ve vakaların yaklaşık %75 ini oluşturan sebebi PCOS'tur. PCOS; hirsutizmin yanında, erkek tipi saç dökülmesi, akne gibi diğer hiperandrojenizm bulguları ve oligomenore, sekonder amenore gibi anovulasyon bulguları ile seyredilen bir hastalıktır (1). İlaç kullanımına bağlı olarak da hirsutizm görülebilmekte olup, eğer anamnezde ilaç kullanımı yoksa, hormonal bozukluk veya androjen salgılayan benign/malign tümörler yönünden araştırılmalıdır.

Bu çalışmada tüylenme şikayetiyle polikliniğimize başvuran ve Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD)'ye göre “hirsutizm” tanı kodu (L68.0) ile giriş yapılan hastaların klinik, laboratuvar ve hormonal özelliklerini otomasyon kayıtları aracılığıyla geriye dönük olarak (retrospektif) incelemeyi planladık.



## GENEL BİLGİLER

### TANIMLAR

#### Hirsutizm

Hirsutizm; androjen duyarlı bölgelerde bulunan terminal kılların fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Hirsutizm yani “tüylenme” bir belirti ve bulgudur. Başlı başına bir tanı olmayıp, kadınlarda altta yatabilecek sebep açısından uyarıcı özelliğindedir. Sebep olan hastalığın tespit edilip tedavisi önemlidir. Üretken (reproduktif) dönemdeki kadınların %5-10’unda hirsutizm görülmektedir (2,3).

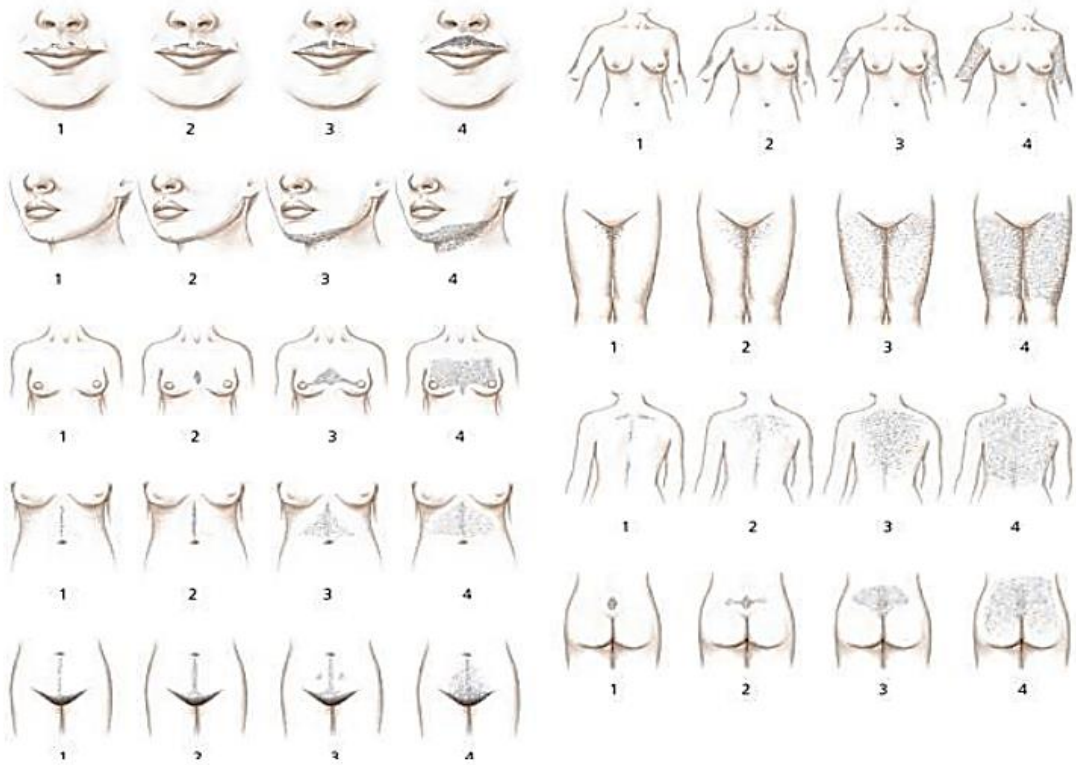
Dehidroandroepiandrosteron (DHEA), Dehidroandroepiandrosteron-sülfat (DHEAS), androstenedion, total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), dihidrotestosteron (DHT) olarak adlandırılan androjenlerin (erkek cinsiyetine ait steroid hormonlar) düzeylerinde yükseklik söz konusu olduğunda, normal şartlarda terminal tüylenme beklenmeyen androjen duyarlı bölgelerde terminal tüylenme ile karşımıza çıkmaktadır. Bu androjen duyarlı bölgeler: 1- üst dudak, 2- çene-yüz, 3- göğüs-meme areola, 4- üst karın, 5- alt karın-pubik bölge, 6- üst sırt, 7 -alt sırt (bel), 8-üst kol, 9-üst bacak olmak üzere dokuz bölgedir (4).

Bazen; idiopatik hirsutizm, bazı PCOS’lu kişilerde androjen düzeyleri normal aralıkta olmasına rağmen bu bölgelerdeki terminal kıllarda yoğunluk görülebilmektedir.

Hirsutizimli kadınlarda androjen yüksekliği ile ilgili olarak infertilite, akne, erkek tipi saç dökülmesi, menstrüal bozukluklar (oligomenore, sekonder amenore) görülebilir. Hatta androjen düzeylerinin çok yüksek olduğu durumlar ya da hızlı androjen artışının olduğu durumlarda virilizasyon/virilizm (erkekleşme) denilen: memelerde atrofi, kliteromegali, erkek

tipi kas kitlesi artışı ve seste erkek tipi boğuklaşma-kalınlaşma şeklinde kendini gösteren klinik tablo olabilir. Ani başlayan ve hızla artış gösteren hirsutizm ve virilizm bulguları androjen salgılayan ovaryen veya adrenal tümörler açısından dikkatli olmayı gerektirir, böylece sebep olan hastalık tespit edilip tedavisi başlanabilir.

Hirsutizm değerlendirilmesi için Ferriman Gallwey skorlama sistemi kullanılmaktadır. Hirsutizmin skorlaması ilk olarak 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamaya göre 11 bölge değerlendirilmeye alınmıştır. Daha sonra ön kol ve alt bacağın androjen duyarlı bölge olmadığı düşünülerek, bu 2 bölge değerlendirme dışı bırakılmıştır. Kalan androjen duyarlı 9 bölge değerlendirmeye alınarak yapılan skorlama sistemi Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması (mFG) olarak tanımlanmıştır (5). mFG skorlamasına göre androjene duyarlı 9 bölgenin her biri 0-4 aralığında puanlanır. Terminal kılların olmayışı "0" puan alır. Terminal kılların yaygın oluşu her bir bölge için maksimum puan olan "4" ile puanlanır. Skorlamaya göre, dokuz bölgeden alabileceği maksimum puan 36'dır. Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması Şekil 1 de verilmiştir.



Şekil 1: Modifiye-Ferriman Gallwey skorlaması

## KIL FOLİKÜLÜ GELİŞİM FİZYOLOJİSİ

Vücudumuzda farklı tipte tüyler mevcuttur. Doğduğumuzda tüm vücudumuz “lanugo” adını verdiğimiz tüylerle kaplıdır. Daha sonra non pigmente olan çok kısa tüyler “vellüs tip” tedir. Vellüs tip tüyler puberte öncesinde vücudun yaygın bir kısmında mevcuttur.

Pubertal dönemde artan androjen düzeyleri, androjenlerin etki etme süresi, foliküllerin androjene duyarlılığı gibi birkaç faktör vellüs tip tüylerin terminal tipe dönmesine sebep olur. Terminal tip tüyler kalın ve pigmentlidir. Hormonal profili normal kadınlarda terminal kıllar; saç, kaş, kirpik, koltuk altı, pubik bölge ile sınırlıdır (5).

Kıl folikülü, gelişimi sırasında anagen, katagen, telogen isimli safhalardan geçer. Anagen; kıl folikülünün büyüdüğü fazdır, kılın melanin pigmentasyonunun en fazla olduğu faz bu fazdır. Telogen ise istirahat fazıdır. Katagen; kıl folikülünün apoptozis fazıdır. Androjenler, kıl folikülünün büyüme fazı olan anagen fazına etki ederek bu fazın uzamasına sebep olur bunun sonucunda da tüyler uzar. Vellüs tip tüylerin terminal tip tüylere dönüşüne de sebep olan androjenin etkisi ile tüyler koyu, kalın tip tüye dönüşür. Kıl folikülünün gelişimini etkileyen başka hormonlar ve çeşitli büyüme faktörleri de vardır: Epidermal büyüme faktörü (EGF), Fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörleri (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1); insülin, glukokortikoidler, estrogen, tiroid hormonu gibi birçok hormon kıl folikülü gelişimde rol oynar (5,7).

Kıl büyümesini etkileyen diğer bir faktör ise, deri 5- $\alpha$  redüktaz enzim aktivitesidir. Deride, kıl foliküllerinde TT, androstenedion, DHEA'nın daha güçlü androjen olan DHT'na dönüşümde 5- $\alpha$  redüktaz enzimi rol oynar. 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesinde kişisel ve bölgesel farklılıklar olabilmektedir (5,7).

## STEROİD HORMONLARIN BİYOSENTEZİ

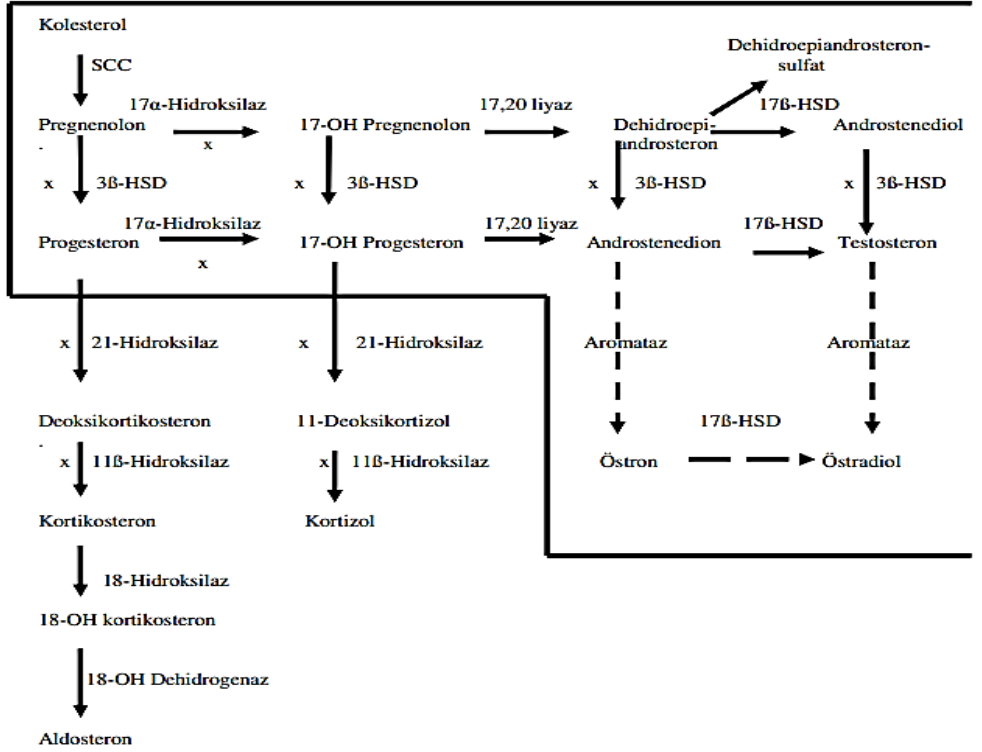
Overler, adrenal gland, periferal dokular kadınlarda androjen metabolizmasında önemli rol oynar. Adrenal korteks retikularis tabakasından DHEA, DHEA'nın sülfat esteri DHEAS, androstenedion sentezlenir. Overlerde ve periferik dokuda TT, DHT gibi daha güçlü androjenlere aktive olur (29). TT %25'i overden, %25'i adrenalenden sentezlenir, %50'si

androstenediondan periferde dönüşür. DHEA %20-30'u overde, DHEAS %98'i adrenalde sentezlenir. Androstenedionun ise %50'si ovaryendir (50).

Adrenal bezde ve overlerin teka tabakası hücrelerinde androjen sentezi vardır. Adrenal bezden üretim, hipofiz bezi ACTH kontrolündedir, teka hücrelerindeki sentez de LH kontrolündedir. İnsülin, teka hücrelerinin LH' a olan yanıtını güçlendirir. İnsülin teka hücrelerindeki steroid sentezinde güçlü bir düzenleyicidir (29).

### **Adrenal Steroidogenez**

Adrenal bez korteksini oluşturan; üç tabaka vardır, bu tabakalar sırasıyla; zona glomerulosa, zona fasciculata ve zona retikularistir. Bu tabakalardan sırasıyla aldosteron, glukokortikoid, androjenler sentezlenmektedir. Aldosteron sentezi esas olarak Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi etkisinde düzenlenmekte olup ACTH etkisi azdır. Zona fasciculatadaki glukokortikoid sentezi, zona retikularisteki androjen sentezi, ön hipofiz hormonu olan ACTH etkisinde düzenlenmektedir. ACTH hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanır, c-AMP ve hücre içi kalsiyum artar, steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) tüm steroidlerin sentezi için gerekli ön madde olan kolesterolün mitokondri dış zarından iç zarına taşınmasını regüle eder. Ön madde görevi olan kolesterol, adrenal kortekste de sentezlenebileceği gibi, çoğunlukla LDL kolesterol (LDL-K) 'den bu destek sağlanmaktadır. LDL-K, adrenal korteks LDL reseptörlerine bağlanır. Hücre içine alır, serbest kolesterole parçalanır ve steroid sentezinde kullanılır.

**Mineralokortikoidler****Glukokortikoidler****Seks hormonları**

Şekil 2: Steroid biyosentezi

**Açıklamalar:** Adrenal ve gonadlardaki steroid sentezi,

Düz ok: ana yol, noktalı ok: overdeki ana adrenaldeki minor yol, siyah çerçeve içindeki alan adrenal ve gonadlardaki steroid sentezi için ortak yol, X enzimlerindeki defektler sonucu Kongenital adrenal hiperplazi ve Non klasik adrenal hiperplazi ortaya çıkar (30 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır).

**Ovaryen Steroid Biyosentezi**

Overler, 21-OH ve 11β-HSD reaksiyonlarının olmamasıyla adrenal bezden ayrılır. Overlerde glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi olmaz. Overlerde bulunan teka ve granüloza hücreleri FSH, LH etkisi altındadır. LH teka hücresinden androjen sentezini uyarırken, FSH da granüloza hücresini uyararak androjenden estradiol dönüşümünü sağlar.

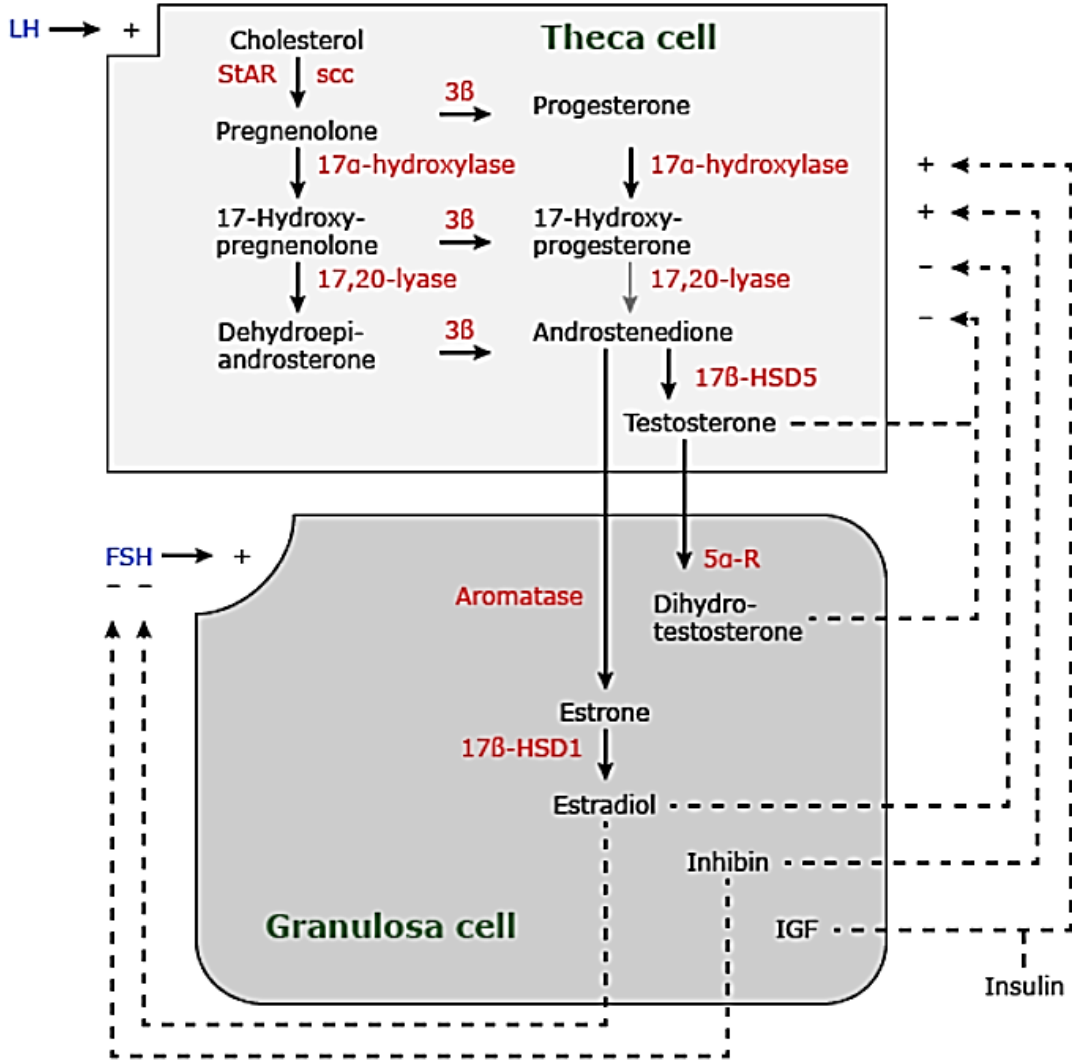
Teka ve granüloza hücrelerindeki sentez birçok hormon ve faktör etkisi altındadır. Ovaryen üretim olan inhibin, granüloza hücreleri üzerinde negatif etki yaparak estradiole aromatzasyonu azaltır.

Karaciğerde overdekenden daha fazla sentezi olmakla birlikte hem karaciğer hem de overin granüloza hücrelerinde sentezlenen insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), teka hücreleri üzerine pozitif yönde etki ederek steroid sentezini artırmaktadır. İnsulin hem kendi

hem de IGF-1 üzerinden teka hücresini uyarır, androjen sentezini artırır (64). Granüloza hücresinde sentezlenen inhibin steroid sentezi üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir.

Testosteronun aromatzasyonu ile elde edilen estradiol ise negatif feedback ile androjen üretimi üzerinde baskılayıcı yönde etki gösterir.





**Şekil 3: Ovaryen Steroid Biyosentezi (38)**

**Açıklamalar :**

StAR: Steroidogenik akut düzenleyici protein;

scc: side chain cleavage

3 $\beta$ : 3 Beta Hidroksisteroid dehidrogenaz;

5 $\alpha$ -R: alfa redüktaz

17 $\beta$ -HSD: 17Beta-Hidroksisteroid dehidrogenaz tip1 ve tip5

## HİRSUTİZMİN ETYOLOJİSİ VE KLİNİK YAKLAŞIM

Hirsutizmin “hipertrikozis” ile ayrımı yapılmalıdır. Hipertrikozis, androjen duyarlı olmayan bölgelerde yaygın; kısa, ince, yumuşak ve pigmente olmayan vellüs tip kıllanmada artışla karakterizedir. Hipertrikozis sebepleri arasında anoreksiya nervoza, hipotiroidi; siklosporin, fenitoin, diazoksit gibi ilaçların kullanımı ya da paraneoplastik sendrom yer alabilmektedir. Bazı hastalarda hirsutizm ve hipertrikozis bir arada olabilir (6,7).

Tüyenme şikayeti ile başvuran hastalar detaylı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Hirsutizm için androjen duyarlı dokuz bölge mFG skorlama sistemi ile puanlanmalıdır. 8 puan ve üzeri kişiler hirsutik olarak değerlendirilir (4).

Anamnezde tüyenmenin ortaya çıkış zamanı, menarşla ilişkisi, ani başlayıp başlamaması, hızlı artış olup olmaması, virilizasyon bulguları sorgulanmalıdır. Bu sorgulamadaki pozitif bulgular ovaryen, adrenal tümör açısından uyarıcı olmaktadır ve bu durumda hızlı tanı koyup bir an önce tedaviye başlamak gerekmektedir (8). Anamnezde galaktore mevcut ise hiperprolaktineminin ekarte edilmesi gerekir. Hipotiroidide de ılımlı hiperprolaktinemi görülebileceğinden önce hipotiroidinin düzeltilmesi gerekir (29).

Hirsutizm ile başvuranların %75 ‘inde sebep anormal artmış androjen düzeyleri ile ilişkili olan PCOS ‘tur. PCOS tanı kriterlerinde diğer hirsutizm sebeplerinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Androjen artışı ile ilişkili olmayan idiyomatik hirsutizm (İH) ise olguların %5-20 ‘sinin sebebidir. Hirsutizm etyolojisinde nadir rastlanan diğer sebepler; nonklasik adrenal hiperplazi (NKAH), androjen sekrete eden tümörler, ilaç yan etkileri, hiperprolaktinemi, akromegali, Cushing sendromu ve idiyomatik hiperandrojenemi (İHA) ‘dir (9,12).

Hirsutizm, oligo-amenore, hiperandrojenemisi olan hastalar NKAH açısından değerlendirilmelidir. Bu klinik bulgular PCOS’ta da olabilmekle birlikte, eğer NKAH şüphesi varsa öncelikle ekartasyonu gerekir. Bazı kişilerde NKAH ve PCOS birlikteliği de olabilmektedir (9).

Tüyenme ile başvuran kişide fizik muayenede aydede yüz, bufalo hörgücü, mor stria, proksimal kas güçsüzlüğü saptandığında Cushing sendromu ekarte edilmelidir. Akral büyüme, Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), HT ve DM’si bulunan kişiler akromegali açısından değerlendirilmelidir.



Hirsutizmli hastalarda ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Bunlardan bazıları; androjenik steroid, danazol, valproik asittir. Isojarvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma raporlarına göre mevcut olan epilepsi hastalığının tedavisi için valproik asit kullanan kişilerde PCOS insidansında artış gözlenmiştir (10). Aynı çalışmada valproik asit tedavisi alan kadınların %80'inde 20'li yaşlarda polikistik overler veya hiperandrojenemi saptanmıştır (10,11). Tablo 1'de kadınlarda hirsutizm sebepleri ve görülme yüzdeleri özetlenmiştir.

**Tablo 1: Kadınlarda hirsütizmin sebepleri(13)**

Seçenekler	Sıklık (%)
<b>Over kaynaklı sebepler</b>	% 70-80
Polikistik over sendromu	% 70-80
Over kaynaklı diğer sebepler	< % 1
<b>Adrenal kaynaklı sebepler</b>	
Kongenital adrenal hiperplazi	
*21 hidroksilaz eksikliği	% 1
*11 beta hidroksilaz eksikliği	<% 1
*3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği	<% 1
Cushing sendromu	<% 1
Androjen salgılayan adrenal tümörler	<% 1
<b>İdiopatik hirsutizm</b>	% 5-15
<b>İdiopatik hiperandrojenizm</b>	% 1,7 – 2
<b>Diğer</b>	% 2
İlaçlar	
Hiperprolaktinemi	
Akromegali	

## **Polikistik Over Sendromu (PCOS)**

İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından polikistik over görünümü ile birlikte menstrüal bozukluğu olan ve/veya klinik hiperandrojenemisi olan 7 kadında tarif edilmiştir (14). 1990 yılında National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri) (NIH) tarafından ovulatuvar disfonksiyon ve klinik ya da laboratuvar hiperandrojemi (HA) eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır, ultrasondan bahsedilmemiştir (15,16). 2003 yılında Rotterdam'da ESHRE (The European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (The American Society for Reproductive Medicine) tarafından düzenlenen konferansta, PCOS kriterleri yeniden düzenlenmiştir. Daha önce NIH'ta alınan tanı kriterlerine polikistik over (PCO) görünümü dahil edilmiştir. Rotterdam'da alınan kriterlere göre diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra 1-klinik hiperandrojenizm ya da laboratuvar hiperandrojenemi, 2-oligomenore-amenore, 3-pelvik ultrasonda PCO görünümü olmak üzere bu üç kriterden en az ikisinin bulunması PCOS tanısı koydurur (17).

PCO görünümü; en az bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün  $> 10$  ml üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (35). Androjen Excess Society (AE-PCOS) 2006'da güncel PCOS tanımlaması yapmıştır. Bu tanımlamaya göre; diğer nedenler ekarte edildikten sonra klinik hiperandrojenizm ya da laboratuvar hiperandrojenemi yanında oligo-anovulasyon ya da PCO görünümü en az birisinin pozitif olması PCOS tanısı koydurur. 2003 Rotterdam kriterlerinden farkı; klinik hiperandrojenizm ya da laboratuvar hiperandrojeneminin mutlaka olması gereken bir kriter olarak tanımlanmasıdır (18).

Adölesan dönemde PCOS tanısı koymak için bazı özelliklere dikkat etmek gerekir. Yetişkinlerden farklı olarak, 2003 Rotterdam tanı kriterlerinden biri olan oligo-anovulasyona, adölesanlarda fizyolojik olarak karşılaşılabilmektedir (19). Çünkü hipotalomo-hipofizer aksın olgunlaşmaması sebebi adölesanlarda menarş (görülen ilk adet) sonrası ilk iki-üç yıl adet düzensizlikleri sık görülebilmektedir. Ayrıca adölesanda antral folikül sayısı fazla olduğu için overler fizyolojik olarak polikistik görülebilmektedir (19,20).

Adölesanlarda ise over volümü 12 ml üzerinde veya tek over 15 ml üzerinde ise genişlemiş over olarak kabul edilmektedir. Adölesanda 24 taneye kadar over folikülünün normal olduğu düşünülmektedir.

**Tablo 2: Çeşitli organizasyonların belirlediği PCOS tanı kriterleri**

<b>1990 National Institute of Health (NIH) kriterleri</b>
1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya laboratuvar hiperandrojenizm bulguları ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi
* İki kriterin bulunması tanı koydurur.

<b>2003 Rotterdam ESHRE/ ASRM</b>
1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya laboratuvar hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler
* Diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, tanı için üç kriterden en az ikisinin bulunması tanı koydurur.

<b>2006 AE-PCOS kriterleri</b>
Klinik ya da laboratuvar hiperandrojenizm olması yanında Aşağıdaki kriterlerden en az birinin pozitif olması tanı koydurur (diğer nedenler ekarte edildikten sonra)
1. Ovulatuvar disfonksiyon
2. Polikistik over görünümü

<b>2012 Amsterdam kriterleri (adölesanlar için)</b>
1. Oligo-anovulasyon (menarştan 2 yıl sonra)
2. Klinik ve/veya laboratuvar hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler
*Diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra tanı için üç kriterden üçünün de bulunması gerekir.

2010 yılında Amsterdam'da revize edilen kriterlere göre; Rotterdamda belirlenen kriterlerden iki kriterin pozitif olması yerine üç kriterin üçünün de pozitif olması,

adölesanlarda PCOS tanısı koydurur. Kriterlerden biri olan “oligo-anovulasyon”, menarştan 2 yıl sonra mevcutsa pozitiflik olarak tanımlanmıştır (19,20).

Tablo 2’de çeşitli organizasyonların belirlemiş olduğu PCOS tanı kriterleri özetlenmiştir.

### **Kronik anovulasyon**

Kronik anovulasyon (yumurtlamanın olmaması) klinikte oligomenore, sekonder amenore, düzensiz menstrüal siklus şeklinde karşımıza çıkar.

Düzenli adet görmeye rağmen hala fertilizasyon gerçekleşmemiş, infertilite açısından tetkik edilen kadınlarda ovulasyonun olup olmadığını değerlendirmek için LH hormonu veya progesteron düzeyi bakılabilir.

Klinik pratikte beklenen ovulasyondan bir gün önce LH hormonu (ovulasyon: tahmini adet tarihinden 14 gün öncesi) ölçümü veya geç luteal fazda serum progesteron düzeyi (tahmini adet vaktinden 7±3 gün önce) bakılması ovulasyonun değerlendirilmesi gereken durumlarda yardımcı olur. Geç luteal fazda ölçülen progesteron düzeyinin 3 ng/ ml üzerinde olması ovulasyona işaret eder (22,23).

Prior JC ve arkadaşları 2015’te yaptıkları Norveç kadınları kohort çalışmasına göre düzenli adet gören 3700’den fazla kadının %26-37’sinin luteal fazda (adetin başlangıcından itibaren 21. günü) bakılan progesteron seviyeleri 3ng/ml altında (yani anovulatuvar) olduğu saptanmıştır (21).

### **PCOS fenotipleri**

PCOS için bazı fenotipler tanımlanmıştır. Fenotip A, Rotterdam kriterleri olarak belirlenen klinik hiperandrojenizm ya da laboratuvar hiperandrojenemi, ovulatuvar disfonksiyon, PCO morfolojisi olarak tanımlanan üç kriterin üçünün de bulunmasıdır. Fenotip B, klinik hiperandrojenizm ya da laboratuvar hiperandrojenemi ve ovulatuvar disfonksiyonun bulunması, ultrasonda PCO morfolojisinin görülmemesidir. Fenotip C, klinik ya da laboratuvar hiperandrojenizm ve PCO morfolojisi birlikteliği ve ovulatuvar disfonksiyonun bulunmadığı PCOS için tanımlanmıştır. Fenotip C, ovulatuvar PCOS’tur. Fenotip D ise,

ovulatuvar disfonksiyon ve PCO morfolojisinin görüldüğü, hiperandrojenizm görülmediği PCOS fenotipidir (26).

**Tablo 3: PCOS fenotipleri (26)**

	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm	+	+	+	-
Ovulatuvar disfonksiyon	+	+	-	+
Polikistik over morfolojisi	+	-	+	+

### **İdiopatik Hirsutizm**

Hirsutizmin PCOS'tan sonraki en sık sebebi idiyopatik hirsutizm (İH)'dir. Hirsutizimli hastaların %5-17 sini oluşturur. Androjen fazlalığı klinik bulguları olan fakat serum androjen düzeyleri normal, menstrüal siklusları düzenli olan kişilerde hirsutizmi açıklayacak başka sebep bulunamazsa tanıda İH düşünülür (27).

Testosteron hücre içi androjen reseptörüne bağlanır. Hedef hücre içinde 5  $\alpha$  redüktaz enzimi vardır: Prostat gibi bir dokuda baskın izoenzim tip 2 iken, kıl folikülünde hem tip1 hem tip2 izoformları vardır. Hedef hücre içinde 5  $\alpha$  redüktaz enzimi ile TT, DHT'na dönüşür.

TT gibi androstenedion, DHEA da 5- $\alpha$  redüktaz enzimi ile DHT'na dönüşmektedir.

Androjenler, IGF-1, transforming growth faktör  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) 5- $\alpha$  redüktaz enzim aktivitesinde artışa neden olabilir (27). 5  $\alpha$  redüktaz aktivitesindeki artış sonucu; TT kendisinden daha güçlü, androjen reseptörüne daha büyük afinite ile bağlanan DHT'na dönüşür. Daha potent olan DHT sonucu androjene beklenenin üstünde bir cevap görülmektedir.

Normal androjen seviyesine rağmen hirsutizm görülmesinin sebebi olarak, kıl kökünde 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesindeki artış ya da androjen reseptör aktivitesindeki artış düşünülmektedir (36,37).

## **Non Klasik Adrenal Hiperplazi (NKAH)**

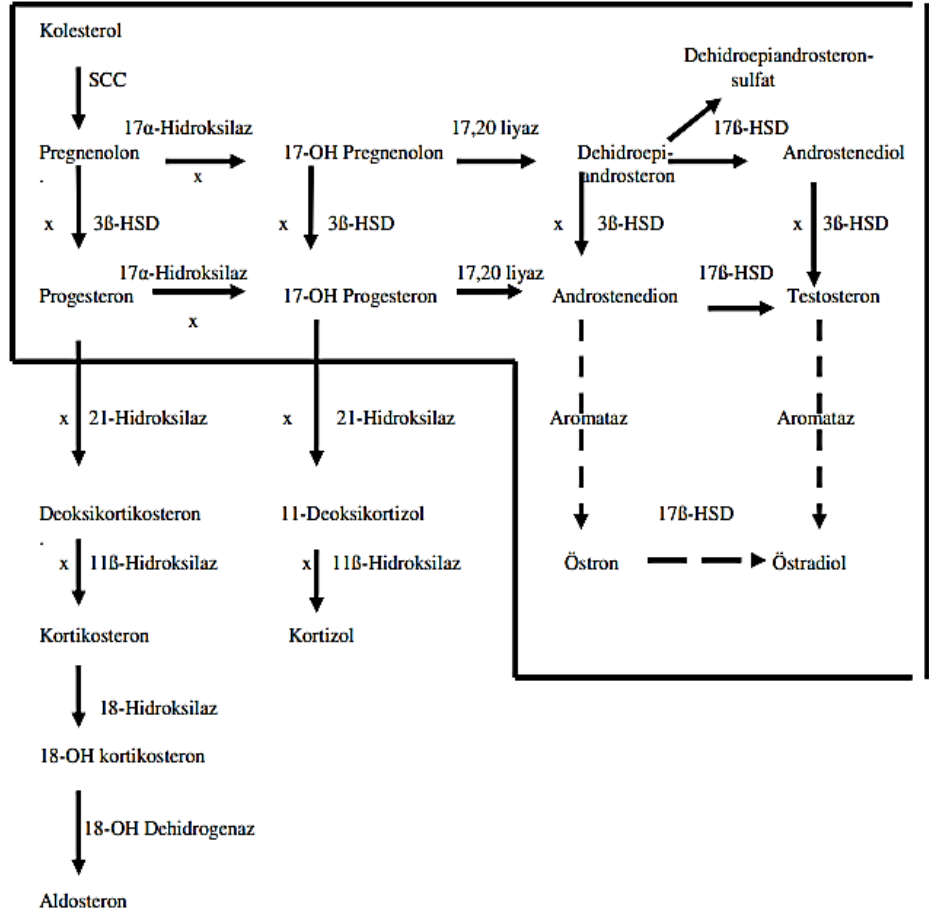
Hirsutizmli kadınların yaklaşık %1-8'inin sebebi NKAH'tır. NKAH, kortizol sentezindeki enzimatik defekt sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Adrenal bezdeki glukokortikoid sentezindeki bir enzim kusuru sonucu kortizol sentezinde azalma gözlenir ve sonuçta hipofizden ACTH sentezi artar. Artan ACTH'ın adrenal bezi uyarması sonucu adrenal kortekste hiperplazi ortaya çıkar. Glukokortikoid sentez yolağının uyarılması fakat glukokortikoid sentezlenememesi, glukokortikoid öncüllerinde ve androjen sentezinde artma olarak sonuçlanır (28). NKAH steroid biyosentezinde görev alan 21 hidroksilaz, 11- $\beta$  hidroksilaz, 3 $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz olarak bilinen enzimlerin kısmi eksikliği sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla (vakaların yaklaşık %90'ını) da 21 hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır (28). 21 hidroksilaz enzim eksikliğinde, 21 hidroksilazın substratı olan progesteron ve progesteron öncülleri artar. Progesteronun 17 OH progesterona (17-OHP) dönüşümü sonucu 17-OHP artar. Yolak, androjen sentezine doğru çalışır. Sonuç olarak androjenlerde artış görülür (28) (Şekil 2).

NKAH tanısı geç ergenlik (kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşını doldurmuş olmasına rağmen ergenlik bulgusu olmaması) ve erken erişkin yaşta konur. Akne, hirsutizm, oligomenore, infertilite görülebilir. Adrenal hiperplazi klasik formu yani kongenital formunda ise bulgular doğumla birlikte başlar.

Hirsutizm ile başvuran kişilerde tanı koyma aşamasında 21 hidroksilaz enzim eksikliğini göstermek için foliküler fazda (tercihen adetin üçüncü günü) bazal 17-OHP düzeylerine bakılır. 17-OHP düzeyi < 2 ng/ml ise 21 hidroksilaz enzim eksikliğinden uzaklaşılır. Eğer 17-OHP düzeyi > 8 ng/ml ise tanı için anlamlıdır ve bu durumda ACTH stimülasyon testine gerek yoktur. 17-OHP 2-8 ng/ml arasındaysa ACTH stimülasyon testi yapılır (28).

Non klasik adrenal hiperplazi (NKAH)'li kadınlarda hiperandrojenemiye bağlı overlerde polikistik oluşumlar görülebilmektedir (25).

**Mineralokortikoidler      Glukokortikoidler      Seks hormonları**



**Şekil 2:** Adrenal bezde steroid biyosentezi (Yukarıda steroidogenezden bahsedilirken verilen şekil NKAH'ta eksik olan enzimlerin takibi açısından tekrar verilmiştir)

**İdiopatik Hiperandrojenemi**

Düzenli menstrüal siklusları olan ultrasonda PCO gözlenmeyen, serum androjen seviyeleri yüksek hirsutizmlı hastalarda, androjen seviye yüksekliğinin sebebi bulunamadıysa “idiopatik hiperandrojenemi” den bahsedilir. Bu hasta grubu eğer androjen seviyeleri normal olsaydı idiopatik hirsutizm grubuna girecekti, androjen seviye yüksekliği eşlik edince idiopatik hiperandrojenemi olarak tanımlandı.

## **Diğer Sebepler**

Hiperprolaktinemi, mevcut olan hastalarda DHEAS düzeyleri artmış olarak gözlenir. Prolaktin yüksekliği, hipofiz adenomu, ilaçlar sebebiyle yüksek olabilir. PCOS'ta, akromegalide, hipotiroidide de hiperprolaktinemi görülebilir (33).

İlaçlar; androjenler, glukokortikoidler, danazol, antiepileptikler gibi bazı ilaçlar hirsutizme, siklosporin gibi bazı ilaçlar ise hipertrikozise yol açar (34).

## **HİRSUTİZM TEDAVİSİ**

Hirsutizm sebepleri araştırılıp ovaryen ve adrenal tümörler ekarte edildikten sonra medikal tedavi uygulanır. Medikal tedavi basamağı üç komponentten oluşur bunlar: 1-Ovaryen androjen sentez inhibisyonu, 2-Adrenal androjen sentez inhibisyonu, 3-Androjenin kıl folikülüne etkisinin blokasyonu'dur. Medikal tedavi ve mekanik tedavi (lazer epilasyon) birlikte önerilmektedir.

Seks hormon bağlayıcı protein düzeyini artıran böylece ST düzeyini düşüren bir oral kontraseptif (OKS) ya da antiandrojen ilaç kullanmak hirsutizmde ilk basamak tedavidir. Venöz tromboemboli riskini minimize etmek için düşük etkili estrogen önerilmektedir. Antiandrojen ilaç kullanımında teratojenik riskinden dolayı sıkı kontrasepsiyon yapılmalıdır. Altı ay monoterapiye rağmen hirsutizm devam ederse, kombine oks + antiandrojen tedavilerine geçilebilir. Örneğin finasterid ya da spironolakton kullanılabilir, flutamid hepatotoksik olduğundan önerilmez (31,32).

### **Ovaryen Androjen Sentez İnhibisyonu**

OKS'ler, uzun etkili GNRH analogları, insülin hassaslaştırıcı ajanlar ovaryen androjen sentezini inhibe eder. Kombine oral kontraseptiflerin estrogen komponenti SHBG sentezini artırır ve sonucunda ST azalır Kombine OKS'nin progesteron komponenti gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek ovaryen androjen üretimini baskılar. OKS'ler, tromboemboli hikayesi, şiddetli HT, meme kanseri, migreni olan kişilerde kontrendikedir. Non androjenik progestinler olan 3. Kuşak OKS'ler (drospirenone, desogesterol) hirsutizm tedavisi için en iyi tercihtir.



**Uzun etkili GnRH analogları;** ön hipofizden FSH, LH sekresyonunu baskılayarak ovaryen sentezi bloke eder.

**İnsulin hassaslatırıcı ajanlar;** Tip 2 DM tedavisinde kullanılan thiazolidinedionlar (TZD) ve metformindir. Metformin, hepatik glukoneogenezi azaltır, çizgili kas dokusu ve yağ dokusuna glikoz alımını artırır. Hiperinsülineminin iyileşmesinde etkilidir. İnsulin teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır, hiperinsulinemi durumu düzeldikçe overin teka hücrelerinden androjen sentezi azalır. Metformin karaciğerde SHBG sentezini artırarak da hirsutizm üzerinde tedavi edici etkisini göstermektedir. Artan SHBG, azalan ST sonucunda terminal tüylenme azalmaktadır. TZD de metformin gibi insülin seviyelerini azaltarak ve SHBG sentezini artırarak hirsutizm üzerindeki etkisini gösterir.

### **Adrenal Androjen Sentez İnhibisyonu**

Androjen sentez inhibisyonu için glukokortikoidler kullanılır.

### **Periferik Androjen Blokağı (antiandrojenler)**

TT, DHT'nun hücre içi androjen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak baskırlar. **Siproteron asetat**, güçlü bir progesterondur. LH salınımını inhibe ederek ovaryen androjen sentezini azaltır. Aynı zamanda androjen reseptörüne bağlanır, DHT reseptörüne bağlanmasını engeller.

**Spirinolakton**, aldosteron reseptör antagonisti olan potasyum tutucu diüretik bir ajandır. 5  $\alpha$  redüktaz enzimini, steroid sentezinde görevli olan sitokrom p450 enzimini inhibe eder hem de spirinolakton reseptörüne TT, DHT'nun bağlanmasını yarışmalı olarak bloke eder. En sık görülen yan etkisi disfonksiyonel uterin kanamadır. Spirinolakton yanına OKS eklenerek bu duruma çözüm bulunabilir. Hiperkalemi yan etkisi nadir görülmekle birlikte ACE inhibitörü, ARB kullanımı olan ve renal yetmezliğı olan hastalarda kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

**Finasterid;** 5  $\alpha$  redüktaz enzimini inhibe eder. TT'nun DHT dönüşümünü engeller. Hirsutizm tedavisinde, benign prostat hiperplazisi, prostat karsinomu tedavisinde kullanılır. İdrar ve gaita ile atılır (31,32).

## MATERYAL ve METOD

**Etik Kurul:** ‘‘Hirsutizm ile başvuran kadınlarda istenmiş olan hormonal parametrelerin retrospektif incelenmesi’’ isimli araştırmamız için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi etik kurulundan 23.02.2021 tarih ve 2021.60.02.23 protokol numaralı karar ile izin alındı.

**Hasta Seçimi:** Çalışmamız tanımlayıcı tipte bir çalışma olup, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesine Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında ‘‘hirsutizm’’ tanısı ile izlenmiş olan hastaların verileri retrospektif incelenerek oluşturuldu. ‘‘Tüylene’’ yakınması ile polikliniğimize başvuran ve ICD L68.0 ‘‘hirsutizm’’ tanı kodu girilen 1000 hasta verisi ile başlandı. Bu 1000 hasta verisinde tekrarlayan hastalar tespit edilip çıkartıldı ve 400 hasta verisine ulaşıldı.

Solid organ malignitesi olan 3 kişi, 18 yaş altı olan 15 kişi, 65 yaş üstü olan 5 kişi, postmenopozal 8 kişi, klinik ve hormonal verisi olmayan 16 kişi olmak üzere toplam 47 kişi çalışmadan çıkarıldı. Kalan 351 kadının verisi çalışmaya alındı.

Bireylerin yaş, boy, kilogram, BKİ, ilaç kullanımı, hastalık öyküsü, tetkik edilen TT, DHEAS, androstenedion, 17-OHP, PRL, IGF-1, FSH, LH, FSH/LH, E2, sT4, TSH, TKol, LDL-K ve HDL-K değerleri, insülin, glukoz, HOMA-IR değerleri retrospektif olarak incelendi.

Boy, kilo ölçümlerine göre kilo (kg)/ boy (m<sup>2</sup>) formülü ile BKİ hesaplandı. BKİ’ne göre 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> arası normal kilolu (NK), 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> fazla kilolu (FK), 30 kg/m<sup>2</sup> üstü obez (Ob) olarak gruplandı.

**PCOS tanısı için** 2003 ESHRE/ASRM Rotterdam kriterleri esas alındı. ESHRE/ASRM Rotterdam PCOS tanı kriterlerine göre; hirsutizm yapan diğer nedenler ekarte edildikten sonra 1) klinik hiperandrojenizm ya da laboratuvar hiperandrojenemi 2) oligo-anovulasyon 3) USG’de PCO görünümü kriterlerinden en az ikisini karşılayan kadınlara PCOS tanısı konuldu (39).

**Klinik hiperandrojenizm** için subjektif bir skorlama olan mFG skorlaması kullanıldı. Bu skorlamaya göre androjen duyarlı dokuz bölge değerlendirildi. Üst dudak, çene-yanak, üst kol, meme areolası - göğüs, üst karın, alt karın- pubik bölge, üst bacak, üst sırt, alt sırt (bel bölgesi) olmak üzere bu dokuz bölgeden her biri 0-4 aralığında bir değerle puanlandı. mFG skoru 8 ve üzerinde olanlar hirsutik kabul edildi (40). Klinik hiperandrojenizm bulguları için mFG skorlaması, akne, erkek tipi temporal saç sökülmesi, virilizasyon bulguları ile ilgili veriler hasta dosyasından tarandı (41).

**Laboratuvar hiperandrojenemi:** Laboratuvar hiperandrojenemi için özellikle TT ve DHEAS düzeyleri değerlendirildi. TT ve/veya DHEAS yüksekliği ve eğer bakılmış ise androstenedion ve/veya ST düzeyi yüksekliği laboratuvar hiperandrojenemi olarak tanımlandı.

**USG’de PCO görünümü;** en az bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün > 10 ml üzerinde olması olarak tanımlandı (42).

**Oligomenore:** 35 gün veya daha seyrek aralıklarla menstrüal siklus gören kişiler oligomenoreik olarak değerlendirildi.

**Sekonder amenore:** Önceden düzenli menstrüasyon gören 3 aydır ise menstrüasyon görmeyen ya da düzensiz menstrüasyonu olan kişilerde son 6 aydır menstrüasyon görülüyorsa sekonder amenoreik olarak değerlendirildi.

## **LABORATUVAR TESTLERİ**

İdeal olan erken foliküler fazda (menstrüasyonun ilk 7 günü) alınmış olması gerekli tetkiklerin menstrüal fazın hangi döneminde alındığı bilinmemekle birlikte TT, DHEAS, androstenedion, ST tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Ayrıca FSH, LH, estradiol (E2), PRL düzeylerine de bakıldı.

Hastanemiz laboratuvarında TT, DHEAS, E2, FSH, LH, PRL, kortizol Electro-kemiluminesans-immunoassay (ECLIA) metodu; androstenedion, ST, 17-OHP dış laboratuvarda Radio immunoassay (RIA) metodu ile SHBG ise yine dış laboratuvarda ECLIA metodu ile çalışılmıştı.

HOMA-IR: Bir çeşit insülin direnci değerlendirme modelidir. HOMA-IR, endokrinoloji poliklinik pratiğimizde hirsutizmi olsun ya da olmasın rutin olarak istenmekte olan bir test değildir. Glukoz metabolizması bozukluğu olarak tarafımızca APG değerleri ve eğer istenmiş ise 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'ye glukoz yanıtları ele alınarak hastalar takip edilmektedir. Retrospektif bir çalışma olması sebebiyle daha önce KHD gibi kliniklerce istenmiş olan insülin değerleri bulunan hastaların glukoz değerleri kullanılarak tarafımızca HOMA-IR'leri hesaplandı. HOMA-IR, açlık kan şekeri×açlık insülin düzeyi / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR 2.5 ve üzerindeki değerler insülin direnci var olarak kabul edildi (43).

Cushing sendromu açısından aydede yüz, bufalo hörgücü, gövdede mor stria, proksimal kas güçsüzlüğü gibi şüpheli klinik bulgulara rastlanan hastalara önce sabah açlık 08.<sup>00</sup>-09.<sup>00</sup>' da alınan bazal kortizol değeri bakılmıştı. Klinik şüphe olan gruba 1 mg deksametazon süpresyon testi uygulanmış olduğu görüldü. Bu test için gece 23.<sup>00</sup>'de 0.5 mg'lık deksametazon tabletlerden iki tane içirilen hastalara sabah saat 08.<sup>00</sup>-09.<sup>00</sup>' da açlık kortizol yanıtı bakılmıştı. Kortizol yanıtı 1.8 mcg/dl altında olan hastalarda Cushing sendromu ekarte edildi. Bu kesme değerinin üzerinde olan hastalar ile Cushing sendromu tanısı için ileri testlere tabi tutulmuşlardı.

Serbest androjen indeksi=  $TT \text{ (nmol/l)} \div SHBG \text{ (nmol/l)} \times 100$  şeklinde hesaplandı (referans aralığı= %0.5–7.3). Tek bir hastadan bakılan SHBG, TT, albümin kullanılarak ST ve biyolojik olarak kullanılabilir T otomatik olarak bilgisayar programından hesaplandı (44).

### **İstatistiksel Yöntemler:**

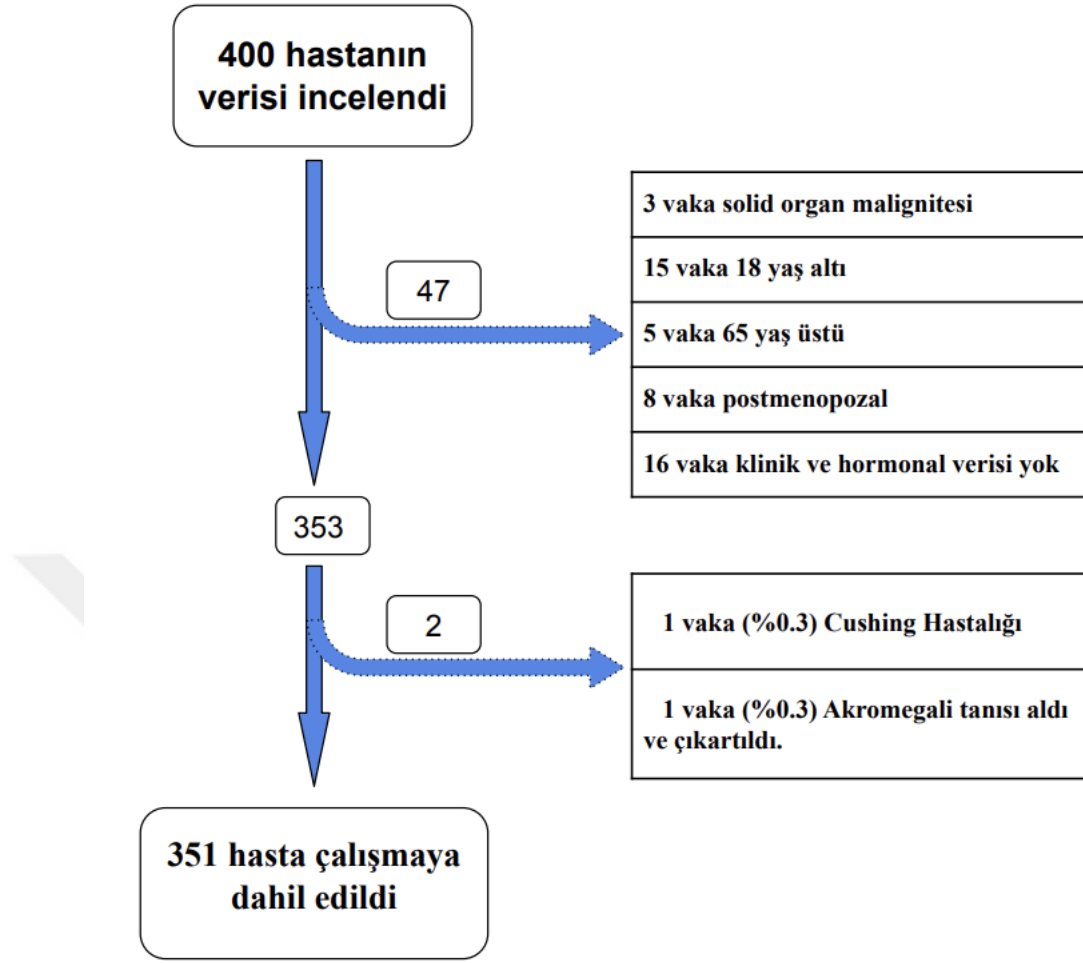
İstatistik analizler IBM SPSS Versiyon 25.0'da yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma, min, max ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik veriler için Ki Kare testi kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem t testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerin yanısıra, normal dağılıma uygunluk analizleri tek örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldıktan sonra, ortalamalar arasındaki anlamlılığı test etmek için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için ise varyanslar homojen olduğu için Post-Hoc Bonferroni testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi

olarak  $p < 0.05$  kabul edildi. Parametreler arası korelasyon için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Korelasyon katsayısı (r): 0.00-0.24 arası zayıf, 0.25-0.49 arası orta, 0.50-0.74 arası güçlü, 0.75-1.00 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi.



## BULGULAR

“Türlenme” yakınması ile polikliniğimize başvuran ve ICD L68.0 “hirsutizm” tanı kodu girilen 1000 hasta verisi ile başlandı. Bu 1000 hasta verisinde tekrarlayan hastalar tespit edilip çıkartıldı ve 400 hasta verisine ulaşıldı. 400 hastanın 47’ si Şekil 4’te açıklandığı üzere, çeşitli sebeplerden çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 353 vakadan 2’si (% 0.6) “sekonder hirsutizm” tanısı aldı. Bu vakalardan 1’inde (% 0.3) Cushing Hastalığı, 1 (% 0.3) vakada da Akromegali tanısı mevcuttu. Bu 2 kişi çıkartıldıktan sonra kalan 351 vakanın klinik ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi (Şekil 4).



**Şekil 4: Çalışmadan çıkartılan ve dahil edilen hastalar**

Değerlendirilen 351 hastanın ortalama yaşı  $27.90 \pm 7.26$ , ortalama Beden Kütle İndeksi (BKİ) değerleri  $27.90 \pm 7.06$  idi. Ortalama mFG skoru  $13.02 \pm 4.93$  bulundu (Tablo 4).

TT tetkiki 351 (% 100) vakanın her birinden istenmişti. DHEAS düzeyi 330 (%94.01) vakada mevcuttu. 17-OHP düzeyi 210 (%60) vakada, androstenedion 15 (%4.27) vakada, ST ise 32 (%9.12) vakada bakılmıştı. TT ortalamaları  $44.86 \pm 20.99$  ng/dl saptandı. DHEAS ve 17-OHP ortalamaları sırasıyla  $329.82 \pm 143.86$  mcg/dl ve  $1.36 \pm 0.94$  ng/ml; androstenedion ve ST ortalamaları  $2.76 \pm 1.51$  mg/ml ve  $2.12 \pm 1.46$  pg/ml olarak saptandı (Tablo 4).

FSH, LH düzeyi 274 (%78.06) vakaya bakılmıştı, FSH ortalaması  $5.99 \pm 3.84$  mIU/ml LH ortalaması  $9.00 \pm 7.25$  mIU/ml LH/FSH ortalaması  $1.66 \pm 1.33$  olarak saptandı. E2 düzeyi 256 (%72.93) vakaya bakılmıştı. Ortalama E2 düzeyi  $58.63 \pm 55.69$  olarak saptandı (Tablo 4).

Akromegali açısından akrall büyüme, karpal tünel sendromu, uyku apnesi, şüpheli klinik veya bulguları olan hirsutik 7 hastaya insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) bakılmıştı. Bunların hiçbirisi yüksek olarak bulunmadı (353 vakada Akromegali tespit edilen hasta sayısı 1 olup, yukarıda bahsedilmişti).

Bazı hastalara glukoz, insülin, lipid profili istenmiş olduğu görüldü. 328 (%93.45) vakanın glukoz tetkiki vardı. Glukoz ortalaması  $93.06 \pm 10.95$  mg/dl idi. 120 vakanın insülin tetkiki vardı. İnsülin ortalamaları  $14.62 \pm 10.25$  olarak saptandı. Hem insülin hem glukoz değeri mevcut olan 116 vakanın HOMA-IR değeri hesaplandı. Ortalama HOMA-IR  $3.25 \pm 2.18$  idi (Tablo 4). 5 (5/328= %1.5) vaka diyabetikti.

Lipid profili 240 vakaya bakılmıştı. LDL-K ortalaması  $103.98 \pm 29.30$ , HDL-K ortalaması  $55.51 \pm 14.45$ , TG ortalaması  $114.35 \pm 67.87$ , TKol ortalaması  $181.70 \pm 33.69$  olarak saptandı (Tablo 4).

Tiroid fonksiyon testlerinden TSH, 343 vakaya (343/351=%97), sT4 311(%88.60) vakaya bakılmıştı. TSH ortalaması  $2.50 \pm 1.46$ , sT4 ortalaması  $1.30 \pm 1.00$  olarak saptandı. 44 (44/311=%14.15) vakada subklinik hipotiroidi, 2 (2/311=%0.64) vakada subklinik hipertiroidi mevcuttu (Tablo 4).

#### **Az bakılan veya özellikli testler:**

Progesteron düzeyi bakılan 204 (%58.12) hasta vardı, ancak bu testin menstrüal siklusun kaçınıcı günü alınmış olduğu not edilmemişti. Ovulasyonun gerçekleşmiş olduğunu kesin düşündürecek şekilde progesteron düzeyi 3 ng/ml üzerinde sonuçlanan 15 vaka vardı (41). Kalan 189 vakanın ise progesteron düzeyi 3 ng/ml altında olup, anamnezde menstrüal siklusun kaçınıcı günü alınmış olduğu bilgisine ulaşılamadığından, ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği hakkında yorum yapılamadı.

Bazal kortizol bakılan 261 hastanın 2'sinin kortizol düzeyleri 4 mcg/dl (düşük) olarak bulundu. Bunlardan 1 tanesine 1 mcg ACTH uyarı testi yapılarak tepe kortizol yanıtı 19 mcg/dl'ye ulaşıldığı için adrenal yetmezlik dışlandı. Diğer hasta ise 18 yaşında bir kadın hasta idi. Bu hasta için kortizol düşüklüğü açısından ne gibi bir yöntem izlendiği kayıtlardan anlaşılamadı. Hastanın adrenal yetmezliği destekler bir anamnezi olmaması sebebiyle bu hasta idiopatik hiperandrojenemi (İHA) grubuna dahil edildi.



Bazal kortizol bakılan 261 hasta içinde 49 (%18.8) hastaya 1 mg deksametazon süpresyon testi yapıldı ve ortalama:  $0.90 \pm 1.12$  (0.2-8) mcg/dl bulundu. Bunlardan 2'sinde (2/49=%4), kortizol 2.4 ve 8 mcg/dl olarak 1.8 mcg/dl'nin altına baskılanmadı. 2.4 mcg/dl yanıtı olan hastaya 2 gün 2 mg deksametazon süpresyon testi yapıldığı ve kortizolün baskılandığı görüldü. 8 mcg/dl olan hastanın ise 1 mg deksametazon süpresyon testi ile baskılanmama sebebinin oral kontraseptif ilaç kullanımını olduğuna kayıtlardan ulaşıldı. Özetle, 351 hastanın hiçbirisinde Cushing sendromu saptanmadı. (353 vakada Cushing Hastalığı tespit edilen hasta sayısı 1 olup, yukarıda bahsedilmişti).

17-OHP düzeylerinin erken foliküler fazda mı bakıldığı kayıtlarda net olarak anlaşılamadı. 17-OHP bakılan 210 hastanın 29'unda (%13.8) değer 2 ng/ml üzerinde idi. Bu 29 hastanın 8'ine ACTH uyarı testi yapılarak 17-OHP yanıtı bakıldı. Hiçbirisinde NKAH tanısı konulmadı. Diğer 21 hastanın verisi eksikti. Bazal 11-deoksikortizol yalnızca 2 hastaya bakılmıştı. Birisi 3 ng/ml iken diğeri 8 ng/ml idi. Bunlardan 1'ine ACTH uyarı testi yapılarak 11-deoksikortizol yanıtı bakıldı ve sonucunda NKAH dışlandı. Diğeri için nasıl bir yol izlendiğine kayıtlardan ulaşılamadı. Kayıtlardan anlaşıldığı kadarıyla 351 hastada tespit edilmiş bir NKAH tanısı yoktu.

SHBG tek bir hastada bakılmıştı. Referans aralığı 18-144 olan SHBG 51.8 nmol/l değeri ile referans aralığı 8.4-48 ng/dl olan TT ise 43 ng/dl değeri ile normal düzeyde saptandı. Serbest androjen indeksi,  $TT \text{ (nmol/l)} / SHBG \text{ (nmol/l)} \times 100$  formülünden birim dönüşümleri dikkate alınarak 2.88 olarak hesaplandı (referans aralığı: 0.4-8.4). mFG skoru 8 olan hafif hirsutizmliler olarak değerlendirilen bu hastadan neden SHBG istendiği kayıtlardan anlaşılamadı. Bu hasta ovulatuvar bozukluk ve klinik hiperandrojenizm bulunması sebebiyle ESHRE/ASRM Rotterdam kriterlerine göre 2/3 kriteri sağladığı için PCOS tanısı almıştı.

**Tablo 4: Hirsutizmli hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar özellikleri**

Değişken	Ortalama	SS	Min	Max	Hasta	Birim	Referans
Yaş	27.90	7.26	18	51	351	yaş	
Boy	162.25	6.27	142	181	281	cm	
Kilo	73.95	19.55	40	172	281	kg	
BKİ	27.90	7.06	16.00	49.60	281	kg/m <sup>2</sup>	
mFG skoru	13.02	4.93	8	30	351		
TT	44.86	20.99	5.4	123	351	ng/dl	8.4-48
DHEAS	329.82	143.86	11	770	330	mcg/dl	35-430
17-OHP	1.36	0.94	0.26	7.26	210	ng/ml	0.32-1.47
Androsten.	2.76	1.51	0.73	5.20	15	mg/ml	0.3-3.3
ST	2.12	1.46	0.50	7.63	32	pg/ml	0.29-3.18
11 deoksi-k	5.46	3.48	3	8	2	ng/ml	0-7.2
Progesteron	1.27	2.78	0.05	20	204	ng/ml	0.05-0.89
Kortizol	15.21	6.65	4	38	261	mcg/dl	2.3-19.4
FSH	5.99	3.84	0.90	57.00	274	mIU/ml	3.5-12.5
LH	9.00	7.25	0.30	49	274	mIU/ml	0.8-7.6
E2	58.63	55.69	3.00	412	256	pg/ml	12.5-166
LH/FSH	1.66	1.33	0.29	7.56	274	-	
PRL	19.19	10.44	5.50	76.00	287	ng/ml	4.7-23
IGF-1	209.00	83.21	91	333	7	ng/ml	115-307
sT4	1.30	1.00	0.70	13.50	311	ng/dl	0.93-1.7
TSH	2.50	1.46	0.07	8	343	mIU/l	0.27-4.20
Glukoz	93.06	10.95	71	150	328	mg/dl	70-100
İnsülin	14.62	10.25	1.53	82	120	mIU/ml	3-25
HOMA-IR	3.25	2.18	0.3	13	116	mg/dl	< 2.5
TKol	181.70	33.69	110	300	240	mg/dl	0-200
LDL-K	103.98	29.30	36.00	190.00	240	mg/dl	0-130
HDL-K	55.51	14.45	30.00	94.00	240	mg/dl	45-65
TG	114.35	67.87	34	443	240	mg/dl	0-150

BKİ: Beden kütle indeksi, mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru, TT : Total testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrostenedion-sülfat, 17-OHP: 17 Hidroksi-progesteron, Androsten.: androstenedion ST: Serbest testosteron, 11 deoksi-k: 11 deoksi-kortizol, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, E2: Estradiol, LH/FSH: LH/FSH oranı, PRL: Prolaktin, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance, TKol: Total kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid

## **Hirsutizmlı Hastaların Alt Grupları**

**Yaş aralıklarına göre:** 351 hastanın 324'ü (%93) 40 yaş ve altındayken, 25'i (%7) 40 yaş üzeriydi. Yaş aralığı bakımından 18-30 yaş, 31-40 yaş ve 41-55 yaş olarak 3 ayrı gruba ayrıldığında: 246'sı (%70) 18-30, 81 (%23) hasta 31-40 ve 24 (%7) hasta da 41-55 yaş aralığında idi. Vakaların %70'i 30 yaş ve altı, %30'u 30 yaş üzerindeydi.

**Tanılarına göre:** Toplam 351 vaka, ESHRE/ ASRM Rotterdam PCOS tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde, 3 kriterden en az 2'sini karşılayan 189 (%53.85) vakaya PCOS tanısı konuldu. Androjen düzeyleri normal aralıkta, menstrüel siklusları düzenli, pelvik ultrasonografide PCO görünümü olmayan 103 (%29.34) vaka İH tanısı aldı. 59 vaka ise klinik ve laboratuvar hiperandrojenemisi olup, menstrüel siklusu düzenli, USG'de PCO görünümü olmayan veya elimizde USG kaydı olmayan hastalardı ve İHA tanı grubunda sınıflandırıldı.

**Menstrüasyon düzenlerine göre:** Anamnezde menstrüasyonlarının düzenli olup olmaması bakımından gruplar 2'ye ayrılarak birbiri ile karşılaştırıldı. 164 (%46.72) hastanın menstrüasyon düzensizliği (oligomenore, sekonder amenore) mevcutken, 187 (%53.28) vakanın menstrüasyon siklusları düzenli olarak kaydedilmişti.

**Pelvik USG'lerine göre:** Toplam 351 hastanın 210'unun (210/351=%59.83) pelvik USG kaydı vardı. Bu 210 pelvik USG'nin 45'ünde (45/210=%21.43) PCO görünümü vardı. PCOS'lu olarak nitelenen 189 hastadan 82'sinin (82/189=%43.38) USG kaydı vardı. 82 USG'nin 45'ü (45/82=%54.88) PCOS'la uyumlu, 37'si (37/82=%45.12) uyumlu değildi. USG'si PCOS ile uyumlu olan 45 kişinin 24 ü 3/3 kriter (klinik/laboratuvar hiperandrojenizm + PCO görünümü+ ovulatuvar disfonksiyon) ile, 21'i ise 2/3 kriter (klinik/laboratuvar hiperandrojenizm + PCO görünümü) ile PCOS tanısı aldı.

İH tanılı 103 hastanın 103'sinin (%100) ve İHA'lı 59 hastanın 21'inin (21/59=%35.59) pelvik USG'si mevcut olup hiçbir PCOS ile uyumlu değildi. İHA'lı 59 hastanın 38'inin (38/59=%64.41) ise pelvik USG'si elimizde yoktu. Klinik ve laboratuvar hiperandrojenemisi vardı, sadece tek kriteri sağladığı için PCOS olarak sınıflandırılmadı.

**PCOS fenotiplerine göre:** Toplam 351 hastanın 189'u (%53.85) PCOS olarak nitelendirildi. PCOS tanısı alan vakaların 21'inde (%11.11) ovulatuvar disfonksiyon yoktu, bu hastalar ovulatuvar PCOS olarak nitelendirildi.

**Tablo 5: Tüylene ile başvuran hastaların tanı dağılımı**

n= 351	PCOS n=189 (%53.85)	İH n=103 (%29.34)	İHA n=59 (%16.81)
<b>Klinik</b>			
<b>Hiperandrojenizm</b>	189 (%100)	103(%100)	59(%100)
<b>Laboratuvar</b>			
<b>Hiperandrojenemi</b>	99(99/189=%52.38)	0	59(%100)
<b>Oligo- Anovulasyon</b>	168(168/189=%88.88)	0	0
<b>PCO morfolojisi</b>	45( 45/189=%23.81)	0	0

**Tablo 6: PCOS tanısı konulan hastaların fenotiplere göre dağılımı**

	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C
<b>Klinik/Laboratuvar</b>			
<b>Hiperandrojenizm</b>	+	+	+
<b>Ovulatuvar</b>			
<b>Disfonksiyon</b>	+	+	-
<b>USG'de</b>			
<b>PCO morfolojisi</b>	+	-	+
<b>n= 189</b>	n=24 (24/189=%12.70)	n=144 (144/189=%76.19)	n=21 (21/189=%11.11)

**Açıklamalar : Fenotip A : Klasik PCOS Fenotip C : Ovulatuvar PCOS**

TT düzeyi 136 (136/351=%38.75) vakada, DHEAS düzeyi 79 (79/331=%23.87) vakada referans aralığının üzerindeydi. 57 (57/331=%17.22) vakanın hem DHEAS hem de TT düzeyleri referans aralığının üzerinde saptandı.

TT, DHEAS ortalamaları en yüksek İHA tanı grubunda izlendi. PCOS tanı grubunun TT, DHEAS ortalamaları ise İH grubundan daha yüksekti. TT, DHEAS ortalamaları yüksekten düşüğe İHA> PCOS> İH olarak sıralanmaktadır (Tablo 7).

İHA tanı grubunun 17-OHP ortalamaları İH grubundan daha yüksekti. Diğer tanı gruplarının 17-OHP ortalamaları arasında fark saptanmadı (Tablo 7).

İHA grubunun mFG ortalaması, İH grubunun ortalamasından daha yüksekti. PCOS grubunun mFG ortalaması da İH grubundan daha yüksekti, fakat İHA ile PCOS grubu arasında mFG ortalamasında fark saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 7: PCOS, İH ve İHA tanılı hastaların TT, DHEAS ve 17-OHP düzeyleri ve mFG skorları**

n= 351 (%100)	PCOS (n=189) (%53.85)	İH (n=103) (%29.34)	İHA (n=59) (%16.81)	<i>p</i>
<b>TT</b> n=351	48.88±22.14 n=189	29.69±9.60 n=103	58.47±16.05 n=59	<b>0.000*</b>
<b>DHEAS</b> n=331	346.37±148.39 n=179	251.01±93.25 n=96	412.05±138.80 n=56	<b>0.000*</b>
<b>17-OHP</b> n=210	1.41±0.84 n=121	1.07±0.67 n=55	1.67±1.42 n=34	<b>0.009**</b>
<b>mFG skoru</b> n=351	13.28±4.98 n=189	11.81±4.39 n=103	14.30±5.29 n=59	<b>0.005***</b>

**Açıklamalar:** \*Her üç grup ortalaması arasında anlamlı farklılık mevcuttur.  
\*\* Farklılık İHA'lı grup ve İH'li grup arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklanmaktadır.  
PCOS grubu ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı değildir.  
\*\*\* PCOS grubu ile İHA'lı grup arasındaki fark anlamlı değildir.

**Tablo 8: PCOS ve diğer tanı gruplarının (İH, İHA) TT, DHEAS ve 17-OHP düzeyleri ve mFG skorları**

<b>n: 351 (%100)</b>	<b>PCOS n=189 (%53.85)</b>	<b>PCOS DIŞI TANI ( İH, İHA) n=162 (%46.15)</b>	<b>p</b>
<b>TT n= 351</b>	48.88±22.14	40.17±18.55	<b>0.000</b>
<b>DHEAS n= 331</b>	346.37±148.39	310.34±136.25	<b>0.022</b>
<b>17-OHP n= 210</b>	1.41±0.84	1.30±1.06	0.402
<b>mFG n= 351</b>	13.28±4,98	12.72±4.87	0.286

PCOS tanısı alan grubun TT, DHEAS ortalama değerleri, PCOS dışı tanı alanlara göre daha yüksekti. PCOS ve PCOS dışı tanı alanlar arasında 17-OHP, mFG ortalama değerleri arasında fark yoktu (Tablo 8).

PCOS tanılı 189 vakanın 86'sının ( 86/189=%45.50) TT yksekligi, 51'inin (51/189=%26.98) DHEAS yksekligi, 38'inin (38/189=%20.10) hem TT hem de DHEAS yksekligi mevcuttu.

351 (%100) hirsutik vakanın 116' sının (%33.05) HOMA-IR düzeyi değerlendirilmisti. 116 vakanın 59'ında (%50.86) HOMA-IR  $\geq$  2.5 olarak bulundu. HOMA-IR  $\geq$  2.5 saptanan 59 vakanın 37'si (%62.71) PCOS, 12'si (%20.34) İH, 10'u (%16.95) İHA tanılıydı.

PCOS tanısı alan 189 hastanın 158'ine BKİ bakılmisti ve 69'unun (%43.67) BKİ 30 ve üzerinde (obezite) saptandı. 38'i (%24.05) FK'ydı. Sonuçta, BKİ bakılan PCOS tanılı hastaların 107'si (%67.72) FK-Ob, 45'i (%28.48) NK, 6'sı (%3.80) zayıf kategorisindeydi.

Kilogram, BKİ, HOMA-IR ortalamaları, PCOS-İH tanı grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi. PCOS grubunun kilogram, BKİ, HOMA-IR ortalama değerleri İH grubundan daha yüksekti. PCOS ile İHA grupları arasında kilogram, BKİ, HOMA-IR ortalama değerlerinde fark saptanmadı. İH ile İHA grupları arasında da bu parametrelerde fark saptanmadı (Tablo 9).

Glukoz ortalamaları PCOS grubu ile İHA grubu arasında anlamlı farklıydı. PCOS grubunun glukoz ortalama değeri, İHA grubu ortalama değerinden daha yüksekti.

PCOS-İH tanı grupları arasında glukoz ortalama değerinde fark saptanmadı. İH-İHA tanı grupları arasında da glukoz ortalama değerinde fark saptanmadı (Tablo 9).

LH, LH/FSH, trigliserid ortalama değerleri PCOS grubunda diğer iki tanı grubundan daha yüksekti. İH-İHA tanı grupları arasında ise bu parametrelerde fark saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9: PCOS, İH ve İHA hastaların antropometrik ölçüm ve laboratuvar değerleri**

n=351 (%100)	PCOS n=189 (%53.85)	İH (n=103) (%29.34)	İHA (n=59) (%16.81)	<i>p</i>
<b>Kilogram</b>	76.75±20.95 n=158	67.22±14.96 n=71	74.71±18.96 n=52	<b>0.003*</b>
<b>BKİ</b>	29.10±7.40 n=158	25.42±5.68 n=71	27.62±6.91 n=52	<b>0.001*</b>
<b>LH</b>	10.38±8.21 n=158	7.07±5.60 n=76	7.18±4.11 n=39	<b>0.001**</b>
<b>LH/FSH</b>	1.92±1.53 n=158	1.25±0.87 n=76	1.38±0.88 n=38	<b>0.000**</b>
<b>Glukoz</b>	94.65±11.80 n=175	91.88±10.84 n=97	90.14±6.76 n=56	<b>0.012***</b>
<b>HOMA-IR</b>	3.67±2.52 n=68	2.29±1.18 n=32	3.34±1.56 n=16	<b>0.011*</b>
<b>HDL-K</b>	53.61±14.20 n=125	58.40±14.44 n=69	56.46±14.67 n=39	0.077
<b>Trigliserid</b>	127.95±76.56 n=125	99.52±56.44 n=69	96.97±44.47 n=39	<b>0.004**</b>

\*PCOS grubu ile İH grubu arasındaki fark anlamlıdır.  
 \*\*PCOS grubu ortalaması diğer iki gruptan da anlamlı olarak farklıdır.  
 \*\*\*PCOS grubu ile İHA grubu arasındaki fark anlamlıdır.

**Hirsutizm ağırlık derecesine göre:** Hirsutizm derecesi olarak mFG skoru: 8-15 arası hafif, 16-25 orta ve 26 ve üzeri ağır hirsutizm olarak sınıflandırıldı. Ağır hirsutizmi olan grupta yer alan 2 vaka mevcuttu. Bunların da FG skoru sırasıyla 29 ve 30 olarak hesaplanmıştı. Bu ağır hirsutizimli 2 vaka çıkartılınca çoğu vaka hafif ve orta hirsutizimli idi. mFG skoru  $\leq 15$  olan 262 kişi tüm grubun %75'ini oluştururken, FG skoru  $> 15$  olan 89 kişi de grubun %25'ini oluşturmaktaydı. Hafif ve orta hirsutizm olarak sınıflandırıldığında tanı grupları arasında mFG ortalamasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 10).

**Tablo 10: Hirsutizm ağırlık derecesine göre PCOS, İH ve İHA hastaların mFG değerleri**

<b>n=351(%100)</b>	<b>PCOS n=189 (%53.85)</b>	<b>İH (n=103) (%29.34)</b>	<b>İHA (n=59) (%16.81)</b>	<b>p</b>
<b>Hafif hirsutizm n=262 (%75)</b>	10.71 $\pm$ 2.63 n=137	10.38 $\pm$ 2.61 n=87	10.92 $\pm$ 2.47 n=38	0.496
<b>Orta hirsutizm n=89 (%25)</b>	20.08 $\pm$ 2.83 n=52	19.62 $\pm$ 3.88 n=16	20.43 $\pm$ 2.98 n=21	0.734

**Açıklamalar:** mFG skoru: 8-15 arası hafif hirsutizm, 16-25 orta hirsutizm

**BKİ'ne göre:** BKİ değeri hesaplanmış 281 sayıda hasta mevcuttu. NK olanlar hem fazla kilolu, hem de Ob gruptan daha genç yaşta idi. NK grupta ortalama BKİ değeri 21.35 kg/m<sup>2</sup> iken FK ve Ob grupta ortalama BKİ değerleri sırasıyla 26.95 ve 35.89 kg/m<sup>2</sup> idi.

mFG skorları bakımından karşılaştırıldığında en yüksek ortalama FG skoru Ob grupta olmasına rağmen, gruplar arasında farklılık izlenmemiştir (Tablo 11).

Ob grupta hem normal hem de FK gruba göre TT düzeyleri daha yüksek iken, NK ve FK arasında TT düzeyleri bakımından farklılık izlenmedi. ST düzeyi, BKİ bakılan hastaların sadece 25'ünde istenmişti. ST düzeyi, Ob grupta NK'ya göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 11). DHEAS ve PRL bakımından gruplar arasında farklılık izlenmedi.

HOMA-IR, glukoz, insülin değerleri Ob grupta, FK ve NK'ya göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 11).



**Tablo 11: Beden kütle indeksine göre grupların sınıflaması**

<b>BKI toplam sayısı=281 (%100)</b>	<b>Bakılan hasta</b>	<b>Normal Kilolu BKI &lt;25 n=112 (%39.86)</b>	<b>Fazla Kilolu BKI ≥25, &lt;30 kg/m<sup>2</sup> n= 69 (%24.55 )</b>	<b>Obez BKI ≥30 kg/m<sup>2</sup> n= 100 (%35.59 )</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		26.75±6.87 n=112	29.75±7.56 n= 69	28.59±7.52 n= 100	<b>0.019*</b>
<b>mFG skoru</b>		13.10±5.27 n=112	12.55±4.10 n=69	13.62±5.03 n= 100	0.399
<b>TT (ng/dl)</b>		42.67±17.84 n=112	42.00±19.38 n=69	50.64±20.41 n=100	<b>0.002***</b>
<b>ST (pg/ml)</b>		1.49±0.70 n=9	1.75±0.72 n=6	2.69±1.44 n=10	<b>0.030**</b>
<b>17-OHP (ng/ml)</b>		1.49±0.95 n=63	1.40±1.12 n=39	1.34±0.95 n=61	0.775
<b>DHEAS(mcg/dl)</b>		338.14±143.96 n=103	309.18±121.48 n=66	348.02±151.28 n=94	0.284
<b>PRL(ng/ml)</b>		20.17±10.87 n=88	17.09±7.16 n=53	19.56±10.71 n=85	0.196
<b>Glukoz (mg/dl) (n=262)</b>		89.70±9.40 n=107	92.44±8.21 n=63	97.05±12.90 n=92	<b>0.000***</b>
<b>İnsülin (miu/ml)</b>		9.01±4.47 n=25	11.79±5.01 n=25	19.06±9.04 n=46	<b>0.000***</b>
<b>HOMA-IR (n=97)</b>		1.91 ±1.00 n=25	2.56±1.16 n=25	4.59±2.60 n=47	<b>0.000***</b>
<b>TKol (mg/dl)</b>		178.41±31.24 n=73	187.35±33.80 n=46	186.59±37.24 n=68	0.357
<b>LDL-K (mg/dl)</b>		98.83±26.55 n=73	111.82±30.84 n=45	110.83±31.02 n=72	<b>0.033***</b>
<b>HDL-K (mg/dl)</b>		61.89±14.20 n=73	52.48±13.75 n=46	48.60±12.68 n=72	<b>0.000***</b>
<b>TG (mg/dl)</b>		87.30±36.42 n=73	122.78±61.99 n=46	141±82.13 n=68	<b>0.000***</b>
<b>TSH (miu/l)</b>		2.62±1.50 n=110	2.20±1.44 n=67	2.64±1.45 n=98	0.095
<b>sT4 (ng/dl)</b>		1.25±0.35 n=101	1.19±0.24 n=67	1.20±0.20 n=85	0.373

**Açıklamalar:** \* Farklılık NK olan gruptan kaynaklanmaktadır.

\*\*Farklılık Ob gruptan kaynaklanmaktadır (yani Ob grup diğer her iki gruptan da anlamlı olarak farklı)

\*\*\* Farklılık NK ve Ob grup arasındaki anlamlı farktan kaynaklanmaktadır.

mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey skoru, n: hasta sayısı, p: p değeri,

BKİ: Beden kütle indeksi TT: Total testosteron ST: Serbest testosteron 17-OHP: 17 Hidroksi-progesteron DHEAS: Dehidroepiandrostenedion-sülfat PRL: Prolaktin HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for İnsulin Resistance TKol: Total kolesterol LDL-Kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol HDL-Kol: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol TG: Trigliserid TSH: Tiroid Stimulan Hormon sT4: Serbest tiroksin

**Tablo 12: Menstrüasyon düzensizliği olan ve olmayan bireylerdeki klinik ve laboratuvar özellikler**

Değişken	Menstrüasyon düzensiz	Menstrüasyon düzenli	<i>p</i>	Birim	Referans Aralık
<b>Yaş</b>	27.61±7.41 (n=164)	28.15±7.13 (n=187)	0.39	yaş	
<b>Boy</b>	161.56±6.27 (n=140)	162.93±6.26 (n=142)	0.67	cm	
<b>Kilo</b>	77.99±21.25 (n=140)	69.95±16.86 (n=142)	<b>0.001</b>	kg	
<b>BKİ</b>	29.64±7.49 (n=139)	26.01±6.04 (n=142)	<b>&lt;0.001</b>	kg/m <sup>2</sup>	
<b>mFG skoru</b>	13.27±5.01 (n=164)	12.81±4.86 (n=187)	0.49		
<b>TT</b>	49.60±22.19 (n=164)	40.70±18.98 (n=187)	<b>&lt;0.001</b>	ng/dl	8.4-48
<b>DHEAS</b>	342.50±149.39 (n=155)	318.66±138.27 (n=176)	0.13	mcg/dl	35-430
<b>17-OHP</b>	1.43±0.88 (n=105)	1.30±0.99 (n=105)	0.13	ng/ml	0.32-1.47
<b>ST</b>	2.28±1.17 (n=16)	1.96±1.73 (n=16)	0.31	pg/ml	0.29-3.18
<b>Progesteron</b>	1.06±2.14 (n=101)	1.31±2.74 (n=104)	0.46	ng/ml	0.05-0.89
<b>FSH</b>	6.07±4.86 (n=138)	5.91±2.43 (n=136)	0.72	mIU/ml	3.5-12.5
<b>LH</b>	10.65±8.59 (n=137)	7.34±5.12 (n=136)	<b>&lt;0.001</b>	mIU/ml	0.8-7.6
<b>E2</b>	64.14±64.95 (n=126)	53.28±44.54 (n=130)	0.12	pg/ml	12.5-166
<b>LH/FSH</b>	1.91±1.54 (n=137)	1.40±1.01 (n=135)	<b>0.001</b>		
<b>Glukoz</b>	95.26±12.30 (n=151)	91.19±9.24 (n=177)	<b>0.001</b>	mg/dl	70-100
<b>HOMA-IR</b>	3.73±2.63 (n=59)	2.74±1.45 (n=57)	<b>0.014</b>	mg/dl	< 2.5
<b>TKol</b>	187.94±33.81 (n=105)	176.49±32.83 (n=126)	<b>0.010</b>	mg/dl	0-200
<b>LDL-K</b>	108.65±30.28 (n=106)	100.04±27.95 (n=126)	<b>0.026</b>	mg/dl	0-130
<b>HDL-K</b>	54.04±14.81 (n=107)	56.75±14.07 (n=126)	0.15	mg/dl	45-65
<b>TG</b>	132.19±78.98 (n=107)	99.20±52.50 (n=126)	<b>&lt;0.001</b>	mg/dl	0-150

**Açıklamalar:** BKİ: Beden kütle indeksi mFG: Modifiye Ferriman Gallwey skoru TT: Total testosteron, ST: Serbest testosteron DHEAS: Dehidroepiandrostenedion-sülfat 17-OHP: 17 Hidroksi-progesteron HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for İnsulin Resistance TKol: Total kolesterol LDL-Kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol HDL-Kol: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol TG: Trigliserid p: p değeri.

TKol bakımından gruplar arasında farklılık izlenmezken; LDL-K, HDL-K, TG ortalamaları Ob grup ile NK arasında anlamlı farklılık gösterdi. Ortalama TSH düzeyleri ve sT4 bakımından gruplar arasında farklılık izlenmedi (Tablo 11).

351 hastanın tamamının menstrüasyon düzeni kayıtlıydı. Buna göre gruplar menstrüasyon düzenli olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Kilogram, BKİ, TT, LH,

LH/FSH oranı, glukoz, HOMA-IR, TKol, LDL-K, TG menstrüasyon düzensiz olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 12).

### **Korelasyonlar**

Yaş ile TT, DHEAS ve 17-OHP arasında negatif korelasyon saptandı. TT ile diğer tüm androjenler, mFG skoru, LH ve LH/FSH oranı, kilogram, BKİ ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Ancak glukoz ve total testosteron arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

DHEAS ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı. DHEAS ile TT, 17-OHP, ST, mFG skoru, glukoz arasında pozitif korelasyon mevcuttu. DHEAS ile androstenedion, LH, LH/FSH, HOMA-IR, kilogram, BKİ arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

17-OHP ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı. 17-OHP ile TT, DHEAS, FG skoru, LH, LH/FSH, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon mevcuttu. 17-OHP ile ST, androstenedion, kilogram, BKİ, glukoz arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

ST ile TT, DHEAS, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı. ST ile 17-OHP, androstenedion, yaş, mFG skoru, LH, LH/FSH oranı, kilogram, BKİ, glukoz arasında korelasyon saptanmadı. Androstenedion ile TT arasında pozitif korelasyon saptandı. Androstenedion ile kalan değişkenler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

**Tablo 13: Androjen düzeyleri ile bakılan değişkenler arasındaki korelasyon.**

Değişken	TT	DHEAS	17-OHP	ST	Androstenedion
TT	1	r=0.512, p<0.001	r=0.256, p<0.001	r=0.517, p=0.002	r=0.537, p=0.039
DHEAS	r=0.512, p<0.001	1	r=0.200, p=0.004	r=0.498, p=0.004	-
17-OHP	r=0.256, p<0.001	r=0.200, p=0.004	1	-	-
ST	r=0.517, p=0.002	r=0.498, p=0.004	-	1	-
Androstenedion	r=0.537, p=0.039	-	-	-	1
Yaş	r=-0.188, p<0.001	r=-0.272, p<0.001	r=-0.302, p<0.001	-	-
mFG skoru	r=0.328, p<0.001	r=0.202, p<0.001	r=0.155, p=0.024	-	-
LH	r=0.166, p=0.006	-	r=0.197, p=0.007	-	-
LH/FSH	r=0.219, p<0.001	-	r=0.298, p<0.001	-	-
HOMA-IR	r=0.438, p<0.001	-	r=0.271, p=0.023	r=0.793, p=0.011	-
Kilogram	r=0.209, p<0.001	-	-	-	-
BKİ	r=0.203, p=0.001	-	-	-	-
Glukoz	-	r=0.126, p=0.028	-	-	-

**Açıklamalar:** TT: Total testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrostenedion-sülfat, 17-OHP: 17 Hidroksi-progesteron, ST: Serbest testosteron, mFG skoru: Modifiye Ferriman Gallwey skoru, LH: Luteinizan hormon, LH/FSH: LH/FSH oranı, HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of İnsülin Resistance, BKİ: Beden kütle indeksi

\*Tablo 13'te sadece istatistiksel anlamlılık oluşturan korelasyonlar verilmiştir. Somon renkli verilen korelasyonlar negatif yöndeki korelasyonlardır. Diğer korelasyonlar pozitif yöndeki korelasyonlardır.

## TARTIŞMA

Hirsutizm, üreme dönemindeki kadınların %5-10' unda görülen endokrin ve metabolik bir bozukluktur (2,3). Hirsutik kadınlarda hem sosyal kaynaklı hem de hirsutizmin altta yatan sebebine bağlı olarak psikolojik ve organik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Hirsutizm sebebi olarak, bir uçta ovaryen, adrenal benign ve malign sebepler yer alırken diğer uçta İH bulunmaktadır. Hirsutizmi ortaya çıkaran sebebin aydınlatılarak tedavinin bu doğrultuda planlanması önemlidir. Çalışmamızda tüylenme şikayeti olan 351 kadının klinik ve laboratuvar kayıtlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Hiperandrojenemi değerlendirmesi için çoğunlukla TT ve DHEAS istenmiş olduğu görüldü. Androjenlerin de içinde bulunduğu steroid ölçümleri için LC-MS/MS altın standart metod olarak bilinmektedir. Bununla birlikte karmaşıklığı ve pahalı bir metod olması sebebiyle yaygın kullanımı yoktur. Hastane laboratuvarımızda androjenler immunoassay metodu ile çalışılmıştır. Laboratuvarlarda çoğunlukla androjen ölçümü için bizim kullandığımız biçimde immunoassay metodu kullanılmaktadır (45).

Çalışmamızda, mFG skoru ile TT ile orta, DHEAS ile de zayıf düzeyde bir pozitif korelasyon saptandı. Bu da mFG değerlendirmesinin kişideki hiperandrojeneminin derecesini yansıttığını göstermektedir. Amiri ve ark. yaptığı çalışmada ise mFG skoru ile TT arasında bir korelasyon saptanmamış iken DHEAS ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki test ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda PCOS'lu vakalarda %25 kadar DHEAS yüksekliği bildirilmiştir (46).

Carmina ve ark 1992 yılında yaptıkları İtalyan, Japon, Amerikalı PCOS tanılı 75 kadın hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları prospektif çalışmalarında etnisiteye göre sırasıyla %48-48-52 oranında DHEAS yüksekliği saptamışlar (47).

Carmina ve arkadaşlarının İtalya'da 648'i PCOS olan 954 hirsutik kadında yaptıkları retrospektif çalışmada, PCOS'lu hastaların 1/3'ünde DHEAS yüksekliği tespit edilmiş ve DHEAS yüksekliği olanlar TT ve androstenedion yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda PCOS'u olan hastalarda %26.98 DHEAS yüksekliği, TT yüksek bulunan hastaların % 44.19'unda DHEAS yüksekliği saptanmıştı. Bu da bizim sonuçlarımızda yer alan TT ve DHEAS yüksekliği ile uyumluluk göstermekte olup, ayrıca çalışmamızdaki androjen testlerinin birbiri arasında gösterdiği pozitif korelasyonla uyumludur (48).

Khan ve ark'nın yaptıkları çalışmaya göre PCOS tanısı alanlarda mFG ve SAI hesaplanmış, DHEAS düzeyleri değerlendirilmiş. DHEAS'ın PCOS tanısı için SAI ve mFG'ye göre daha zayıf bir marker olduğu sonucuna ulaşılmıştır (49). SAI, TT'un SHBG'e bölünmesi ile hesaplanan bir belirteç olup, çalışmamızda SHBG bakılan hasta neredeyse hiç olmadığı için bu belirteç tarafımızca kullanılmadı. Çalışmamızda mFG, TT ve DHEAS testleri ağırlıklı olarak bakılmış olup, DHEAS düzeyi mFG skoru ile daha zayıf korelasyon gösterdiği için hirsutizm ve PCOS tanısı için TT'den daha zayıf bir test olarak izlenmiştir. Bunun sebebi DHEA/DHEAS'ın overden ziyade adrenalenden üretilen bir hormon olması olabilir (50). Çalışmamızda ovaryen hiperandrojenemi ile seyreden PCOS'lu hastalar ağırlıktaydı. Çalışmamızda adrenal hiperandrojenemi sebebi olan NKAH kayıtlara göre neredeyse hiç yoktu (akıbeti bilinmeyen 21 vaka vardı). Bu sebeple hem TT hem de DHEAS ile aynı yönde görülen korelasyon bu durumla açıklanabilir. Nitekim TT ile orta, DHEAS ile zayıf korelasyon olması da bunu desteklemektedir.

Çalışmamızda ST, androstenedion hormonları çalışılmış hastalar da vardı. mFG skoru ile ST ve androstenedion arasında korelasyon saptanmadı. Androstenedion 15 (%4.27) kişi ile oldukça az sayıda istenmişti. Androstenedion, %50 kadarı adrenal bezlerde sentezlenen bir androjendir (51). Bizim hastalarımızda adrenal androjen üretimiyle seyreden NKAH saptanmamıştı. PCOS hastalarında mFG ile androstenedion arasında korelasyon bulunmama sebebi hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızda ST bakılmış 32 hasta (32/351=%9.12) vardı. Hastanemizde ST dış laboratuvarında çalışılan bir testtir. ST, ECLIA metodu ile çalışılmakta olup gönderilen tetkikin sonucu laboratuvar bağımlıdır ve sonucun çıkması birkaç hafta sürmektedir. Ayrıca

ST testinin metodolojik açıdan standardizasyon eksikliği mevcuttur (52). Bu sebeple çeşitli kaynaklarda ST'nin doğrudan ölçümü yerine biyolojik kullanılabilir T veya hesaplama ile elde edilen ST'nin kullanılması önerilmektedir. TT'nun çoğunluğu SHBG ile taşındığı için, SHBG'deki değişikliklerden TT değerleri etkilenebilmektedir. Obezite ve insülin direnci gibi durumlarda SHBG azaldığı için TT yanlış olarak normal aralıkta çıkabilmektedir. Bu sebeple PCOS tanısının atlanabileceği belirtilmektedir (53). Bu sebepten SHBG sonuçlarını değiştirebilecek durum varlığında eğer TT normal bulunur ise SHBG ölçülmesi ve biyolojik kullanılabilir T veya ST hesaplanması önerilmektedir (Azziz ve ark). Çalışmamızda tek kişiye SHBG bakılmış olup, diğer kişilerde ST ve biyolojik kullanılabilir T hesaplanamadı. Elimizde dış laboratuvarında doğrudan çalışılmış olan ST sonuçları mevcuttu. Buna bağlı olarak mFG ve ST arasında korelasyon saptanmamış olabilir.

ST ile birlikte SHBG de dış laboratuvarında çalışılan tetkiklerdendir. Gönderilen tetkikin sonucu laboratuvar bağımlıdır ve sonucun çıkması birkaç hafta sürmektedir. Bu sebeple elde edilen SHBG sonucunun hastanın tanısını ve tedavisini değiştirebilecek bir durum söz konusu ise istenmesi uygundur. Ayrıca istenen testin sağlık sistemine maliyeti de söz konusu olduğundan, istenecek tetkiklerin gerekliliğinin daha iyi sorgulanması gereklidir.

Çalışmamızın sonucunda mFG ile TT'nin nispeten daha kuvvetli korele bulunması, hastanın iyi bir fizik muayene ile değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. mFG skoru hesaplanmış, iyi bir menstrüel öyküsü alınmış olan hastada istenen TT, DHEAS hormonlarıyla ve pelvik USG ile PCOS tanısı daha ileri laboratuvar testi istemeden kolaylıkla konulabilmektedir. Çalışmamızda görülmüştür ki, hastalarımızın pelvik USG tetkikleri yeterli sayıda değildir. Eğer pelvik USG hemen yapıлып, sonuçları kısa sürede alınabilseydi tahminimizce PCOS tanısı daha güvenilir ölçütlerle konulmuş olacak ve İHA tanılı hastaların bir kısmı da PCOS veya pür İHA tanısı olarak daha net sınıflanabilecekti.

Çalışmamızda çoğu vakada progesteron düzeyi 3 ng/dl altında saptandı. Progesteron geç luteal fazda istenmesi gereken bir tetkiktir. Progesteron düzeyinin düşük çıkması testin uygun menstrüel fazda istenmediğini düşündürdü. Bu da yorumlanmasını bilmediğimiz tetkiklerin gereksiz kullanılmaması gerektiğini düşündürmektedir. Eğer ovulasyon durumunu değerlendirmek amaçlı progesteron tetkiki istenecek ise menstrüel siklusun geç luteal fazında istenmeli ve hasta kayıtlarına kaçınıcı gününde istenmiş olduğu belirtilmelidir.

Khan ve arkadaşları, Pakistan'da adet düzensizliği gibi sebeplerde KHD polikliniğine başvuran 328 kadında yaptıkları retrospektif tanımlayıcı çalışmada yaş ortalamasını  $27.91 \pm$

7.64 olarak tespit etmişlerdir. Bizim de 351 hirsutik kadın ile yaptığımız bu retrospektif çalışmada yaş ortalaması  $27.9 \pm 7.26$  olarak oldukça benzer olarak bulundu. Khan ve ark'nın çalışmasında PCOS tanılı kadınların DHEAS ortalaması 171.50 saptanırken çalışmamızda PCOS tanılı kadınlardaki DHEAS ortalaması 346.37 saptandı. İki çalışmanın DHEAS ortalaması farkının sebebi etnik farklılıklar olabilir (54).

Azziz ve ark 1997 yılında Alabama'da 132 hirsutik kadın ile yaptıkları prospektif çalışmada 22 kadında (%17) İH saptamıştı (55). Çalışmamızda ise %29.34 oranında İH saptadık. Çalışmamızda İH tanısı koyarken USG'de PCO görünümü olmayan ve hiperandrojenemisi bulunmayan hastalar seçilmişti. Bu sebeple İHA grubumuza kıyasla İH grubumuzun çalışmamızdaki İH popülasyonunu daha doğru bir şekilde yansıttığı düşünülebilir. Azziz ve ark. göre bizim İH'li hasta popülasyonumuzun fazla olması etnik özelliklerin farklı olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda menstrüal siklusu düzensiz olan hirsutik kadınların, menstrüal siklusu düzenli olan hirsutik kadınlara göre BKİ değeri daha yüksek saptandı. Azziz ve ark çalışmasında ise menstrüasyona göre BKİ'de fark saptanmamıştı. Çalışmamızdaki kadınların tümünün hirsutik (klinik hiperandrojenizm) oldukları göz önünde tutulursa, menstrüasyon düzensizliği bulunan kadınlar Rotterdam kriterlerinden 2'sini karşılıyor olduğundan bir anlamda PCOS tanılı hastaları temsil etmektedirler. Nitekim bu grup, NIH ve Androjen excess ve PCOS Society tanı kriterlerine göre de PCOS'lu grubu temsil etmektedir. Rotterdam kriterlerine göre hirsutizmi olup, menstrüasyonları düzenli olduğu halde pelvik USG'de PCO morfolojisi taşıyan bir kısım hasta bu gruplar oluşturulurken gözden kaçmış olmaktadır. Ancak 2018 tarihli "Polikistik over sendromunun değerlendirilmesi ve yönetimi için uluslararası kanıta dayalı kılavuzdan öneriler" yazısında "Hem oligo veya anovulasyon hem de hiperandrojenizm mevcutsa, tanı için ultrason gerekli değildir" biçiminde bir ibare mevcuttur (56). Bu sebeple pelvik USG'nin özellikle menstrüal siklusu düzenli olan hastalarda istenmesi, ovulatuvar PCOS'ların tanısının atlanmaması için daha faydalı olacaktır.

Azziz ve ark. çalışmasıyla uyumlu olarak, menstrüasyon siklusu düzensiz olan kadınlarda TT ortalamalarımız siklusu düzenli olanlara göre daha yüksek saptanırken; DHEAS, 17-OHP, ST, mFG skorları bakımından ise her iki çalışmada da menstrüasyon düzenine göre fark saptanmadı (63).



Çalışmamızda NK, FK, Ob grup arasında DHEAS düzeyinde farklılık saptanmadı fakat TT düzeyi Ob grupta NK, FK gruptan daha yüksek saptandı. Aynı şekilde glukoz, insulin, HOMA-IR'de Ob grupta NK, FK gruptan daha yüksek saptandı. Khan ve ark ise 328 kadın ile yaptıkları retrospektif tanımlayıcı özellikteki çalışmalarında obez ve zayıf PCOS olarak hastaları değerlendirdiğinde, zayıf olanların DHEAS düzeyini daha yüksek saptamış. İki çalışma arasındaki farklılık irksal sebeplerden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda tanı gruplarına ayırdığımızda PCOS tanısı alanların, PCOS dışı tanı alanlara göre DHEAS düzeyini daha yüksek saptadık. Khan ve ark. çalışmamızla benzer olarak PCOS tanılı olanların DHEAS düzeyini PCOS dışı tanılı alanların DHEAS düzeyine göre daha yüksek saptamıştır (57).

Çalışmamızda 351 vakada Cushing sendromuna rastlanmadı. Karaca ve ark'nın Cushing sendromu sıklığının araştırıldığı 100 hirsutik kadın hastada yaptıkları prospektif çalışmada Cushing sendromlu vakaya hiç rastlanmamıştı (58). Çalışmamız bahsedilen çalışmanın prospektif dizaynından farklı olarak retrospektif özellikte olmasına rağmen yaklaşık 3.5 kat daha fazla hasta verisi içermekte olup, benzer şekilde bizim çalışmamızda da hiç Cushing sendrom'lu vaka tespit edilmedi. Çalışmamızda bazal kortizol bakılmış 261 (%74.36) hasta içinde 1 mg DST yapılmış 49 (%18.8) sayıda hasta mevcuttu. Sonuçlarımız göstermektedir ki, klinik olarak adrenal yetmezlik veya Cushing sendromu şüphesi yoksa bazal kortizol istenmesi gerekli bir test değildir.

Şüpheli Akromegali klinik bulguları olan hastalara IGF-1 bakılmıştı. 351 vakada hiçbir Akromegali tespit edilmedi. Bu da IGF-1'in sekonder hirsutizm sebepleri arasında olabilecek "Akromegali" ayırıcı tanısında ancak şüphelenilen hastalarda istenmesinin uygun olacağını göstermektedir.

Çalışmamızda %60 hirsutik vakada 17-OHP istenmesine rağmen 21 vakanın akibeti bilinmemekle birlikte, kayıtlarda NKAH tanısına rastlanmadı. Ünlühizarcı ve ark 285 hirsutik ve hiperandrojenemik kadında, Türkiye'deki NKAH prevalansını belirlemek için yaptıkları neredeyse Türkiye'nin tüm bölgelerini içeren prospektif çalışmada tüm hastalara 0,25 mcg ACTH stimülasyon testi uygulanmış olup 21 hidrosilaz enzim eksikliğine bağlı NKAH prevalansını % 2.1 (6 vaka) tespit etmişlerdir (59).

Polat ve ark Kayseri'de 122 hirsutik kadında yaptıkları retrospektif çalışmada ise tamamı 21 hidrosilaz enzim eksikliğine bağlı olan %4.1 oranında NKAH tespit edilmiş, 11

betahidroksilaz ve 3B HSD enzim eksikliğine rastlanmamıştır (60). Kamel ve ark 43 PCOS tanılı, 20 IH, 28 sağlıklı kontrol grubu olan Ankara’da yaptıkları prospektif çalışmada PCOS tanılı 3 kişide, IH tanılı 3 kişide 21 hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı (%9.52) NKAH tespit etmekle birlikte 2 PCOS tanılı hafif 3B HSD eksikliği tespit etmiş (61). Çalışmamızda şüpheli kişiler 21 hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı NKAH açısından değerlendirildiği gözlemlendi. Bununla birlikte NKAH tanısı çalışmamızda hiç tespit edilmemiş olup, bu da NKAH taramasının yalnızca şüpheli kişilerde istenmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.

HOMA-IR endokrinoloji poliklinik pratiğimizde rutin olarak istenmekte olan bir test değildir Retrospektif bir çalışma olması sebebiyle daha önce KHD gibi kliniklerce istenmiş olan insülin tetkikine göre glukozu olan hastaların HOMA-IR’lerini hesaplayıp sonuçlarını yorumladık. Ortalama HOMA-IR  $3.25 \pm 2.18$  idi. PCOS tanısı alanların tamamında kayıtlı HOMA-IR değerine ulaşamamış olmasıyla birlikte, PCOS dışı tanı alanlara göre insülin direnci anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. PCOS tanısı alıp insülin direnci bakılanların %55.22’sinde insülin direnci saptandı. Özberk ve ark. yaptıkları çalışmada da PCOS tanısı alanlarda insülin direnci %55.7 tespit edilmiş olup çalışmamızla benzerdir. Tanıya göre ayırmadan HOMA-IR hesaplanan hirsutik hastalar değerlendirildiğinde insülin direnci %51.72 olarak saptandı. Özberk ve ark. yaptığı çalışmada ise %51.2 ile benzer oran tespit edilmişti. Çalışmamızda 5 vaka (5/328, %1.5) diyabetikti. Literatürde 5 PCOS’lu kadının birinde 40 yaşından önce diyabet geliştiği belirtilmektedir (62). Çalışmamızda DM oranı düşük çıktı. Bunun sebebi çalışmadaki vakaların %70’inin 30 yaş altı olması olabilir. DM prevalansı düşük olmasına rağmen PCOS’lu grupta hem HOMA-IR hem de APG düzeylerinin daha yüksek olması ileriki dönemde DM açısından riskli olduklarını gösterebilir.

Çalışmamızda ESHRE/ ASRM Rotterdam tanı kriterlerine göre hirsutik 351 vakanın %53.85’i PCOS tanısı almış olup, %5.98’i ovulatuvar PCOS olarak sınıflandırıldı. Carmina ve ark.’nın 954 hirsutik vakada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, %15.5 ovulatuvar PCOS bildirilmiştir. Elimizde bakılmış yeterli pelvik USG kayıtları olmaması sebebiyle ovulatuvar PCOS’lar İHA tanı grubuna alınmış olabilir (48).

Evran ve arkadaşlarının Türk kadın hirsutik popülasyonla yaptığı bir prospektif çalışmada mFG skor ortalaması  $13.02 \pm 4.93$  (min 8:-max:30) olarak tespit edilmiştir. Bu mFG ortalama değerleri de bizim çalışmamızla uyumludur (66).

PCOS tanısı alan hirsutik hastalarımızın BKİ ortalaması, PCOS dışı tanı alan diğer hirsutik hastalara göre daha yüksek saptandı. 189 PCOS tanısı alan hastanın 158’sine BKİ

bakılmıştı ve 69'unda (69/158=%43.67) obezite saptandı. Geri kalan (107/158=%67,72)'si ise fazla kilolu-obezi idi. Özberk ve ark. ise 124 hirsutik kadın üzerinde yaptıkları çalışmada PCOS tespit edilen kadınların %37.1'ini fazla kilolu-obezi bildirmiş. PCOS tanılı hirsutik hastalarda fazla kilolu-obezi saptanma oranı iki çalışmada da farklılık göstermiştir. Hafif, orta, ağır hirsutizm arasında BKI ortalama değerleri arasında fark saptamadık. Özberk ve ark. çalışmasında ağır hirsutizmi olan grupta hafif hirsutizmi olanlara göre BKI ortalama değerleri daha yüksek tespit edilmiş (65). Çalışmamız ile olan bu farklılığın sebebi, ağır hirsutik sadece 2 vakamızın olması olabilir.

PCOS tanısı alan kadınların LH/FSH oranı, PCOS olmayan hirsutik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. LH/FSH oranının LH artışına bağlı olarak yüksek bulunması PCOS'lu vakalarda gözlenen bir durumdur ve çalışmamızın sonucu da bunu doğrular niteliktedir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, pelvik ultrason eksikleri sebebiyle ovulatuvar PCOS'ların gözden kaçabilmesi, mFG skorunun subjektif bir skorlama olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Benzer retrospektif çalışmalara göre daha fazla hirsutik kadın verisi içermesi çalışmamızın güçlü yönüdür.

KHD poliklinikleri rutin FM ile eş zamanlı pelvik USG yapabilmektedir. Ancak endokrinoloji temelli değerlendirmede rutinde Pelvik USG yapabilmek imkanımız ve şansımız maalesef yoktur. Bu sebepten radyoloji tarafından yakın tarihteki yapılan pelvik USG sonuçlarına ihtiyacımız vardır.

## SONUÇLAR

- 1) Hastalara uygun anamnez ve fizik muayene için yeterli zaman ayrılması gereklidir.
- 2) mFG skoru alınması ve hasta kayıtlarında bulunması önemlidir.
- 3) PCOS tanısı için ayrıntılı menstrüasyon öyküsü gereklidir.
- 4) Cushing, Akromegali ilave klinik bulgular olmasıyla tanı almaktadır. Hirsutizmli her kadında rutin Cushing sendromu ve Akromegali taramasına gerek yoktur.
- 5) NKAH kayıtlarımızdan anlaşıldığı kadarıyla neredeyse hiç yoktur. Poliklinik değerlendirilmesinde şüphelenilen kişiler taranmalıdır.
- 6) Pelvik USG kayıtlarda bulunması değerlidir.
- 7) Poliklinik hizmetlerinde pelvik USG ile tanıya ulaşma konusunda radyoloji desteği önemlidir.

## ÖZET

**Amaç:** Hirsutizm, kadınlarda “erkek tipi kıllanma” olarak tanımlanan bir bozukluktur. Hirsutizm kadınlarda psikososyal sıkıntılara, yaşam kalitesinde azalmaya, kozmetik, ilaç, epilasyon uygulamalarıyla masraflara sebebiyet vermektedir. Hirsutizmin altta yatan sebeplerine göre de morbidite ve mortaliteler olabilmektedir. Bu çalışmada tüylenme şikayetiyle polikliniğimize başvuran ve Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD)’ye göre “hirsutizm” tanı kodu (L68.0) ile giriş yapılan hastaların klinik, laboratuvar ve hormonal özelliklerini otomasyon kayıtları aracılığıyla geriye dönük olarak (retrospektif) incelemeyi planladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamız tanımlayıcı tipte bir çalışma olup, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında “hirsutizm” tanısı ile izlenmiş olan mFG skoru 8 ve üzeri olan 353 kadının verisi retrospektif incelenerek yapıldı. 2003 European Society of Human Reproduction and Embriology ve American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) PCOS tanı kriterlerine göre hirsutizm yapan diğer nedenler ekarte edildikten sonra üç kriterden en az ikisini karşılayan kadınlara PCOS tanısı konuldu (39). Hastalara bakılmış olan TT, DHEAS, E2, FSH, LH, PRL, kortizol, androstenedion, ST, 17-OHP, progesteron, SHBG, sT4, TSH, IGF-1 hormonal tetkikleri retrospektif değerlendirildi.

**Bulgular:** 353 vakadan 2’si (% 0.6) “sekonder hirsutizm” tanısı aldı. Bu vakalardan 1’inde (% 0.3) Cushing Hastalığı, 1 (% 0.3) vakada da Akromegali tanısı mevcuttu. Bu 2 kişi çıkartıldıktan sonra kalan 351 vakanın klinik ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi. Akromegali açısından akrall büyüme, karpal tünel sendromu, uyku apnesi, şüpheli klinik veya bulguları olan hirsutik 7 hastaya insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) bakılmıştı. Bunların hiçbirisi yüksek olarak bulunmadı. Bazal kortizol bakılan 261 hasta içinde 49 (%18.8) hastaya 1 mg deksametazon süpresyon testi yapıldı. 351 hastanın hiçbirisinde Cushing sendromu saptanmadı. 103 vakanın pelvik USG’de PCO görünümü yok. Toplam 351 vaka, ESHRE/ ASRM Rotterdam PCOS tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde, 3 kriterden en az 2’sini karşılayan 189 (%53.85) vakaya PCOS tanısı konuldu. Androjen düzeyleri normal aralıkta, menstrüal siklusları düzenli, pelvik ultrasonografide PCO görünümü olmayan 103 (%29.34) vaka İH tanısı aldı. 59 vaka ise klinik

ve laboratuvar hiperandrojenemisi olup, menstrüal siklusu düzenli, USG’de PCO görünümü olmayan veya elimizde USG kaydı olmayan hastalardı ve İHA tanı grubunda sınıflandırıldı

**Sonuç:** Şüpheli Akromegali klinik bulguları olan hastalara IGF-1 bakılmıştı. 351 vakada hiçbir Akromegali tespit edilmedi. Bu da IGF-1’in sekonder hirsutizm sebepleri arasında olabilecek “Akromegali” ayırıcı tanısında ancak şüphelenilen hastalarda istenmesinin uygun olacağını göstermektedir. Çalışmamızda bazal kortizol bakılmış 261 (%74.36) hasta içinde 1 mg DST yapılmış 49 (%18.8) sayıda hasta mevcuttu. Sonuçlarımız göstermektedir ki, klinik olarak adrenal yetmezlik veya Cushing sendromu şüphesi yoksa bazal kortizol istenmesi gerekli bir test değildir. Çalışmamızda görülmüştür ki, hastalarımızın pelvik USG tetkikleri yeterli sayıda değildir. Eğer pelvik USG hemen yapıp, sonuçları kısa sürede alınabilseydi tahminimizce PCOS tanısı daha güvenilir ölçütlerle konulmuş olacak ve İHA tanılı hastaların bir kısmı da PCOS veya pür İHA tanısı olarak daha net sınıflanabilecekti.

**Anahtar Kelimeler:** Hirsutizm, PCOS, İdiopatik hiperandrojenemi, oligomenore, retrospektif.

## RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF DESIRED HORMONAL PARAMETERS IN WOMEN SUITING WITH HIRSUTISM

### SUMMARY

**Purpose:** Hirsutism is a disorder defined as “male pattern hair growth” in women. Hirsutism causes psychosocial problems in women, a decrease in the quality of life, and costs with cosmetics, drugs and epilation applications. There may be morbidity and mortality depending on the underlying causes of hirsutism. In this study, we planned to retrospectively analyse the clinical, laboratory and hormonal characteristics of patients who applied to our outpatient clinic with the complaint of hair growth and were admitted with the diagnosis code of "hirsutism" (L68.0) according to the International Classification of Diseases (ICD), through automation records.

**Material and Method:** Our study is a descriptive study, and the data of 353 women with an mFG score of 8 and above who were followed up with the diagnosis of "hirsutism" in Tekirdağ Namık Kemal University Medical Faculty Hospital between January 2016 and December 2021 were retrospectively analysed. After excluding other causes of hirsutism according to the 2003 European Society of Human Reproduction and Embryology and American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) PCOS diagnostic criteria, women who met at least two of the three criteria were diagnosed with PCOS (39). Hormonal tests of TT, DHEAS, E2, FSH, LH, PRL, cortisol, androstenedione, ST, 17-OHP, progesterone, SHBG, fT4, TSH, IGF-1 were evaluated retrospectively.

**Results:** Of 353 cases, 2 (0.6%) were diagnosed as "secondary hirsutism". Cushing's Disease was diagnosed in 1 (0.3%) of these cases, and Acromegaly was diagnosed in 1 (0.3%) case. After the removal of these 2 individuals, the clinical and laboratory examinations of the remaining 351 cases were evaluated. The mean age of the 351 patients evaluated was  $27.90 \pm 7.26$ , and the mean Body Mass Index (BMI) values were  $27.90 \pm 7.06$ . The mean mFG score was  $13.02 \pm 4.93$ . TT examination was requested from each of 351 (100%) cases. DHEAS level was present in 330 (94.01%) cases. 17-OHP level was measured in 210 (60%) cases, androstenedione in 15 (4.27%) cases, and ST in 32 (9.12%) cases. TT mean values were  $44.86 \pm 20.99$  ng/dl. The mean DHEAS and 17-OHP were  $329.82 \pm 143.86$

mcg/dl and  $1.36 \pm 0.94$  ng/ml, respectively; androstenedione and ST mean values were determined as  $2.76 \pm 1.51$  mg/ml and  $2.12 \pm 1.46$  pg/ml.

FSH, LH levels were examined in 274 (78.06%) cases, the mean FSH was  $5.99 \pm 3.84$  mIU/ml, the mean LH was  $9.00 \pm 7.25$  mIU/ml, and the mean LH/FSH was  $1.66 \pm 1.33$ . Estradiol (E2) level was evaluated in 256 (72.93%) cases. The mean E2 level was determined as  $58.63 \pm 55.69$ .

Insulin-like growth factor (IGF-1) was tested in 7 hirsutic patients with clinical findings suspicious for acromegaly. None of these were found to be high. 1 mg dexamethasone suppression test was performed in 49 (18.8%) patients among 261 patients whose baseline cortisol was measured. Cushing's syndrome was not detected in any of the 351 patients.

PCOS was diagnosed in 189 (53.85%) cases meeting at least 2 of the three criteria. 103 cases did not have polycystic ovary (PCO) appearance on pelvic USG. Idiopathic hirsutism (IH) was diagnosed in 103 (29.34%) cases with androgen levels in the normal range, regular menstrual cycles, and no PCO on pelvic USG. 59 cases had clinical and laboratory hyperandrogenemia, had regular menstrual cycles, had no PCO appearance on USG, or had no USG record, and were classified in the idiopathic hyperandrogenemia (IHA) diagnosis group.

**Conclusion:** Acromegaly was not detected in three hundred and fifty-one cases. This shows that it would be appropriate to ask for IGF-1 in the differential diagnosis of "Acromegaly" only in suspected patients. In our study, there were 49 (18.8%) patients who underwent 1 mg DST among 261 (74.36%) patients whose baseline cortisol was measured. Our results show that basal cortisol is not a necessary test unless there is clinical suspicion of adrenal insufficiency or Cushing's syndrome.

In our study, in line with the literature, the most common cause of hirsutism was PCOS. However, it has been seen that the pelvic USG examinations of our patients are not sufficient. If pelvic USG was performed immediately and the results could be obtained in a short time, we guessed that the diagnosis of PCOS would have been made with more reliable criteria and some of the patients with a diagnosis of UHA would have been more clearly classified as a diagnosis of PCOS or pure UHA.

**Keywords:** PCOS, Idiopathic hyperandrogenemia, oligomenorrhea, retrospective



## KAYNAKLAR

1. Mimoto, M. S., Oyler, J. L., & Davis, A. M. (2018). Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women. *JAMA*, 319(15), 1613. doi:10.1001/jama.2018.2611
2. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453–62)
3. Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R., & Azziz, R. (1998). Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study <sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(9), 3078-3082. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090>
4. Hassa H, Tanir HM, Yildirim A, Senses T, Eskalen M, Mutlu FS (2005) The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril* 84(3):778–780.
5. Cook H, Brennan K, Azziz R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? *Fertility and Sterility*. Kasım 2011;96(5):1266-1270.e1.
6. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815–30
7. Sanchez LA, Perez M, Azziz R. Laser hair reduction in the hirsute patient: a critical assessment. *Hum Reprod Update* 2002;8:169–81
8. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism: CAUSES OF HIRSUTISM. *European Journal of Clinical Investigation*. Ocak 2012;42(1):86-94
9. Trakakis E, Rizos D, Loghis C, Chryssikopoulos M, Salamaleksi E, Simeonides G, Vagopoulos P, Salamalekis G, Kassanos D. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2008;55:33–39
10. Hardy TS, Norman RJ. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013;78:751-754

11. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2015,Dec;136(6):1154-65
12. Joham, AE, Piltonen, T, Lujan, ME, Kiconco, S, Tay, CT. Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022; 97: 165- 173)
13. Prior JC, Naess M, Langhammer A, Forsmo S. Ovulation prevalence in women with spontaneous normal-length menstrual cycles—a population-based cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. 2015;10:e0134473
14. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-191
15. Azziz R. Polycystic ovary syndrome: what's in a name? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1142-1145
16. Teede H, Gibson-Helm M, Norman RJ, Boyle J. Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E107-E111
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-47
18. 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;91:456-488
19. Isojarvi JIT, Laatikainen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383–8
20. Isojarvi JIT, Laatikainen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383
21. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339–48

22. Karaca Z, Acmaz B, Acmaz G, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Aribas S, vd. Routine screening for Cushing's syndrome is not required in patients presenting with hirsutism. *European Journal of Endocrinology*. Mart 2013;168(3):379-84
23. Rittmaster RS. Hirsutism. Review. *Lancet* 1997;349:191-195
24. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6
25. Lucis OJ, Hobkirk R, Hollenberg CH, MacDonald SA, Blahey P. Polycystic ovaries associated with congenital adrenal hyperplasia. *Can Med Assoc J*. 01 Ocak 1966;94(1):1-7
26. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2493-6
27. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and Sterility*. Ağustos 1998;70(2):274-8
28. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, vd. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update*. 01 Eylül 2017;23(5):580-99
29. Sobolevskaia, P. A., Churilov, L. P., Fedotkina, T. V., Steepochkina, A., Dolina, A., Gvozdetckii, A. N., Andreev, B. V., & Shoenfeld, Y. (2021). Hyperprolactinemia and Antipsychotic Therapy in Schizophrenic Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Psychiatria Danubina*, 33(Suppl 4), 1106-1112
30. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril*. 2006;86(5, Suppl 1):S241-S247
32. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, vd. Antiandrogens for the Treatment of Hirsutism: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Nisan 2008;93(4):1153-60.

33. Capozzi, A., Scambia, G., Pontecorvi, A., & Lello, S. (2015). Hyperprolactinemia: Pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*, 31(7), 506-510.
34. Saleh, D., Yarrarapu, S. N. S., & Cook, C. (2022). Hypertrichosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534854/>
35. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19–25
36. Subramaniam, K., Prasad, H. K., & Pal, P. (2020). Is Idiopathic Hirsutism Truly Idiopathic? *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 70(5), 366-370
37. Hohl, A., Ronsoni, M. F., & Oliveira, M. de. (2014). Hirsutism: Diagnosis and treatment. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(2), 97-107
38. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Haziran 1999;28(2):265-93.
39. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19–25).
40. Ferriman D, Gallwey JD (1961) Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440–1444).
41. Hassa H, Tanir HM, Yildirim A, Senses T, Eskalen M, Mutlu FS (2005) The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril* 84(3):778–780
42. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19–25).
43. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419
44. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM 1999 A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3666 –3672

45. Kanakis GA, Tsametis CP, Goulis DG. Measuring testosterone in women and men. *Maturitas*. Temmuz 2019;125:41-4
46. Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *Journal of Molecular Endocrinology*. Nisan 2016;56(3):R139-55.
47. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1807–1812
48. Carmina E, Longo RA. Increased Prevalence of Elevated DHEAS in PCOS Women with Non-Classic (B or C) Phenotypes: A Retrospective Analysis in Patients Aged 20 to 29 Years. *Cells*. 17 Ekim 2022;11(20):3255
49. Khan SH, Rizvi SA, Shahid R, Manzoor R. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Coll Physicians Surg Pak*. Mart 2021;31(3):253-7
50. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Ocak 2015;145:213-25
51. Barbieri RL. *The Endocrinology of the Menstrual Cycle*. İçinde: Rosenwaks Z, Wassarman PM, editörler. *Human Fertility* [İnternet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [a.yer 02 Aralık 2022]. s. 145-69. (Methods in Molecular Biology; c. 1154)
52. Accurate measurement of total and free testosterone levels for the diagnosis of androgen disorders
53. Karakas SE. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. Ağustos 2017;471:248-53
54. Khan SH, Rizvi SA, Shahid R, Manzoor R. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Coll Physicians Surg Pak*. Mart 2021;31(3):253-7
55. Azziz R & Ochoa T. Idiopathic hirsutism (IH): an uncommon cause of hirsutism in Alabama. 53rd Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine, Cincinnati, USA, October 18–22 1997
56. Teede HJ, et al *Fertil Steril*. 2018 August ; 110(3): 364–379.
57. Khan SH, Rizvi SA, Shahid R, Manzoor R. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Coll Physicians Surg Pak*. Mart 2021;31(3):253-7
58. Karaca Z, Acmaz B, Acmaz G, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Aribas S, vd. Routine screening for Cushing's syndrome is not required in patients presenting with hirsutism. *European Journal of Endocrinology*. Mart 2013;168(3):379-84)
59. Unluhizarci K, Kula M, Dunder M, Tanriverdi F, Israel S, Colak R, vd. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecological Endocrinology*. Şubat 2010;26(2):139-43.

60. Polat S, Karaburgu S, Ünlühizarcı K, Dünder M, Özkul Y, Arslan YK, vd. Comprehensive genotyping of Turkish women with hirsutism. *J Endocrinol Invest*. Eylül 2019;42(9):1077-87
61. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Çorapçıoğlu D, Bastemir M, Güllü S. The Prevalence of Late Onset Congenital Adrenal Hyperplasia in Hirsute Women from Central Anatolia. *Endocr J*. 2003;50(6):815-23
62. Karakas SE. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. Ağustos 2017;471:248-53
63. Azziz R & Ochoa T. Idiopathic hirsutism (IH): an uncommon cause of hirsutism in Alabama. 53rd Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine, Cincinnati, USA, October 18–22 1997. Abstract P 075.
64. Miller WL. Steroidogenesis: Unanswered Questions. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. Kasım 2017;28(11):771-93.
65. Özberk D, Kutlu R, Görkemli H. Hirsutizmi olan kadınlarda tanı, insülin direnci ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki . *Cukurova Med J* 2019;44(1):72-79.
66. Evran M, Ballı BT, Sert M, Tetiker BT, Polikistik over sendromunda over volümü ölçümü ve metabolik değerlendirme: kesitsel gözlemsel çalışma. *Çukurova Med J*. 2016;41:28-33.

# EKLER

## Ek.1 ETİK KURULU ONAYI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Hirsutizm ile başvuran kadınlarda istenmiş olan hormonal parametrelerin retrospektif incelenmesi			
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Gülşah Elbükten / TNKÜ Tıp Fakültesi Adli Tıp			
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	23.02.2021			
	Araştırma Protokol Numarası	2021.60.02.23			
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	200 ₺			
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ömür ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nâile Esen SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda bulunma.

### Etik Kurul Başkanı

Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: