

DOI: 10.4274/tpa.46.45

## Polikistik over sendromu ve hirsutizm

### *Polycystic ovary syndrome and hirsutism*

Olca Evliyaoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Özet

Polikistik over sendromu kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile kendini gösteren, birçok etmenin birlikte oluşturduğu heterojen bir bozukluktur. Tanısı hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulgularının gösterilmesine ve hiperandrojenizme neden olabilecek diğer bozuklukların dışlanmasına dayanır. Rotterdam kriterlerinden (oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulguları ve ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi) en az ikisinin bulunması ile tanı konulur. Klinik bulgular menarş yaşı civarında ortaya çıkar. Oligomenore, amenore, hirsutizm, akne ve alopesi gibi kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulguları yanı sıra olgularda santral obezite de bulunabilir. İnsulin direnci, hiperandrojenizm, LH fazlalığı ve ultrasonografide polikistik over görüntüsü laboratuvar bulgularıdır. Fonksiyonel ovarian veya adrenal hiperandrojenizm olguların önemli bir kısmında belirlenebilir. Patogenezinde tek bir etken rol oynamamak ile birlikte insülin direnci merkezde gibi görünmektedir. Obeziteden bağımsız olarak olguların %50-70'inde insülin direnci bulunmaktadır. Pubertede hirsutizm, menstürel bozukluklar veya santral obezite ile başvuran bütün olgularda ayırıcı tanıda hiperandrojenizme neden olabilecek bozukluklar araştırılmalı, hiperandrojenizmi nedeni belirlenmeye çalışılmalıdır. Tedavisi bulgulara ve hiperandrojenizmin kaynağına bağlı olarak değişkendir. Menstürel bozuklukları ve/veya fonksiyonel ovarian hiperandrojenizmi bulunan olgularda doğum kontrol hapları ilk seçenektir. Antiandrojenler, hirsutizmi ve fonksiyonel hiperandrojenizmi olanlarda tercih edilir. İnsülin direnci ön planda ise insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar kullanılır. Hirsutizm, androjenik bölgelerde aşırı terminal kıllanma olmasıdır. Hiperandrojenizmin en sık klinik bulgusudur. Tedavisi, androjen kaynağına göre androjen miktarını düşürücü ilaçlar ile birlikte kılların lokal olarak ortadan kaldırılmasıdır. Polikistik over sendromu ve hirsutizm ile başvuran olgularda öncelikle hiperandrojenizmin nedeni bulunmalı ve nedene yönelik tedavi planlanmalıdır. (*Türk Ped Arş 2011; 46 Özel Sayı: 97-102*)

**Anahtar sözcükler:** Polikistik over sendromu, hirsutizm, hiperandrojenizm

#### Summary

Polycystic ovary syndrome is a multi-factorial heterogenous disorder characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism. Diagnosis is based on clinical or laboratory evidence of hyperandrogenism. For diagnosis at least two of the three Rotterdam criteria (oligo/anovulation, clinical or biochemical signs of hyperandrogenism, polycystic ovaries) should be ensured. Clinical symptoms usually begin around menarche. Oligomenorrhea, amenorrhea, hirsutism, acne, alopecia can be associated with central obesity. Insulin resistance, hyperandrogenism, LH excess, and sonographic appearance of polycystic ovaries are the laboratory findings. Functional ovarian and adrenal hyperandrogenism can be demonstrated in the majority of the patients. Although pathogenesis is multifactorial, insulin resistance seems to play a central role. Irrespective of obesity there is insulin resistance in 50-70% of the patients. Adolescents presenting with hirsutism, menstrual irregularities and central obesity should be evaluated for differential diagnosis of hyperandrogenism and the etiology be determined. Treatment depends on the clinical signs and the source of hyperandrogenism. In the patients with menstrual disorders and/or functional ovarian hyperandrogenism, oral contraceptives are the first line drugs. Antiandrogens are preferred in patients with hirsutism and functional hyperandrogenism. If insulin resistance is the leading symptom insulin sensitizers can be used. Hirsutism is defined as excessive terminal hair growth at androgen dependent sites and is the most frequent symptom of hyperandrogenism. Treatment consists of androgen decreasing drugs related to the etiology of androgen excess and locally epilation of the hair. In patients presenting with polycystic ovary syndrome and hirsutism, initially the etiology of hyperandrogenism should be identified and treatment planned appropriate to the reason. (*Türk Arch Ped 2011; 46 Suppl: 97-102*)

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, hirsutism, hyperandrogenism

## Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) birçok genetik ve çevresel etmenin etkili olduğu kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile nitelenen bir bozukluktur (1). Kronik anovulasyon klinikte kendini menstürel düzensizlikler, oligomenore, disfonksiyonel kanamalar ve infertilite ile gösterir. Polikistik over sendromu bütün yaş gruplarında anovulasyon, hirsutizm ve infertilitenin en başta gelen nedenidir. Perimenarşyal dönemde başlayan ovulatuvar fonksiyon bozukluğu, hiperandrojenizm, hiperinsulinemi ve insulin direnci ile ilişkilidir. Erişkin kadınlarda prevalansı %5 olarak bildirilmektedir (2). Oluşumunda genetik etmenlerin önemli bir rolü vardır. Polikistik over sendromu olan kadınların annelerinde %24, kız kardeşlerinde %32 oranında PKOS görülür (3). Hiperandrojenizmin klinik bulguları; hirsutizm, akne ve androjenik alopesidir. Hiperandrojenizmi olan kadınların yaklaşık %70'inde hirsutizm bulunur (4,5).

## Polikistik over tanımı

Over ultrasonografisine göre bir overde 2-9 mm çapında periferik dizilimli 12 veya daha fazla follikül bulunursa ve/veya over hacmi büyükse (>10 ml) polikistik over olarak tanımlanır (6). Bir tek polikistik over görülmesi polikistik over tanımı için yeterlidir. Histolojik olarak overlerde fazla sayıda follikül bulunur, iç teka hücre katmanında hipertrofi ve luteinizasyon oluşmuştur ve over tunikası kalınlaşmıştır (7). Ultrasonografi görüntüleri ile histolojik bulgular arasında iyi korelasyon vardır (8).

Polikistik overlerin, polikistik over sendromu yoksa uzun dönemde olumsuz etkilere neden olması beklenmez. Ancak overin aşırı uyarılma sendromu (ovarian hyperstimulation syndrome-OHSS) için risk faktörü oluşturur (9). Polikistik overleri bulunan ancak PKOS'u olmayan kadınlar, normal overleri bulunan kadınlara göre daha fazla follikül, oosit ve embryo oluştururlar ve canlı doğum yapma olasılıkları %80 daha fazladır. Ancak fertilizasyon ve düşük hızları benzerdir (10).

## Tanı belirteçleri

Polikistik over sendromunun tanısı hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulgularının bulunmasına ve geç ortaya çıkan konjenital adrenal hiperplazi gibi hiperandrojenizme neden olabilecek diğer bozuklukların dışlanmasına dayanır.

İlk kez 1935'de Stein ve Leventhal kadınlarda PKOS'u amenore, hirsutizm ve polikistik overler olarak tanımladılar.

Daha sonra 1990'da National Institutes of Health (NIH) PKOS tanı kriterlerini belirledi. Bunlar:

- Kronik oligomenore / anovulasyon varlığı,
- Hiperandrojenizm biyokimyasal veya klinik bulgularının bulunması,
- Ve konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümör, Cushing sendromunun dışlanmasıdır.

NIH kriterleri polikistik over görüntüsünü içermemekte idi. Bu durumda daha geniş bir tanımlamaya ihtiyacı duyuldu ve en son 2003'de Rotterdam kriterleri oluşturuldu; polikistik over tanısı için belirlenen 3 kriterden en az ikisinin bulunması gerektiği bildirildi. Bu üç kriter:

- Oligo / anovulasyon
- Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal bulgularının bulunması
- Ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi
- Diğer etiyolojilerin dışlanmasıdır (6).

Polikistik overler, tedavi edilmemiş non-klasik veya iyi tedavi edilmemiş klasik konjenital adrenal hiperplazili olgularda da görülebilir. Hiperandrojenizm belli bir süre sonunda over morfolojisini etkilemekte ve polikistik over görüntüsüne neden olmaktadır. Bu nedenle hiperandrojenizmi olmasına rağmen henüz over morfolojisi etkilenmemiş ergen kızlarda tanı için polikistik over US görüntüsü şart değildir (1). Rotterdam konsensusu PKOS'nun fonksiyonel bir bozukluk olduğunu vurgular; tanı için polikistik overlerin olması gerekmemek (12) ile birlikte sadece polikistik overlerin bulunması da tanı için yeterli değildir (13,14).

## Klinik bulgular

Polikistik over sendromu bulguları menarş yaşı civarında ortaya çıkar (15). Prematüre pubarş adrenal androjenlerin erken üretilmesi ve salınması sonucunda gerçekleşir ve PKOS'un öncül bulgusu olabilir (16). Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz intrauterin koşulların neden olduğu sorunlar prematüre pubarş ve polikistik over sendromu gibi bozuklukların gelişimine zemin hazırlayabilir (17,18). Polikistik over sendromu olan olgularda genellikle oligomenore (menstrasyonların yılda 9'dan az olması) veya amenore ile kendini gösteren kronik anovulasyon vardır. Anovulatuvar döngüler kısa dönemde disfonksiyonel uterus kanamalarına ve infertiliteye, uzun dönemde ise endometrium kanserine neden olabilir (1). Hiperandrojenizmin klinik bulguları olan hirsutizm, akne ve alopesi görülebilir. Olguların önemli bir kısmında santral obezite bulunur (19).

## Laboratuvar bulguları

İnsulin direnci, hiperandrojenizm, LH fazlalığı ve ultrasonografide polikistik over görüntüsü laboratuvar bulgularıdır. Bu bulgular olgularda farklı şekillerde bulunabilir. Polikistik over sendromu olan adolesanlarda serum androjen düzeyleri yükselmiştir. Olguların %80'inde androjen kaynağı overdir ve bu durum fonksiyonel ovarian hiperandrojenizm (FOH) olarak adlandırılır. FOH gonadotropin veya human korionik gonadotropin (HCG) uyarısına 17-hidroksiprogesteron cevabının artması ve glukokortikoid ile adrenal baskılanmaya rağmen serum testosteron düzeylerinin baskılanmaması ile tanımlanır. Olguların %60'ında deksametazon ile baskılanabilir fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) bulunur. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm ACTH uyarısına orta derecede 17 hidroksipregnenolon veya DHEA yüksekliği ile tanımlanır. FAH'lı olguların yaklaşık yarısında FOH da bulunur (20). Polikistik over sendromu olan ergenlerin normale göre daha yüksek LH düzeyleri bulunur ve insulin dirençleri vardır (20).

Olgularda serum LH düzeylerinin yüksek olmasına rağmen, serum LH düzeyinin veya LH/FSH oranının yüksek bulunması, gonadotropin salınımlarının pulsatil ve siklusun değişik dönemlerinde değişken olması nedeniyle tanı koydurucu değildir (1).

### Ergenlerde PKOS

Adölesanlarda PKOS'u tanımlamak için oluşturulmuş ayrı kriterler yoktur. NIH ve Rotterdam kriterleri kliniklerde kullanılmaktadır. Ancak burada ergenlere özgü bazı durumlar göz önüne alınmalıdır:

- Erken perimenarşyal dönemde fizyolojik anovulasyonu PKOS'a bağlı anovulasyondan ayırmak zor olabilir çünkü menarştan sonraki ilk iki yıl anovulasyon çok sık görülür.
- Adölesan dönemde overlerin multifoliküler olması normaldir ve polikistik overden ayırt etmek zor olabilir.
- Transvajinal ultrasonografi uygun olmayabileceği için overleri görüntülemek özellikle obez adölesanlarda zor olabilir.
- Serum androjen düzeylerini ölçerek androjen fazlalığını tanımlamak adölesan yaş grubu normal değerleri ile ilgili çok az veri olması nedeniyle zor olabilir (21).

### Patogenez

Polikistik over sendromunda görülen bozukluklar tek bir nedene bağlı değildir. Çeşitli genetik bozukluklar çevresel koşullar ile birleşince PKOS tablosu ortaya çıkmaktadır. Bu tablo içerisinde insulin direnci merkezde rol oynuyor gibi görünmekte ve obeziteden bağımsız olarak olguların yaklaşık %50-70'inde bulunmaktadır (22,23). İnsulin direnci ve buna bağlı olarak gelişen fazla insulin salınımı androjen yapımının artmasına (24), fazla androjen ise menstürel bozukluklara, over kistlerinin gelişimine ve hirsutizme neden olmaktadır (1). İnsulin direnci ayrıca glukoz intoleransı, tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler bozuklukların gelişme riskini arttırmaktadır (24). Hiperinsulinemi ve hiperandrojenemi PKOS gelişiminde iki ana etmendir ancak henüz neden oldukları ve birbirleriyle ilişkileri tam olarak aydınlatılmamıştır (22,25). Farmakolojik olarak insulin düzeylerinin düşürülmesi hiperinsulinemiyi önlediği gibi androjen düzeylerinin de düşmesine ve over fonksiyonlarının düzelmesine neden olmuştur (22,25). Ancak androjen düzeylerinin bilateral ooferektomi, GnRH agonisti (25) veya antiandrojenik bileşiklerin (22) verilmesi gibi yöntemler ile düşürülmesinin insulin direnci ve hiperinsulinemi üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. Bu bulgular hiperandrojeneminin insulin direncine neden olmadığını, insulin direncinin hiperandrojenemiyeye neden olduğunu düşündürmektedir.

İnsulin tek başına veya LH ile sinerjistik etki göstererek overde androjen yapımını arttırabilir (25,26). Bu etki stAR ve CYP-17 genlerinin etkinliğinin artması ile gerçekleşmektedir (27). İnsülin diğer taraftan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve IGF-1 bağlayıcı proteinlerin yapımını azaltmakta, overde bulunan IGF-1 almaçlarının etkinliğini arttırmaktadır (24). Bu etkiler de dolaşımdaki serbest testosteron ve IGF-1 düzeylerini arttırmaktadır.

Polikistik over sendromunda ana paradoks, sistemik insulin direncine rağmen overlerin insulin etkisine duyarlı olması ve androjen yapımının artmasıdır (24). Halbuki insulinin

hedef organları, hatta overler de insulinin metabolik etkilerine karşı dirençlidir. Polikistik over sendromlu kadınlarda hedef organlarda ve overlerde insulin almaçlarında mutasyon ve yapısal bozukluk saptanmamıştır (22,28,29). Seçici insulin direncinin oluşmasında post reseptör sinyal mekanizmalarındaki bozukluk rol oynuyor gibi görünmektedir. Ancak kesin mekanizmalar henüz belirlenmemiştir ve bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır (24).

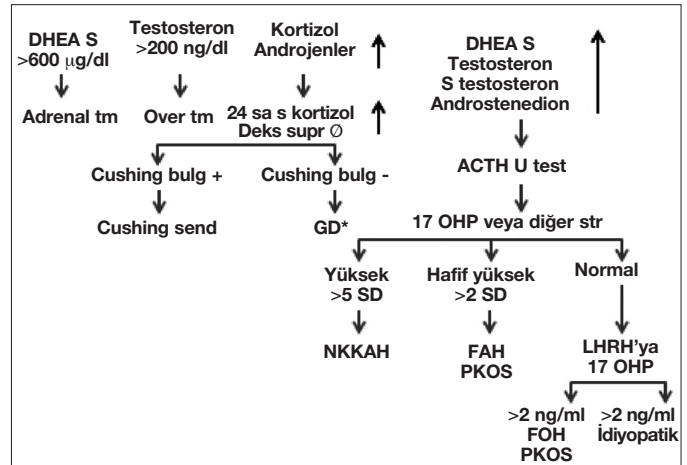
### Ayrırcı tanı

Pubertede hirsutizm, menstürel bozukluklar veya santral obezite ile başvuran bütün olgularda hiperandrojenizm sebepleri akla gelmelidir (Tablo 1). Hiperandrojenizmin en sık nedeni ise çok farklı şekillerde kendini gösteren PKOS'dur. Hirsutizm, akne ve alopesi hiperandrojenizmin klinik bulgularıdır. Bazen hiperandrojenizmin klinik bulguları belirgin değildir ve tamamen gizli olabilir. Adölesanlarda menstürel düzensizlikler 2 yıldan uzun sürerse hiperandrojenizme yönelik tetkiklere başlanmalıdır. Tersine bazen menstürel düzensizlik olmamasına rağmen döngüler anovulatuvar olabilir ve infertilite tetkikleri sırasında PKOS ortaya çıkabilir (30).

Zor kontrol edilebilen obezite ve akantozis nigrikans veya belin kalın olması (bel çevresi > 88cm) PKOS şüphesini akla getirmelidir. Öyküde prepubertal PKOS risk faktörlerinin (prematür pubarş, konjenital virilizan bozukluklar, ailede metabolik sendrom öyküsü gibi) olup olmadığı belirlenmelidir (20).

Hirsutizm hipertirikozdan ayrılmalıdır. Androjenik ilaçlar sorgulanmalı, diğer endokrinopatiler (nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonları) gözden geçirilmelidir.

Laboratuvar incelemeleri ile hiperandrojenemi belirlenmeye ve nedeni bulunmaya çalışılır. Plazma serbest testosteron düzeyi hiperandrojenemiyi belirlemede hassas bir ölçümdür. Çünkü hiperandrojenik kadınların seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri azalmıştır. Örnekler sabah erken saatlerde ve menstürel döngünün orta foliküler safhasında alınırsa daha doğru fikir verir (20). Serum androjen ve kortizol düzeylerine bakılarak ayrırcı tanıya gidilir (Şekil 1). Pelvik



Şekil 1. Hiperandrojenizmin hormonal değerlendirimi

\*GD: Glukokortikoid direnci

ultrasonografi ile overlerin polikistik olup olmadığı belirlenir. Glukoz metabolizması ve insulin direnci oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilir. Serum lipid profilini değerlendirmek özellikle obez ve hipertansiyonu olanlarda metabolik sendrom tanısı açısından önemlidir.

### Tedavi

Tedavi bulgulara ve hiperandrojenizmin kaynağına bağlı olarak değişir.

**Doğum kontrol hapları:** Menstürel bozuklukları ve/veya FOH'i olan olgularda ilk tedavi seçeneğidir. İçinde 30-35 µg etinil östradiol ve antiandrojenik progestin (drospiron ve siproteron asetat) bulunan bileşimler tercih edilir. Plazma androjenlerini azaltarak etkili olurlar. Bunu da büyük ölçüde over fonksiyonlarını baskılayarak yaparlar. Ayrıca SHBG düzeyini artırarak serbest testosteron düzeyini düşürürler ve DHEA-S düzeylerinde orta derecede azalmaya neden olurlar. Tedavinin birinci ayında androjen düzeylerini normale getirirler (20). Over kaynaklı androjen yapımını 3. haftanın sonunda baskırlar. Akne üzerindeki etkisi 1-2 ayda görülür. Kılınma üzerinde etkili olabilmesi için kıl büyüme döngüsü nedeniyle 6-12 ay gereklidir. Doğum kontrol hapları ile terminal kıl büyümesi tamamen durdurulamaz sadece yavaşlar bu nedenle kozmetik yöntemler de gereklidir (1).

Doğum kontrol hapları menstürel düzensizlikleri tedavi ederken kronik anovulasyonun neden olduğu endometrial hiperplazi ve kanser riskini azaltır. Ancak ergenlerde DKH' lannın büyümenin durması, venöz tromboz ve migren başağrılarına neden olma gibi çeşitli sakıncaları da vardır. Üç aylık tedavi sonrasında, olgu tedavinin etkinliği ve androjen düzeyleri açısından yeniden değerlendirilmelidir (20). Genel bir kural olarak olgu jinekolojik olgunluğa erişinceye (menarş sonrası 5 yıl) veya vücut kitle indeksinde belirgin düşme oluncaya kadar DKH'nın kullanılması önerilmektedir. Bu noktada tedavinin birkaç ay kesilmesi ve normal düzenin oluşup oluşmadığının değerlendirilmesi gerekir.

**Antiandrojenler:** Hirsutizm tedavisinde doğum kontrol haplarına göre daha etkindirler. Hirsutizmi ve FAH'i olan olgularda tercih edilir.

**Spirolakton:** Anti mineralokortikoid ve antiandrojendir. Androjenlerin almaçlarına bağlanmasını bozarak etkili olur. Günde 100-200 mg kullanılabilir. Yan etkisi fazla değildir ancak menstürel düzensizlik, hiperkalemi, postural hipotansiyon, memelerde hassasiyet, poliüri, polidipsi, halsizlik ve başağrısı yapabilir. Terotojenik etkisi nedeniyle cinsel aktif ergenlerde doğum kontrol hapları ile birlikte kullanılması önerilmektedir (1).

**Siproteron asetat:** Progestin ve antiandrojendir. Östrojen ile birlikte verilir. Siklusun 1-10. günleri arasında 50-100 mg/gün dozunda, östrojen ise 1-21. günler arasında önerilir (20).

**Flutamid:** Daha spesifik bir antiandrojendir. Etkinliği spironolakton ve siproteron asetat gibidir. Nadiren karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Günde 250 mg dozunda doğum

kontrol hapları ile birlikte kullanımının adölesanlarda akne, sebore ve hirsutizm tedavisinde etkili bulunmuştur (31).

**Finasterid:** 5-alfa redüktaz inhibitörüdür. Diğer antiandrojenlere göre daha az etkindir (1).

İnsulin duyarlılığın arttırıcıları: İnsülin direnci olanlarda tedavi seçeneğidir.

**Metformin:** Overde androjen yapımını azaltır. Tedaviye 500mg/gün dozu ile başlanır. Gereklikçe haftada 500mg doz arttırılarak en fazla günde 2000gr 'a kadar doz arttırılabilir (20).

### Hirsutizm

Kadınlarda androjenik bölgelerde terminal kılınmanın olması hirsutizm olarak tanımlanır (32,33). Hiperandrojenizmin sık görülen klinik bulgusudur. Kıl foliküllerinin androjene duyarlılığı artmıştır. Hirsutizm, modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması ile değerlendirilir (34). Ferriman-Gallwey skorlaması ile androjenik bölgelerin (bıyık, çene, yukarı göğüs, karın ve sırt) kılınması derecelendirilir; 8 ve üzeri değerler hirsutizm olarak belirlenir. Hirsutizm prevalansı %2 ile 8 arasında değişmektedir (35). Etnik gruplar arasında farklılıklar vardır. Hirsutizmi olanlarda hiperandrojenizmin daha ciddi bulguları olan virilizasyon ve maskulinizasyon da bulunabilir (1).

### Patogenez

Gestasyonel dönemde 5 milyon kıl kökü bütün vücuda dağılır. Kıl folikülleri kök hücre içerirler. Bu kök hücreler bölünme ve farklılaşma için saç matrisine göç ederler. Kıl folikülleri 3 fazdan geçerler; telojen (dinlenme), anajen (büyüme) ve katajen (apoptozis) (36). Dermal papilla IGF1 ve fibroblast büyüme faktörü 7 salgılar, her ikisi de kıl folikülünün gelişiminde ve döngüsünde etkilidir (37). Kılın uzunluğu anajen süresi ile doğru orantılıdır. Kafa derisindeki kıllar daha uzun süre anajen safhasında kalırlar (32).

Lanugo medullası olmayan kıllardır, intrauterin hayatta oluşur ve doğumdan sonra ilk birkaç ay kalır. Prepubertal hayat boyunca kılınma az, açık renkli, yumuşak ve düzdür. Bu tür kıllar vellus olarak adlandırılır. Vellus oluşturan kıl folikülleri sadece papiller vermise kadar uzanır. Yüz, boyun, gövde, pubik ve aksiller bölgelerdeki kıl folikülleri androjenlerden etkilenir. Androjene maruz kalınca vellus özelliğindeki kıllar uzar, kalınlaşır, rengi koyulaşır, kıvrılır ve terminal kıl özelliğini alırlar. Östrojenler anajen safhasını uzatırlar (1).

Testosteron ve DHT dermal papilladaki androjen almaçları yolu ile vellus özelliğindeki kılları terminal kıl haline sokarlar, böylece kılınma daha koyu ve belirgin hale gelir. Paradoks olarak fazla androjen kıl foliküllerini küçültüp erkek tipi kelliğe neden olabilir. Deri bir endokrin bez gibi kolesterolden cinsiyet steroidlerini sentezleyebileceği gibi steroidlerin birbirlerine dönüşümünü de sağlayabilir (38). Normal ve akneli ciltlerde yapılan çalışmalar, akneli ciltte yağ bezlerinde ve kıl foliküllerinde, 5 α redüktaz enziminin aktivitesinin arttığını göstermiştir (39).



### Ayrırcı tanı

Hirsutizm hiperandrojenizmin en belirgin bulgularından biridir. Hiperandrojenizme neden olan birçok bozukluk hirsutizm ile kendini gösterebilir (Tablo 1).

Hipertirikozdan ayırt edilmelidir. Hipertirikoz, yaygın ve cinsel olmayan kıllandıdır. Androjen fazlalığı nedeni ile oluşmaz ancak hiperandrojenizm hipertirikozu artırabilir. Oluşumunda genetik ve etnik etmenler etkilidir. Malnütrisyon ve uzun süreli açlıkta hipertirikoz görülebilir. Hipertirikoz, Cornelia de Lange ve mukopolisakkaridozis gibi sistemik bir hastalığın deri bulgusu olarak karşımıza çıkabileceği gibi fenitoin, diazoksit, minoksidil ve siklosporin gibi çeşitli ilaçların kullanımı nedeni ile de oluşabilir (1).

### İdiyopatik hirsutizm

Menstürel döngüsü ve serum androjen düzeyleri normal olmasına rağmen hirsutizmi olanları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Deride 5  $\alpha$  redüktaz enzim aktivitesinin veya androjen almaç duyarlılığının artması nedeni ile oluşabileceği bildirilmektedir (35). Genellikle bu olgularda FG skorları 8-15 arasındadır. Skor 15'i geçerse genellikle serum androjen düzeylerinde yükselme görülür (1).

### Tedavi

Hirsutizm tedavisi iki yönlüdür. Öncelikle androjen fazlalığının kaynağı belirlenmeli ve androjen düzeyini düşürücü tedavi verilmelidir. Androjenlerin düşürülmesi terminal kıl haline dönüşen kılların sayısını azaltır. Bu tedavi ile yeni kılların oluşumu ve gelişimi azaltılır ancak var olanlar üzerinde etkisizdir. Doğum kontrol hapları ve antiandrojenler androjen düzeyini düşürmek amacı ile kullanılır (1). Antiandrojenler ve özellikle androjen almaçları yolu ile etkin olanlar (spironolakton, siproteron asetat, flutamid) daha etkilidirler, FG skorunu %15-40 düşürebilirler (20). Kozmetik olarak kılların ortadan kaldırılması ise ikinci aşamadır. Bunun için kıl dökücü ilaçlar ve epilasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin bilinçli olarak kullanılması gerekmektedir.

### Sonuç

Polikistik over sendromu kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile nitelenir. Adölesan kızlarda hiperandrojenizmin en

sık nedenidir. Hirsutizm hiperandrojenizmin en belirgin bulgularından biridir. Hiperandrojenizme neden olabilecek her bozukluk nedeni ile oluşabileceği gibi PKOS'lu olgularda da karşımıza bulgu olarak çıkabilir. Polikistik over sendromu ve hirsutizm ile başvuran olgularda öncelikle hiperandrojenizmin nedeni bulunmalı ve nedene yönelik tedavi planlanmalıdır.

### Kaynaklar

1. Witchel SF. Hirsutism and polycystic ovary syndrome In: Lifshitz F (ed)- Pediatric Endocrinology New York, Informa Healthcare USA Inc, 2007: 325-48.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2745-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril 2001; 75: 53-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
4. Wijayarathne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57: 343-50. (Abstract) / (PDF)
5. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2001; 41: 202-6. (Abstract)
6. 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: 41-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
7. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? Hum Reprod 2002; 17: 2219-27. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Saxton DW, Farquhar CM, Rae T, Beard RW, Anderson MC, Wadsworth J. Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 695-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstet Gynecol Surv 2002; 57: 755-67. (Abstract)
10. Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. Hum Reprod 1999; 14: 167-71. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
11. Zawadzki JK, Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens, J.R. Haseltine, F.P., Merriam GR (eds) Polycystic ovary syndrome. Boston, Blackwell Scientific Publications 1992: 377-84.
12. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. N Engl J Med 1992; 327: 157-62. (Abstract) / (PDF)
13. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. Lancet 1988; 1: 870-2. (Abstract) / (PDF)
14. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51: 779-86. (Abstract) / (PDF)
15. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16: 263-72. (Abstract) / (PDF)

Tablo 1. Hiperandrojenizme neden olan bozukluklar

Polikistik over sendromu
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
Androjen tümörler
Cushing sendromu
Hiperprolaktinemi
Hipotiroidi
Büyüme hormonu fazlalığı
Androjenik ilaçlar
Germ hücre tümörleri
Obezite
İdiyopatik

16. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 667-72. (Abstract) / (PDF)
17. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Colman RJ, Abbott DH. Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation. *Obes Res* 2003; 11: 279-86. (Abstract)
18. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174: 1-5. (Abstract) / (PDF)
19. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 266-72. (Abstract) / (PDF)
20. Rosenfield RL, Cooke, D.W., Radovick, S. Puberty and it's disorders in the female. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology 3<sup>rd</sup> ed-Philadelphia*, Saunders Elsevier, 2008:530-609.
21. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 101-4. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
22. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
23. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3236-42. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
24. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res* 2010; 131: 743-60. (Abstract) / (PDF)
25. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008; 89: 1039-48. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
26. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 73-80. (Abstract)
27. Sekar N, Lavoie HA, Veldhuis JD. Concerted regulation of steroidogenic acute regulatory gene expression by luteinizing hormone and insulin (or insulin-like growth factor I) in primary cultures of porcine granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 2000; 141: 3983-92. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
28. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Yen SS, Olefsky JM. Lack of insulin resistance in fibroblasts from subjects with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1998; 47: 940-6. (Abstract) / (PDF)
29. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3110-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
30. Suikkari AM, MacLachlan V, Montalto J, Calderon I, Healy DL, McLachlan RI. Ultrasonographic appearance of polycystic ovaries is associated with exaggerated ovarian androgen and oestradiol responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist in women undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 1995; 10: 513-9. (Abstract) / (PDF)
31. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-55. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
32. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-92. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
33. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21: 347-62. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
34. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30. (Abstract)
35. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
36. Clark BJ, Wells J, King SR, Stocco DM. The purification, cloning, and expression of a novel luteinizing hormone-induced mitochondrial protein in MA-10 mouse Leydig tumor cells. Characterization of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). *J Biol Chem* 1994; 269: 28314-22. (Abstract) / (PDF)
37. Danilenko DM, Ring BD, Pierce GF. Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today* 1996; 2: 460-7. (Abstract)
38. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 992-1007. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
39. Thiboutot D, Bayne E, Thorne J, et al. Immunolocalization of 5alpha-reductase isozymes in acne lesions and normal skin. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1125-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)