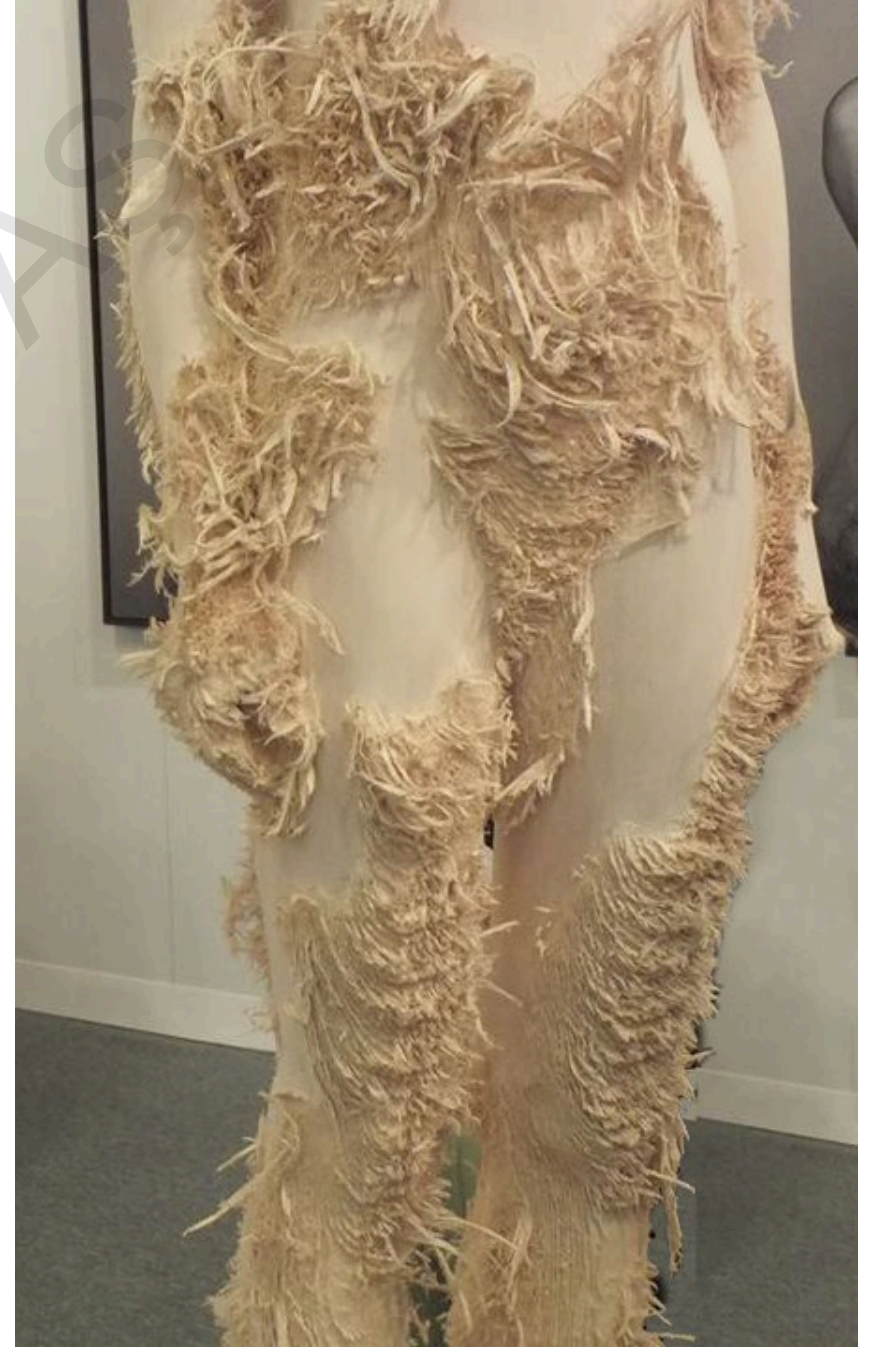




Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi B.D.

HİRSUTİZM, PCOS

Dr. Ali Ataş





Hirsutizm: Kız ve kadınlarda özellikle yüz, çene, gövde ön orta hat, sırt ve uyluk iç yüzü gibi androjenlere duyarlı bölgelerde erkek tipi kıllanma artışına hirsutizm denir.

Hirsutizm kadınlarda %2-8 oranında görülür.

Hipertrikoz: Androjen etkisinden bağımsız olarak tüm vücutta yaygın terminal kıl yapısında olmayan tüylenme artışıdır.

Androjen artışı sonucu

- Androjen artışı sonucu hirsutizm, akne, sebore, androjenik alopesia görülür.
- Ayrıca fazla miktardaki androjenlere maruziyet sonrası:
 - klitoris hipertrofisi,
 - kaslı (erkeksi) vücut yapısı,
 - ses kalınlaşması,
 - göğüslerde atrofi,
 - kronik anovulasyon,
 - menstural düzensizlik de görülebilir.Bu durumda **virilizasyon** (maskulinizasyon)'dan bahsedilir.

Not: Klinik belirtiler her zaman kandaki androjenlerle korele olmayabilir.

Hipertrikoz Nedenleri

- Herediter
- Glukokortikoidler
- Malnutrisyon
- Fenotiyazinler
- Diazoxide
- Cyclosporine
- Cornelia de Lange Sendromu
- Mukopolisakkaridoz
- Porfiria'nın bazı tiplerinde görülebilir.



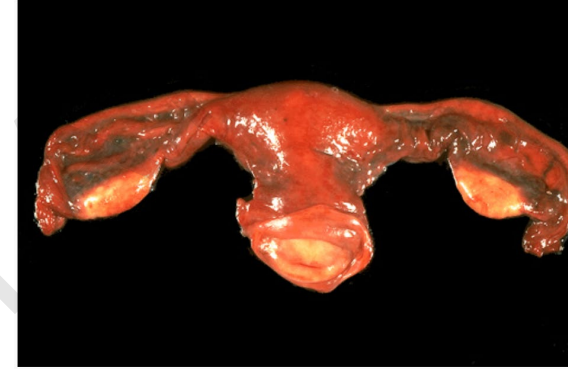
Lokal hipertirkoz

- Vertebra üzerinde görülen kıllanma arıtışı
 - Miyelomeningosel
 - Vertebra anomalisi
 - Lipom durmlarında görülebilir.



Hiperandrojenemi kaynakları

- Adrenal korteks
- Over
- Testis



Here is a normal uterus with fallopian tubes and ovaries from an older postmenopausal woman. The uterus and ovaries are smaller than in the preceding picture and have a fairly smooth tan-white appearance.



*Erkeklerde, dolaşımdaki androjenlerin %2'sinden azı adrenal kaynaklıdır.
Bu oran kadınlarda yaklaşık %50 kadardır.*

Causes of Adolescent Hyperandrogenism

Functional Gonadal Hyperandrogenism

- Primary (dysregulatory) functional ovarian hyperandrogenism*
- Secondary polycystic ovary syndrome
 - Poorly controlled classic congenital adrenal hyperplasia
 - Ovarian steroidogenic blocks
 - Syndromes of severe insulin resistance
 - Portohepatic shunting
 - Epilepsy or valproic acid therapy
- Adrenal rests
- Ovotesticular disorder of sexual differentiation
- Chorionic gonadotropin related

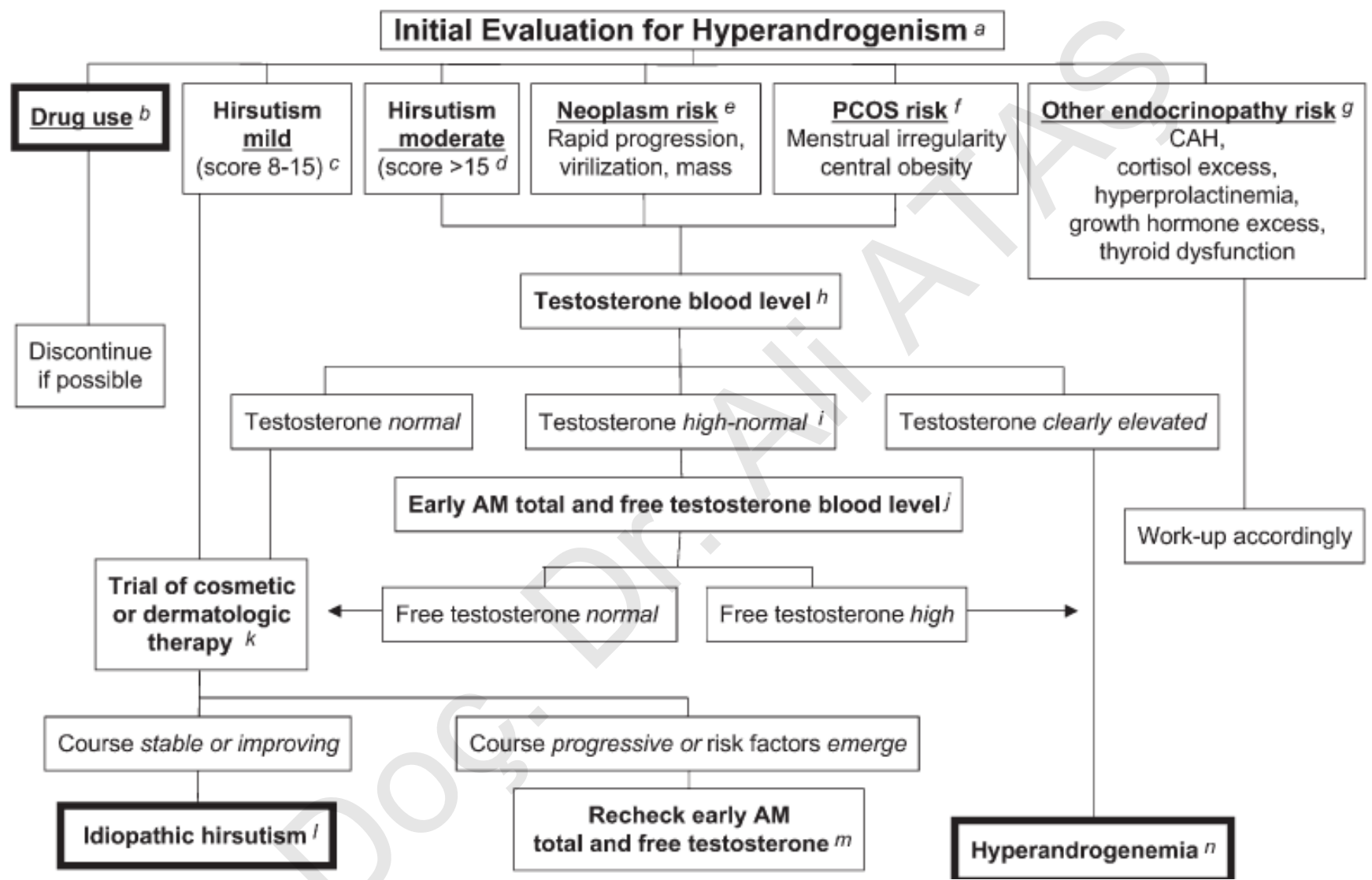
Functional Adrenal Hyperandrogenism

- Primary (dysregulatory) functional adrenal hyperandrogenism**
- Congenital adrenal hyperplasia
- Prolactin or growth hormone excess
- Dexamethasone-resistant functional adrenal hyperandrogenism
 - Cushing syndrome
 - Cortisol resistance
 - Apparent cortisone reductase deficiency

Peripheral Androgen Overproduction

- Obesity
- Idiopathic hyperandrogenism

Tumoral Hyperandrogenism Androgenic Drugs



Adrenal korteks

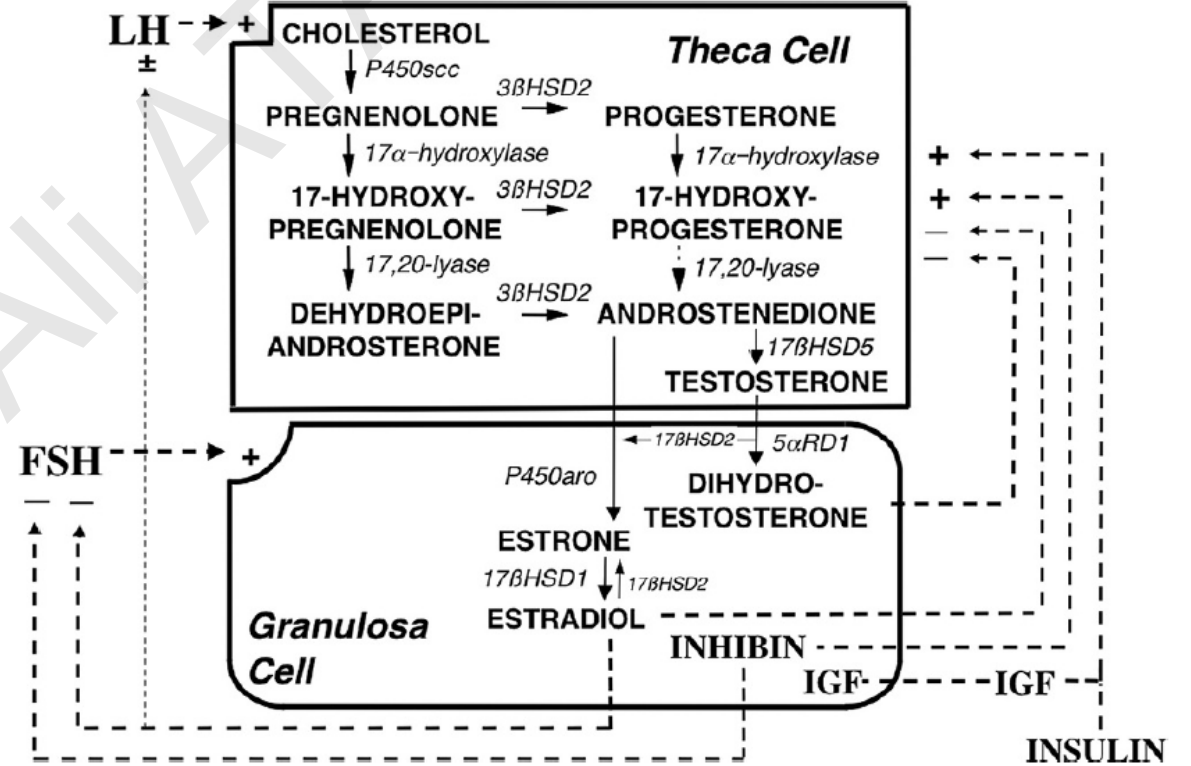
- Zona granülosa (Mineralokortikoid)
 - Aldesteron
- Zona fasikulata (Glukokortikoid)
 - Kortizol
- Zona retikularis (**Adrenal androjenler**)
 - *Dehidroepiandrosterone (DHEA)*
 - *Dehidroepiandrosterone sülfat (DHEA-S)*
 - *Androstenodione*

Ana adrenal androjen DHEA ve DHEAS'dır. Erken adult dönemde pik yapar ve daha sonra azalır.

Adetin 1-5. günleri adrenal androstenodione, ortası ise over kaynaklı androstenodionu gösterir.

Overlerde seks steroid sentezi

- LH theca hücrelerini uyararak androstenodione sentezini uyarır.
- Androstenodione granüloza hücrelerine difüze olur.
- Granüloza hücrelerindeki aromataz enzimi ile (ki bu enzim FSH ile uyarılır) östorjenler sentezlenir.



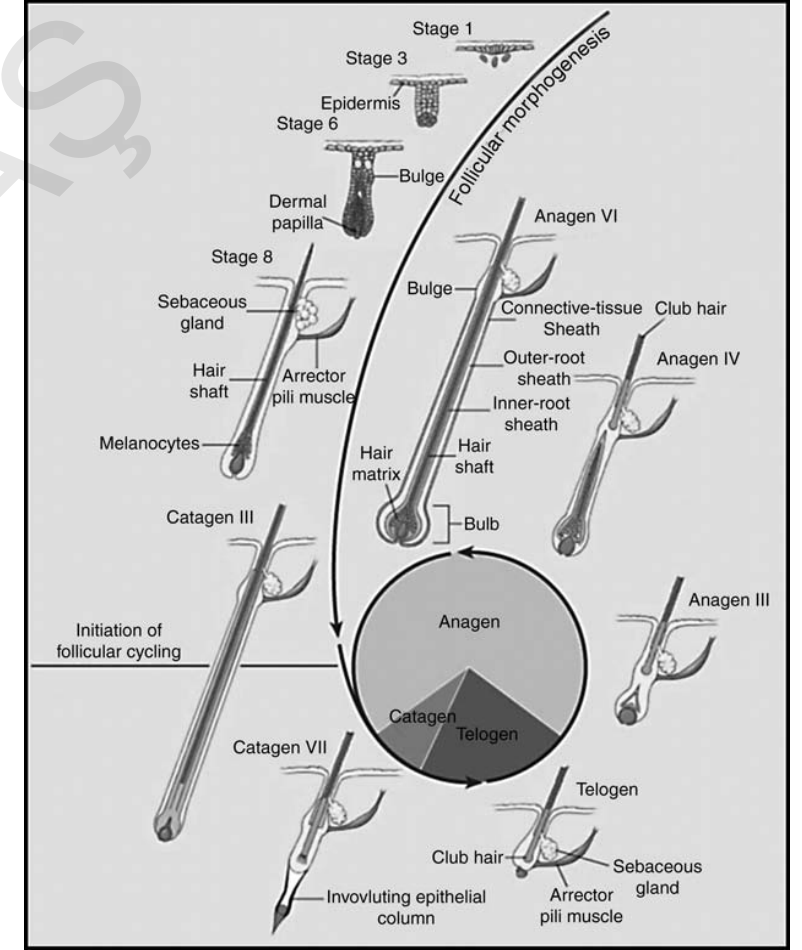
Kıl folikülleri

- Kıl folikülleri androjene duyarlıdır.
- Kıl folikül döngüsü
 - Telogen (dinlenme)
 - Anogen (büyüme)
 - Catagen (apoptoz ve regresyon) dönemlerini içerir ve ortalama **9-12 aylık** bir süreyi alır.

Testosteronu -----> Dihidrotestosteron

↑
5 alfa redüktaz (3 izoenzimi var)

5-alfa-redüktaz tip-1 periferel dokularda, 5-alfa-redüktaz tip-2 reproduktif doku ve saç foliküllerinde bulunur.



Not: Çoğu insanın günde ortalama 50-150 adet saç kılı dökülür.

Hirsutizm

- **Kadınlardaki erkek tipinde görülen artmış terminal dönem kıl büyümesi hirsutizm olarak adlandırılır.**

- Kadınlardaki erkek tipinde görülen artmış terminal dönem kıl büyümesi hirsutizm olarak adlandırılır.
- Bir başka deyişle erkeklerdekine benzer şekilde androjene duyarlı bölgelerde sert terminal dönem sert kılların görülmesidir.

Hirsutizm

- Hirsutizm çoğu kez kıl foliküllerinin daha fazla androjenle uyarılması veya kıl foliküllerinin androjene aşırı hassasiyeti sonucu oluşur.
- Hastaların %50'sinde hiperandrojenemi tespit edilir.

Hirsutizm nedenleri

- **İdiopatik**
- **PCOS**
- **Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi**
- **Androjen sekrete eden tümörler (%0.2)**
- Androjenemik medikasyon (Valproik asit: Testosteron düzey artışı yapar)

- Cushing sendromu
- Hiperprolaktinemi
- Akromegali
- Tiroid disfonksiyonu
- Gonadal disgenezis (Turner sendromu)
- Bu hastalıklarda diğer hastalığa özgü belirtiler daha ön planda olabilir.

Hirsutizmin en sık nedeni polikistik over sendromudur.

Valproik asit CYP17 (P450c17)'yi stimüle eder ki bu da testosteron düzeyini artırır. CYP17'nin 17-alfa-hidroksilaz ve 17-20 lyase aktivitesi vardır. Hem adrenal hem de gonadlarda bulunur.

Portal hipertansiyonlarda portohepatik şant dolayısı ile DHEA'un DHEAS'a dönüşümü azalır ki bunun sonucu DHEA'un testosterona dönüşümü artar ve hirsutizm görülür.

Hirsutizm nedenleri

Kadınlarda total **testosteronun** normal üst limiti **40-60 ng/dL**'dir.

Total testosteronun **>150 ng/dL** ise overian veya adrenal neoplazm olasılığı artmıştır.

Adipositler *17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip-5* aktivitesi içerir.

Bu enzim insülin etkisi ile androstenedionu testosterona dönüştürür.

İdiopatik hirsutizm

- Bazen ise hiçbir patoloji yokken dahi hirsutismus olabilir. Bu *idiyopatik hirsutismus* adını alır ve çoğu kez kıl foliküllerinin hassasiyetlerindeki artış veya pilosebace ünitede metabolizma farkı nedeniyle oluşur.
- İdiyopatik hirsutismus sıklıkla belli ailelerde olduğundan genetik geçişli olduğu düşünülür.

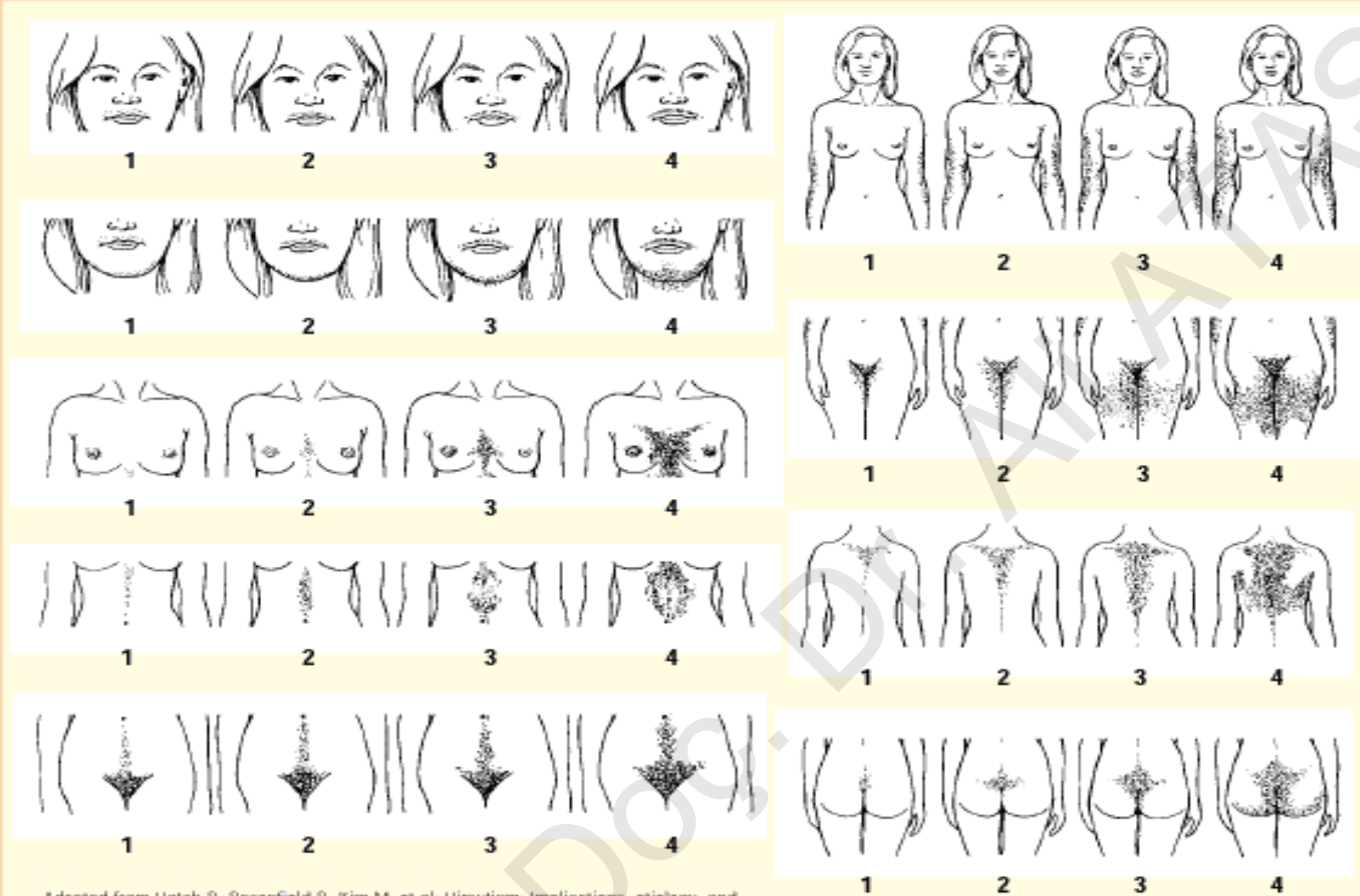
İdiopatik hirsutizm

- Aşırı tüylenmeye rağmen androjen düzeyleri normal ve menslerin düzenli olmasını ifade eder.
- Hirsutik kadınların %20'si bu grupta yer alır.
- 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinin artışı sorumlu olabilir.
- Ferriman Gallwey skoru genellikle 8-15 arasındadır.

Not:

5-alfa redüktaz enzimi testosteronun, dihidrotestosterona dönüşümünde rol alır.

FIGURE 1



Adapted from Hatch R, Rosenfield R, Kim M, et al: Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815

The Ferriman-Gallwey hirsutism scoring system. Each of the body areas is scored 0 to 4, with 0 indicating the absence of terminal hair. A combined score of 8 or more indicates hirsutism.

Ferriman Gallwey skorlamasında 9 bölge değerlendirilir.

8 ve üstündeki puanlar hirsutizm olarak yorumlanır.

8-15 Hafif hirsutizm,

>15 ise orta-ağır hirsutizm olarak yorumlanır.



TANI

Öykü

- Öykü son derece önemlidir.
- Ayrıca adet öyküsü ve pubertal gelişme iyice araştırılarak soruşturulmalıdır.

FM

- Sistemik muayene
- Daha sonra tüylenmenin şekli iyice tarif edilmeli ve **Ferriman-Gallwey skorlaması** yapılmalıdır.
- Genital sistem muayenesine dikkat edilmelidir.

**Sürrrenal tümörlü
bir hasta**



Leydig hücreli tümörler testosteron üretmesine karşılık virilizan adrenal tümörler DHEA ve DHEA-S üretirler.



Normal kořullarda klitoris 6 mm'den küçüktür. 9 mm'den büyük olduğunda kliteromegaliden söz edilir.

Sürrenal tümörü olan bir kız hasta



laboratuvar testleri

- FSH, LH,
- Serbest testosteron
- Total testosteron (Maksimum 70-90 ng/dl)
- SHBG,
- Glukoz/İnsülin
- DHEA-S, androstenedion, 17 OH-progesteron,
- Prolaktin,
- ACTH/Kortizol
- Tiroid fonksiyonları,
- Pelvik USG

- Gerekirse:
 - ACTH uyarı testi,
 - Dexametazon supresyon testi
- Over tümör markırları:
 - AFP
 - CEA
 - CA19-9

TEDAVİ-1

- Hirsutizmde tedavi, eğer gerçek neden biliniyorsa etiyolojiye yönelik olmalıdır.
- Tedaviden amaç, androjen hormon seviyesini azalmaktır.
- Androjen üretiminin baskılanması ve etkilerinin blokajı uzun süre gerektiren tedavilerdir (9-12 ay).

TEDAVİ

- OKS kullanılabilir.
 - Plazma testosteron düzeyi düşer
 - SHBG düzeyi artar.
- Antiandrojen tedavi (6 ay içinde hirsutizmde %15-40 düzeyinde azalma sağlamaktadır)
 - Spironolactone
 - Cyproterone acetate
 - Flutamide (Pahalı ve hepatotoksik)
- 5 alfa redüktaz inhibitörleri (antiandrojen tedaviden daha az etkili)
 - Finasteride

Finasteride 5-alfa-redüktaz tip-2 inhibitörüdür. Saç dökülmesini engelleyebilir mi?

Bazı **hirsutik** kadınlarda intraselüler **5-alfa-redüktaz** aktivitesi artışı nedeniyle androjenlerden dihidrotestosteron sentezi mevcuttur.

Finasteride (5-alfaredüktaz tip-2 inhibitörüdür.) idiopatik hirsutizm olanlarda kullanımı yararlı bulunmuştur.

- **5 alfa redüktaz inhibitörleri** (antiandrojen tedaviden daha az etkili)
 - **Finasteride** 5-alfa-redüktaz tip-2 inhibitörüdür.
 - Bazı **hirsutik** kadınlarda intraselüler **5-alfa-redüktaz** aktivitesi artışı nedeniyle androjenlerden dihidrotestosteron sentezi mevcuttur.
 - **Finasteride** (*5-alfaredüktaz tip-2 inhibitörüdür.*) idiyopatik hirsutizm olanlarda kullanımı yararlı bulunmuştur.

Finasteride

Dilaprost 5 mg tb 30 ve 100 tb/kutu

Finnarid 5 mg tb 28 tb/ kutu

Proscar 5 mg tb 28 tb/kutu

Prosterid 5 mg tb 30 tb/kutu

Tedavi

Topikal tedavi:

- Kesme, ağartma, çekme,
- Kimyasal depilating (thioglikolat tuzları, alkali metaller)

Bu tedaviler deri irritasyonuna yol açarlar.

- Hücre siklus inhibitörleri
 - (Elfornithine hidroklorid- Vaniqua %13.9) Kıl büyümesini yavaşlatır.
- Elektroliz
- Lazer tedavisi bu amaçla kullanılabilir.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PCOS)

- İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır.
- Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda infertilitenin en sık nedenidir.
- PCOS aşırı üterin kanamanın en sık nedenidir.

- *PCOS genellikle menarş yaşında başlar.*
- *Reprodiktif dönemdeki kadınların %5-8'ini etkiler.*

PCOS Sendromu

- **Hiperandrojenizmin kutanöz belirtileri** (örneğin, hirsutizm, orta-şiddetli akne)
- **Adet düzensizliği** (örneğin, oligo veya amenore veya düzensiz kanama)
- **Polikistik yumurtalıklar** (biri veya her ikisi)
- **Obezite ve insülin direnci.**

- *Prematüre adrenarş adrenal steroidlerin erken salındığını gösterir ve PCOS habercisidir.*

Ergenlerde polikistik over sendromu için uluslararası konsensüs tanı kriterleri^[1]

Aksi takdirde açıklanamayan kombinasyon:

1. Yumurtlama disfonksiyonunun kanıtı olarak anormal adet düzeni

- a. Yaş veya jinekolojik yaş için anormal ve
- b. 1 ila 2 yıl boyunca kalıcı semptomlar

2. Hiperandrojenizmin klinik ve / veya biyokimyasal kanıtı

- a. Hirsutizm, özellikle orta ila şiddetli ise, hiperandrojenizmin klinik kanıtıdır
- b. Özel bir referans testi ile serum total veya serbest testosteronun yükseltilmesi, hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtıdır

PCOS Tanı

- 1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları**
- 2. Oligo ve / veya anovulasyon**
- 3. Polikistik over**
 - Her overde 2-9 mm çapında, 12 ve üzerinde foliküllerin olduğu ve/veya over volümünün 10 mm³'den fazla olması polikistik over olarak yorumlanır.

Bu 3 kriterlerden en az ikisinin olması PCOS tanısı koydurur.

Menstrüel siklus:

- Ortalam 28 (21 günden fazla, 38 günden az) günde bir olan,
- 3-5 (2-7) gün süren ve
- Yaklaşık 40 ml (25-70) kanamanın oluştuğu sıklusa menstrüel siklus denir.

- **Polimenore:** Siklusun 21 günden daha sık aralarla olmasıdır.
- **Hipomenore:** Kanama miktarının az olmasıdır.
- **Hipermenore:** Kanama miktarının çok olmasıdır.
- **Menoraji:** Düzenli sikluslarla gelen ancak miktar ve süresi artmış olan kanamadır.
- **Metroraji:** Beklenen menstrüel sikluslar arası oluşan aşırı kanamaya denir.
- **Menometroraji:** Sıklıkla düzensiz, aşırı ve uzamış kanamadır.

- **Oligomenore** (Oligomenore - İlk beş postmenarşal yıl boyunca)
 - **0-1 Yıl:** Yılda altıdan az adet görme (ortalama döngü uzunluğu >60 gün).
 - **1-3 Yıl:** Yılda sekizden az adet görme (ortalama döngü uzunluğu >45 gün).
 - **3-5 Yıl:** Yılda dokuzdan az adet görme (ortalama döngü uzunluğu >38 gün). (Yetişkin kriteri)
- **Amenore** :
 - **Primer:** 15 yaşına kadar veya telarşdan 3 yıl sonrasına kadar menarş olmamasıdır.
 - **Sekonder:** Düzenli adet gören birinin >90 gün adet olmamasıdır.
 - **Uzamış amenore:** 6 aydan daha uzun süre adet olmamasıdır.

Klinik Hiperandrojenemi

Hirsutizm eşdeğerleri

- Sebore
- Hiperhidroz
- Hidradenitis suppurativa --->



- Hirsutizm
- Akne
- Androjenik alopesia
- Kronik anovulasyon (fertiliteyi olumsuz etkiler).

Fizyopatoloji

- LH hipersekresyonu vardır.
- İnsülin doğrudan veya dolaylı olarak hiperandrojeneminin patogenesisinde rol oynar (hiperinsülineminin deri belirtisi Acanthosis nigricans'dır).
 - İnsülin, LH (theca hücrelerinde) ve/veya ACTH (adrenallerde) ile sinerjik olarak androjen üretime katkıda bulunur.
 - İnsülin karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder.
- PCOS'ta hiperinsülinemi ve insulin rezistansı sıklıkla görülür.
- PCOS'ta metabolik sendrom gelişme riski yüksektir.

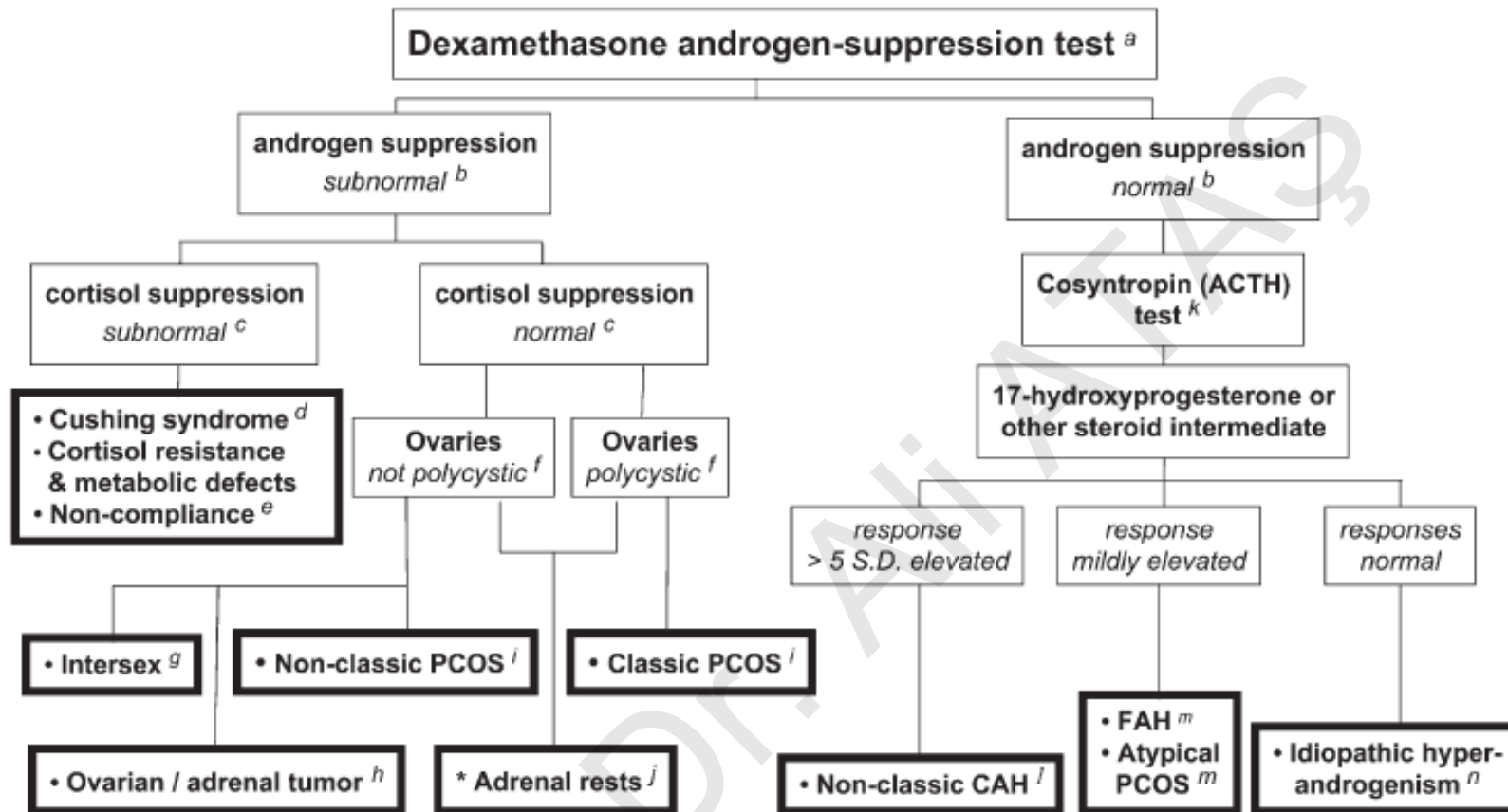
Antimüllerian hormon (AMH): Granüloza hücrelerce yapılır. Foliküler büyümeyi ve seks steroid üretimini sınırlar.

PCOS'da AMH 2 kat veya daha fazla oranda artış saptanır.

Laboratuvar

- Serbest testosteron (>6,3 pg/ml olması önemlidir.)
- Total testosteron (>55 ng/dl olması önemlidir.)
- SHBG,
- FSH, LH,
- Glukoz/İnsülin
- DHEA-S (>2480ng/ml), androstenedion(>2,45 ng/ml), 17 OH-progesteron (>2 ng/ml) olması önemlidir.
- Prolaktin,
- ACTH/Kortizol
- Tiroid fonksiyonları,
- Pelvik USG/MR
- Gerekirse:
 - ACTH uyarı testi (17OHP>10 ng/ml çıkması önemlidir.),
 - Dexametazon supresyon testi

Hiperandrojenemi göster. Bunun için **midfolikuler** evrede alınan testosteron özellikle free testosteron önemli



PCOS Komplikasyon

- Hipertasiyon
- Dislipidemi
- Mikrovasküler hastalıklar
- Sleep apnea sendromu
- İnfertilite problemleri

- Disfonksiyonel uterin kanamaları
 - Menoraji
- Endometrial hiperplazi
- Endometrial karsinom

Artmış
kardiyovasküler
hastalık riski

PCOS Tedavi

- Esas hastalığın tedavisi
 - Altta yatan başka bir hastalık varsa (Nonklasik KAH gibi)
- Hiperandrojeneminin tedavisi
 - Spironolakton
 - Siproteronasetat
 - OKS preparatlar
 - 30 mcg ethinyl estradiol/3mg Drospirenone (Yasmin tb)
- İnsülin rezistansının tedavisi
 - İnsülin duyarlılığını artıran ajanlar
 - Metformin
 - Rosiglitazon gibi

- Komplikasyonların tedavisi
 - Disfonksiyonel uterin kanama tedavisi
 - Yüksek doz Progesteron
 - OKS
 - Dislipidemi tedavisi
 - Hipertansiyon tedavisine yönelik yaklaşımlar
- Estetik problemlerin tedavisi
 - Hirsutizm tedavisine yönelik tedaviler

<p>Etinilestradiol / Drospirenone içerenler.</p> <p>Drospirenone: Antiandrojenik etkisi vardır. Ayrıca natriüretik etkisi vardır.</p>	<p>Drosmax 3 mg/30 mcg 21 tablet Drosetil 3 mg/30 mcg 21 tablet Yasmin 3 mg/30 mcg 21 tablet</p> <p>Drospera 3 mg/20 mcg 21 tablet Minaya 3 mg/20 mcg 21 tablet Yazz 3 mg/20 mcg 21+4(boş tablet)</p>
<p>Noretisteron: Antiandrojenik etkisi vardır.</p>	<p>Activelle 1mg/0.5mg 28 tb. Östradiol 1 mg (östradiol hemihidrat olarak) ve noretisteron asetat 0.5 mg içerir.</p>
<p>Progesteron içeren</p>	<p>Progestan 200 mg yumuşak kapsül 30 kapsül Progynex 100 mg yumuşak kapsül 30 kapsül</p> <p>Yatmadan önce 1x1</p>
<p>Medroksiprogesteron</p>	<p>Tarlusal 5 mg 12 tablet</p>
<p>Etinilestradiol + Desogestrel</p>	<p>Desolett 21 Tablet Myralon 21 Tablet</p>



OKS kullanım kontrendikasyonları:

- Migren
- SLE
- Tromboembolik hastalıklar
- Hepatik disfonksiyon

PCOS Tedavi

Desogestrel, metformin, yaşam sitali değişikliği:

- Yaşam sitali: SHBG artmış ve serbest androjen indeksi düşmüştür.
- O.C total ve serbest androjen seviyesini düşürmüş, ancak CRP ve kolesterol düzeyinde artış yapmıştır.
- Metformin androjenleri düşürmemiş ancak açlık glukoz ve TG seviyesini düşürmüştür.

Hoeger K. J Clin End Metab 2008.

PCOS tedavisinde seçenekler:

- E2+Drospirenone
- Flutamid 125 mg
- Metformin

Kilo kaybı güvenli ve etkilidir:

- Hiperandrojenemi
- Menstürel sıkluların düzen kazanması
- Metabolik kontrolün iyileşmesinde

O.C:

- Hiperandrojenemide en etkilidir.
- CRP ve lipid profilini kötüleşmesi ile birlikte olabilir.

Metformin:

- Hiperandrojenemiyi azaltır ve menstürel sıkluları restore eder (fakat tüm çalışmalarda değil)
- İnsülin sensitivitesini düzeltir
- Kardiyovasküler risk profilini düzeltir (bazı çalışmalarda)

Depilasyon: kıl kökünün

•Kimyasal

- Tiyoglikolat tuzları
- Merkaptanlar
- Sülfidler

•Mekanik

Epilasyon: kıl kökü ile beraber tahrip edilmesidir.

• **Lazer** : Anojen evrede en tekilidir. 8-10 seanstan daha fazla önerilmez. 1-2 ay ara ile yapılır. Bronz deriye uygulandığında leke riski fazladır. Epilasyon için kılların 3 hafta önceden alınmamış olması gerekir-önerilir.

- Alexandrite lazer
- NdYAG lazer
- Diot lazer
- IPL: 500-1200 nm dalga boyunda lazer uygulanır. Epilasyonda çok önerilmiyor.

Lazer uygulanması görülen bir yan etki de lökotrişi (kıl renginin açılması)dır.

•Elektroliz

