

158638

T. C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Endokrinoloji ve Metabolizma  
Hastalıkları Bilim Dalı

HİRSUTİSMUS NEDENİ OLARAK  
21 - HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI  
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

İntisaz Tezi

Dr. Ali Rıza UYSAL

ANKARA - 1984

*Beni yetiştiren değerli hocalarıma, tez çalışmam sırasında büyük yardımlarını gördüğüm, A..T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Laboratuvarı Őefi Sayın Y.Kim.Müh.Dr. L. Bilkay Koloğlu'na, laboratuvar elamanlarına ve bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.*

*Uz.Dr. Ali Rıza Uysal*

## İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç . . . . .	1- 2
Genel Bilgiler . . . . .	3
- Hirsutismusun Tanımı . . . . .	3- 6
- Piloöbase Ünite ve Androjenlerin Etki Mekanizması . . . . .	6- 7
- Hirsutismusta Androjenler . . . . .	8-12
- Hirsutismus Nedenleri . . . . .	12-21
. Adrenal kaynaklı hirsutismus . . . . .	14-20
. Over kaynaklı hirsutismus . . . . .	20-21
. Hem over, hem adrenal kaynaklı hirsutismus . . . . .	21
- Hirsutismusta Tanı . . . . .	21-23
- 21-Hidroksilaz Eksikliği Tanısı ve Tanıda Karşılaşılan güçlükler . . . . .	23-26
Olgular ve Yöntemler . . . . .	27-28
Bulgular . . . . .	29-35
Tartışma . . . . .	36-38
Sonuç ve Özet . . . . .	39
Kaynaklar . . . . .	41-43

## G İ R İ Ş V E A M A Ç

Kısaca, kadında erkek tipi kıllanma diye tanımlanabilen hirsutismus, Akdeniz ülkeleri kadınlarında Nordik ırk kadınlarına göre 2 misli fazla sıklıkta görülmektedir <sup>27</sup>. Bir Akdeniz ülkesi olan memleketimizde de hirsutismus sık görülmekte, klinikçinin karşısına bir tanı ve tedavi sorunu olarak çıkmaktadır <sup>19,20,21,23</sup>.

Hirsutismus nedenlerinden biri de konjenital adrenal hiperplazidir. Glukokortikoid sentez yolunun değişik basamaklarındaki bir bozukluktan dolayı ortaya çıkan bu durum, en sık olarak 21-alfa hidroksilaz enziminin doğuştan eksikliği nedeniyle olmaktadır <sup>32</sup>. Hirsutismuslu kadınlar arasında 21-hidroksilaz eksikliğine %6-12 gibi oldukça sık bir oranda rastlanmaktadır. Hem sık görülmesi, hem de hastalığa tanı konmasında güçlük çekilebilmesi ve bu tip hirsutismus vakalarının tedavisinin, diğer hirsutizm vakalarından farklı olması, 21-hidroksilaz eksikliği üzerinde önemle durulmasını gerektirmektedir. Hastalığın hafif ve geç başlangıçlı tipleri, polikistik over sendromu ve idiyopatik hirsutizmi klinik tablo yönünden taklit edebilmektedirler <sup>9</sup>. Diğer taraftan, hafif tip konjenital adrenal hiperplazi ile diğer hirsutizm vakalarında bazal hormonal değerler de benzerlik gösterebilmektedir. 21-hidroksilaz eksikliği olgularında yüksek olan serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) seviyelerinin, polikistik over ve idiyopatik hirsutizm vakalarında da hafif de olsa artmış olabildiği gözlenmiştir <sup>11,13,28</sup>. Fakat, 21-hidroksilaz eksikliği bulunan hastalarda, kısa süreli adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına 17-OHP yanıtının, diğer hirsutizm vakalarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir <sup>5,17,25,37</sup>.

Ancak bazı yazarlar, 21-hidroksilaz eksikliği olgularında, uzun süreli, yani 3 günlük ACTH uyarısının sonunda 17-OHP düzeylerinde artış olmadığını göstermişlerdir <sup>4</sup>. Bazı sınır vakalara kısa süreli ACTH testi ile de tanı koymak mümkün olmamaktadır <sup>11</sup>. Hastalarda ayrıca, adrenal androjenler, yani dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS),  $\Delta^4$  androstenedion (A) ve bunların periferik konversiyon ürünü olan testosteronun (T) gerek bazal düzeyleri, gerek bunların ACTH'a cevapları yönünden değişik sonuçlar alınmıştır. Gerçekten bazı yazarlar konjenital adrenal hiperplazide DHEA ve DHEAS'ı yüksek bulurlarken <sup>4,17</sup>, bazıları normal bulmuşlardır <sup>5</sup>. Fakat A genellikle yüksek bulunmaktadır <sup>4,5,17</sup>. Buna karşın, diğer hirsutizm vakalarında da T, DHEAS ve A seviyeleri artmış bulunabilmektedir <sup>11,13,28</sup>.

Bu bilgilerin ışığı altında, yani 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısındaki güçlükler nedeniyle, kliniğimize hirsutismus nedeniyle başvuran hastalar, bazal serum androjen ve 17-OHP düzeyleri ve idrarla bazal şartlarda çıkardıkları 17-ketosteroid (17-KS) miktarları yönünden incelendi. Ayrıca hastaların ACTH uyarısına verdikleri yanıtlar araştırıldı. Kendilerinde 21-hidroksilaz eksikliği saptanan hastalar, diğer hirsutizm vakalarıyla karşılaştırıldı. Bazal androjen ve 17-OHP düzeyleri ile uzun süreli ACTH stimülasyon testinin, 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi tanısındaki değerleri ortaya konmaya çalışıldı.

**FÜRÜKİYE  
BİLİMSEL ve TEKNİK  
ARAŞTIRMA MERKEZİ  
KÜTÜPHANESİ**

## GENEL BİLGİLER

Bu bölümde memleketimizde sık rastlanan hirsutismus ve önemli bir hirsutismus sebebi olan 21-hidroksilaz enzimi eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi hakkında genel bilgi vermeyi uygun bulduk. Önce kadında normal ve patolojik kıl dağılımını tanımlayacak, androjen metabolizmasını, hirsutismus nedenlerini özetleyecek, sonra özellikle hafif tip 21-hidroksilaz eksikliği olgularının tanınmasındaki güçlükleri vurgulayacağız.

### HİRSUTİSMUSUN TANISI:

Erişkin kadın ve erkeği çocuktan ayıran kıl dağılımı androjenlerin etkisi ile oluşur. Vücudun çeşitli yerlerindeki kıl folikülleri, androjenlerin etkisine karşı değişen derecelerde hassasiyet gösterirler. Pubik bölgedeki kıl folikülleri en hassas olanlardır. Sonra sırasıyla aksilla, çene ve üst dudak, yanaklar, boynun ön kısmı, sternal bölge ve linea alba, ön kol ve bacaklar, uyluklar, göğüs ve karnın geri kalan kısmı, sırt ve kollar gelir. Normal kadınlar pubik ve aksillar bölgede, az miktarda da androjenin etkisine daha az hassas bölgelerde, kıl gelişmesini sağlayacak kadar androjen salgılayabilirler. Erkekler ise daha fazla androjen salgırlarlar; sonuçta yüz, boyun, ön kol, bacak, uyluk, göğsün ön kısmı ve karında kıllanma olur; bu düzeydeki androjen ayrıca temporal bölgelerden başlayarak frontal kellik yapar. Çok az kişinin sırtında ve kolunda kıl vardır<sup>2,26</sup>. Androjene bağımlı terminal kılların fazla büyümesi sonucunda, kadında erkek tipi kıllanma oluşması durumuna hirsutismus denir<sup>6,14,29</sup>. Vücutta kılın miktar ve dağılımı, genetik, ırksal ve hormonal etkenlere

bağlıdır. Kadında ne miktarda kılın uygun kabul edileceği, kültürel etkenlere bağlı olmakla birlikte, genellikle saçlı deri, kaş, kirpikler, pubis dışındaki bölgelerdeki kıllar kozmetik açıdan istenmemekte, traş edilmekte ya da kıl dökücü ajanlara başvurulmaktadır <sup>2</sup>.

Vücutta kıl büyümesi, bazı yöntemlerle değerlendirilebilir. Kıllar sayılabilir, traş edilip tartılabilir. Fakat bu yöntemler klinik uygulama için kullanışlı değildir. Vücudun herhangi bir bölgesindeki kılların sıklığının derecelendirilmesi yöntemi ise, Dupertuis, Atkinson ve Elftman tarafından ortaya atılmış ve Garn tarafından geliştirilmiştir. Bu metodu kullanan Ferriman ve Gallwey, Londra'da 430 kadını incelemişlerdir. Vücudu, üst dudak, çene, göğüs, sırtın üst kısmı, sırtın alt kısmı, karnın üst kısmı, karnın alt kısmı, kol, ön kol, uyluk, bacak olmak üzere 11 bölgeye ayırmışlar, her bölgedeki kıl sıklığını 1<sup>0</sup> (birkaç terminal kıl) - 4<sup>0</sup> (sık ve yaygın kılınma) arasında değerlendirmişlerdir. Bacak (baldır) ve ön koldaki kılların kadınların çoğunda bulunduğunu saptamışlar, bu bölgedeki kılların cinsiyet açısından ayırım sağlamıyan koruyucu kıllar olduğunu kabul etmişlerdir. Diğer 11 vücut bölgesinin dereceleri toplandığında, premenopozal dönemdeki kadınlardan ancak % 5'inin 8 veya üzerinde derecesi olduğunu görmüşlerdir. 8 veya daha fazla toplam vücut kıl sıklığı derecesi olan kadınlarda hirsutismus var denebilir <sup>10,14</sup>. Klinikimizde yine aynı derecelendirme sisteminin değiştirilmiş bir şekli kullanılarak yapılan bir çalışmada ise yaşları 15-60 arasında değişen 1000 Türk kadını incelenmiştir (Derecelendirme kriterleri Tablo I'de verilmektedir). Olguların %91.1'inde ön kol ve bacaklarda (baldır) kılınma saptanmıştır. Sonuçta, incelenen 8 bölgeden herhangi birinde 4<sup>0</sup> kılınmanın, sırtta 2<sup>0</sup>-3<sup>0</sup> kılınmanın patolojik olduğu, mutad epilasyon bölgeleri olan ekstremitelerin alt bölümü ve çene hariç diğer bölgelerde 3<sup>0</sup> kılınma bulunmasının, kadınların hirsutismus yönünden incelemeye tabi tutulmasını

gerektireceği ortaya çıkmıştır <sup>19</sup>.

Tablo I : Vücudun 8 bölgesinde kıl sıklığı derecelendirilmesi <sup>19</sup>.

Kıl Bölgesi	Sıklık Derecesi	Derecelendirme Tarifi
Üst Dudak	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Komissürlere yakın birkaç kıl
	2	Komissürlere yakın hafif bıyık
	3	Üst dudak dış yarısında bıyık
	4	Üst dudak ortasında birleşen bıyık
Çene	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Çenede birkaç kıl
	2	Çene ortasında çok hafif sakal
	3	Çenede yaygın hafif sakal
	4	Çenede yaygın sık sakal
Göğüs	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Meme areolası etrafında birkaç kıl
	2	Meme areolası ve sternum ortasında birkaç kıl
	3	Göğüste yaygın hafif kıllanma
	4	Göğüste yaygın sık kıllanma
Karın	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Orta hatta birkaç kıl
	2	Orta hatta bir hat teşkil eden hafif kıllanma
	3	Orta hatta bir bant teşkil eden kıllanma
	4	Zirvesi göbekte, erkek tipi pubis kıllanması
Sırt	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Omuz ve sırtta birkaç kıl
	2	Omuz ve sırtta lokalize seyrek kıllanma
	3	Omuz ve sırtta seyrek yaygın kıllanma
	4	Omuz ve sırtta sık yaygın kıllanma
Sakro-iliak	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Sakro-iliak bölgede birkaç kıl
	2	Sakro-iliak bölgede hafif merkezi kıllanma
	3	Sakro-iliak bölgede yaygın hafif kıllanma
	4	Sakro-iliak bölgede yaygın sık kıllanma
Ekstremitelerin Üst Kısmı	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Kol ve uylukta çok seyrek kıllanma
	2	Kol ve uylukta seyrek kıllanma
	3	Kol ve uylukta sık ve yaygın kıllanma
	4	Kol ve uylukta çok sık ve yaygın kıllanma
Ekstremitelerin Alt Kısmı	0	Pigmentli kıl mevcut değil
	1	Ön kol ve bacakta çok seyrek kıllanma
	2	Ön kol ve bacakta seyrek kıllanma
	3	Ön kol ve bacakta sık ve yaygın kıllanma
	4	Ön kol ve bacakta çok sık yaygın kıllanma



Galli, 400 üniversite öğrencisini incelemiş, %84 oranında kolların ve bacakların aşağı kısmında, %70 oranında kolların ve bacakların yukarı kısmında, %26 oranında yüzde, %17 oranında göğüste terminal kıllara rastlamıştır<sup>32</sup>. Kıl dağılımı ırklar arasında da farklılık göstermekte, doğu Asya'lılar ve İsveç'lilerde çok az kıllanma olduğu halde, Akdeniz ülkeleri kadınlarında daha fazla kıllanma olduğu bildirilmektedir<sup>32</sup>.

#### PILOSEBASE UNİTE ve ANDROJENLERİN ETKİ MEKANİZMASI:

Yağ bezleri (Sebase bezler) ve kıl follükülleri deride pilosebase üniteyi yaparlar. Androjenlere oldukça hassastırlar. Gelişme, büyüme ve çalışmaları hormonal ve genetik kontrol altındadır. Kıl follükülleri ilk olarak gebeliğin 3. ayında belirir ve bunu izleyen 3 ay boyunca sayıları giderek artar. Erkekler ve kadınlar eşit sayıda kıl follükülleri ile doğarlar. Kıl follüküllerinin sayısı yaşam boyu aynı kalır. Embriyonun bütün vücudunu kaplayan kıllara lanugo kılları denir. Bunlar, ince ve pigmentsiz villöz kıllarla yer değiştirirler.

Kız çocuğunda pubertenin başlaması, adrenal ve over androjenlerinin artmasıyla, seksüel kıl dağılımı bölgelerinde, villöz kıllar, kaba ve pigmentli terminal kıllara dönüşür. Bununla birlikte yağ bezleri (sebase bezler) de gelişir; yağlı deri ve akneler oluşur.

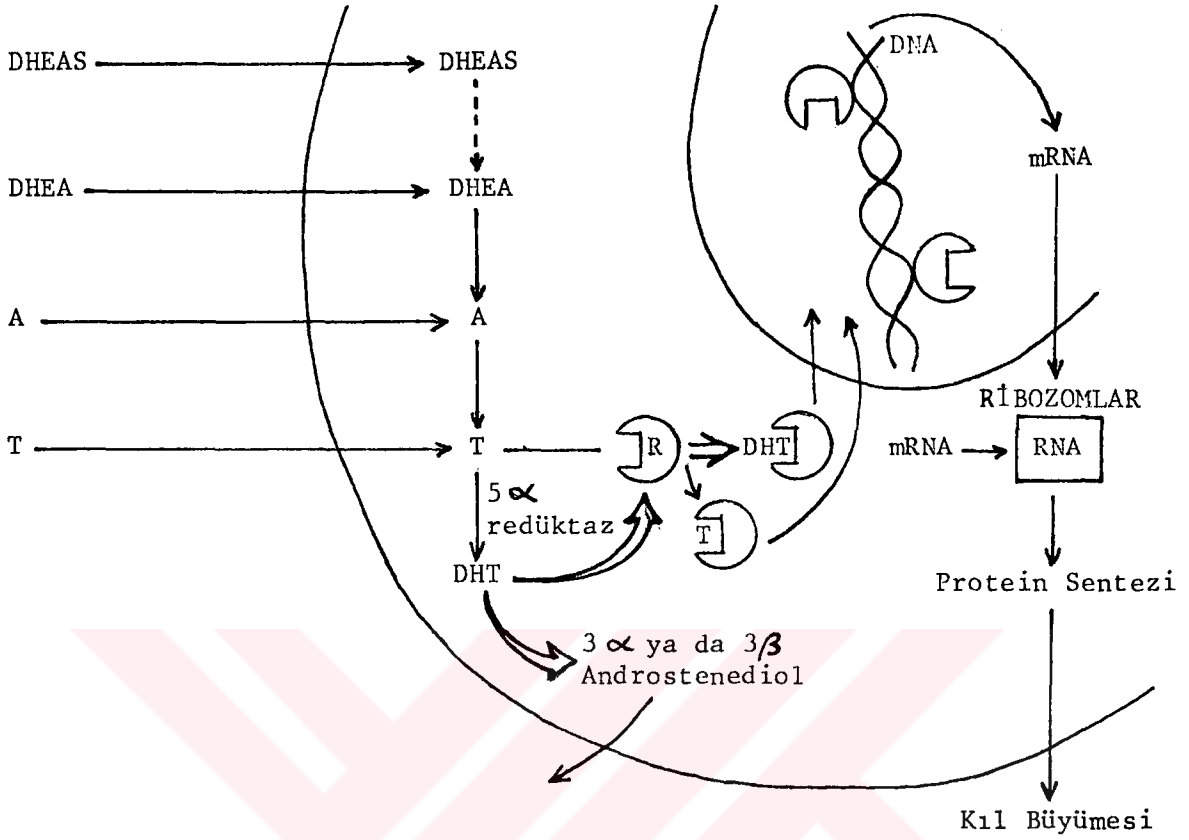
Yağ bezleri androjenlere daha hassastır. Androjen etkisiyle kadınlarda önce yağlı bir deri oluşur. Daha sonra yağ bezlerinin enfeksiyonu sonucunda akneler ortaya çıkar. Kıl follüküllerinin androjenlerle uyandırılması sonucunda da hirsutismus gelişir.

Androjenlerin kıl follüküllerine etkisi, hücre düzeyinde şu şekilde olmaktadır. Testosteron (T) ve dihidrotestosteron (DHT) hücre çekirdeği üzerinde doğrudan etkilidir. Diğer androjenler T ve DHT'a çevrilebilir<sup>29,36</sup>(Şekil 1). T ve DHT sitoplazmada bir reseptöre bağlanır;

K A N

S İ T O P L A Z M A

Ç E K İ R D E K



Şekil 1 : Androjenler ve hücre içi metabolizmaları.

reseptör-steroid kompleksi çekirdeğe girerek DNA'ya bağlanır; "messenger RNA" yapılır; bu da ribozomal RNA aracılığıyla protein sentezini başlatır ve kıl büyür. Kıl büyümesi üzerinde DHT'nun T'dan daha etkin olduğu düşünülmektedir. Çünkü 5 alfa redüktaz eksikliği olan kişilerde kıllanma azdır. 5 alfa redüktaz, testosteronu dihidrotestosterona çeviren enzimdir. DHT bütün kıl folliküllerinde yapılır. Fakat, folliküllerin testosteronu dihidrotestosterona çevirme kapasitesinde vücudun değişik bölgeleri arasında, kadınla erkek arasında farklar vardır. Hay, aksilla, pubis ve yüz derisi arasında bu yönden farklılık olduğunu bulmuştur. Mauvais-Jarvis de testosteronun dihidrotestosterona çevrilme hızının erkek pubis derisinde, kadın pubis derisinden daha yüksek olduğunu göstermiştir <sup>29</sup>.

#### HİRSUTİZMUSTA ANDROJENLER:

Artmış seksüel kıl büyümesi, çok defa yüksek serum total veya serbest androjen düzeyleri ile birlikte olur. Androjen artışı gösterilemezse, sebep kıl foliküllerinin artmış duyarlılığı olabilir. Yeterli bir inceleme yapılırsa, hirsutismuslu kadınların çoğunda artmış androjen düzeyleri saptanabilir. Bu yönden yeterli bir inceleme için, hastaların serumlarında bütün 17-ketosteroidler (dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sulfat, androstenedion) ve 17 beta hidroksi steroidlerin (testosteron, dihidrotestosteron, androstenediol) düzeyleri tayin edilmeli, ayrıca bu androjenlerin serum proteinlerine bağlı olmayan serbest kısımlarının miktarları ölçülmelidir.

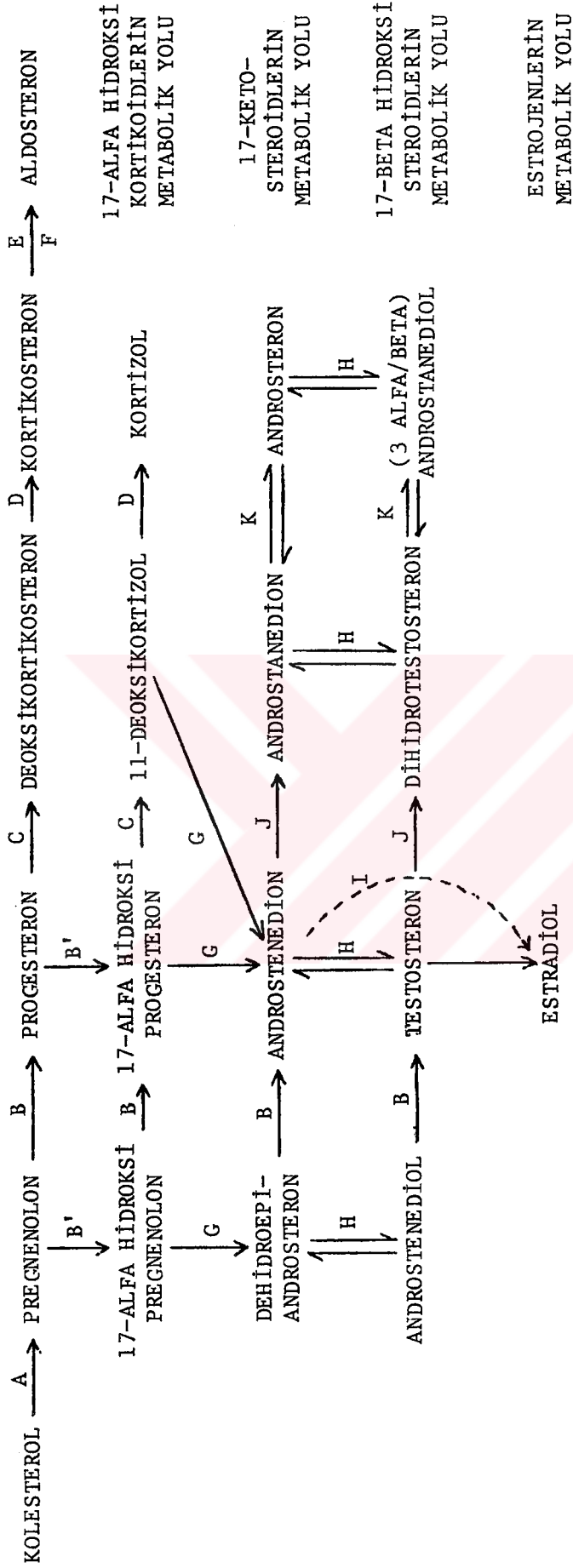
Sadece idrarda 17-ketosteroidler (17-KS) ölçülürse, hirsutismuslu hastaların %15'inde yüksek değerler bulunur<sup>14</sup>. Total plazma testosteron (T) seviyesi, hastaların %40'ında yüksek bulunmaktadır. Testosteron, dihidrotestosteron (DHT), dehidroepiandrotestosteron (DHEA), androstenedion ve 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyleri ölçülürse, hirsutizimli kadınların %90'ında bunlardan birinin veya daha fazlasının yüksek olduğu görülmektedir<sup>14</sup>. Hastalarda serbest testosteron, total testostereona göre %50 daha fazla sıklıkla yüksek bulunmaktadır. Hem testosteron, hem de diğer beta hidroksi steroidlerin serbest düzeyleri ölçülürse, hastaların %85'inde tek bir kan örneğinde bozukluk saptandığı bildirilmiştir<sup>14</sup>. Bu, testosteron-estrogen bağlayıcı globulinin hirsutizimli hastalarda azalması nedeniyle olmaktadır<sup>14</sup>. Androjenlerin biyolojik olarak aktif olan kısımları, serbest kısımlarıdır. Hirsutismuslu hastaların %50'sinin serumlarında testosteron-estrogen bağlayıcı globulin (TEBG) düzeyi düşüktür ve bu hastalarda total testosteron düzeyi normal olduğu halde, serbest testosteron düzeyi yüksektir. Hirsutizimli kadınlarda TEBG'in neden düşük olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Yalnız erişkin TEBG

düzeylerinin fetal hayattaki androjen düzeylerindeki değişikliklerle programlanması ve puberteden sonra da androjen/estrojen dengesi tarafından düzenlenmesi olasılığı üzerinde durulmaktadır. Estrojenler, TEBG düzeyini artırır, androjenler azaltır. Ayrıca, androjen sekresyonu ve buna bağlı olarak kan androjen düzeyi pulsatildir. Yani, tek bir plazma androjen düzeyi, günlük ortalama androjen düzeyini yansıtmıyabilir. Ortalama androjen düzeyi hakkında daha doğru bir fikir edinmek için 3 saat boyunca saatte bir plazma androjen düzeyini ölçmek yararlı olabilir <sup>14</sup>.

Androjen sentez yolları Şekil 2'de özetlenmiştir. En sık incelenen androjenler: Testesteron (T), dihidrotestosteron (DHT), androstenedion (A), androstenediol, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sulfattır (DHEAS). En potentleri DHT'dur; bunu testosteron izler <sup>29</sup>. DHEAS'ın kendisi doğrudan androjenik etki göstermiyebilir. Aktivitesinin çoğu periferde DHEA'a çevrilmesi sonucu olabilir. Fakat, bazı çalışmalar bunun aksinin doğru olduğunu düşündürmektedir <sup>in29</sup>.

Gebe olmayan kadında androjenler adrenal ve overlerden salgılanır <sup>16,29</sup>. DHEA ve DHEAS başlıca adrenalden, diğerleri hem adrenal, hem de overlerden salgılanır <sup>29</sup>.

Androjen sekresyonu, hipofiz hormonları tarafından kontrol edilir. Adrenal androjen sekresyonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından uyarılır. Belki, kortizol sekresyonunu uyarmadan sadece androjen sekresyonunu uyaran faktör veya faktörler vardır. Böyle bir faktörün varlığı, Parker ve Odell tarafından ileri sürülmüştür <sup>in29</sup>. Fakat bu konuda kesin kanıt yoktur <sup>29</sup>. Prolaktinin adrenal androjen sekresyonunu uyarıcı bir faktör olduğu ileri sürülmüştür <sup>in29</sup>. Prolaktinomaların çıkarılmasından sonra ve bromocriptine tedavisi ile prolaktin düzeyinin azalması, kortizol düzeyi değişmeden DHEAS, testosteron ve dihidrotestosteron düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır. Fakat hiperprolaktinemi



E N Z İ M B A S A M A K L A R I

A : C <sub>20-22</sub> DESMOLAZ	F : 18-HİDROKSİ OKSİDAZ
B : $\Delta^5-3$ HİDROKSİ STEROİD DEHİDROGENAZ	G : C <sub>17-20</sub> LİYAZ
B' : 17 $\alpha$ -HİDROKSİLİZ	H : 17-KETOSTEROİD OKSİDO REDÜKTAZ
C : 21-HİDROKSİLİZ	I : AROMATAZ
D : 11 $\beta$ -HİDROKSİLİZ	J : 5 $\alpha$ -REDÜKTAZ
E : 18-HİDROKSİLİZ	K : 3-KETOSTEROİD OKSİDOREDÜKTAZ

Şekil 2 : Başlıca steroid sentez yolları 29 .

her zaman artmış androjen düzeyleri ile birlikte değildir ve ani prolaktin artışlarının androjen düzeyleri üzerine etkisi yoktur <sup>29</sup>. Glickman ve arkadaşları, hiperprolaktinematik kadınlarda TEBG düzeylerini düşük bulmuşlardır <sup>12</sup>. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise hiperprolaktinematik hirsutizmli kadınlar ile normoprolaktinematik hirsutizmli kadınlar arasında plazma testosteron ve üriner 17-KS seviyeleri bakımından fark olmadığı saptanmıştır <sup>21</sup>.

Androjenlerin adrenalde başlıca zona retiküleristen salgılandığı sınırlanmakla birlikte, DHEAS, T, DHT ve A'un hem zona fasikülata, hem de zona retiküleriste önemli konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir <sup>1,8,29</sup>.

Overde ise androjenler her üç tip hücreden (stroma, teka, granuloza) salgılanır. Overden androjen sekresyonu, başlıca LH olmak üzere gonadotropinler tarafından uyarılır <sup>29</sup>.

Direkt sekresyon dışında androjenlerin önemli bir kısmı periferik konversiyon ile üretilir <sup>29</sup>. Androjenler arasındaki bu konversiyon, başlıca karaciğer, deri ve akciğerlerde yapılır.

Adrenal ve ovarian venlerde DHT düzeyinin periferden çok yüksek olması, DHT'un doğrudan adrenal ve overlerden salgılandığını düşündürür <sup>29</sup>. Saez, DHT'un adrenalde önemli miktarda salgılandığını söylemektedir <sup>in29</sup>. DHT dokularda androstanediola çevrilir ve idrarla atılır. Bu şekilde idrarla atılan androstanediol, hücre düzeyinde DHT aktivitesini gösterebilir <sup>29</sup>. Plazma DHT düzeyi, menstrasyon siklusu içinde önemli değişiklik göstermez <sup>29</sup>. DHT düzeyleri pubertede artar, menapozdan sonra azalır <sup>29</sup>.

Testosteronun %98'i bağlıdır (başlıca TEBG'e bağlı). Dolaşımdaki testosteronun %50'si veya daha azı over ve adrenalde salgılanır. Gerisi androstenedionun periferde testosteroonla dönüşmesi ile ortaya çıkar. Ovulasyon dönemi dışında, adrenal ve overler periferik testosteron düzeyine

eşit miktarlarda katkıda bulunur. Ovulasyon sırasında ise overlerin katkısı daha fazladır<sup>29</sup>. Testosteron düzeyleri pubertede artar, menapozdan sonra azalır<sup>29</sup>.

Androstenedion (A)'un çoğu, doğrudan adrenal ve overlerden eşit oranda salgılanır. %10'u ise başlıca DHEA'un periferik konversiyonu ile oluşur. Ovulatuvar dönemde overler, adrenallerden daha fazla A salgılar. A düzeyi kortizolünküne paralel bir diurnal varyasyon gösterir. Kanda başlıca albumine bağlı olarak taşınır<sup>15,29,31</sup>.

Dehidroepiandrosteronun (DHEA) %60-70'i doğrudan adrenaller, %10-25'i overler tarafından salgılanır. Geri kalanı dehidroepiandrosteron sulfatın (DHEAS) periferde hidrolizi sonucu oluşur. Dolaşımdaki DHEA'un çoğu albumin ve globuline bağlıdır<sup>3,29</sup>. Ovulasyon döneminde DHEA sekresyonuna overlerin katkısı artar<sup>29</sup>. DHEA düzeyi pubertede artar, menapozda azalır<sup>29</sup>. Diurnal varyasyonu kortizolünküne benzer<sup>29</sup>. DHEA ve DHEAS, idrar 17-ketosteroidlerinin (17-KS) başlıca kaynağıdır<sup>29,30</sup>.

Dehidroepiandrosteron sulfat, doğrudan salgılanma ve DHEA'un periferik konversiyonu ile hemen hemen yalnız adrenallerde üretilir. Kan düzeyleri DHEA'dan daha az değişkenlik gösterir; fakat hem gün içinde, hem de over siklusunun değişik dönemlerinde farklılık gösterir. DHEAS üretimi pubertede artar, menapozdan sonra azalır. DHEAS serum albuminine bağlanmaktadır<sup>3,29</sup>.

Androstenodiol zayıf bir androjendir. Başlıca adrenallerden salgılanır ve periferik konversiyon sonucu oluşur. Globuline ve daha az oranda albumine bağlanır. Menapozdan sonra periferik düzeyi azalır<sup>29</sup>.

#### HİRSUTİSMUS NEDENLERİ:

Hirsutismus hemen hemen daima androjenlerin veya serbest androjenlerin artışı sonucu ortaya çıkmaktadır. Androjen artışı gösterilemediği

zaman ise olay kıl foliküllerinin artmış duyarlılığına bağlanabilir <sup>29</sup>. Hirsutismus nedenleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II : Hirsutismus nedenleri <sup>21,29,32,36</sup>.

- 
- I. Endokrin Hirsutismus
- A. Nöroendokrin hirsutismus
    - Bazı merkezi sinir sistemi lezyonları
    - Emosyonel stresler
    - Anorexia nervoza
    - Bazı corpus pineale tümörleri
    - Hiperostosis frontalis interna
  - B. Hipofiz kaynaklı hirsutismus
    - Cushing hastalığı
    - Akromegali
  - C. Adrenal kaynaklı hirsutismus
    - Konjenital adrenal hiperplazi
    - Adrenal adenom ve karsinom
    - Hem adrenal, hem over kaynaklı androjen artışı
  - D. Over kaynaklı hirsutismus
    - Over tümörleri (Arrhenoblastoma, granulosatheca hücreli tümör, hilus hücreli tümör, psödomüsinöz kistadenoma, kistadenokarsinoma, Brenner tümörü)
    - Metastatik karsinoma (Krukenberg tümörü)
    - Polikistik over sendromu
  - E. Bazı juvenil hipotiroidi vakaları ve timus tümörleri
- II. Konjenital Hirsutismus
- A. Turner sendromu
  - B. Erkek psödohermafroditizmi
  - C. Hipertrikozis lanuginoza
  - D. Cornelia de Lange sendromu
  - E. Seckel'in tanımladığı kuş kafalı cüce
  - F. Trisomi E sendromu
  - G. Hurler sendromu
- III. Sekonder Hirsutismus (Farmakolojik ajanlarla oluşur)
- A. Testosteron ve anabolik steroidler
  - B. Bazı sentetik progestajenler
  - C. ACTH ve kortikosteroidler
  - D. Hidantoin deriveleri
  - E. Hekzaklorobenzen
  - F. Diazoksid
  - G. Minoksidil
-



## ADRENAL KAYNAKLI HİRSUTİZMUS:

### Adrenal Tümörler:

Virilizan adrenal tümörler daha çok puberteden önce ya da menapozdan sonra görülür. Premenapozal kadınlarda, hirsutizm, virilizasyon ve menstürasyon bozuklukları çabuk gelişir<sup>6,29</sup>. Bu tümörler, başlıca DHEA ve DHEAS üretir<sup>29</sup>. Fakat bazılarının birincil olarak testosteron salgıladığı, bunlarda DHEAS ve idrar 17-KS düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir<sup>29,30</sup>. Adrenal tümörlü hastalarda androjen düzeyleri genellikle dexamethasone ile baskılanmamakta, fakat nadiren baskılanabilmektedir. Serum DHEA düzeyleri genellikle 20 ng/ml'den, DHEAS düzeyleri 9000 ng/ml'den ve testosteron düzeyleri de 2 ng/ml'den yüksek olur.

Adrenal adenomu ya da karsinomu ve hiperkortizolizmi olan hastalarda 17-KS değerleri çok geniş sınırlar içinde (düşük-normal-yüksek) değişir<sup>29</sup>.

### Konjenital Adrenal Hiperplazi:

ACTH, adrenallerden hem kortizol, hem de androjen salgılanmasını artırır. ACTH salgısını inhibe eden başlıca steroid kortizoldür. Kortizol biosentezindeki bir bozukluk, ACTH salgısının artmasına yol açarak, sürrenallerde androjen üretiminin artmasına, dolayısıyla hirsutismus ve virilizasyona neden olabilir. 21-hidroksilaz, 11-hidroksilaz, 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi olgularında hirsutismus ve virilizasyon görülmektedir. Ağır konjenital adrenal hiperplazi olgularında adrenallerde anatomik olarak hiperplazi olmasına karşın, glukokortikoid yetmezliği belirgin olabilir. Kız çocuklarında bu tür ağır bozukluklar, dış genital organlardaki anomalilerle birlikte ve daha doğumda tanınırlar. Fakat hafif konjenital adrenal hiperplazi olguları da vardır ve bunlar geç olarak, pubertede ya da daha sonra, hirsutismus, adet bozuklukları ve virilizasyonla ortaya çıkar. Bunlar ağır tür konjenital

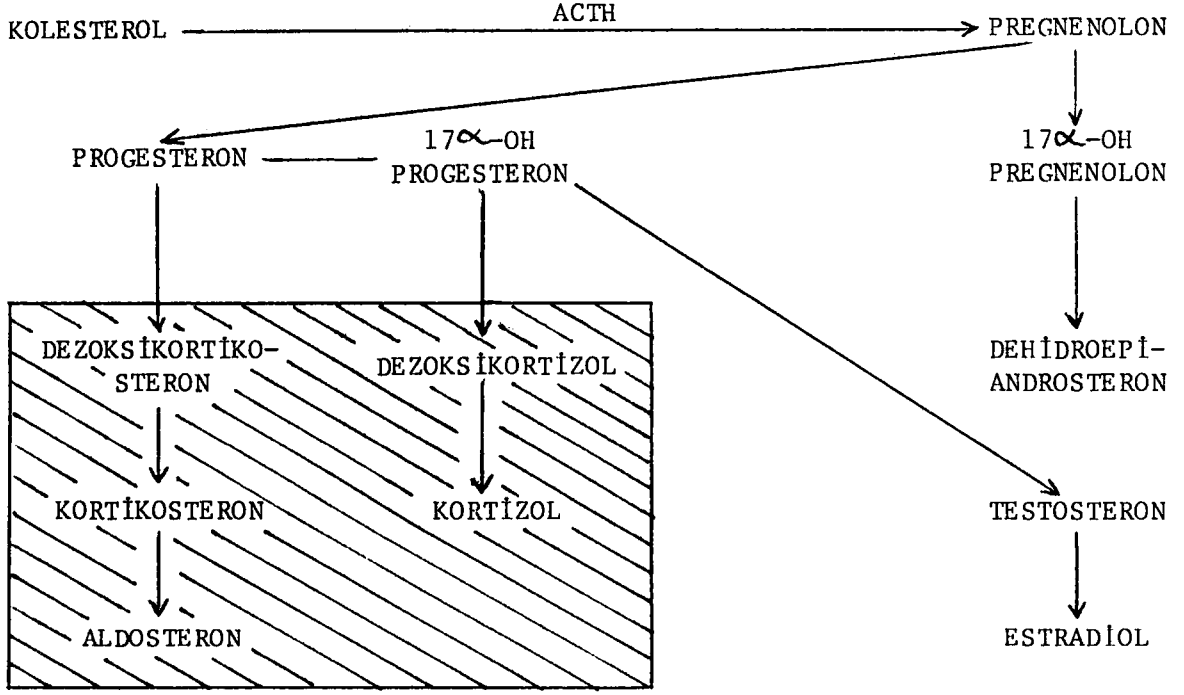
adrenal hiperplazi olgularından genetik olarak da biraz farklı geçiş gösterir. Konjenital adrenal hiperplazi genellikle otozomal resesif mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır <sup>6,14,29,32,35</sup>.

#### 21-Hidroksilaz Eksikliği:

Konjenital adrenal hiperplazinin en sık görülen şeklidir <sup>6,14,26,29,35</sup>. 21-hidroksilaz eksikliğinin ortaya çıkardığı sonuçlar Şekil 3'te görülmektedir. Bu enzim glukokortikoid ve mineralo-kortikoid yapımı için gereklidir. Eksikliğinde, kortizol yeterince sentez edilemez ve ACTH artar. Bu da adrenal hiperplazisine, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ve dehidroepiandrosteron (DHEA) sekresyonunun artmasına yol açar. İdrarla da pregnantriol ve 17-ketosteroidlerin (17-KS) atılımı artar <sup>6,14,26,29,35</sup>.

Hastalığın ağır şeklinde, virilizasyon embriyonik gelişmenin, olası olarak 5. ayında başlar. Doğumda erkek bebekte makrogenitosomia, kızda ise dış genital organlarda değişik derecelerde maskulinizasyon vardır. Klitoris büyüklüğü, labioskrotal kıvrımların kısmi ya da tam füzyonu, bazan ürogenital sinus olabilir. Labial füzyon tam ise kız bebeğin dış genital organları hipospadiaslı bir penisi andırır (dişi psödohermafroditizm). Eğer ailede başka konjenital adrenal hiperplazi olgusu varsa, karyotip dişi ise ve idrarda prenanetriol ile 17-KS artışı, yüksek serum 17-OHP düzeyi saptanırsa tanı kolaylıkla konabilir. Sodyum ve mineralo-kortikoidlerle tedavi edilmezse, çocuk tuz kaybı nedeniyle periferik vasküler kollaps tablosuna girer. Hemen mineralo-kortikoid, glukokortikoid ve sodyum klorür ile tedavi edilmezse hastalık öldürücüdür.

Hastalığın hafif şekilleri gözden kaçabilir. Dış genital organlar normaldir veya hafif kliteromegali nadiren olabilir. 2-10 yaşları arasında erkek ve kız çocuklar, hızlı somatik büyüme, adale büyümesi, ses kalınlaşması, pubik ve aksillar kılların erken çıkması, akne, epifizlerin erken kapanmasına bağlı olarak somatik büyümenin durması ile dikkati çeker.



Şekil 3 : 21-hidroksilaz eksikliğinin sonucu:

Taranmış bölgedeki steroidlerin yapımı bozulmuştur <sup>26</sup>.

Kızlar normal sekonder seks karakterlerini geliştiremez, adet görmezler, memeleri hipoplastik kalır, hirsutismus ve temporal kellik gelişir. Glukokortikoid yerine koyma tedavisi başladıktan sonra virilizasyon durur ve normal feminizasyon gelişmesini sürdürür. Glukokortikoid tedavisi ile hastalar fertil olabilmektedir <sup>26,35</sup>. İnkomple, hafif ya da gecikmiş başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği, geç çocukluk çağında, pubertede ya da puberteden sonra hirsutismus, virilizasyon ve adet bozuklukları ile de başlayabilmektedir <sup>9,17,25,35</sup>. Hatta bu hafif enzim eksiklikleri belirti de vermiyebilir.

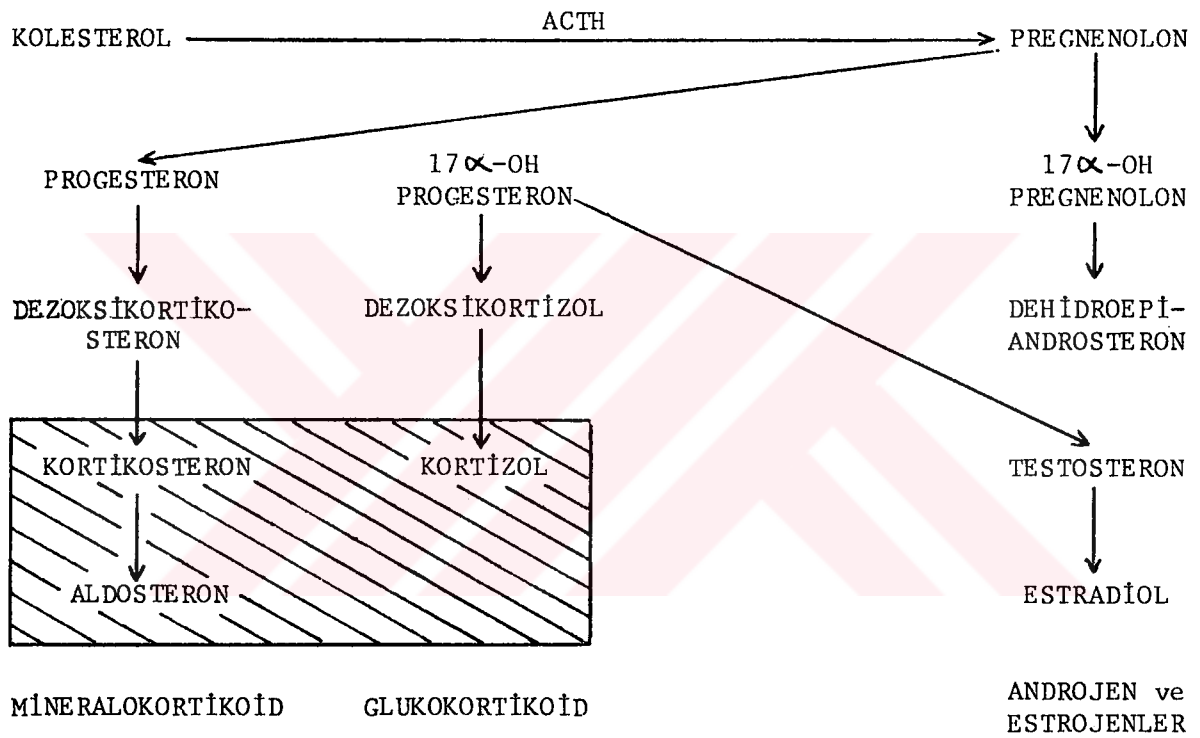
21-hidroksilaz eksikliğinin genetik geçişi Tablo III'de özetlenmiştir. Hem ağır, hem de hafif 21-hidroksilaz eksikliği, HLA'ya bağlı monogenetik hastalıklardır ve otozomal resesif geçiş gösterirler. Hafif 21-hidroksilaz eksikliğini belirleyen doku antijenleri, HLA-B 14, DR 1 ve BfS, ağır enzim eksikliğini belirleyen HLA-BW 47'dir <sup>17</sup>.

Tablo III : 21-hidroksilaz eksikliği tipleri 17 .

21-Hidroksilaz Eksikliğinin Tipi	Klinik Fenotip	Hormonal Fenotip	Genotip
KLASİK	. Prenatal virilizasyon	İleri derecede artmış serum 17-OH progesteron ve A <sup>4</sup> androstenedion	21-hidroksilaz eksikliği AÇIR 21-hidroksilaz eksikliği AÇIR (HLA - BW47)
	. Semptomatik post notal virilizasyon	Orta derecede artmış serum 17-OH progesteron ve A <sup>4</sup> androstenedion	21-hidroksilaz eksikliği AÇIR 21-hidroksilaz eksikliği HAFİF
KLASİK OLMYAN	. Asemptomatik (Kriptik)		21-hidroksilaz eksikliği HAFİF 21-hidroksilaz eksikliği HAFİF

### 11-Beta Hidroksilaz Eksikliği:

Klinik olarak kadınlarda hirsutizm, virilizm ve hipertansiyonla sey-  
reder. Kimyasal olarak, enzim eksikliğinin derecesine göre plazma kortizol  
düşük veya normaldir. ACTH, 11-deoksikortizol, DHEA, 11-deoksikortikoste-  
ron (DOK) düzeyleri artmıştır. İdrarda 17-ketosteroidler artar. Metabolik  
bozukluk Şekil 4'de özetlenmiştir<sup>26,35</sup>. Tedavide glukokortikoid replasma-  
nı ile ACTH baskılanır<sup>26</sup>.



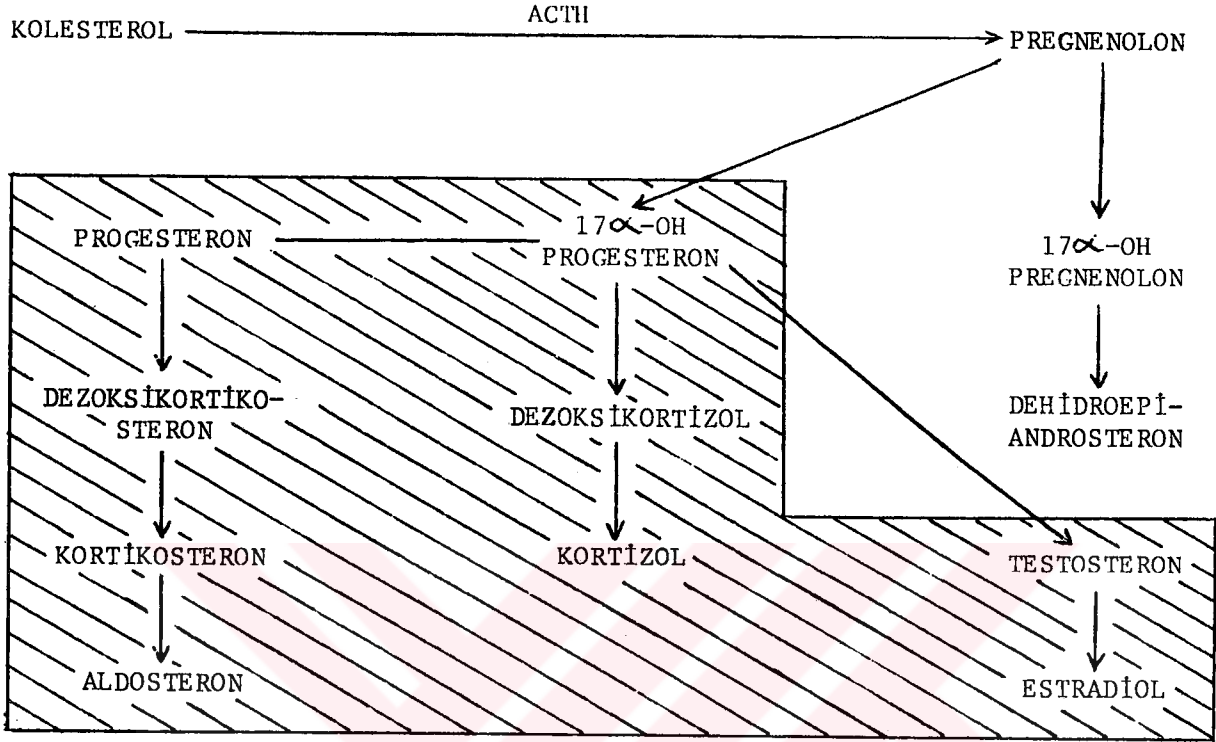
Şekil 4 : 11-beta hidroksilaz eksikliğinin sonuçları:

Taranmış bölgedeki steroidlerin yapımı bozulmuştur<sup>26</sup>.

### 3-Beta Hidroksi Steroid Dehidrogenaz Eksikliği:

Bu enzimin eksikliğinde ortaya çıkan metabolik bozukluk Şekil 5'te  
gösterilmiştir. Hastalarda glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği  
vardır. Kızlarda dış genital organlarda kısmi maskülenizasyon vardır. Er-  
keklerde fetal testisin androjen yapamamasına bağlı olarak dış genital or-  
ganlar normal gelişemez. Kanda 17-hidroksipregnenolon, DHEA ve DHEAS

artmıştır. Tedavide glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavisi yapılır <sup>26,29,35</sup>.



Şekil 5 : 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliğinin sonucu: Taranmış bölgedeki steroidlerin yapımı bozulmuştur <sup>26</sup>.

Konjenital adrenal hiperplazi olguları dışında da, yine adrenaller hiperandrojeneminin kaynağı olabilmektedir. Abraham ve arkadaşları, hastalarının %82'sinde adrenalın yalnız başına ya da overlerle birlikte hiperandrojeneminin kaynağı olduğunu bildirmiştir <sup>in29</sup>. Bu oran, Maroulis tarafından %74 olarak saptanmıştır <sup>in29</sup>. Bunun diğer bir kanıtı da, hirsutizmlili hastalardaki anovulasyonun tedavisinde kortizonun başarılı olması ve dexamethasone'un serum androjenlerini azaltmasıdır. Bu adrenal hiperaktivitesi, strese bağlı ACTH artışı nedeniyle olabilir. Fakat hastalarda ACTH artışı kesin olarak gösterilememiştir. Adrenal hiperfonksiyonunda Parker tarafından ön hipofizden salgılandığı bildirilen bir adrenal androjen salgılatıcı faktörün rolü olabilir <sup>in29</sup>. Adrenal kaynaklı androjen

artışında prolaktinin de rolü olabilir. Bazı araştırmacılar hiperprolaktineminin artmış DHEAS düzeyleri ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Negri, 10 hirsutizmlı hastanın 5'inde prolaktinin yüksek olduğunu bulmuştur. Fakat Abraham, hirsutismuslu hastalarda önemli prolaktin artışı bulamamıştır <sup>in29</sup>.

#### OVER KAYNAKLI HİRSUTİSMUS:

Virilizan over tümörleri başlıca testosteron artışına yol açar, hızlı gelişen hirsutismus, amenore ve virilizme neden olurlar. Testosteron düzeyleri sıklıkla 2 ng/ml'in üzerindedir. Meldrum, virilizan over tümörlü hastaların %84'ünde yüksek serum testosteron düzeyleri bulunduğunu bildirmiştir <sup>in29</sup>. Virilizan over tümörleri otonom olmayabilir, hCG'ye androjen üretimlerini artırarak yanıt verebilirler.

Tümörler dışında, polikistik over sendromu, hipertekozis, hilus hücre hiperplazisi, difüz stromal hiperplazi gibi durumlarda da androjen kaynağı overlerdir. Hilus hücre hiperplazisi, postmenapozal kadınlarda ve gonadal disgenesis olgularında görülür. Overler, gross olarak normal oldukları halde de fazla androjen salgılayabilirler. Böyle overlerde Benedict, biyopsi ile hipertekozis ve polikistik over sendromuna benzeyen polikistik değişiklikler bulmuştur <sup>29</sup>.

Polikistik over sendromunun etyopatogenezinde değişik mekanizmalar düşünülmüştür. Polikistik overlerde 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz ve aromataz enzimlerinin eksikliği saptanmıştır. Bu enzim eksiklikleri overlerde fazla miktarda androjen yapımına yol açar, bu da folikül gelişmesini inhibe eder. Fazla miktarda salgılanan adrenal androjenleri de folikül büyümesini baskılayabilir. Periferde androstenedionun estrona çevrilmesiyle artan estron düzeyi ön hipofizdeki gonadotrof hücreleri etkileyebilir ve LRH'ya duyarlılıklarını artırır. Sonuçta, artan LH salgısı

overlerdeki teka hücrelerinden androjen salgısını artırır. Gerçekten, polikistik over sendromlu hastaların serum LH düzeyleri tonik bir artış göstermektedir. Ya da birincil olay, hipotalamohipofizer sistemde artmış tonik LH salgısını oluşturan bir bozukluktur. Polikistik over sendromunda LH/FSH oranı 2'den büyüktür <sup>14,29,35</sup>.

#### HEM OVER HEM ADRENAL KAYNAKLI HİRSUTİSMUS:

Ettinger, hirsutismuslu hastaların %40'unda, Judd %25'inde, Kirscher %30'unda, Moltz %18'inde ve Abraham %39'unda androjen fazlalığının hem over, hem de adrenallerden kaynaklandığını bulmuşlardır. Adrenallerden fazla miktarda androjen salgılanması, overleri ve hipotalamohipofizer sistemi etkileyerek, anovulasyon ve hirsutismusa yol açar. Adrenallerden salgılanan testosteron ve androstenedion, estrogen düzeyinin artmasına yol açar. Bu da FSH'dan daha fazla LH salgılanması sonucunu doğurur. LH da overlerden androjen salgısını uyarır. Ayrıca adrenal androjenleri overler üzerine direkt etki de gösterir. Bu şekilde folikül olgunlaşmasını inhibe ederek, küçük folikül kistleri ve folikül atrezisi oluştururlar. Ayrıca, 3-beta hidroksi steroid dehidrogenazı ve aromatazı da baskılayarak estradiol miktarını azaltırlar. Bu da azalmış FSH düzeyi ile birlikte folikül maturasyonunun bozulmasına yol açar <sup>14,29</sup>. Over, adrenal ve overlerle adrenallerin her ikisinden birden kaynaklanan hirsutismus, başlangıçta yalnız bir adrenal bozukluğu olarak başlayabilir <sup>29</sup>.

#### HİRSUTİSMUSTA TANI:

Anamnezde, ilaç alımı, fizik ve psikolojik stresler, nörolojik problemler, hirsutismusun başlangıç zamanı üzerinde durulmalıdır <sup>29</sup>. Hastanın etnik ve genetik durumu araştırılmalı, familyal hirsutismusun konjenital adrenal hiperplazi ve polikistik over sendromu nedeniyle olabileceği akılda tutulmalıdır <sup>14</sup>. Vücut ağırlığındaki değişimler, libido durumu



ses kalınlığı, saç durumu not edilmelidir <sup>14,29</sup>.

Fizik muayenede, başlıca tiroid hastalığı, memeden akıntı, galakto-re, akne, kıl tipi, rengi, uzunluğu ve dağılımı üzerinde durulmalıdır. Pelvik muayenede, kliteromegali, overlerle ilgili kitle olup olmadığına bakılmalıdır.

Serbest ve total androjenlerin tayini yapılmalıdır (dehidroepian-drosteron, dehidroepiandrosteron sulfat, testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion). İdrar 17-ketosteroidleri ölçülebilir. Fakat bu kaba bir testtir. Androjen düzeyi yüksekliği saptanırsa kaynağı araştırılır. Bir-den gelişen virilizm, 2.0 ng/ml üzerinde testosteron ve 20 ng/ml üze-rinde dehidroepiandrosteron değerleri ile birlikteyse, artmış androjen kaynağının bir over ya da adrenal tümörü olduğu düşünülür <sup>6,14,29</sup>. Tümö-rün yerini saptamak için abdominal ultrasonografi, intravenöz pyelografi, bilgisayarlı sürrenal tomografisi gibi yöntemlere başvurulur. Bunlarla da sonuç elde edilemezse, adrenal ve over venlerinin ayrı ayrı kateterizas-yonu ile alınan örneklerden androjen tayini, selektif adrenal venöz an-jiyografi yapılabilir. Yine sonuç alınamazsa laparoskopi ve laparotomiye başvurulur <sup>14,29</sup>. Sadece testosteron, tümör düzeyinde ise daha çok over tümörü düşünülür, fakat adrenal tümörü ekarte edilemez. DHEAS'ın tümör düzeyinde olması daima bir adrenal tümörünü düşündürür <sup>29</sup>.

Androjenler yüksek, fakat tümör düzeyinde değilse dexamethasone supresyon testi yapılır. Androjenlerde dexamethasone ile %50 oranında supresyon olmazsa, artmış androjenlerin kaynağının overler olduğu düşünülür <sup>14,29</sup>. Supresyon olursa, hasta konjenital adrenal hiperplazi yönünden araştırılır. Serumda 17-hidroksi progesteron yüksekliği, idrarda pregnanetriol yüksekliği 21-hidroksilaz eksikliğini, serumda 11-deoksikortizol yüksekliği 11-beta hidroksilaz eksikliğini, serumda DHEA ve 17-hidroksi pregnenolon yüksekliği ise 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliğini

düşündürür. Enzim eksikliği saptanmadığı halde dexamethasone ile androjenlerin baskılanabildiği hirsutismus olguları da vardır. Birlikte obesite yoksa bunlar "idiopatik" olarak kabul edilir. Silik konjenital adrenal hiperplazi olgularını ve heterozigot taşıyıcıları ortaya çıkarmak amacı ile ACTH stimülasyon testi de yapılabilir <sup>6,14,29</sup>.

#### 21-HİDROKSİLİZ EKSIKLİĞİ TANISI ve TANIDA KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER:

21-hidroksilaz eksikliği, başlıca klasik ya da ağır ve geç başlangıçlı veya hafif tip olmak üzere 2 şekilde karşımıza çıkmaktadır. Dış genital organ anomalileri ile doğan, sıklıkla tuz kaybı ve hipotansiyon gösteren klasik tip 21-hidroksilaz eksikliği olguları daha bebeklik döneminde tanınırlar. Hastalığın hafif, geç başlangıçlı şekilleri ise sadece hirsutizmle kendilerini gösterebilmekte ve klinik bulguları ile polikistik over sendromu ve idiopatik hirsutismusu taklit edebilmektedirler. Chrousos ve arkadaşları, polikistik over sendromu tanısı ile bir süre takip ve tedavi edilmiş olan böyle bir vakayı bildirmişlerdir <sup>37</sup>.

21-hidroksilaz eksikliği tanısı, bazal serum 17-hidroksiprogesteron ve androjen düzeylerinin yüksek olması, ACTH uyarısı ile bunların normalden fazla artış göstermesi ve hastalara glukokortikoid verilmesi ile baskılanması esasına dayanır. Kohn ve arkadaşları <sup>17</sup>, Brooks ve arkadaşları <sup>7</sup>, Rosenwaks ve arkadaşları <sup>33</sup>, Gourmelen ve arkadaşları <sup>13</sup>, Blankstein ve arkadaşları <sup>4</sup>, olgularında bazal serum 17-OHP düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır. Buna karşın, Chrousos ve arkadaşları ile Bouchard ve arkadaşları hafif tip 21-hidroksilaz eksikliğinde serum 17-OHP düzeyinin normal veya normale yakın olabildiğini bildirmişlerdir <sup>5,37</sup>. Idiopatik hirsutismuslu kadınlarda ve polikistik over sendromunda da bazal 17-OHP seviyeleri yüksek bulunabilmektedir <sup>11,13,28</sup>. Dolayısıyla kesin tanı için hastaların ACTH stimülasyon testine cevaplarının incelenmesi gerekebilir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda hastaların bazal androjen düzeyleri yönünden de birbirleri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Blankstein ve arkadaşlarının bildirdikleri 2 hafif tip 21-hidroksilaz eksikliği olgusunda bazal serum testosteron, androstenedion ve DHEA seviyeleri yüksek bulunmuştur <sup>4</sup>. Kohn ve arkadaşları da yine bildirdikleri hafif tip konjenital adrenal hiperplazi vakalarında bazal androstenedion ve DHEA düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır <sup>17</sup>. Gourmelen ve arkadaşları, hafif tip 21-hidroksilaz eksikliğinde bazal testosteron seviyelerini yüksek bulmuş, fakat bu düzeylerin adrenal kaynaklı olmayan diğer hirsutismus olgularının değerlerinden farklı olmadığını bildirmişlerdir <sup>13</sup>. Bu bulgulara karşın, Bouchard ve arkadaşları, hem klasik tip, hem de hafif tip olgularda bazal DHEAS değerlerini normal bulmuşlardır. Bu yazarların klasik tip olgularında bazal testosteron düzeyleri yüksek, hafif tip olgularında ise normal veya hafif yüksektir <sup>5</sup>.

Görüldüğü gibi bazı hallerde, bazal 17-OHP ve androjen seviyeleri, hafif tip, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini diğer hirsutismus nedenlerinden ayırmaya yetmemektedir. Bu hallerde ACTH stimülasyon testi yapılır. Şimdiye kadar yapılmış olan diğer çalışmalarda konjenital adrenal hiperplazi olguları daha çok kısa süreli ACTH stimülasyon testleri ile incelenmiştir. Bouchard ve arkadaşları intramüsküler olarak 0.25 mg beta 1-24 tetracosactide enjeksiyonundan 1 saat sonra, Chrousos ve arkadaşları 1.67 U ACTH'nın 30 dakika içinde intravenöz infüzyonu sırasında 10. ve 30. dakikalarda, Blankstein ve arkadaşları 0.25 mg sentetik alfa 1-24 ACTH'nın intravenöz enjeksiyonundan 30 ve 60 dakika sonra hormonal tabloda ortaya çıkan değişiklikleri incelemişlerdir <sup>4,5,37</sup>. Hafif tip 21-hidroksilaz eksikliği olguları, kısa süreli ACTH testine normal şahıslardan daha kuvvetli cevap verirler. Bu hastalarda test sırasında serum 17-OHP düzeyi bazalın 10 misline kadar çıkmaktadır <sup>13,17,33,37</sup>. Bouchard

ve arkadaşlarının klasik, ağır tip konjenital adrenal hiperplazi vakalarında bazal 17-OHP düzeyleri çok yüksek bulunmuş, ACTH stimülasyon testinde bu düzeylerde belirgin artış olmamıştır<sup>5</sup>. ACTH uyarısından sonra Gourmelen ve arkadaşları, hafif tip enzim eksikliğinde testosteron düzeyinin arttığını<sup>13</sup>, Blankstein ve arkadaşları ACTH uyarısından sonra DHEA ve testosteron düzeylerinin arttığını<sup>4</sup> göstermişlerdir. Bouchard ve arkadaşları ise tam ve kısmi 21 hidroksilaz eksikliği olan hastalarda bazal DHEAS seviyesinin normal olduğunu ve ACTH uyarısından sonra yükselmediğini bildirmektedirler<sup>5</sup>. Yine bu yazarlar, her 2 tip enzim eksikliğinde ACTH'dan sonra serum testosteron seviyesinde hafif bir artış saptamışlardır. Kısa süreli ACTH stimülasyonu ile elde edilen bu bulgulara karşın, Blankstein ve arkadaşları, adrenallerin ACTH ile daha uzun süre uyarılmasının farklı sonuçlara yol açtığını bulmuşlardır. Bu yazarlar 2 hafif, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği olgusuna intramüsküler olarak 3 gün süreyle günde 1 mg depo ACTH(Synacthen) vermişlerdir. İlk günlerde serum testosteron ve 17-OHP düzeyleri yükseldiği halde, 4. günde bunların bazal düzeylerine indikleri görülmüştür. Serum kortizol düzeyinde ACTH uyarısı ile oluşturulan yüksekliğin ise 4. günde de devam ettiği saptanmıştır<sup>4</sup>. Fakat yalnız 2 hasta üzerinde uygulanan bu uzun süreli ACTH stimülasyon testi hakkında yeterli bir fikir edinmek için, testin daha geniş bir hasta popülasyonu üzerinde denenmesi uygun olabilir.

Geç başlangıçlı, hafif tip 21-hidroksilaz eksikliğinde, bazal serum kortizol ve ACTH düzeylerinin normal olduğu bildirilmektedir<sup>4,5,13,33</sup>. Bouchard ve arkadaşları, klasik tip 21-hidroksilaz eksikliği olgularında bazal plazma kortizol düzeyini normalden düşük olarak bulmuşlardır<sup>5</sup>.

21-hidroksilaz eksikliği yönünden heterozigot olan taşıyıcıların tespiti de, bu kalıtsal hastalığın yayılmasının kontrolünde önemli olmaktadır. Kısa süreli ACTH uyarısından sonra heterozigot taşıyıcıların serum

17-OHP düzeylerinde, normal kişilerde olduğundan anlamlı olarak daha fazla bir artış olduğu bildirilmekte ve bu test bir tarama testi olarak kullanılmaktadır <sup>24,34</sup>. Fakat Krensky ve arkadaşları, taşıyıcıların teste cevaplarınının kontrol grubu değerleri ile kısmen çatışma gösterdiğini bildirmektedirler <sup>24</sup>. Bu nedenle daha iyi bir tarama testi geliştirilmesi uygun olacaktır.



## OLGULAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Şubat 1983 - Aralık 1983 tarihleri arasında, hepsi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği tarafından takip edilen 19 hirsutismuslu, bazıları değişik derecelerde virilizasyon gösteren kadın ve kız üzerinde yapıldı. Hastaların hepsinden, adet siklusunun ilk yarısında sabah saat 8.00'de bazal hormon tayinleri için kan alındı. Serumda 17-hidroksi progesteron (17-OHP), dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), testosteron (T) konsantrasyonları ve bir gün önce toplamış oldukları 24 saatlik idrarlarındaki 17-ketosteroid (17-KS) miktarları ölçüldü. Daha sonra hastalara ACTH stimülasyon testi yapıldı. Bunun için: 3 gün süre ile intramüsküler olarak günde 1 mg tetrakosaktid heksaasetik (Synacthen depo) verildi. 4. gün sabah saat 8.00'de serumda 17-OHP, DHEA, DHEAS ve T tayini için kan alındı.

Hastaların 4'ünde bazal serum 17-OHP düzeyinin çok yüksek olması ve ACTH uyarısından sonra artması nedeni ile 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi olduğu düşünüldü. Bu hastalar ayrıca günde 2 mg ve 8 mg Dexametason supresyon testleri ile de incelendiler. Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi yöntemleri ile overleri ve adrenalleri incelendi. Bazılarına laparoskopi yapıldı.

### 2 mg Dexamethasone Supresyon Testi:

Bazal hormon tayinleri için kanları alınmış olan, serbest kortizol ve 17-KS tayini için 24 saatlik idrar toplamış olan hastalara 2 gün süre ile günde 4 defa (6 saatte bir) 0.5 mg "dexamethasone" oral yoldan verildi.

2. gün serbest kortizol ve 17-KS tayini için 24 saatlik idrar toplandı ve  
3. gün sabah saat 8.00'de serumda 17-OHP, DHEA, DHEAS, T, kortizol ve plazmada ACTH tayini için kan alındı.

8 mg Dexamethasone Supresyon Testi:

2 mg dexamethasone supresyon testi bittikten sonra 8 mg dexamethasone supresyon testine geçildi. Bunun için hastalara 3 gün süre ile oral yoldan günde 4 defa (6 saatte bir) 2 mg dexamethasone verildi. Hastalar, testin 3. günü serbest kortizol ve 17-KS tayini için 24 saatlik idrarlarını topladılar. 4. gün sabah saat 8.00'de ise 17-OHP, DHEA, DHEAS, T, kortizol ve ACTH tayini için kendilerinden kan alındı.

Serumda kortizol, T, 17-OHP, DHEA, DHEAS, plazmada ACTH tayinleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı laboratuvarında radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile yapıldı. İdrarda 17-KS ise Norymbersky ve arkadaşlarının önerdikleri yöntemle yine aynı laboratuvarında tayin edildi <sup>32a</sup>.

Bilgisayarlı tomografik ve ultrasonografik tetkikler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nın ilgili bölümlerinde yapıldı.

Laparoskopik incelemeler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapıldı.

Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistik Yöntemleri:

Sonuçlar, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Bölümü'nün yardımı ile değerlendirildi. Konjenital adrenal hiperplazili olgularla diğer hirsutismuslu olguların yaş ortalamaları yönünden biribiri ile karşılaştırılmasında Student'in "T" testi kullanıldı. Diğer istatistiksel analizler nonparametrik olarak Mann-Whitney'in "U" testi kullanılarak yapıldı.

## B U L G U L A R

Bu çalışmada 19 hirsutismuslu hasta incelenmiş, bunlardan 4'ünde (%21) 21-hidroksilaz eksikliği saptanmıştır. Olgularımızın bazal ve ACTH stimülasyonundan sonra saptanan serum 17-hidroksi progesteron, DHEA, DHEAS, testosteron düzeyleri ile 24 saatlik idrardaki bazal 17-KS miktarları Tablo IV ve Tablo V'de görülmektedir.

21-hidroksilaz eksikliği grubunda yaş ortalaması  $17.25 \pm 3.27$ , diğer hasta grubunda  $23.67 \pm 3.86$  olarak bulunmuştur. Her iki grup birbirleriyle yaş ortalamaları yönünden karşılaştırıldıklarında ortalamalar arası farkın önemli olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

21-hidroksilaz eksikliği olan hastaların bazal serum 17-hidroksi progesteron (17-OHP), DHEA, DHEAS ve testosteron düzeyleri ile 24 saatlik idrarlarındaki 17-KS miktarları, diğer hirsutismuslu olgularınkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo VI).

ACTH uyarısından sonra ise, serum 17-hidroksi progesteron düzeyleri yönünden 2 grup olgu arasında önemli farklılık bulunmuş, DHEA, DHEAS ve testosteron düzeyleri arasında önemli fark bulunmamıştır (Tablo VI). ACTH uyarısından sonra konjenital adrenal hiperplazili hastaların ortalama serum 17-OHP düzeylerinde bazala göre % 66 oranında bir artış olurken, hirsutismuslu diğer hastaların ortalama 17-OHP düzeylerinde ancak % 38.5'lik bir artış olmuştur.

21-hidroksilaz eksikliği tanısı, bazal serum 17-hidroksi progesteron düzeyinin yüksek oluşu, ACTH uyarısı ile bunun çok fazla artması, glukokortikoidler ile baskılanması esasına dayanır. Tablo VII'de 21-hidroksilaz



Tablo IV : 21-hidroksilaz eksikligi saptanan hastalarda bazal ve ACTH uyarısından sonra androjenler, 17-hidroksi progesteron degerleri ile bazal 17-KS degerleri.

Sıra No	Dosya No	Yaş	B a z a l				ACTH Uyarısından Sonra				
			17-OHP ng/ml	DHEA ng/ml	DHEAS ng/ml	T %ng	17-OHP ng/ml	DHEA ng/ml	DHEAS ng/ml	T %ng	
1	52322	23	25.0	20.0	9500	160	89.3	>25.0	10.5	725	250
2	55018	22	15.0	25.0	9250	110	26.6	-	16.2	4500	-
3	50260	9	13.0	13.0	1850	100	19.3	44.0	10.0	6750	120
4	50259	15	25.0	25.0	7000	168	9.6	104.0	22.5	18000	200
Ortalama		17.25	19.50	20.75	6900.00	134.00	36.20	57.67	14.80	7493.75	190.00
Standart Hata		3.27	3.20	2.84	1774.71	17.23	18.04	23.81	2.93	3716.10	37.86

Tablo V : 21-hidroksilaz eksikliği saptananlar dışındaki hirsutismuslu olgularda bazal ve ACTH uyarısından sonra androjen ve 17-hidroksi progesteron değerleri ile bazal 17-KS değerleri.

Sıra No	Dosya No	Yaş	B a z a l					ACTH Uyarısından Sonra				
			17-OHP ng/ml	DHEA ng/ml	DHEAS ng/ml	T %ng	17-KS mg/24saat	17-OHP ng/ml	DHEA ng/ml	DHEAS ng/ml	T %ng	
1*	25660	18	4.20	-	-	48.0	-	1.42	> 20.0	8500	78.0	
2*	53235	34	2.70	4.8	1800	110.0	10.8	2.00	5.4	4100	110.0	
3***	50211	32	2.15	> 20.0	4250	84.0	11.6	-	5.4	2300	33.0	
4*	47469	20	3.30	6.4	8000	58.0	7.9	2.75	> 40.0	> 15000	150.0	
5*	52604	18	0.85	22.5	4500	72.0	4.1	3.00	30.0	6750	-	
6*	28652	22	0.17	5.8	4000	46.0	10.6	-	-	-	-	
7*	50550	18	2.45	11.5	1500	110.0	13.2	4.60	20.0	6500	250.0	
8**	23711	33	0.13	9.0	3300	40.0	6.4	0.17	6.4	4100	32.0	
9***	52965	17	1.95	8.3	6150	70.0	13.3	0.55	28.0	> 15000	150.0	
10***	56752	13	1.40	10.5	950	98.0	12.5	9.50	6.6	2500	-	
11***	37007	21	5.00	-	-	115.0	11.9	2.25	2.2	9250	-	
12*	11661	25	2.95	20.0	5250	125.0	14.1	6.50	> 20.0	6550	135.0	
13*	48359	34	1.35	5.3	2350	110.0	8.5	-	-	-	-	
14***	55929	25	2.35	3.65	1750	100.0	6.2	1.60	7.6	6800	47.0	
15***	54486	25	1.05	5.6	1900	68.0	11.0	1.00	8.5	1800	70.0	
Ortalama	23.67	2.13	10.26	3515.39	83.60	10.15	2.95	14.01	6857.69	105.50		
Standart Hata	3.86	0.36	1.79	580.24	7.26	0.82	0.78	3.41	1192.40	21.56		

\* : Polikistik over sendromlu hastalar,

\*\*\* : idiopatik hirsutizmli hastalar.

Tablo VI : 2 grup arasında bazal ve ACTH ile stimulyasyondan sonra androjen değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak araştırılması.  
(Mann-Whitney'in "U" testi kullanılmıştır)

21-Hidroksilaz Eksikliği Olan Olgularla Hirsutismuslu Diğer Olgular Arasındaki Fark		
B a z a l	17-OHP	p < 0.01 Önemli
	DHEA	p < 0.01 Önemli
	DHEAS	p < 0.05 Önemli
	T	p < 0.05 Önemli
	17-KS	p < 0.05 Önemli
ACTH ile Stimulyasyondan Sonra	17-OHP	p < 0.01 Önemli
	DHEA	p > 0.05 Önemsiz
	DHEAS	p > 0.05 Önemsiz
	T	p > 0.05 Önemsiz

eksikliği olan hastalara yapılan Dexamethasone supresyon testlerinin sonuçları görölmektedir. 3 ve 4 numaralı olgularda 17-KS, 17-hidroksi progesteron, DHEA, DHEAS ve testosteron düzeyleri hem günde 2 mg, hem de günde 8 mg Dexamethasone ile %50'den fazla azalma göstermişlerdir. 1 numaralı olguda, 17-KS günde 2 mg ve günde 8 mg Dexamethasone ile %50'den fazla azalmıştır. 2 numaralı olguda 24 saatte idrarla 17-KS atılımı, hastaya 2 gün süre ile günde 2 mg Dexamethasone verilmesi ile %50'den fazla azalmıştır. Bu olguda serum DHEA ve DHEAS düzeyleri, hem günde 2 mg, hem de günde 8 mg Dexamethasone alınması ile belirgin azalma göstermişlerdir. Yalnız 1 ve 4 numaralı olgularda bazal ACTH düzeyi yüksek bulunmuş ve hastalara Dexamethasone verilmesi ile belirgin olarak azalmıştır. 21-hidroksilaz eksikliği olan diğer olgularda bazal ACTH düzeyleri normal bulunmuştur. Bazal plazma kortizol düzeyi ise yalnız 3 numaralı olguda düşük bulunmuştur (Tablo VII).

Tablo VII : 21-hidroksilaz eksikliği olan olgularda glukokortikoidler ve androjenlerin Dexamethasone supresyonuna etkileri.

Sıra No	T E S T	ACTH 10-100 pg/ml	Serum Kortizol 7-25 %mcg	İdrarda Serbest Kortizol 20-90 mcg/24saat	17-KS 4.6-12.5 mg/24saat	17-OHP 0.2-1.0 ng/ml	DHEA 3.5-7.0 ng/ml	DHEAS 1200-3020 ng/ml	T 10-100 %ng
	B a z a l	> 1050.0	14.0	62.0	89.3	25.00	20.00	9500	160.0
1	2 mg Dex.	190.0	< 1.0	20.8	18.1	-	-	-	-
	8 mg Dex.	< 10.0	< 1.0	15.0	11.2	-	-	-	-
	B a z a l	40.0	18.0	45.0	26.6	15.00	25.00	9250	110.0
2	2 mg Dex.	< 10.0	4.7	22.4	12.5	-	0.96	1660	-
	8 mg Dex.	41.0	4.1	21.2	-	-	1.40	1050	-
	B a z a l	72.0	6.2	12.9	19.3	13.00	13.00	1850	100.0
3	2 mg Dex.	< 10.0	< 1.0	2.0	2.9	0.35	0.84	40	16.0
	8 mg Dex.	54.0	< 1.0	14.6	4.2	0.05	0.44	1650	19.0
	B a z a l	460.0	10.0	13.6	9.6	25.00	25.00	7000	89.0
4	2 mg Dex.	< 10.0	< 1.0	6.9	4.5	0.97	8.30	430	15.0
	8 mg Dex.	< 10.0	< 1.0	8.3	5.2	0.42	1.20	2550	23.0

1 ve 2 numaralı olgularda şikayetler geç ortaya çıkmıştır. 1 numaralı olguda 14 yaşında, 2 numaralı olguda 18 yaşında kıllanma başlamıştır. Dış genital organlarında kliteromegali dışında patoloji saptanmamıştır. Her ikisinde de tuz kaybı ve hipotansiyon tespit edilmemiştir. Bu bulgularla 1 ve 2 numaralı hastalarda geç başlangıçlı, hafif tip 21-hidroksilaz eksikliği olduğunu düşünebiliriz. Her iki hastada da bilgisayarlı tomografi ile bilateral sürrenal hiperplazisi saptanmıştır (Tablo VIII).

Tablo VIII : 21-hidroksilaz eksikliği olan hastalarda klinik ve morfolojik bulgular.

Sıra No	Yaş	Klinik Bulgular	T e t k i k l e r
1	23	. Primer amenore . Hirsutismus . Adele hipertrofisi . Kliteromegali	Abdominal Ultrasonografi: Her iki over normalden büyük. Sağ over içinde 2.5 cm çapında kist, saptandı. Bilgisayarlı Sürrenal Tomografisi: Bilateral sürrenal hiperplazisi.
2	22	. Hirsutismus . Kliteromegali	Bilgisayarlı Sürrenal Tomografisi: Bilateral sürrenal hiperplazisi. Abdominal Ultrasonografi: Normalin alt hududunda büyüklük gösteren uterus ve kollum, küçük vajen, ufak kistik komponentleri olan sol over, sağ overde heterojen solid kitle. Laparoskopi ve biyopsi: Polikistik over
3	9	. Hirsutismus . Kliteromegali . Labium majuslar var. Labium minuslar oluşmamış. Vajen kapalı. . Postural hipotansiyon	Laparoskopi: Uterus fibröz bant halinde. Her iki tuba uterina infantil görünümde kıvrımlı. Her iki over normalden ufak, foliküler gelişim yok. Yüzeysel vaskülarizasyon mevcut değil (Porselen over).
4	15	. Halen adet görmemiş . Hirsutismus . Adele hipertrofisi . Labium majuslar normal Labium minuslar rudimanter. Vajen kapalı. . Postural hipotansiyon . Kliteromegali	Laparoskopi: Uterus ileri derecede hipoplazik, her iki tuba uterina infantil tipte, uzun, kıvrıntılı, overlerde ovulasyon belirtisi yok.

3 ve 4 numaralı olgular kardeştir. Dış ve iç genital organlarında kliteromeğali dışında başka anomaliler de olduğundan, bu hastalarda ağır tip 21-hidroksilaz eksikliği olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, tedavi öncesi her iki olguda da postural hipotansiyon saptanmıştır.

Tablo V'de 21-hidroksilaz eksikliği olmayan hirsutismuslu hastalar grubunda 1 ve 11 numaralı olguların bazal 17-OHP düzeylerinin, ortalamanın belirgin olarak üzerinde olduğu görülmektedir. Fakat ACTH verilmesinden sonra bu değerler artmamış, aksine azalmıştır. Bu nedenle bu hastalarda 21-hidroksilaz eksikliği düşünmedik. Ayrıca yine Tablo V'de 7, 10 ve 12 numaralı olguların ACTH uyarısına 17-hidroksi progesteron yanıtının, aynı gruptaki diğer olgularınkinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunlardan 12 numaralı olgumuzun bazal 17-hidroksi progesteron konsantrasyonu 2.95 ng/ml'dir. Tabloda gösterilmemekle birlikte, bazal serum kortizol seviyesi 21.0 mcg/dl ve ACTH düzeyi ise 30.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Ultrasonografik incelemede de sünrenalleri normal bulunmuştur. Diğer iki olgunun bazal 17-hidroksi progesteron değerleri grup ortalamasından yüksek değildir. Bu nedenle bunların da 21-hidroksilaz eksikliği olmayan grupta yer almalarını uygun gördük. Yalnız bu olgularda HLA tiplendirmesi yapılması, ayrıca kısa süreli ACTH stimülasyonu ile incelenmeleri yararlı olabilir.

## T A R T I Ş M A

21-hidroksilaz enziminin eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi vakalarının diğer hirsutismus vakalarından ayırılmasında bazal serum 17-OHP düzeyleri ile adrenokortikotropine (ACTH) 17-OHP cevabı faydalı olabilmektedir. Ancak, bazı yazarların uzun süreli ACTH stimülasyonundan sonra serumda 17-OHP artışı olmadığını gösteren bulgularının<sup>4</sup> yanısıra, androjenlerin gerek bazal düzeyleri ve gerek ACTH stimülasyonuna androjen cevabı yönünden konjenital adrenal hiperplazi vakalarıyla, diğer hirsutizm vakaları ve normal kadınlar arasında benzerlik bulunabilmektedir<sup>11,17,28</sup>. 21-hidroksilaz eksikliği bulunan kadınlarda, bazal serum 17-OHP düzeyleri normal hudutlarda olabildiği gibi<sup>13,37</sup>, konjenital adrenal hiperplazi dışındaki hirsutismus olguları ve polikistik over sendromu olgularında da bazal serum 17-OHP düzeyleri yüksek olabilmektedir<sup>11,13,28</sup>. Hatta, bazı sınır vakalara 21-hidroksilaz eksikliği tanısı koymak, kısa süreli ACTH stimülasyon testi ile de mümkün olamamaktadır<sup>11</sup>. Bu hususlara dair bilgiler, giriş ve genel bilgiler bölümlerinde ayrıntılı olarak verildiğinden tekrar edilmeyecektir.

Biz, 21-hidroksilaz eksikliği olguları ile diğer hirsutismuslu hastaların ayırımında, bazal hormon düzeylerinin yanısıra, daha çok kullanılan kısa süreli ACTH uyarısı yerine, uzun süreli ACTH uyarısına cevabın önemini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

### A. Bazal Hormon Düzeyleri:

Çalışmamızda, konjenital adrenal hiperplazi vakalarında ortalama bazal serum 17-OHP, DHEA, DHEAS ve T düzeyleri ile 24 saatlik idrardaki

17-KS miktarları, diğer hirsutizm vakalarında olduğundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 17-OHP düzeylerinin, konjenital adrenal hiperplazi olgularında daha yüksek bulunması literatür bulguları ile uygunluk göstermektedir. Buna karşın, diğer adrenal hormonları ve bunların periferik konversiyon ürünleri olan T ve 17-KS değerleri dikkate alındığında, bulgularımız diğer bazı yazarların bulguları ile uygunluk göstermemektedir. Gerçekten, bazı yazarlar konjenital adrenal hiperplazide adrenal androjen düzeylerini yüksek bulurlarken <sup>4,7,33</sup>, bazıları böyle bulmamaktadırlar <sup>5</sup>. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar, 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi vakalarının, diğer hirsutismus vakalarından ayırt edilmesinde, serum 17-OHP düzeyinin tayin edilmesinin yanısıra, adrenal androjenleri ve testosteron düzeylerinin ölçülmesinin de oldukça faydalı olduğunu göstermektedir.

Literatürde klasik tip 21-hidroksilaz eksikliğinde, bazal plazma kortizol düzeyinin düşük bulunduğu bildirilmiştir <sup>5</sup>. Bizim klasik tip 21-hidroksilaz eksikliği olgularımızdan birinde bazal serum kortizol düzeyi düşük bulunmuştur. (Tablo IV'de 3 numaralı olgu). Diğerinde ise (Tablo IV de 4 numaralı olgu) 10 mcg% olarak saptanmıştır. Bu değer de normalin alt hududuna yakındır. Ayrıca, bu vakada plazma ACTH düzeyi yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda hafif tip, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğinde, plazma ve serum kortizol ve ACTH düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir <sup>4,5,13,33</sup>. Bizim de hafif tip 21-hidroksilaz eksikliği olgularımızın bazal serum kortizol düzeyleri normal bulunmuştur (Tablo IV'de 1 ve 2 numaralı olgular). Yalnız bunlardan 1 numaralı olguda bazal plazma ACTH seviyesi yüksektir.

#### B. ACTH Uyarısına Cevap:

Çalışmamızda, konjenital adrenal hiperplazi olgularında ACTH uyarısından sonra ölçülen ortalama serum 17-OHP seviyesi, hirsutismuslu diğer



hastalarinkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). DHEA, DHEAS ve T değerleri açısından ise 2 grup arasında önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir. Diğer hirsutismus olgularında ACTH stimülasyonundan sonra ortalama serum 17-OHP seviyesi %38.5 oranında artarken, 21-hidroksilaz eksikliği olgularının ortalama 17-OHP düzeyinde %66'ya varan çok daha belirgin bir artış olmuştur.

C. İncelediğimiz hirsutismuslu kadınlar arasında % 21 oranında 21-hidroksilaz eksikliği saptadık (19 olgunun 4'ü). Bu sıklık literatürle uygunluk göstermektedir. Her ne kadar hirsutismuslu hastaların ortalama % 6-12'sinde 21-hidroksilaz eksikliği saptanmaktaysa da, hastalığa daha yüksek oranda (31 hirsutizmi vakanın 13'ünde - %42) rastladıklarını bildirenler de vardır <sup>in37</sup>.

Bulgularımız, 21-hidroksilaz eksikliği tanısında bazal hormon düzeylerinin tayini yanında, ACTH'ya 17OHP cevabının da önemli olduğunu, buna karşın ACTH'ya androjenik hormon cevaplarının faydalı olmadığını göstermektedir. Diğer bazı araştırmacıların bulgularından <sup>4</sup> farklı olarak uzun süreli ACTH stimülasyon testi de hastalığın tanısında yararlı olabilmektedir. Bu testin aile taramalarında HLA tiplendirmesi ile birlikte uygulanması, teste alınan yanıtın daha iyi değerlendirilmesi ve standardizasyonunu sağlayabilir. Bu şekilde, belki de kısa süreli ACTH testi ile saptanmasında güçlük çekilen hastaların ve taşıyıcıların tanınması kolaylaşabilir.

## S O N U Ç   V E   Ö Z E T

21-hidroksilaz eksikliği, klinik ve laboratuvar bulguları ile idiyopatik hirsutizm ve polikistik over sendromunu taklit edebilmekte ve tanıda güçlük çekilebilmektedir. Bu çalışmada, hirsutizimli hastaların önemli bir kısmını teşkil eden 21-hidroksilaz eksikliği olgularını ortaya çıkarmak amacıyla, hirsutismuslu hastaları, bazal serum 17-hidroksi progesteron (17-OHP), androjenik hormon düzeyleri, bunların 3 günlük adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına cevapları, ayrıca bazal şartlarda 24 saatte idrarla çıkardıkları 17-ketosteroid (17-KS) miktarları yönlerinden araştırdık. İncelediğimiz 19 olgudan 4'ünde (%21) 21-hidroksilaz eksikliği olduğunu saptadık. Konjenital adrenal hiperplazili bu 4 olguyu bazal ve ACTH uyarısından sonraki hormon düzeyleri açısından, diğer 15 hastayla karşılaştırdık. Sonuçlarımız, hastalığın tanısında bazal serum 17-OHP, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), testosteron (T) düzeyleri ile 24 saatlik idrarda 17-KS miktarının ölçülmesinin yararlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, bazı yazarların bulgularının aksine <sup>4</sup> 3 günlük ACTH uyarısına 17-OHP yanıtı da diğer hirsutismuslu olgulara göre daha yüksek olmakta ve böylece tanıda faydalı olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Abraham GE, Maroulis GB: Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol, and androgens in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 45:271, 1975
2. Arundel FD, Farber EM: Alopecia and hirsutism. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Sixth edition, Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, Bennet IL, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG (Eds), Mc Graw - Hill Book Comp, 1970, pp.292-297
3. Bird CE, Murphy J, Boroomand K, Finnis W, Dressel D, Clark AF: Dehydroepiandrosterone: Kinetics of metabolism and binding to plasma proteins in normal men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 47:818, 1978
4. Blankstein J, Faiman C, Reyes FI, Schroeder ML, Winter JSD: Adult-onset familial adrenal 21-hydroxylase deficiency. *Amer J Med* 68:441, 1980
5. Bouchard P, Kuttenn F, Mowszowicz I, Schaison G, Raux-Eurin MC, Mauvais-Jarvis P: Congenital adrenal hyperplasia due to partial 21-hydroxylase deficiency. A study of five cases. *Acta Endocrinologica* 96:107, 1981
6. Braithwaite SS, Jabamoni R: Hirsutism. *Arch Dermatol* 119:279, 1983
7. Brooks RV, Mattingly D, Mills IH, Prunty FTG: Post pubertal adrenal virilism with biochemical disturbance of the congenital type of adrenal hyperplasia. *Br Med J* 1:1294, 1960
8. Cameron EHD, Jones T, Jones D, Anderson ABN, Griffiths K: Further studies on the relationship between C 19 and C 21 steroid synthesis in the human adrenal gland. *J Endocrinol* 45:215, 1969
9. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB: Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Annals of Internal Medicine* 96:143, 1982
10. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assesment of body hair growth in women *J Clin Endocr* 21:1440, 1961

11. Givens JR, Andersen RN, Ragland JB, Wiser WL, Umstot ES: Adrenal function in hirsutism. I. Diurnal change and response of plasma androstenedione, testosterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, LH, and FSH to dexamethasone and 1/2 unit of ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 40:988, 1975
12. Glickman P, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J: Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 55:251, 1982
13. Gourmelen M, Trung MTPH, Bredon MG, Girard F: 17-hydroxyprogesterone in the cosyntropin test. Results in normal and hirsute women and in mild congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinologica* 90:481, 1979
14. Hatch R, Rosenfield RN, Kim MH, Tredway D: Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 140:815, 1981
15. Horton R, Tait JF: In vivo conversion of dehydroisoandrosterone to plasma androstenedione and testosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 33:87, 1971
16. Kirschner MA, Jacobs JB : Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site (s) of androgen overproduction in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 33:199, 1971
17. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, Lerner AJ, Rondanini GF, Dupont B, New MI: Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: A variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 55(5):817, 1982
18. Koloğlu S: Hirsutism ve Stein-Leventhal sendromu. I. Hirsutizmin tarif ve tasnifi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 25:1532, 1972
19. Koloğlu S, Erdoğan G, Acartürk E, Erbay G: Hirsutizm ve Stein-Leventhal sendromu. II. Normal Türk kadınında kıl dağılımı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 17:615, 1974
20. Koloğlu S, Erdoğan G, Ülker M, Koloğlu LB: Hirsutizm ve Stein-Leventhal sendromu: V. Hirsutizmde hormonal tedavi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 31(1):1941, 1978
21. Koloğlu S, Erdoğan G, Ülker M, Arslan M, Koloğlu B, Kamel N: Hirsutizmde prolaktin patolojisi ve bromocriptine tedavisi. *Ankara Tıp Bülteni* 4:283, 1982

22. Koloğlu S, Ülker M, Erdoğan G, Koloğlu LB: Hirsutizm ve Stein-Leventhal sendromu. IV. Stein-Leventhal sendromunun tedavisinde wedge-resection'un yeri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 31(1): 931, 1978
23. Koloğlu S, Ülker M, Erdoğan G, Arslan M, Koloğlu LB, Kamel N: Değişik hirsutismus türlerinde cyproterone acetate ile elde ettiğimiz sonuçlar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 35:653, 1982
24. Krensky AM, Bongiovanni AM, Marino J, Parks J, Tenore A: Identification of heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia by radioimmunoassay of serum 17-OH progesterone. The Journal of Pediatrics 90:930, 1977
25. Lee P, Rosenwaks Z, Urban MD, Migeon CJ, Bias WD: Attenuated forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 55:866, 1982
26. Liddle GW: The adrenals. Textbook of Endocrinology. Sixth edition, Williams RH (Ed), Philadelphia, London, Toronto, WB Saunders Comp., 1981, pp.249-292
27. Lorenzo EM: Familial study of hirsutism. J Clin Endocrinol 31:556, 1970
28. Mandel FP, Chang RJ, Dupont B, Pollack MS, Levine LS, New MI, Lu JKH, Judd HL: HLA genotyping in family members and patients with familial polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 56:862, 1983
29. Maroulis GB : Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. Fertil Steril 36:273, 1981
30. Maroulis GB, Manlimos FS, Abraham GE: Comparison between urinary 17-ketosteroids and serum androgens in hirsute patients. Obstet Gynecol 49:454, 1977
31. Mc Natty KP, Baird DT, Bolton A, Chambers P, Corker CS, Mc Lean H: Concentration of estrogens androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle. J Endocrinol 71: 77, 1976
32. Muller SA: Hirsutism. Amer J Med 46:803, 1969
- 32a. Norymbersky JK, Stubbs RD, West HF: Assesment of adrenocortical activity by assay of 17-ketogenic steroids in urine. Lanced 264:1276, 1953

33. Rosenwaks Z, Lee PA, Jones GS, Migeon CJ, Wentz AC: An attenuated form of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 49:335, 1979
34. Weil J, Bidlingmaier F, Sippell WG, Butenandt O, Knorr D: Comparison of two tests for heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinologica* 91:109-121, 1979
35. Williams GH, Dluhy RG: Diseases of adrenal cortex. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Tenth edition, Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD (Eds), Mc Graw-Hill Book Comp, 1983, pp.635-657
36. Wilson JD: Hirsutism and virilization. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Tenth edition, Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD (Eds), Mc Graw-Hill Book Comp, 1983, pp.247-249
37. Wu CH: A practical dexamethasone suppression test to evaluate hirsute women. *Int J Gynaecol Obstet* 20:35, 1982