

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

HİRSUTİZM VE SERUM ÇİNKO DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ulvi ALİYEV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

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

HİRSUTİZM VE SERUM ÇİNKO DÜZEYİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ulvi ALİYEV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan DERMAN

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının tasarımında, araştırılmasında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, ilgi ve desteğini, değerli vaktini, bilgisini esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Orhan DERMAN'a

Çalışma sürecinde bana destek olup yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak kıymetli önerileri ile tezin oluşumuna katkıda bulunan hocam Prof. Dr. Nuray KANBUR'a,

Değerli katkıları ve tecrübelerinden yararlandığım, bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam Prof. Dr. Zehra AYCAN'a,

Çalışmanın konusunun belirlenmesinde ve hazırlama sürecinin aşamasında her fırsatta yakından ilgilenen Uzm. Dr. Yasemin DÜZÇEKER'e, tezin yürütülme sürecinde benden bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN'a, Uzm. Dr. Elvan BAYRAMOĞLU'na,

Beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının tüm öğretim üyelerine, asistan doktor arkadaşlarıma, Ergen Sağlığı Bölümünün güler yüzlü psikolog, sekreter, hemşire ve personeline,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen fedakâr aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aliyev, U. Hirsutizm ve serum çinko düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2018.

Bu çalışmada amacımız serum çinko düzeyleri ile hirsutizm arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Çalışma kesitsel ve vaka kontrol çalışması olarak Ekim 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalında yürütülmüştür. Hirsutizm nedeniyle polikliniğimize başvuran ya da fizik muayenesinde hirsutizm saptanan 12-19 yaşlar arasındaki 102 kız ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların serum çinko değerleri karşılaştırılmıştır. Hirsutizme neden olacak diğer hastalıklardan ayırım yapmak için tüm olguların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine, estradiol, total testosteron, DHEAS, AS, LH, FSH, SHBG, prolaktin düzeylerine ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmıştır.

Serum çinko düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometri metodu ile ölçülmüştür. Çalışmaya hirsutizmi olan 51 hasta ve 51 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 102 olgu dahil edilmiştir. Hirsutizm grubundaki hastaların yaş ortalaması $16,11 \pm 1,47$ (min-maks:12,10-19,0) yıl, kontrol grubunun ise $15,5 \pm 1,40$ (min-maks:12,11-17,90) yıl olduğu saptanmıştır. Olguların %37,3 idiyopatik hirsutizm, %35,3 polikistik over sendromu (PKOS), %27,4 idiyopatik hiperandrojenizm olarak saptanmıştır.

Hasta grubunda ortalama çinko düzeyi $102,57 \pm 11,63 \mu\text{g/dl}$ (min-max:79,51-139,05), kontrol grubunda ise $100,87 \pm 16,70 \mu\text{g/dl}$ (min-max:69,19-146,71) olarak görülmüştür. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hirsutizimli olguların pubik kıllanma derecelerinin karşılaştırılmasında, evre 5 olanlarda diğer grup ve kontrol grubuna göre daha fazla 43 (%84,3) olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Testosteron seviyesi ile serum LH seviyesi arasında ($r = 0,595$) ($p < 0,001$), testosteron ile FSH arasında ise orta derecede pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0,259$) ($p = 0,066$). Testosteron düzeyi ile MFG skoru arasında orta derecede bir pozitif korelasyon görülmüştür ($r = 0,373$) ($p = 0,007$). Menarş yaşı ile estradiol negatif ($r = -0,349$), androstenedion ise pozitif korelasyon görülmüştür ($r = 0,305$) ($p = 0,039$). AS ile testosteron arasında pozitif bir korelasyon da dikkat çekmektedir ($r = 0,657$) ($p < 0,001$).

Anahtar sözcükler: Hirsutizm; çinko; testosteron; menarş yaşı; estradiol

ABSTRACT

Aliyev, U., Evaluation of association between serum zinc levels and hirsutism. Hacettepe University Faculty of Medicine Thesis in Pediatrics Ankara 2018.

The aim of our study was to investigate an association between serum zinc levels and hirsutism. The study was conducted as a cross-sectional and case control study between October 2017 and June 2018 in the Division of Adolescent Medicine Department of Pediatrics in Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children`s Hospital. One hundred and two female adolescents between the ages of 12 and 19 years were included. The serum zinc levels of the cases were compared. Estradiol, total testosterone, DHEAS, FSH, LH, SHBG, AS, prolactin levels renal, liver and thyroid function tests were measured in all cases to differentiate hirsutism from other pathologic causes of hirsutism.

Serum zinc levels were measured by the atomic absorption spectrophotometry method. A total of 102 female patients, comprising of 51 patients with hirsutism and 51 healthy adolescents were included in the study. The mean age of the adolescents in the hirsutism group was $16,11 \pm 1,47$ (min-max:12,10-19,0) years and the mean age of the control group was $15,5 \pm 1,40$ (min-max:12,11-17,90) years. The cases were identified as idiopathic hirsutism 37,3%, polycystic ovary syndrome (PCOS) 35,3% and idiopathic hyperandrogenism 27,4%.

The mean zinc level in the hirsutism group was found as $102,57 \pm 11,63 \mu\text{g/dl}$ (min-max:79,5-139,05), and as $100,87 \pm 16,70 \mu\text{g/dl}$ (min-max:69,19-146,71) in the control group. There were no statistically significant difference between the two groups. In the comparison of pubic hair stages phase 5 was seen 43 (84,3%) more than controls and other group. There were a correlation between testosterone and LH, FSH, FG scores on the positive side. While menarche age was negatively correlated with estradiol ($r=-0,349$) ($p=0,012$) it was positively correlated with androstenedione. It is pointed that androstenedione and testosterone were also positively correlated. ($r=0,657$) ($p<0,001$)

Key words: Hirsutism; zinc; testosterone; age at menarche; estradiol

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİRSUTİZM TANIMI	3
2.2. HİRSUTİZM GÖRÜLME SIKLIĞI.....	3
2.3. KIL GELİŞİMİNİN FİZYOLOJİSİ	4
2.4. HİRSUTİZMİN PATOFİZYOLOJİSİ	5
2.5. HİRSUTİZMİN ETİYOLOJİSİ.....	7
2.5.1. PKOS.....	8
2.5.1.1. PKOS Tanımı.....	10
2.5.2. İdiyopatik Hiperandrojenizm	12
2.5.3. İdiyopatik Hirsutizm.....	12
2.5.4. Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)	13
2.5.5. Androjen Salgılayan Tümörler	13
2.5.6. Ovaryen Hipertekozis	13
2.5.7. Cushing Sendromu/Hastalığı	13
2.5.8. Hiperprolaktinemi	14
2.5.9. Tiroid Disfonksiyonu	14
2.5.10. İatrojenik hirsutizm	14
2.5.11. Diğer Nedenler.....	15
2.6. HİRSUTİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	16
2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	16

2.6.2. Hirsutizmde Laboratuvar Tetkikler	20
2.7. HİRSUTİZMİN TEDAVİSİ.....	22
2.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği.....	22
2.7.2. Kozmetik Tedavi	23
2.7.3. Farmakoterapi.....	24
2.8. HİRSUTİZMDE PROGNOZ.....	25
2.9. ÇİNKONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ	26
2.10. ÇİNKO HOMEOSTAZI	27
2.11. ÇİNKO EKSİKLİĞİ.....	29
2.11.1. Çinko Eksikliğinin Etiyolojisi	29
2.11.2. Çinko Eksikliğinin Klinik Bulguları	30
2.12.3. Çinko ve Hirsutizm	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	33
3.1.1. Dahil Etme Kriterleri.....	33
3.1.2. Dahil Etmeme Kriterleri	33
3.2. DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	34
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ	36
4.2. HORMONAL PARAMETRELER	38
4.3. HİRSUTİZM VE SERUM ÇİNKO DÜZEYİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
4.4. KORELASYON ANALİZLERİ	41
5. TARTIŞMA	42
6. SONUC	49
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

17 OHP	: 17 hidrokspirogesteron
AAS	: Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
AMH	: Anti Müllerian Hormon
BH	: Büyüme Hormonu
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron Sulfat
DHT	: Dihidrotestosteron
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FSH	: Follikül Stimule Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
IR	: İnsulin rezistansı
İGF	: İnsulin like Growth Factor
İH	: İdiyopatik Hirsutizm
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KİSS1	: Kisspeptin 1
KOK	: Kombine oral kontraseptif
LH	: Lüteinize Edici Hormon
mFG	: modifiye Ferriman Gallwey skoru
Nd:YAG	: Neodymium yttrium alüminiyum garnet
NKB	: Nörokinin B
PES	: Pediatric Endocrine Society
PKOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SAHA	: Seborrhea, acne, hirsutism, alopesi
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Modifiye Ferriman Gallwey skalası 17
- Şekil 2.** Hirsutizmde etiyolojik tanı algoritması 20
- Şekil 3.** Çinko Homeostazı çekirdekte, %50 sitozolde ve membranla ilgili
diğer yapılarda bulunmaktadır 27



TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Hirsutizm nedenleri ve Tanısal İpuçları	7
Tablo 2.	PKOS için tanı kriterleri.....	12
Tablo 3.	Hirsutizme neden olan ilaçlar.....	15
Tablo 4.	Hipertrikozise neden olan ilaçlar.....	15
Tablo 6.	Çinko eksikliğinin sebepleri.....	30
Tablo 7.	Olguların klinik ve demografik özellikleri.....	36
Tablo 8.	Hirsutizmlı hastalarda meme gelişimi evrelerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 9.	Çalışma ve kontrol gruplarının pubik kıllanma durumlarının dağılımı.....	37
Tablo 10.	Çalışma grubunun bazı semptomatik özelliklerinin dağılımı	37
Tablo 11.	Hirsutizm grubunun hormonal parametreleri.....	39
Tablo 12.	Hirsutizmlı olguların tanısal sınıflandırılması	39
Tablo 13.	Serum çinko düzeylerinin kontrol ve çalışma grubunda karşılaştırılması	40
Tablo 14.	Hastalıklarla çinko değeri arasındaki ilişki	40
Tablo 15.	Çinko ile MFG skoru arasındaki ilişki	40
Tablo 16.	Çinko ile hormon seviyeleri arasındaki korelasyonlar	41

1. GİRİŞ

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjene duyarlı bölgelerinde aşırı miktarda terminal kıl bulunmasıdır. Hirsutizmden farklı olarak hipertrikozis herediter veya bazı tedavilere bağlı gelişen, cinsiyet ve androjen fazlalığına bağlı olmadan non seksüel paternde kıllanma artışı ile seyreden bir tablodur. Hastalığın patofizyolojisinde artmış ovaryen ve adrenal androjen sekresyonu, kanda azalmış seks hormon binding globülin (SHBG) düzeyi, kıl follikülünde 5 alfa redüktaz aktivitesinin artması ve hiperinsulineminin rol aldığı düşünülmektedir. Hirsutizmin genel olarak görülme sıklığı %5 ile %15 arasında değişmektedir. Görsel olarak değerlendirilmesinde 9 bölgenin 0-4 puanlık sistemle derecelendirilmesine dayanan modifiye Ferriman Gallwey (m FG) skorlama sistemi kullanışlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Hirsutizm çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir. En sık görülen nedeni olan polikistik over sendromu (PKOS) menstruasyon düzensizliği (oligoamenore), hiperandrojenizm (klinik-kıllanma artışı, biokimyasal- testosteron veya dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) artışı) ve over boyutlarında değişiklik (polikistik over morfolojisi (PKOM) 2-9 mm periferik dizilimli folliküller veya over hacminin 10cm³ den fazla olması) ile karakterizedir.

Düzenli sikluslar, sonografik normal over görünümü ve biyokimyasal değerlere rağmen kıllanma fazlalığı görülen durumlar idiyopatik hirsutizm lehine değerlendirilir ve genellikle aile öyküsü bulunmaktadır. İdiyopatik hiperandrojenizimli hastalar klinik ve biyokimyasal hiperandrojenemiye rağmen normal uzunlukta düzenli sikluslar ve normal over morfolojisi ile başvururlar.

Çinko esansiyel bir mineral olup, transkripsiyon faktörlerinde, proteinlerin yapısına girmekte ve enzimlerin aktif bölgelerine bağlanmaktadır. Genetik yapıyı düzenleyici proteinlerde, biyolojik membran ve iyon kanallarının stabilitesinin korunmasında, nükleik asitlerin, hemoglobin, karbonhidrat, lipid, protein sentezinde, reproduktif fonksiyonlarda ve embriyogeneziste görev almaktadır. Deride 5 alfa redüktazın inhibisyonunda rol aldığı ve bununla testosteronun dihidrotestosterona

(DHT) dönüşümünü engellediği yönünde literatürde yayınlar mevcuttur. Kadınlarda FSH ve LH sentezi ve sekresyonunda, gonadal diferensasyonda, androjen metabolizması ve androjenlerin steroid reseptörleri ile ilişkisinde aromataz enzim aktivitesinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir.

İn vitro çalışmalardan elde edilen bulgular çinkonun deride 5- alfa redüktazı inhibe ettiğini göstermiştir. Buradan yola çıkarak çinko eksikliğinin hirsutizm etiyolojisinde rol alabileceği ve bu hipotezin doğrulanması durumunda çinko replasmanının hastalığın tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada serum çinko eksikliğinin hirsutizm etiyopatogenezinde rolü olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİRSUTİZM TANIMI

Hirsutizm kadınlarda androjen hassas bölgelerde aşırı miktarda terminal kıl bulunması durumu olarak tanımlanmıştır (1). Kelime latin kökenli olup “hirsutus”- “kaba tüylü”, “kıllı” anlamına gelir. Eski Mısır’ın ilk kadın firavunu olarak bilinen Hatshepsutun sakallı olduğu tarihi kaynaklarda yazılmıştır. Hipokrat ve Galen amenore, obezite ve kısırlık görülen kadınlarda yüzde ve vücutta kıllanma artışı olduğuna dikkat çekmiştir.

Özbilinçlilik duygusu kültür ve toplum içindeki “ideal kıl paterni” anlayışından köken alır. ABD’de “ideal saç paterni” tanımı, “saçlı deri, kaş, kiprik ve pubik bölgede olan terminal kıllardan başka kılların olmamasıdır” (Loriaux 2012).

Hipertrikozis anlam itibari ile Yunancadan gelmekte olup “hiper” fazla, “trikozis” kıllı demektir.

Hirsutizm daha çok kadınlarda görülen kıllanma artışı olarak kullanılırken, hipertrikozis cinsiyet ayrımı yapmadan, vücudun tüm bölgelerinde nonseksüel paternde aşırı kıl bulunması durumudur. Literatürde 1648’de ilk olarak Aldrovandus tarafınca ailesel vaka tasvir edilirken kullanılmıştır.

2.2. HİRSUTİZM GÖRÜLME SIKLIĞI

Hirsutizm görülme sıklığı %5-15 olarak bildirilmekle birlikte ırksal, etnik ve coğrafi faktörler nedeniyle insidansı değişiklik gösterebilir (2). Siyah ve beyaz ırktakilerin vücut kıl folikül sayısında fark bulunmazken, siyah ırkta skalp derisinde beyaz ırka göre %20-40 daha az kıl folikülü görülmüştür. Doğudan Batıya ve kutuplardan tropiklere doğru kıllanma derecesinde artış görülmektedir. Kuzeyde yaşayan açık tenli Avrupalı kadınlar güneyde Akdeniz bölgesindeki koyu tenli kadınlara göre daha az terminal kıllara sahiptirler. Diamanti- Kandarakis ve ark. (Yunanistan 1999) Midilli (Lesbos) adasında 192 kadının katıldığı çalışmada hirsutizm

sıklığını %38 olarak kaydetmişlerdir (2, 3). Türkiye’de hirsutizm sıklığının %18-32 arasında seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Asya kökenlilerin Avrupa ve Maori kadınlarına göre yüz ve vücut kıl dağılımı az olduğu saptanmıştır (4). Zargar ve ark. 2002 yılında Hindistan’ın Keşmir bölgesinde yaşayan kadınlar arasında yaptıkları çalışmada hirsutizm sıklığını %38,7 olarak bulmuşlar. 2017 yılında Polonya’da yapılan bir çalışmada şehir ve kırsal kesimlerde yaşayan 15-49 yaşlarındaki kadınlarda hirsutizm açısından fark saptanmazken, Hindistan’da benzer çalışmada farklı sonuçlara ulaşılmıştır; kırsal kesimde hirsutizm sıklığı %11, şehirde ise %19,6 olarak görülmüştür. Bunun kırsal bölgedeki kadınların çevre kirliliği, endokrin bozucular ve fast-food tipi gıdalara daha az maruz kalmalarına ve daha az sayıdaki ev işlerinde yardımcı cihazların ve ulaşım araçlarının vücut kitle indeksinin normal kalmasına yardımcı olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Hirsutizm prevalansının bu kadar geniş aralıkta olmasının hirsutizmi belirlemek için geliştirilmiş olan skorlama sistemlerinin ırksal faktörleri dikkate almamasından, yaş, etnik köken ve coğrafi farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.3. KIL GELİŞİMİNİN FİZYOLOJİSİ

İnsan vücudunda yaklaşık 5.000 000 kıl follikülü bulunmaktadır. Kıl follikül sayısı bireyin yaşam süresi boyunca değişmez iken, follikül çapı ve kıl tipi çeşitli faktörlere göre (androgen)değişiklik göstermektedir.

Yapısal olarak kıllar 3 tipte görülür:

- 1) Fetal dönemde vücudun üzerini kaplayan ve postpartum ilk haftalarda kaybolan ince lanugo.
- 2) Kısa, ince, yumuşak ve pigmentsiz, kökünde keratinosit görülmeyen, 0.3 mm çapındaki vellus.
- 3) Terminal kıllar uzun (>0.5cm), sert, vellüsten daha koyu pigmente, kökünde keratinositler bulunan ve arrector pili kasına bağlanmış kıllardır (5).

Kılların gelişimi ve büyümesi fetal dönemde insülin benzeri büyüme faktörü (“insulin like growth factor”, (IGF1)), sonraki dönemlerde tiroid hormonları, büyüme hormonu (BH) ve androjenler tarafından kontrol edilir.

Androjenlere yanıtına göre kıllar aseksüel (kaş, kiprik, ense ve temporal bölge), düşük androjen seviyesine hassas ambiseksüel (pubik, aksiller bölge, önkol ve baldır) ve yüksek androjen etkisine yanıt veren seksüel (çene, dudak, göğüs, karın, sırt, uyluk, üst kol) olarak sınıflandırılmaktadır (Danforth 1925) (6).

Kılların büyüme siklusunda 3 faz görülmektedir:

- 1) Anajen (büyüme fazı) kıl tipi ve lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. En fazla kıl follikülü bulunan skalpte günlük büyüme hızı 0,3 mm olup, anajen faz 2-6 yıl sürerken, kaşlardaki kıllar günde 0,1 mm büyüyerek 2-3 ay anajen fazında kalırlar (1). Vücut kılları için bu süre 3-6 aydır (7).
- 2) Katajen (duraklama) fazının süresi 2-3 haftadır ve kıl kökünün kanlanması kesilmesi ve hücre bölünmesinin duraklaması ile karakterizedir.
- 3) Telojen (göreceli uyku hali) fazında kıl follikülünden koparak düşer, saçlı deride 2-4 ay sürer. Her gün 50-150 arası kıl düşmesi anajen/telojen faz oranını farklı kılmaktadır.

Kıl büyümesini etkileyen çeşitli büyüme faktörleri (IGF-1, fibroblast growth faktör (FGF), keratinosit büyüme faktörü, BH, tiroid hormonları) ve moleküler mekanizmalar mevcuttur (5). Seks steroidlerinin kıl dağılımı ve yapılanmasında en önemli etkili faktör androjenlerdir. Pubertenin başlaması ile artan androjen hormonların etkisi ile küçük, düz ve açık renkli vellüs kılları her iki cinsten de koyu renkli, uzun terminal kıllara dönüşür ve küçük olan sebace bezlerin boyutları artar.

2.4. HİRSUTİZMİN PATOFİZYOLOJİSİ

Androjenler de novo sentetik yolla kolesterolden testosteron ve DHT'ye dönüşebilmekte veya kısa yoldan DHEAS'den sentezlenebilmektedir (8). Adrenal

bezden sentezlenenler androjenler adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından, overden sentezlenenler ise lüteinizan hormon (LH) tarafından kontrol edilirler. Öte yandan östrojenden farklı olarak LH ve ACTH üzerinde androjenlerin negatif feedback etkisi olmadığı için aşırı adrenal ve over kaynaklı sekresyon devam edebilir. DHEAS her zaman adrenal kökenli olmasına rağmen, testosteron yüksekliği çoğu zaman overden kaynaklanıyor, androstenedion (AS) ise hem over hem de adrenal kökenli olabilir (9).

DHEAS, Dihidroepiandrosteron (DHEA) ve AS hafif androjenik etkili olup prohormon görevi yaparlar. Bu hormonların androjen etkisi gösterebilmesi için testosteron ve DHT ye kadar metabolize olmaları gerekmektedir (8). Estradiol ve prolaktin overdeki interstisyel hücrelerden androjen üretimini azaltırken, insülin artırır. Ayrıca, prolaktin adrenal glandlara direkt etki ile DHEA ve DHEAS artırır (10). Hirsutizmi olan kadınlarda çoğu zaman insülin direnci ve obezite görülmektedir. Adipoz dokudaki aromataz enzimi östrojen kaynağı olup, yükselen plazma östrojen seviyesi artan gonadotropin sekresyonu sonucunda anovulasyon ve over kaynaklı androjen sekresyonunun artmasına neden olur. Düşük doğum ağırlığı olan kızlarda ileri yaşlarında daha yüksek prematür adrenarş ve polikistik over sendromu (PKOS) insidansı (İbanez ve ark 1999) görülmüştür (David Barker thrifty gene teorisi) (11).

Dolaşımdaki androjenlerin %80'i östrojen kontrolü ile karaciğerde sentezlenen seks hormon binding globüline (SHBG) bağlanırken, %19'u plazma albümini ve %1'i serbest halde bulunmaktadır. İnsülin fazlalığında SHBG seviyesi azaldığı için kanda normal sınırlarda testosteron değerleri bulunmasına rağmen serbest testosteron fraksiyonunu arttırarak hirsutizme neden olabilir.

Deride androjenler 5 alfa reduktaz enzimi ile testosterondan DHT'ye dönüşürler. 5 alfa reduktaz iki izoenzim olarak mevcuttur. Tip 1 sebace bezlerin duktal kısımlarında bulunarak, çocukluk ve puberte döneminde deride daha belirgin hale gelir. 5 alfa reduktaz tip 2 izoenzimi ise doğumdan itibaren testis, genital bölge, sakallı deri, prostat ve sebace bezlerin proksimal kanal bölgesinde bulunur.

Patogenezinde artmış 5 alfa reduktaz aktivitesi, kıl folikülünün dolaşımdaki androjenlere aşırı yanıtı, dolaşımdaki androjen düzeyleri, androjen reseptör genindeki polimorfizmler neden olarak gösterilmiştir.

2.5. HİRSUTİZMİN ETİYOLOJİSİ

Hirsutizm etiyojisinde yer alan hastalıklar ve ilişkili mekanizmalar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hirsutizm nedenleri ve Tanısal İpuçları

Tanı	%	Ayırt Edici Özellikler
Polikistik over sendromu	72-82	Adet düzensizliği Normal-hafif yüksek androjen düzeyleri Polikistik over morfolojisi Abdominal obezite İnfertilite İnsülin direnci Akantozis nigrikans
İdiyopatik hiperandrojenizm	6-15	Normal adetler Normal over morfolojisi Artmış androjen düzeyleri Başka açıklayıcı neden yok
İdiyopatik hirsutizm	4-7	Normal adetler Normal over morfolojisi Normal androjen düzeyleri Başka açıklayıcı neden yok
Adrenal hiperplazi	2-4	KAH aile hikayesi Yüksek riskli etnik grup Klasik KAH - doğumda ambigus genitalya Gec başlangıçlı KAH: adet düzensizliği, infertilite, oligoanovulasyon 17-hidroksiprogesteron yüksekliği
Androjen salgılayan tümörler	0,2	Hızlı başlangıçlı hirsutizm Tedaviye rağmen ilerleme Virilizasyon bulguları Sabah erken testosteron düzeyleri >200ng/dl
İatrojenik hirsutizm	Seyrek	İlaçlar
Akromegali	İzole başvuru nadir	Frontal bossing, el ve ayaklarda büyüme, mandibuler genişleme, kaba yüz. hiperhidroz, seste kalınlaşma Serum IGF-1 düzeyinde artış
Cushing sendromu	İzole hirsutizmle başvuru nadir	Abdominal obezite, aydede yüz, akne, stria, Hipertansiyon, bozulmuş glikoz toleransı 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi artış
Hiperprolaktinemi	Nadir	Galaktore, amenore, infertilite, hiperprolaktinemi
Tiroid disfonksiyonu	Nadir	Kuru cilt, miksödem, kilo alımı, soğuk intoleransı Hiperaktivite, sıcak intoleransı, nemli cilt, çarpıntı, guatr, ekzoftalmos, anormal tiroid fonksiyon testleri

2.5.1. PKOS

PKOS fertil yaş grubu kadınlarda en sık rastlanan endokrin bozukluktur (12). Hastalığın semptomları ilk olarak eski Mısır papiruslarında, Hipokrat, Efesli Soranus ve İbni Sina'nın yazılarında tasvir edilmiştir (13). PKOS, yumurtalık disfonksiyonuna bağlı olarak sıklıkla oligo anovülasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile ilişkili heterojen bir durumdur (14). Hirsutizmin en sık sebebi olmakla, daha çok kullanılması nedeni ile nerede ise "hirsutizm" terimi ile özdeşleşmiş bulunmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı ve hastalık sınıflandırmasındaki yaklaşım sınıflandırılmada kullanılan kriterler gibi çeşitli faktörlerin etkisi nedeniyle toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Etnik faktörlerin hastalığın görülmesindeki rolü %52 olarak en fazla Hindistan olarak saptanmıştır (15). Patogenezinde çeşitli faktörler rol almaktadır.

- 1) Artmış LH sentezi androjen üretimini arttırmakta, fakat follikül stimulan hormonun (FSH) ve androjenlerden östrojene dönüşümünün yetersizliği sebebi ile dominant follikül seçilemeyerek kronik anovülasyon oluşmaktadır (16).
- 2) PKOS'lu kadınların yaklaşık %50 ile %80'inde insülin direnci mevcuttur. Obez kadınlar ile karşılaştırıldığında, zayıf kadınlarda insülin direnci daha az şiddetlidir (17, 18). Adolesan yaşta bu sıklık %15-40 aralığında görülmektedir (19).
- 3) Prenatal androjen maruziyetinin sonradan PKOS gelişiminde rol aldığı, dişi makak maymunlarda %33-40 civarında anovulatuvar siklus ve normalden 2 kat fazla polikistik over morfolojisi (PKOM) görüldüğü saptanmıştır. (20, 21). Çevresel faktörler içinde fitalatlar ve bisfenol A gibi endokrin bozucuların PKOS'lu hastalarda yüksek saptanması bu görüşü destekleyici niteliktedir (23).
- 4) Ailesel vakalar genetik bir bozukluk olduğunu göstermektedir. PKOS'lu kızların yaklaşık yarısının kız kardeşlerinde plazma testosteron düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu kız kardeşlerin yaklaşık yarısında da menstrual düzensizlik semptomu vardır. Menopoza daha geç yaşlarda giren genetik

varyasyonlar ile PKOS'a karşı daha yüksek yatkınlık arasında oldukça sağlam ve henüz açıklanamayan bir ilişki vardır (22).

- 5) Yüzden çok aday genin reproduktif hormon biyosentezini, hücre metabolizması ve kronik inflamasyon üzerinden etkileyerek PKOS patofiziyoisine katkı sağladığı düşünülmektedir (23). Yüksek androjen salınımı birçok steroidogenetik enzimin aşırı sekresyonunun nedenidir. Steroidogenetik P450c17 enziminin ve insülin reseptörünün aşırı serin fosforilasyonunun hiperandrojenizm ve insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir (24). Steroidogeneizde rol alan anahtar genlerden CYP17A1, CYP19, CYP21, HSD17B5, HSD 17B6, metabolik profile ilişkiliyken, insülin biyosentezi ve fonksiyonunda görev alan genler ise İNS, İNSR, İRS1, İRS2, İGF, PPAR-g, CAPN10 ve obeziteye yatkınlık geni olarak bilinen fat and obesity associated gendir (FTO) (25). Yine genomik çalışmalarda daha fazla DENND1AV2 ekspresyonu olduğu görülmüştür (16).
- 6) Granüloza hücelerden salgılanan antimüllerian hormon (AMH), primordial folliküllerin primer foliküllere dönüşümünün inhibisyonunda majör role sahiptir. AMH'nin santral enjeksiyonunun AMH reseptörü AMHR2 eksprese eden gonadotropin salgılatıcı hormon “gonadotropin releasing hormone” (GnRH)) nöronlarının tetiklenmesinde artışa bağlı olarak dişi farelerde doza bağımlı şekilde LH' nin pulsatil sekresyonunun arttırdığı görülmüştür. Kontrollere göre kan seviyelerinin yüksek saptanması ve %80-86,67 sensitivite değeri olması nedeniyle, AMH değerinin ileride PKOS tanısında diagnostik belirteç olarak kullanılabileceğini öne süren çalışmalar yayımlanmıştır (26).
- 7) PKOS da patofizyolojik rolleri olan bir diğer metabolik düzenleyici olan adiponektin, insülin rezistansı ve adipozite ile negatif korelasyona sahip bir adipokindir. PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki adiponektin düzeyindeki değişiklikler konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmesine rağmen, yayınlanan verilerin sistematik analizi, PKOS'lu kadınlarda, insülin rezistansı (IR) ile korelasyon gösteren adiponektin düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir.

- 8) Bugüne kadar belirlenen GnRH nöronlarının en güçlü aktive edicileri arasında olan kisspeptin (KİSS1) nöronlarının, LH sekresyonunu uyararak ve inhibe eden nörokinin B (NKB) ve dinorfin nörotransmitterlerinin PKOS'daki nöroendokrin değişimlere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Dişi maymunlara oral yolla verilen NKB reseptör antagonisti ESN 364 LH konsantrasyonunu düşürmüş ve LH dalgalanmasını engellemiştir (27). Diğer bir NK3R antagonisti (AZD4901) PKOS'lu 67 kadına 28 gün boyunca uygulanmış ve yüksek doz ile düşük LH puls frekansı ve azalmış testosteron konsantrasyonları elde edilmiştir (28).
- 9) PKOS'daki artmış overyeni sempatik tonus, polikistik overlerde katekolaminerjik sinir liflerinin daha yoğun bir şekilde bulunması ve ek olarak PCOS modelinde rat çalışmalarında over kistlerinin ortaya çıkmasından önce sempatik aktivitenin arttığının gösterilmesi ile desteklenmektedir.

2.5.1.1. PKOS Tanımı

1990'dan günümüzedek, PKOS tanısında birçok klinik sınıflandırılma kullanılmasına rağmen, halen adolesan yaş grubunda kullanılması için uygun kriterler mevcut değildir. 2016'da Hacettepe Üniversitesi Ergen Sağlığı Polikliniği'nde yapılan çalışmada adolesanlarda farklı sınıflandırılma ile PCOS tanısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Rotterdam kriterlerine göre bütün hastalar PKOS tanısı aldığı halde, Pediatric Endocrine Society (PES) ve Amsterdam kriterleri kullanıldığında sırası ile hastaların %65,4 ve %69,2'sinin tanı aldığı görülmüştür. (29). Bu durumun aşağıdaki nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir:

- 1) Menarş sonrası ilk iki yılda sikluslar anovulatuvar (ilk yılda %85, üçüncü yılda %59, altıncı yılda %25)
- 2) Pubertal dönemde akne ve hafif hirsutizm sıktır.
- 3) Androjene maruz kalma zamanının az olması nedeniyle hirsutizm skorlama sistemindeki eşik değerlerin gözden geçirilmesi gereklidir.

- 4) Ergenlik döneminde fizyolojik olarak insülin direnci gelişebilir.
- 5) Pubertal androjen düzeyleri ve vücut kitle indeksine (VKİ) ait bilgiler sınırlıdır.
- 6) PKOM değerlendirilmesince transvajinel ultrasonografik görüntüleme (USG) en iyi bilgiyi verir; ancak cinsel aktif olmayan kadınlarda yapılan transabdominal USG özellikle obezite varlığında ve fizyolojik olarak follikül sayısının çok yüksek olduğu ergenlik döneminde güvenilir bir ölçüt değildir.

Ergenlik çağında PKOM varlığını saptamak için yumurtalık hacminin follikül sayımından daha uygun olduğu görüşünde olan Androgen Excess ve PCOS Derneği adolesan PKOS tanısı için 10 ml ve üzerindeki bir over hacminin kullanılmasını önermiştir (16).

Bazı araştırmacılar adolesan PKOS'u için farklı kriterler önermişler. Sultan ve ark. beş kriterden dördünün varlığının gerekliliğini savunmuştur:

- a) Menarşdan iki yıl sonra oligomenore veya amenore
- b) Klinik hiperandrojenizm (persistan akne, ciddi hirsutizm)
- c) Biyolojik hiperandrojenizm (plazma testosteronu >50 ng/dl, LH/FSH oranı >2)
- d) İnsulin direnci veya hiperinsulinemi (akantozis nigrikans (AN), abdominal obezite veya glikoz intoleransı)
- e) USG'de polikistik overler (büyümüş overler, periferik mikrokistler, artmış stromal görünüm (30).

Tablo 2. PKOS için tanı kriterleri

Kriterler	Hiperandrojenizm	Kronik anovulasyon	PKOM
National Institutes of Health (1990)	+	+	-
Rotterdam 2003*	+/-	+/-	+/-
Androgen Excess Society 2006§	+	+/-	+/-
Amsterdam 2012	+	+	+
Endocrine Society 2013	+	+	-
Pediatric Endocrine Society 2015¶	+	+®	-

Kaynak 29'dan alınmıştır.

* 3 kriterden 2'si karşılanmalıdır

§ Hiperandrojenizm ve diğer 2 kriterden en az biri karşılanmalıdır

¶ Biokimyasal hiperandrojenizm: erişkin değerlerinin üzerine çıkan persistan testosteron yüksekliği.

Klinik hiperandrojenizm: orta-ciddi hirsutizm veya orta ciddi enflamatuvar akne vulgaris

® Menarş başlangıcından 1-2 yıl sonrasında devam anormal uterin kanama paterni

2.5.2. İdiyopatik Hiperandrojenizm

Klinik ve biokimyasal hiperandrojenizme rağmen normal uzunlukta düzenli ovulatuvar sikluslar ve normal over morfolojisi görüldüğünde düşünülecek hirsutizmin ikinci en sık görülen nedenidir. Görülme sıklığı %6-15 olarak rastlanmaktadır. Vakaların %7'sinde izole DHEAS yüksekliği, %45'inde izole testosteron yüksekliği vardır.

2.5.3. İdiyopatik Hirsutizm

Menstrual bozukluk olmaksızın klinik hirsutizmi saptanan, androjen düzeylerinin normal ya da hafif yüksek olduğu ve hirsutizme neden olacak diğer bulguların eşlik etmediği, sonografik normal over morfolojisi saptanan olgular idiyopatik hirsutizm olarak değerlendirilir. Görülme sıklığı %4-7 civarında olup, patofizyolojisinde kıl kökünde 5 alfa redüktaz aktivitesinin artması sonucu testosteronun daha potent bir androjen olan DHT dönüşmesi ve androjen reseptör işlevlerinde bozukluk olabileceği düşünülmektedir (31).

2.5.4. Geç Başlangıçlı Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Hirsutizm vakalarının %2-4'ünü oluşturarak, otozomal resessif paternli, Aşkenazi Yahudilerinde ve Merkez Avrupa'da sık görülmekte olan bir hastalıktır. Klasik formu doğumda ambigus genitalya, tuz kaybı şikayetleri ile tanı almasına rağmen, patofizyolojisinde parsiyel 21 hidroksilaz eksikliği yatan non klasik KAH, daha çok puberte sırasında hiperandrojenizm semptomları ile kendini gösterir. Diğer nedenleri içerisinde 11 hidroksilaz eksikliği ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği yer almaktadır.

2.5.5. Androjen Salgılayan Tümörler

%0,2 görülme sıklığına sahip olan bu neoplaziler adrenal veya over kökenli olup, hızlı başlayan ve progresif ilerleyen hirsutizm ve virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması, meme atrofisi, klitoromegali, artmış kas kitlesi, libido artışı) ve laboratuvar testlerde > 700 ng/dl üzerinde DHEAS ve 200 ng/dl üzerinde testosteron değerleri ile tanı almaktadır.

2.5.6. Ovaryen Hipertekozis

Çoğunlukla postmenopozal dönemde görülmesinin yanısıra premenopozal yaşta da görülen, lüteinize tekal hücrelerden artmış androjen sekresyonu sonucunda gelişen, hızlı başlangıçlı virilizasyon ve hirsutizm bulguları ile başvururlar. PKOS nadir bir varyasyonu olarak da düşünülmektedir.

2.5.7. Cushing Sendromu/Hastalığı

Hirsutizmin nadir nedenleri içinde yer alır. Tipik olarak ACTH sentezleyen pitüiter adenom altta yatan nedendir. Ařırđ kortizol ve androjen sentezine bağlı

abdominal obezite, aydede yüz, striya, “buffalo hump” hipertansiyon gibi hirsutizme eşlik eden bulgularla prezente olur. Adrenal tümörlere bağlı da gelişebilir.

2.5.8. Hiperprolaktinemi

Hirsutizmin seyrek görülen bir nedenidir. Galaktore, amenore, infertilite ve prolaktin düzeylerinde artış saptanır. İzole hirsutizmle başvurusu nadirdir.

Fizyolojik (uyku, stres, egzersiz, gebelik), patolojik (siroz, kronik böbrek yetmezliği, PKOS, prolaktinomalar, tiroid hastalıkları) ve farmakolojik (opiyatlar, antideprasanlar, antihistaminikler) olabilir.

Amenoreli olguların %40’da hiperprolaktinemi, amenore ve galaktoreli olguların %30’da ise prolaktin salgılayan hipofizer adenom tespit edilmiştir.

PKOS’lu hastaların %17’de hafif düzeyde bir prolaktin yüksekliği olabilir ve bu durum PKOS’da görülebilen kronik hipoestrogenemiye sekonderdir (32).

2.5.9. Tiroid Disfonksiyonu

Hipo ve hipertiroidizmde çok seyrek olarak hirsutizme yol açabilir. Tiroid hormonları SHBG’in serum konsantrasyonlarını artırır. Bu nedenle hipotiroidizmlili hastalarda serum SHBG azalır ve serbest testosteron artar. Hipertiroidizmde görülen yüksek gonadotropin seviyeleri ve LH pikinin olmaması kronik anovulasyon ve menstruel disfonksiyonun sebebidir (Akonade 1972).

2.5.10. İatrojenik hirsutizm

Hirsutizme neden olan ilaçlar tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hirsutizme neden olan ilaçlar

HİRSUTİZM	
Aripiprazol	Lamotrigine
Bimatoprost	Leuprolide
Buproion	Mikofenolat
Carbamazepin	Olanzapine
Clonazepam	Paroksetin
Sistemik kortikosterodler	Pregabalin
Siklosporin	Progestinler
Dantrolen	Testosteron
Diazoksid	Selegilin
Estrojenler	Zonisamide
Eszopiclone	Tiagabine
Fluoksetin	Venlafaxine
Interferon alfa	Trazodone
Izotretinoin	Donepezil

Hirsutizm anabolik steroidler, androjenler de dahil olacak şekilde çeşitli ilaçların alımı ile de görülebilir. Hipertrikozise de bazı ilaçların (antiepileptikler, diuretikler, antibiyotikler) kullanımının yol açtığı bildirilmiştir.

Tablo 4. Hipertrikozise neden olan ilaçlar

HİPERTRİKOZİS
Acitretin
Azelaik asid
Setirizin
İmplanon
Sitalopram
Topikal kortikosteroidler
Siklosporin
Fenitoin

2.5.11. Diğer Nedenler

Hamilelik zamanı görülen hirsutizm gebelik lüteoması, hiperreactio luteinalis ve fetüsün aromataz eksikliğine bağlı olabilir. Sonuncuda fetüste enzim eksikliği olmakta

plasenta gebelik süresince androjenleri östrojene dönüştüremediği için annede hiperandrojenizm gelişir ve dişi fetüs virilizasyon bulguları ve ambigu genitalya ile doğar (33). Tıbbi literatürde ailevi hirsutizm vakalarına dair bilgiler bulunmaktadır (34).

2.6. HİRSUTİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hirsutizmli kadınların çoğu, kıllanma artışı ile ilgili kozmetik kaygı şikayetleri ile doktora başvururlar. Bu nedenle, herhangi bir altta yatan endokrin bozukluğu tanımlamak için kapsamlı bir öykü, fizik muayene ve biyokimyasal değerlendirme yapılması önemlidir.

Kılların dağılımı ve büyüme derecesine göre görsel ölçeklerle sınıflandırılması için çeşitli skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan 1961 yılında Ferriman ve Gallwey'in hazırladığı, 1981'de Hatch tarafından düzenlenme yapılarak kullanıma sunulmuş modifiye Ferriman Gallwey (mFG) skoru altın standard haline gelmiştir. Bu sistemde düşük androjen düzeylerine hassas olan dokuz vücut bölgesi (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt karın, üst ve alt sırt, kol ve uyluk) 04 puanlık bir derecelendirilme ile değerlendirilmektedir. Afro-amerikan ve beyaz ırktan kadınlarda 8 üzeri değerlerin hirsutizm olarak değerlendirilmesi kabul edilmiştir. Hirsutizm skoru 8-15 arası hafif, 16-25 arası orta, 25 ve üzeri ise ciddi hirsutizm olarak değerlendirilmektedir. Hirsutizmin derecesi hiperandrojenizm derecesi ile her zaman korelasyon göstermeye bilir. Knochauer ve ark. bir çalışmada çene ve karın alt bölgesinde >2 terminal kıl görülmesinin %100 sensitivite ve %27 spesifite ile total hirsutizmde prediktif değer olabileceği sonucuna varmıştır (35). Skorlama sisteminin bazı kısıtlılıkları mevcuttur:

- a) Etnik ve ırksal farklılıkların kıl büyümesi ve dağılımında etkili olması;
- b) Bölgesel kıl dağılımının değerlendirilmesinde başarısız olması (çünkü

Toplam skor ve eşik değeri aşılmadan çok az bir alanda da hirsutizm görülmektedir);

c) Sübjektif olması;

d) Hastaların kendilerinin yaptırdıkları kozmetik müdahaleler (36).

Burada hipertrikozis ve hirsutizm anlamlarının farklı olduğu bilgisi önemlidir. Hipertrikozis androjen fazlalığına bağlı bir durum değildir. Genetik nedenler, bazı ilaçlar, tiroid disfonksiyonu, anoreksiya nervosa ve porfiriya gibi metabolik hastalıklara bağlı olarak, tüm vücutta yaygın olarak dağılım gösteren, nonseksüel paternde vellüs tarzında aşırı kıl bulunması durumunda hipertrikozis düşünülmelidir (37).

Şematik mFG skalası şekil 1 de verilmiştir.



Şekil 1. Modifiye Ferriman Gallwey skalası

Hirsutizmin değerlendirilmesinde kapsamlı öykü ve fizik muayene yapılması altta yatan nedenin bulunması ve sonraki tanısal testlerin belirlenmesinde büyük role sahiptir. Kılınma artışı şikayeti ile başvuran hastadan öykü alırken hastanın yaşı, etnik kökeni, aile öyküsü, hastalığın başlanma zamanı ve ilerleme derecesi, yaşam alışkanlıkları, menarş ve menstruasyon öyküsü, virilizasyon bulgularının varlığı, ilaç kullanımı, kilo alımı mutlaka sorgulanmalıdır.

- 1) Başlanma yaşı-İdiopatik hirsutizm ve diğer ciddiyeti az olan hirsutizm vakalarında kılınma artışı genellikle puberte sırasında başlarken, orta ve ileri yaşlı kadınlarda adrenal ve over tümörü kaynaklı olabilir. PKOS ve diğer selim hirsutizm vakaları yavaş seyir gösterirken, tümörler daha hızlı virilizasyon bulguları ile ortaya konulmaktadır.
- 2) Irksal köken-Beyaz ve siyah ırkta kılınma derecesi ve skoru belirgin farklılık göstermez iken ve bu bireyler için kabul edilmiş normal skorlama puanı mongoloid ırkına mensup bireyler için ciddi hirsutizm olarak değerlendirilebilir.
- 3) Aile anamnezi- Ailesel kılınma öyküsü PKOS ve idiyopatik hirsutizm ailesel olabileceği gibi KAH de düşündürebilir.

Aynı zamanda ailede kardiovasküler hastalık, tip 2 diabet, obezite varlığı da sorgulanmalıdır.

Hirsutizm psikolojik iyiliği olumsuz etkiler, sosyal korku, endişe ve psikotik belirtiler (38) ve bir yaşam kederi olarak tarif edilir. Hirsutizimli kadınlarda anksiyete ve depresyon yaygındır (39). Yüzdeki kılların büyüme derecesi ne kadar yüksek ise, yaşam kalitesi de o kadar kötü etkilenir (40, 41).

Fizik muayene boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), Tanner evrelemesi, abdominal, pelvik muayene ve tiroid, cilt, meme muayenesi, kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Hirsutizmi olan kadınlar sıklıkla obezdir ve bu durum ateroskleroz, diabetes mellitus ve koroner arter hastalıkları için artmış risk faktörüdür.

PKOS ve Cushing sendromunda yüksek sıklıkta görülerek daha çok abdominal yağ dağılımı ile karakterizedir.

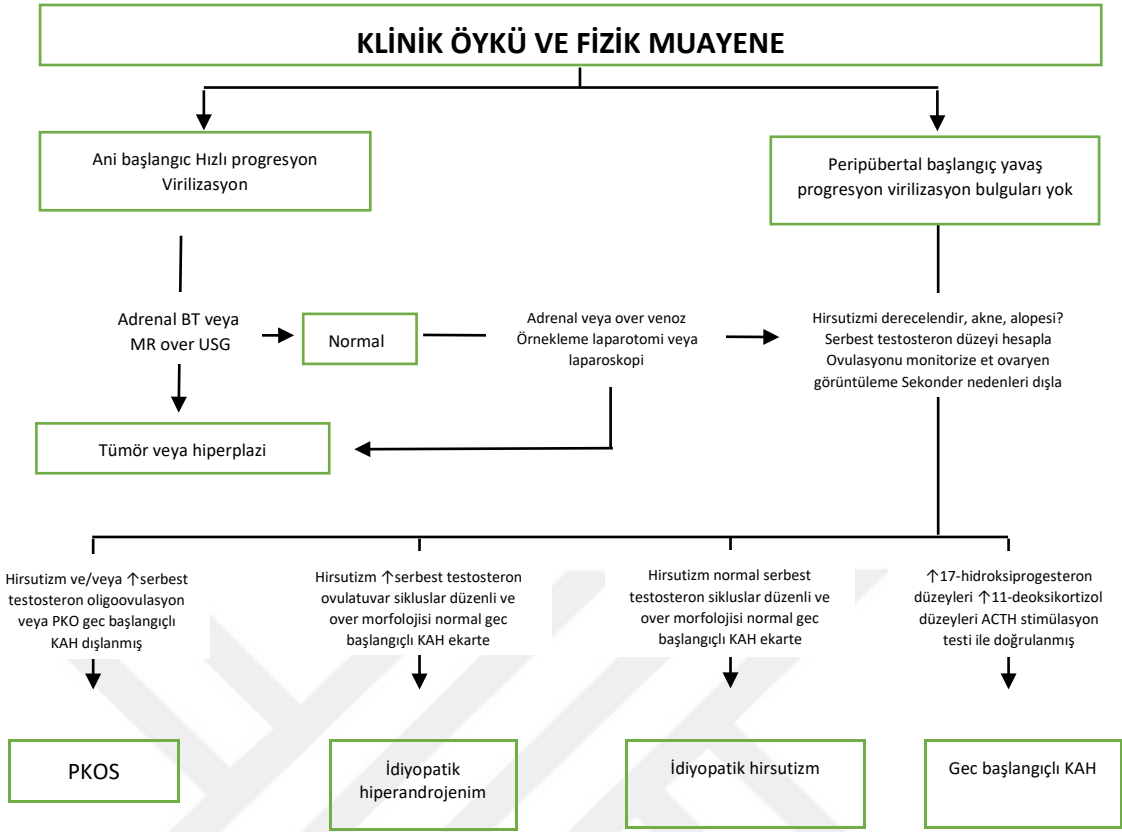
Akantozis nigrikans insülin direnci ve epidermisin bazal katında insülin stimülasyonunun artması sonucu intertriginous alanda deri artıklarının birikmesi sonucu oluşur. Hiperandrojenizm ile ilişkili durumu HAİR-AN (hiperandrojenizminzulin rezistansı-akantozis nigrikans) olarak adlandırılır ve hirsut kadında %2-5 görülür (42).

Hirsutizm ile birliktelik gösteren diğer bir sendrom akne vulgaris, seborrhea ve erkek paternli saç dökülmesi ile karakterize olan SAHA (seborrhea, acne, hirsutizm, alopesi) sendromudur.

Akneli adolesanlarda hirsutizm olmamasına rağmen %88'de serbest testosteron ve DHEAS yüksekliği ile belirlenen hiperandrojenemi gözlenmiştir (43).

Bazı otörler aknelerin ergenlik döneminde sık görülen ve genellikle geçici bir sorun olarak hiperandrojenizm göstergesi olmadığını savunurken (44, 45) diğer grup topikal tedaviye yanıt vermeyen orta ve şiddetli aknenin androjen fazlalığı açısından araştırılması gerektiği görüşündedir (46, 47). Alopesi nadirdir ve ergenlerde iyi araştırılmamıştır (48). İnspeksiyonda dorsoservikal ve supraklavikuler yağ redistribüsyonu, striyalar, aydede yüz, proksimal kas atrofi, santral obezite gibi Cushing sendromu açısından tanısal değeri olan semptomlar da görülür.

Fizik muayene galaktore veya virilizasyon bulgusu olan meme atrofisini saptamak için göğüs muayenesi, tiroid disfonksiyonu açısından tiroid muayenesi, adrenal ve overin palpabl kitlelerinin muayenesi açısından abdominal ve pelvik muayene ve klitoromegali (glans klitoris boy ve en çarpımının 35-45mm² geçmesi) görülmesi için genital muayene yapılmalıdır.



Şekil 2. Hirsutizmde etiyolojik tanı algoritması

Kaynak 8’den değiştirilerek alınmıştır.

2.6.2. Hirsutizmde Laboratuvar Tetkikler

Hastaların değerlendirilmesinde hirsutizm ile ilişkili sistemik nedenlerin değerlendirilmesi için karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır.

Hormonal profil konusunda bilgi edinmek ve hipogonadotropik hipogonadizmi dışlamak için folliküler fazda FSH, LH, estradiol bakılmalıdır.

LH/FSH oranının 2 üzerinde olması PKOS için tanısal olmamakla birlikte destekleyici bulgudur. Obezite durumunda lipid profili, açlık şeker ve insülin, insülin rezistansı (HOMA-İR) ve insülin direncinin göstergesi olarak kabul edilen SHBG (8) bakılması önem arz etmektedir.

Tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroksin (T4) ölçümü tiroid disfonksiyonu ekartasyonunda yararlı olabilir. Literatürde konjenital hipotiroidizm ve L-tiroksin

tedavisi sonrası hirsutizm görülmesi hakkında bilgiler vardır. Prolaktin akromegali, PKOS ve tiroid bozukluklarının yanı sıra hiperprolaktinemide de yüksek saptanabilir.

Cushing sendromundan şüphelenildiğinde idrarda 24 saatlik kortizol ve düşük doz deksametazon supresyon testi istenilebilir. Normalde akşam 11 de 1mg olarak verilen deksametazon sonrası, sabah 8’de bakılan kortizol düzeyi 1,8 µg/dl altındadır. 24 saatlik idrar kortizol değerleri 50-100µg/dL ve üzeri olması tanı açısından destekleyici olabilir.

Akromegali stigmaları taşıyanlarda IGF1, amenore ve hirsutizm birlikteliği ile başvuran fertil yaştaki seksüel aktif ergenlerde β-HCG istenmesi unutulmamalıdır (31). PKOS tanısı için son yıllarda önerilen biyobelirteçler arasında yer alan AMH, sCD40L (49), HSP 90B1 ve hirsutizm için prostat spesifik antijen (PSA) (50) teorik açıdan uygun olsa da rutin kullanım için ileri çalışmalar gereklidir.

Adet döneminin 4-10 günleri arasında bakılan testosteron ve DHEAS ölçümü androjen sentezleyen tümörlerin saptanmasında önemli role sahiptir. Serum testosteron düzeyi 200 ng/dl üzerinde olması adrenal veya over tümörünü düşündürmektedir. Serum testosteron normal bir DHEAS seviyesine rağmen yüksek ise, over kaynağı daha olasıdır. Normal serum testosteronuna rağmen DHEAS seviyesi 700 µg / dl üzerinde ise hirsutizm nedeninin adrenal kaynaklı olduğu düşünülmelidir (51). DHEAS konjenital adrenal hiperplazide de belirgin olarak artar, ancak deksametazonla baskılanır. KAH nedenleri arasında en belirgin yükseklik 3 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde görülür. Folliküler fazda alınan 17 hidroksiprogesteron (17 OHP) düzeyi 2 ng/ml üzerinde ise ACTH uyarı testi yapılmalıdır. Geç başlangıçlı nonklasik KAH (21 hidroksilaz eksikliğine bağlı) tanısı için uyarılmış pik 17 OHP düzeyi 10 ng/ml üzerinde olmalıdır (52, 53). Erişkin kadında androstenedionun (AS) normal değerleri 0.4-2.7 ng/ml arasındadır. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak KAH artar, bu artış glukokortikoid ile baskılanabilir. Artmış düzeylerin baskılanması tedavinin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir.

USG ergenlerde PKOS tanısında yardımcı olmakla beraber sağlıklı bireylerde %33 PKOM görülebileceği bilinmelidir (54). PKOM morfolojisi olarak her overde 2-9 mm boyutunda, 12’nin üzerinde antral folikül sayısı veya over hacminin >10 cm³ olması belirlenmiştir (55). Chen ve arkadaşları tarafınca yayımlanan bir

çalışmada PKOS tanımında eşik değerleri ortalama over volümünde 6,74 ml, maksimal over volümünde ise 7,82 ml saptanmış (56), fakat 2017’de yayınlanmış PKOS uzlaşi raporunda over hacmi, follikül sayısı ve büyüklüğünün, uterus boyutları ölçümünün amenore değerlendirilmesinde yararlı olabileceği fakat PKOS tanısı için gerekli olmadığı görüşüne varılmıştır (16).

Adrenal ve over tümörü şüphesi olduğunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha uygun seçimdir. Hiperprolaktinemi saptanarak ikincil nedenler dışlanırsa veya prolaktin düzeyi 150 ng/dl’nin üzerinde olursa, akromegali, tiroid hastalığı şüphesi durumunda prolaktinoma veya sella tursikada yer kaplayan lezyon ekartasyonu yapılmalıdır. Bunun için gadolinyumlu MRG ile hipotalamohipofizer görüntüleme yapılır.

2.7. HİRSUTİZMİN TEDAVİSİ

Hirsutizmde 3 tedavi seçeneği mevcuttur: yaşam tarzı değişikliği, kozmetik yöntemler ve farmakoterapi.

2.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Fazla kilolu ve obez kızlarda birinci basamak tedavi olarak kalori kısıtlayıcı diyetle kilo verme ve egzersizin artırılması önerilmektedir. Bu tedavinin serum insülin ve over kaynaklı androjen sekresyonunu düşürdüğü, AS testosterona dönüşümünü ve SHBG sentezini arttırdığı görülmüştür (57). Orio ve arkadaşlarının 2016’da yaptığı bir randomize çalışmada insülin direnci saptanan 150 PKOS tanılı hastanın 6 aylık egzersiz programına katılması sonrası bazal değerlerle karşılaştırılması sonucunda intima media kalınlığında azalma (ateroskleroz açısından kardiovasküler risk faktörü), lipid profili, kardiopulmoner fonksiyonlar ve adet siklusunda düzelme görülmüştür. Aşırı obez ergenler yaşam tarzı değişikliğine kötü yanıt verirler (58). Normal kilolu kızlarda artan fiziksel aktivite metabolik sendromun gelişimini azaltmada etkilidir. Bununla birlikte, bu ergenlerde kilo kaybının faydaları randomize kontrollü çalışmalar tarafından desteklenmemektedir.

2.7.2. Kozmetik Tedavi

Tıraş kolay, hızlı, güvenli ve etkilidir, fakat sık tekrarlamak gerekir, cilt irritasyonu follikülit, psödofollikülit ve kıl dönmesi oluşabilir. Toplumda tıraş ve epilasyon sonrası kıl büyümesinin hızlandığı fikri yaygın olmasına rağmen, Peerboom-Wynia ve arkadaşlarının çalışmasında 15 idiyopatik hirsutizmli hastanın uyluk bölgesinde tıraş ve diğer mekanik epilasyon yöntemlerinin kıl büyümesi ve derecesine hiçbir etkide bulunmadığı saptanmıştır.

Koparma veya ağda, işlemin ağırlı olmasının yanı sıra, skarlaşma, hiperpigmentasyon ve folikülit gibi dezavantajlar barındırır. Kaşlar ve meme başları gibi seyrek kıl bölgelerinde kullanılır.

Beyazlatma ve sarartma çok koyu kıllarda etkisizdir (59), saç pigmentini değiştirmek amaçlı kullanılan preparatlar içinde %6hidrojen peroksit ve amonyum kombinasyonları barındırır. Cilt irritasyonları görülebilir (60).

Epilasyon kremleri kıl kökündeki disulfid bağlarını kırarak 5-15 dakika içinde kılın düşmesini sağlar (49).

Pahalı, uzun süreli, ağırlı, kıl köküne epilasyon probu dahil edilerek galvanik veya termal elektroliz uygulanarak geçici epilasyon sağlayan elektroliz daha çok küçük sahalarda ve beyaz saçlarda etkilidir. Yayınlarda başarı oranı %15-50 arasında olduğu bildirilmiştir (61).

Fotoepilasyon kromofor rolü oynayan melaninin elektromanyetik spektrumda (600-1200nm) verilen kırmızı ve infrakırmızı ışınları absorbe ederek kıl folikülünü yok etmesine dayanan selektif fototermoliz yöntemidir. Elektrolizden 60 defa hızlı ve az ağırlı, pahalı, beyaz tenli ve koyu kıllar olan kadınlarda, daha çok anajen fazındaki kıllara karşı etkilidir. Bazen tedavi sonrası nedeni bilinmeyen paradoksal hipertrikozis görülür. Bu amaçla monokromatik, parlak, koherent uzun puls Ruby laser (694nm), uzun puls Aleksandrit (755 nm), uzun puls neodymium: yttriumaluminium garnet Nd: YAG (1064 nm) ve uzun puls diod (800-810 nm) ve polikromatik, non koherent yoğun darbe ışığı 440-1400 nm olan İntense Pulse Light (İPL) kullanılmaktadır (62-64). Yapılan çalışmalar daha çok erişkin bazlıdır, sadece iki randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) 16 yaş ve üzeri seçilmiş PKOS vakalarında fasiyal hirsutizmde aleksandritin

İPL üzerindeki üstünlüğünü göstermiştir (65). Ayrıca androjen yüksekliği ve LH/FSH oranı fazla olan PKOS kadınların bu değerler düşük olanlara göre daha fazla terapi seansı gerektiğini gösteren çalışmalar vardır (66). Nd YAG ve İPL'nin karşılaştırıldığı randomize sağ-sol kör bir çalışmada Nd YAG ile ilk seansdan sonra azalma görülürken İPL tedavisi yapılan tarafta 3 seanstan sonra azalma gözlenmiştir. Haadersdal ve Gotzsche aleksandrit ve diod laserin İPL, Nd YAG ve rubyden daha etkili olduğunu gösteren çalışma yayınlamışlardır (67). Koyu tenli kadınlar Nd:YAG ve diod laserden daha fazla yarar görürler.

2.7.3. Farmakoterapi

Hirsutizm etyolojisinde rolü olan mekanizmaları düzeltmek için farklı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar 5 grupta incelenmektedir. a) Kombine oral kontraseptifler (KOK); b) Antiandrojenler; c) İnsülinduyarlaştırıcılar; d) GnRh analogları e) Enzim inhibitörleri f) Topikal eflornithin; g) Diğer ajanlar.

Kombine oral kontraseptifler östrojen ve progesteron içerikli olup SHBG sentezini artırarak serbest testosteron konsantrasyonunu düşürür, LH suprese ederek over kaynaklı androjen sekresyonunu azaltır, ilaveten 5 α redüktazı inhibe ederek testosteronun DHT'a dönüşümünü baskılar (68). PKOS hastalarında birinci basamak tedavi seçeneği olan KOK'lar, adolesanlarda menstruel siklusları düzenleştirerek, endometrial koruma ve seksual aktiflerde kontrasepsiyon sağlar, obezlerde ve insülin dirençli olgularda kısa dönemde HDL kolesterolü arttırarak lipid profili üzerine faydalı etki oluşturlar (69, 70).

Antiandrijojenler androjen reseptor blokatörü (spironolakton, flutamide ve ciproteron acetat) ve 5 α redüktaz inhibitörü -finasterid olmakla 2 tipde sınıflandırılır. Spironolakton yan etkileri minimal, iyi tolere edilen 25-200mg/gün dozunda verilerek androjen sekresyonunu azaltır. Ergen popülasyonunda etkinliğini değerlendirecek çalışmalar olmamasına rağmen, erişkin PKOS grubunda metforminle düşük doz spironolakton kombinasyonunun DHEAS ve mFG skorunu azalttığını bildiren çalışma vardır (71). Flutamidin doz bağımlı karaciğer toksisitesi ve hepatik yetmezlik gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Siproteron asetat 50-100mg/gün dozundan

başlanarak azaltılır. 2mg dozu ile etinilestradiol kombinasyonu Diane adı ile yaygın olarak pratikte kullanılmaktadır.

Finasterid tip 2, 5 α redüktazı inhibe ederek testosterondan DHT sentezini azaltır, benign prostat hipertrofisi, alopesi areatanın yanısıra İH tedavisinde de kullanılmaktadır. 2008'de Swiglo ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında spironolakton, finasterid ve flutamidle placebo karşılaştırılmasında mFG skorunda 3,9 olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (7).

Adolesan grubunda uzun dönemde yeterli sayıda çalışma olmamasına rağmen, metformin aşırı kilolu ve obez PKOS'lu kızlarda monoterapi veya KOK, antiandrojenlerle kombine halde birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

Obez olmayan PKOS ve hiperinsülinemili ergenlerde metformin ovulasyon ve testosteron düzeylerini iyileştirmektedir (16). Sekiz çalışmada plasebo ile karşılaştırılmasına rağmen hirsutizm üzerine etkisi görülmemiştir (72). Metformin tedavisine yanıt alınmayınca tiazolidin deriveleri pioglitazone ve rosiglitazon eklenebilir.

Geç başlangıçlı KAH vakalarına sekonder hirsutizmde androjen sentezini azaltmak amacı ile glükokortikoid (prednisolon 5-7,5mg, deksamethasone 0,5mg) tedavisi de seçenekler arasındadır.

Pahalı olması, yapılma tekniği ve estrogen düzeyi üzerine olumsuz yan etkileri nedeniyle GnRH analoglarının klinik kullanımı sınırlıdır (73).

Topikal eflornithine (Vaniqa) ornithine dekarboksilaz enzimini inhibe ederek, kıl büyümesini durdurmakla fasiyal hirsutizmin tedavisinde 6 aylık süre ile kullanılmaktadır. Hızlı yanıt alınması için laser ve ilaç tedavisi ile kombine edilebilir.

Diğer tedavilere yanıtızsız ciddi hirsutizmde antifungal ajan Ketokonazol kullanımının yararlarını gösteren yayınlar mevcuttur (74).

2.8. HİRSUTİZMDE PROGNOZ

Hirsutizmde kıl folikülünün hayat döngüsü uzun olduğundan tedavi uzun süreli (6-12 ay) olup, belirgin iyileşme görülmesi için sabır gerektirir, genelde küratif olmamakla beraber prognoz iyidir.

2.9. ÇİNKONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Çinko insan organizmasında demirden sonra en çok bulunan ikinci eser elementtir. 300'den fazla enzimin ve 2000'den fazla transkripsiyon faktörünün yapısında bulunmaktadır. İnsan vücudunda üç ana görev taşımaktadır: katalitik, yapısal ve reglatuvar (75). Alkalın fosfataz (ALP), karbonik anhidraz, pankreatik karboksipeptidaz, alkol dehidrogenaz, superoksit dismutaz, RNA polimeraz enzimlerinin normal fonksiyon görmesi için çinko gerektir.

Çinko protein domenlerine bağlanmakla onları dayanıklı hale getirir ve “zinc finger” denilen yapılar oluşturur.

Gen ekspresyonu regülasyonu çinkonun üçüncü esas fonksiyonudur. Promoter reglatuar gen bölgesinde metal bağlayıcı transkripsiyon faktörü (MTF) ve metal cevap elemanı (MRE) komponentleri vardır. MTF sitozol veya çekirdekte

MRE bölgesine bağlanarak transkripsiyonu uyarmak için çinkoya gereksinim duyuyor (75).

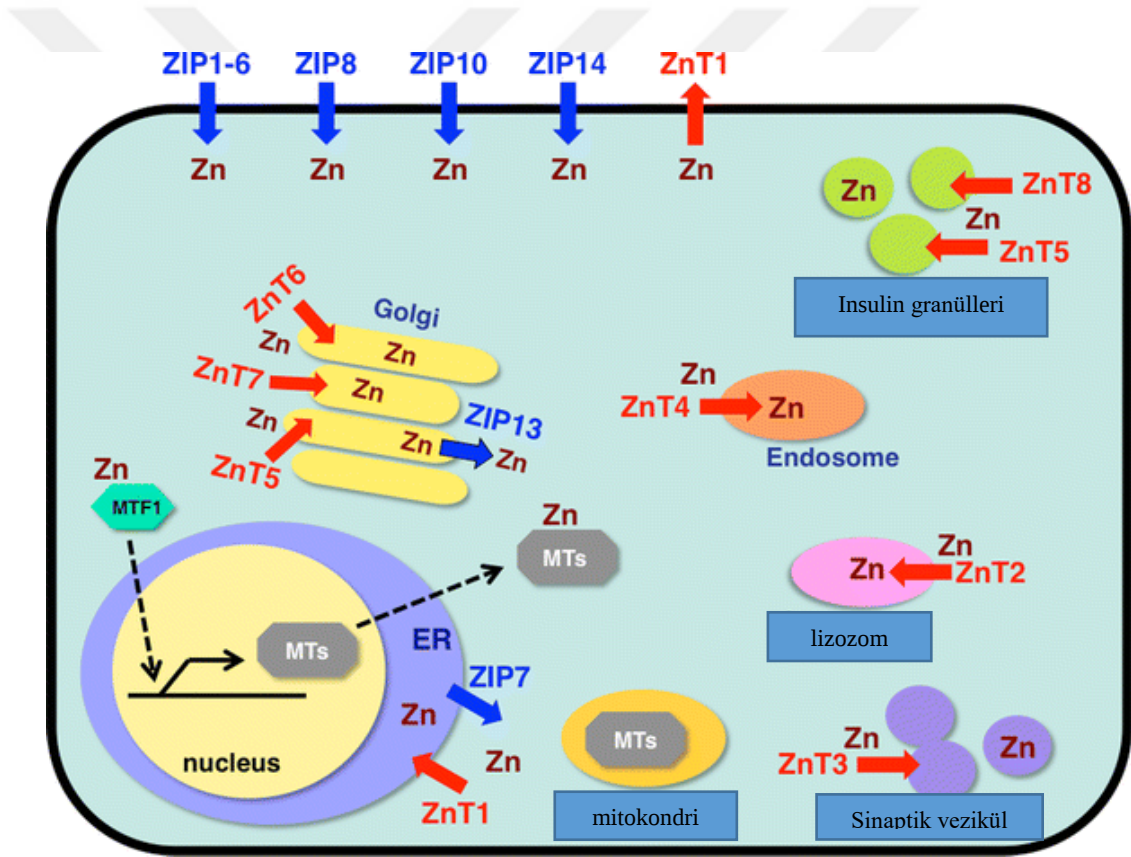
Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korumakta, protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asit, hemoglobin sentezinde, apoptozis, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme, tat ve koku duygusu, üreme ve embriogenezisde görev alır.

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

- 1) Redoks stabil olan çinko kritik sellüler ve ekstrasellüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks aktif olan metallerin yerine geçer;
- 2) Serbest radikallerden koruyan sulfhidrilden zengin proteinler olan metalloproteinlerin sentezini indükler (76).

2.10. ÇİNKO HOMEOSTAZI

Erişkin insan organizmasında 2-3 gram çinko bulunmaktadır. Daha çok kas (%60), kemik (%30), karaciğer (%5), beyin (%1,6) prostat olmak üzere tüm dokularda bulunmaktadır (77). Saç ve derideki çinko oranı %6 olup metabolizmaya katılmaz. Kandaki düzeyi yaşa, gebelik durumuna, cinsiyete ve günün saatlerine göre değişebilmektedir. Çinko homeostazı gastrointestinal sistemden salınım ve absorpsiyonla gerçekleştirilir. Daha çok distal duodenum ve proksimal jejunumdan emilen çinko portal sistemden %70 albümine bağlanarak dolaşıma katılmaktadır (78). Hücre düzeyinde %30-40.



Şekil 3. Çinko Homeostazı çekirdekte, %50 sitozolde ve membranla ilgili diğer yapılarda bulunmaktadır (79).

Gıdadan alınan çinko düşük olduğunda pankreasdan salgılanan metallothiyeinler çinkoya bağlanarak emilimi artırır. Bu bir sıra çalışmalar ile kanıtlanmıştır. (İstfan, Wada, August et al) Çinkonun vücuttan atılımı %70 feçes, az

miktarda böbrek ve terle gerçekleştirilir. Çinko metabolizmasında sorumlu bazı genler saptanmıştır. Bu genler metallothiyeninler, zinc transporter 4 (ZNT4 Zrt and İrtlike protein (ZİP) gen ailesi ve Zinc finger proteinidir (80-84).

İki tip çinko taşıyıcı vardır:

- 1) ZİP ailesi transmembranal yerleşimlidir, çinkoyu hücre dışı alandan ve hücre organellerinden sitoplazma içine almakla görevlidir. Toplam olarak 14 ZİP taşıyıcısı mevcuttur.
- 2) Zn T ise ZİP tersi yönünde çalışarak, çinko ve demir gibi diğer metal iyonlarını sitozolden organellerin içine veya hücre dışına taşımakla mükellefdir, 10 üyesi vardır.

Metallothiyeninler (MT) düşük molekül ağırlıklı, sisteinden zengin metalbağlayıcı proteinlerdir. Bir MT molekülü 7 çinko iyonu bağlayabilir (85).

MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmakla dört tip metalothiyeinin vardır. MT-I ve MT-II hemen hemen her dokuda eksprese olur (79, 86). Potansiyel homeostatik mekanizmalarının kataliz, depolama, detoksifikasyon ve immun sistemin regülasyonu olduğu düşünülmektedir (81). MT-III nöron proliferasyonunu inhibe eden ve sadece beyinde eksprese olan bir izoformdur. Ancak nonspesifik olarak tüm hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. MT-IV çok katlı yassı epitelin diferensiasyonunu indükleyen bir proteindir. Spesifik olarak dil ve deri gibi epitelyal hücrelerde eksprese olur (79). Metallothiyeneinlere bağlı haldeki çinko kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntrasellüler metal homeostazı sağlar, oksidatif strese korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallothiyenein indüksiyonu ile artar (81).

Zinc finger proteinin yapısı ilk defa 1989'da tanımlanmıştır (87), transkripsiyonda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör III A)'da çinkonun yerleştiği bölgedir. DNA çift heliksinin büyük oluğuna yerleşerek DNA bazları ile teması geçer. Nükleik asitler ve diğer regülatör proteinlerde görev alır. Transisyon metalleri ile gen regülasyonu arasında köprü görevi yapar. Nükleik asit polimeraz ve

superoksit dismutazın yapısında yer alır. DNA da özgün bağlanma bölgesine bağlanarak gen regülasyonunda görev alır (88).

Gfi-1B zinc finger protein: Eritroid seriye özgü gen ekspresyonunu modüle ederek eritroid hücre büyümesinde önemli bir düzenleyici olarak görev yapar. Eritropoez sırasında transkripsiyonu düzenler. İmmatür eritroblastların proliferasyonunu destekler. Hematopoetik kök hücre ve megakaryositer seri gelişiminde potansiyel rol alıp normal eritropoezi sağlar (89).

2.11. ÇİNKO EKSİKLİĞİ

2.11.1. Çinko Eksikliğinin Etiyolojisi

Literatürde ilk defa 1963’de İran’da ve ardından Mısır’da sadece ekmek tüketen genç hastalarda görülmüştür (90). Çinko eksikliği konjenital ve kazanılmış olabilir (91). Konjenital form olan akrodermatitis enteropatika otozomal resessif geçişli olup, ZIP4 proteinini kodlayan SLC39A4 genindeki mutasyon nedeniyle ortaya çıkar. Nadir görülen bir hastalık olup klasik semptomlar perioral, perianal ve periferik yerleşimli dermatit, saçlarda dökülme ve ishale başvurlar. Diğer konjenital form, geçici yenidoğan çinko eksikliği, primer olarak meme ve prostat dokusunda yerleşerek 1mg/gün çinkonun anne sütüne transferinden sorumlu olan ZnT2 proteinini kodlayan SLC30A2 gen mutasyonu sonucu görülmektedir (92, 93).

Kazanılmış çinko eksikliği nedenleri içinde yetersiz beslenme, parenteral beslenme, ilaçlar, karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıkları sayılabilir.

Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko Emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilir. Çinko bakımından zengin gıdalar kırmızı et, kümes hayvanları, kabuklu deniz ürünleri, fasulye, fındık, hüububatlar ve süt ürünleridir. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, kalay, toprak ve yüksek miktarda demir çinko Emilimini azaltırken, proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D penisillamin arttırmaktadır (94).

Çinko eksikliğinin sebepleri tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5. Çinko eksikliğinin sebepleri

1. Yetersiz alım Çinko içeriği düşük diyet Hayvansal proteinden fakir gıdalar (vejetaryenler) Gıdaların işlenmesi zamanı çinko Kaybı Uzun süreli intravenoz beslenme Besin alım eksikliği	3. Kayıp Gastrointestinal sıvılarla (diyare, intestinal fistül) İdrarla (karaciğer sirozu, böbrek hastalıkları, hemolitik anemi, intravenöz beslenme, katabolizmada artış (travma, enfeksiyon, cerrahi), diuretikler, Sodyum polifosfat Diğerleri (yanık, hemodiyaliz)
2. Malabsorbsiyon Konjenital (Akrodermatitis Enteropatika) Kazanılmış a. emilimi azaltan besinlerin alımı (fitatlar, lifli gıdalar) b. malabsorbsiyon sendromları (karaciğer yetmezliği, pankreas yetmezliği, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromu) c. İlaclar, şelatörler (penisillamin, EDTA)	4. Çinko gereksiniminde artış Gebelik yenidoğan 5. Açıklanamayan Konjenital timüs yetmezliği Down sendromu

Kaynak 91'den alınmıştır.

2.11.2. Çinko Eksikliğinin Klinik Bulguları

Çinko eksikliği daha çok gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve ergenlerde sık görülen bir problemdir (95). Bu durumun en önemli nedeni beslenmede, bu minerallerce zengin olan hayvansal kaynaklı gıdalara gereği kadar yer verilmemesi, fosfat ve diğer mineralleri bağlayan fitat bakımından zengin tahılların yüksek miktarda tüketilmesidir.

Japonya'da 2016 yılında yapılan bir çalışmada süt çocuğu ve yaşlılarda daha fazla çinko eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (96).

Hafif çinko eksikliğinde en sık görülen belirtiler; kuru ve pürüzlü cilt, mat saçlar, kırılğan tırnaklar, koylonişiler, tat ve koku almada azalma, iştah kaybı, ruhsal

değişim, karanlığa adaptasyonda zorluk, enfeksiyon sıklığında artış, testosteron seviyesinde azalma, kilo kaybı, yara iyileşmesinde gecikme ve aknedir (88, 97).

Orta derecede çinko eksikliğinde letarji, erkek adolesanlarda hipogonadizm ve büyüme duraklaması, azalmış immun yanıt, anoreksi, hiposmi görülür (89, 98).

Ciddi çinko eksikliğinde bülloz veya püstüler dermatit, diare, alopesi, mental değişiklikler, blefarit, fotofobi, boy kısalığı, immun yetmezlik nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlarla ortaya çıkar (86, 99).

2.12.3. Çinko ve Hirsutizm

Çinkonun LH ve FSH sentez ve sekresyonunda, gonadal farklılaşmada, testiküler seminifer tübüllerin büyüme ve gelişiminde, spermatogenez, testiküler steroidogenez, androjen metabolizması ve steroid reseptörüyle ilişkisinde, aromtaz enzim aktivitesinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir (82, 89, 100).

Serum çinko düzeyi ile hirsutizm arasında ilişki olduğunu düşündüren çeşitli yayınlar mevcuttur.

Güler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 53 PKOS vakasında kontrol grubuna göre daha düşük çinko düzeyleri saptanmıştır (101).

İran'da Jamilian ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu randomize, çift-kör bir çalışmada sekiz haftalık 50 mg/gün çinko preparatı desteği ile 48 PKOS hastasının hirsutizm semptomlarında anlamlı derecede azalma olduğu gözlenmiştir (102).

Premyslaw M. Plonka ve arkadaşlarının invivo çalışmasında, kimyasal epilasyona maruz bırakılmış farelerde 20 mg/gün çinko desteğinin kısa dönem (10 gün) kullanımı sonrası kıl folliküllerini stimüle ederek kılların gelişimini hızlandırdığı, uzun dönem (20 gün) verildikte ise anajen fazı uzatarak, kıl gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (103).

Bu bulgular çinko desteğinin zaman ve süre bağımlı olarak hirsutizmde istenen (alopesi) ve istenmeyen (aşırı kıllanma bölgeleri) kılların tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (104).

Ae Son Om ve arkadaşları tarafından yine fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, çinkodan fakir beslenen hayvanlarda ciddi çinko eksikliğinin serum LH ve testosteron düzeylerini düşürdüğü ve östrojen reseptörlerinin sayısını artırarak androjen düzeylerinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (105).

Fahim MS ve arkadaşları tarafından yapılan diğer fare çalışmasında prostat içine enjekte edilen çinkonun 5 alfa redüktaz aktivitesini düşürdüğü ve prostat ağırlığını azalttığı saptanmıştır (106).

Tüm bu mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda çinko düzeylerinin hirsutizm üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir; ancak literatürde birbiri ile çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Literatürde hirsutizmli olgularda çinko düzeylerini düşük bulan çalışmalar olduğu kadar, çinko düzeyleri ile hirsutizm arasında ilişki saptanamayan çalışmalar da mevcuttur. Yine bazı çalışmalarda çinko desteğinin alopesi üzerine iyileştirici yönde etki ettiği gösterilirken, bazı çalışmalarda ise çinko desteği ile hirsutizm skorlarında azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların hepsi erişkin yaş grubunda yapılmıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada ergenlik döneminde çinko düzeyleri ile hirsutizm arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız kesitsel ve olgu kontrol çalışması olarak Ekim 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalında yürütülmüştür. Ergen Sağlığı Polikliniğine hirsutizm şikayeti ile başvuran ya da fizik muayenesinde hirsutizm saptanan 12 ile 18 yaşlar arasındaki 51 ergen ve 51 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların serum çinko değerleri, puberte evreleri karşılaştırılmıştır.

Çalışma için hem hirsutizm hem de kontrol grubundaki tüm kız ergenlerden ve ailelerinden sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. GO 17/773 kayıt numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alınmıştır.

3.1.1. Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya mFG skoru 8 ve üzerinde olan, 12-18 yaş arasındaki, ergenlik gelişimi başlamış (Marshall Tanner evre III-V) olan, kıllanma artışı şikayeti ile başvuran veya muayene esnasında hirsutizmi saptanan kız ergenler ve kontrol grubu olarak aynı yaş aralığında, Tanner evresi III-V arası olan, hirsutizm şikayeti olmayan ve genel muayene amaçlı polikliniğe başvuran sağlıklı kız ergenler dahil edilmişlerdir.

3.1.2. Dahil Etmeme Kriterleri

Siroz, diyabet, böbrek ve karaciğer yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, bilinen çinko eksikliği, aktif sigara kullanımı olanlar.

Son 3 ayda kıllanma artışı yapabilecek ya da çinko düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanması öyküsü olanlar.

Çalışmaya katılmaya gönülsüz olanlar.

3.2. DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Her iki gruptaki kız ergenlerle “HEADSS” [Akronim; Home (Ev), Education/ Employment (Eğitim/İş), Eating (Yeme tutumu), Activities (akran ilişkisi), Drugs (Madde kullanımı), Sexuality (Cinsellik), Suicide/depression (intihar ve depresyon) ve Safety (Güvenlik)] psikososyal görüşmesi yapılmış ve madde kullanımı yada yeme tutum bozukluğu gibi sonuçları etkileyebilecek etmenler açısından risk taşımamalarına dikkat edilmiştir.

Kontrol ve hasta gruplarındaki ergenlerin fizik muayenesi yapılarak, vücut ağırlıkları ve boyları ölçülerek kaydedilmiştir. Vücut ağırlığının boyun metre karesine (m^2) bölünmesiyle VKİ ve standart deviasyondan sapma değerleri (SDS) hesaplanmıştır. Marshall Tanner yöntemine göre pübertal evreleme yapılmış, akne, alopesi, striya, akantozis nigrikans bulguları kaydedilmiş, kıllanma artışı olanlarda mFG skorlaması kullanılarak 8-15 puan arası olanlar hafif, 16-25 arası orta, 26-36 arası olanlar ciddi hirsutizm olarak kabul edilmiştir.

Hirsutizm saptanan ergenlerden menstrüel sikluslarının erken folliküler evresinde (2-4 günler) saat 08-09 arasında karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum östrojen, total testosteron, SHBG, DHEAS, AS, FSH, LH, 17-OH, TSH,

T4 prolaktin düzeylerine bakılmıştır. Amenoreik hastalara da başvuru gününde veya sonraki gün yukarıdaki tetkikler yapılmıştır. Pelvik patolojileri dışlamak açısından transabdominel ultrasonografileri yapılmıştır. Hastaların grup dahili sınıflandırılması için PKOS tanısında ergenlik yaş grubu için daha çok kabul gören Amsterdam kriterleri (klinik veya laboratuvar hiperandrojenizm, kronik oligoanovulasyon, over hacminin 10 cm^3 üzerinde olması ve adet düzensizliğinin menarş başlangıcından itibaren 2 seneden fazla sürede olması) esas alınmış, laboratuvar hiperandrojenizm kriteri olarak testosteron 50 ng/dl ve üzeri değerler eşik değerler olarak hesaplanmıştır. Bu değerlendirmeler sonucu PKOS, idiyopatik hirsutizm (İH), idiyopatik hiperandrojenizm (İHA) veya geç başlangıçlı KAH tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve ikinci aşamada çinko düzeyleri alınmıştır. Kontrol grubundaki ergenlerden sadece serum çinko düzeyleri alınmıştır. Kliniği hirsutizmi olan kız ergen grubu ile sağlıklı kontroller serum çinko düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grubun serum çinko

düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında atomik absorpsiyon spektrofotometri (AAS) metodu ile çalışılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tümü bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra istatistiksel değerlendirme SPSS “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS Inc.Chicago IL) v 21 programı kullanarak yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildikten sonra gruplar arası karşılaştırma için Student’s testi ya da Wilcoxon signed rank test kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmış, farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise post hoc analizi yapılmıştır. Korelasyon analizleri için Pearson ya da Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Güven aralığı 95% düzeyine göre p değeri 0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza kılınma artışı şikayeti ile başvuran veya fizik muayenesinde hirsutizm saptanmış 51 kız hasta ve 51 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 102 olgu dahil edilmiştir. Hirsutizm grubundaki ergenlerin yaş ortalaması $16,11 \pm 1,47$ (min-maks:12,10-19,0)yıl, kontrol grubunun ise $15,5 \pm 1,40$ (min-maks:12,11-17,90) yıl olduğu saptanmıştır. Klinik ve demografik özellikler tablo 6'da verilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ (SDS) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Olguların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Hirsutizm grubu (N=51)	Kontrol grubu (N=51)	p değeri
Yaş (yıl)	$16,11 \pm 1,47$ (12,10-19,0)	$15,5 \pm 1,40$ (12,11-17,90)	0,082
Vücut ağırlığı (kg)	$62,7 \pm 14,2$ (45,2-109)	$59,4 \pm 8,92$ (43-88)	0,021
Boy (cm)	$162,0 \pm 6,57$ (149-178)	$161,5 \pm 5,52$ (146,5-174)	0,755
VKİ (kg/m ²)	$24,35 \pm 4,63$ (16,37-39,74)	$22,48 \pm 3,22$ (16,80-31,62)	0,014
VKİ SDS	$0,97 \pm 0,83$ (-1,52-2,36)	$0,76 \pm 0,72$ (-1,58-2,01)	0,115

- Veriler $n \pm$ standart sapma, (minimum-maksimum değer) olarak verilmiştir.
- Bold p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.
- VKİ'nin grup dahili sınıflandırılmasındaki değerler tablo 4.2 gösterilmektedir.

Meme gelişimi açısından grup dahili karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7. Hirsutizmli hastalarda meme gelişimi evrelerinin karşılaştırılması

Grup	Evre 3		Evre 4		Evre 5		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Çalışma	2	3,9	14	27,5	35	68,6	51	100
Kontrol	3	5,9	22	43,1	26	51,0	51	100
Toplam	5	4,9	36	35,3	61	59,8	102	100

Tablo 8. Çalışma ve kontrol gruplarının pubik kıllanma durumlarının dağılımı (Ankara, 2018)

Gruplar	Evre 4		Evre 5		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çalışma	8	15,7	43	84,3	51	100
Kontrol	25	49,0	26	51,0	51	100
Toplam	33	32,0	69	68,0	102	100

$X^2:12,94$ $p<0.001$

Çalışma ve kontrol gruplarının pubik kıllanma durumlarının dağılımına baktığımızda, hirsutizm grubuna dahil olanların 43 (%84,3)'ü pubik kıllanma evre 5 grubundadır. Kontrol grubunda ise pubik kıllanma evre 5 grubu 26 (%51)'ini oluşturmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 9. Çalışma grubunun bazı semptomatik özelliklerinin dağılımı (Ankara, 2018)

(n=51)	n	%
Geliş şikayetleri		
Adet düzensizliği	34	66,7
Kıllanma artışı	38	74,5
Muayene bulguları		
Akne	21	41,2
Alopesi Areata	6	11,8
Striya	20	39,2
Akantozis Nigrikans	6	11,8

Hirsutizm grubunun başvuru şikayetlerinin istatistik karşılaştırılmasında hirsutizm 38 (%74,5), adet düzensizliği 34 (%66,7), adet düzensizliği ve hirsutizm 26 (%50,9) olduğu, fizik muayene esnasında akne 21 (%41,2), striya 20 (%39,2), akantozis nigrikans 6 (%11,8), alopesi areata 6 (%11,8) olarak saptanmıştır. Hastaların 51 (%100) klinik hiperandrojenizm, 20 (%39,2) biokimyasal hiperandrojenizm görüldü.

Üç olgunun puberte prekoks tanısı ile tedavi aldığı bilgisine anamnezden ulaşılmıştı.

Transabdominal USG ile 45 (%88,2) hasta değerlendirilmiş, hastalardan 19 (%37,2) sağ over hacmi 10cm³ üzerinde, 32 (%62,8) de ise 10 cm³ altında saptanmıştır. Hastalardan 23 (%45) ise sol over hacmi 10 cm³ üzerinde, 28 (%55) ise 10cm³ altında bulunmuştur. Bilateral over hacmi 10 cm³ üzerinde saptanan hasta sayısı 19 (%31,3) olmuştur. Toplam 45 (%88,2) hastaya USG yapılmıştır. Hirsutizm grubunun menarş yaşı ortalama 12,33±1,17 (min-max:9-15) olarak hesaplanmıştır. LH/FSH oranı 19 (%38) olguda 2'nin üzerinde 31 (%62) ise 2'nin altında saptanmıştır. Olguların 30 (%58,8)'da insülin direnci saptanmıştır (HOMA-İR>2,5).

4.2. HORMONAL PARAMETRELER

Bir hastada DHEAS 784, 1µg/dl görülerek suprapubik ve adrenal sonografilerle değerlendirildi. USG sonucu normal görülen hasta çocuk endokrinoloji bölümüne yönlendirilmiştir. Tetkik ve izlemleri devam eden hastada 17 OH progesteron 2,01 ng/dl, DHEAS azalma trendinde idi. Başka bir hastada prolaktin 43,5 ng/dl saptandı, hasta kontrol tetkik için tekrar poliklinikte değerlendirilmektedir. Vaka 3'de testosteron 110,82 ng/dl görülmesi nedeniyle pediatrik endokrinoloji bölümünde standart doz ACTH,11 DOK testi yapılarak adrenal patoloji ekarte edilmiş, hasta Diane 35 verilerek testosteronun normal sınırlarda seyrettiği görülmüştür. Testosteron 113,2 ng/dl saptanan diğer hastanın 17-OH değerleri normal görülmüş, PKOS tanısı ile Sami Ulus Çocuk Hastalıkları çocuk endokrinoloji bölümünde izlemini ve tedavisini devam ettirmektedir.

Tablo 10. Hirsutizm grubunun hormonal parametreleri

Parametre	Laboratuvar Değeri mean $\pm$ SD (min-max)	Normal Değerler
FSH (Miu/ml)	4,96 $\pm$ 1,47 (1,87-8,27)	(3,03-8,08)
LH (Miu/ml)	8,43 $\pm$ 7,11 (0,89-32,02)	(1,8-11,78)
E2 (pg/ml)	49,31 $\pm$ 25,98 (11,0-231,0)	(21-251)
Testosteron (ng/dl)	49,29 $\pm$ 25,98 (5,0-113,2)	(14-49)
DHEAS (μ g/dl)	314,23 $\pm$ 151,24 (66-784,10)	(65-368)
Prolaktin (ng/ml)	13,33 $\pm$ 7,9 (4,89-43,30)	(5,18-26,53)
SHBG (nmol/l)	28,88 $\pm$ 15,6 (5,42-79,10)	(31,2-111)
17-OH Progesteron (ng/dl)	0,99 $\pm$ 1,3 (0,07-8,40)	(<80)
TSH (μ IU/ml)	1,59 $\pm$ 0,67 (0,62-3,43)	(0,38-5,33)
ST4 (pmol/l)	10,67 $\pm$ 2,46 (1.12-14,40)	(7,8-13,7)
Androstenedion (ng/dl)	178,03 $\pm$ 131,67 (6,51-616,00)	(80-240)

Tablo 11. Hirsutizmlı olguların tanısıl sınıflandırılması

Grup	n	%
İdiyopatik hirsutizm	19	37,3
PKOS	18	35,3
İdiyopatik hiperandrojenizm	14	27,4
Toplam	51	100,0

Hastalar tanı olarak sınıflandırıldığında 19 (%37) idiopatik hirsutizm, 18 (%35,3) PKOS, 14 (%27,5) de ise idiopatik hiperandrojenizm olduğu görülmüştür.

4.3. HİRSUTİZM VE SERUM ÇİNKO DÜZEYİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm olguların ortalama çinko düzeyi ortalama 101,49 $\pm$ 14,35 μ g/dl (minmax:69,1-146,71) ve median değeri 101,87 (69,1-146,71) olarak saptanmıştır. Hirsutizm grubunda ortalama çinko değeri 102,57 $\pm$ 11,63 μ g/dl (min-max: 79.5139,05),

kontrol grubunda ise $100,87 \pm 16,70$ $\mu\text{g/dl}$ (min-max: 69,19-146,71) olarak görülmüştür. Bu iki grup karşılaştırıldığında serum çinko düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 13).

İH tanılı hastalarda ortalama çinko değeri $103,07 \pm 12,95 \mu\text{g/dl}$, PKOS tanılı olgularda $102,7 \pm 12,09 \mu\text{g/dl}$, idiyopatik hiperandrojenizm için ise $99,76 \pm 9,51 \mu\text{g/dl}$ olarak görülmüştür.

Tablo 12. Serum çinko düzeylerinin kontrol ve çalışma grubunda karşılaştırılması

Serum Çinko Düzeyi ($\mu\text{g/dl}$)	Hirsutizm Grubu (n=51)	Kontrol Grubu (n=51)
Ortalama+standart sapma	$102,57 \pm 11,63$	$100,87 \pm 16,70$
Medyan Değerler (min-max)	102,02 (79,5-139,05)	101,71 (69,19-146,71)

$p=0,915$

Çinko takviyesi verilecek düzeyde düşüklük saptanmamıştır. Hastalıkların dağılımında ortalama çinko değerleri açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 13. Hastalıklarla çinko değeri arasındaki ilişki

Grup	Ortalama $\pm$ SDS	Medyan değerler	Minimum	Maksimum
İdiyopatik hirsutizm	$103,07 \pm 12,95$	102,5	87,71	139,05
PKOS	$102,70 \pm 12,09$	106,89	79,5	124,48
İdiyopatik hiperandrojenizm	$99,76 \pm 9,51$	99,64	84,74	116,84

$p=0,699$

Tablo 14. Çinko ile MFG skoru arasındaki ilişki

Değişken	Sayı	Ortalama $\pm$ SDS ($\mu\text{g/dl}$)	Medyan ($\mu\text{g/dl}$)	Minimum ($\mu\text{g/dl}$)	Maksimum ($\mu\text{g/dl}$)
Hafif hirsutizm (8-15)	31	$101,55 \pm 11,38$	100,45	84,74	124,48
Orta hirsutizm (16-24)	17	$100,37 \pm 8,99$	102,90	79,50	111,61
Ciddi hirsutizm (25-36)	2	$123,40 \pm 22,12$	123,40	107,76	139,05
Toplam	50	$102,02 \pm 11,63$	102,57	79,50	139,05

$p = 0,714$

4.4. KORELASYON ANALİZLERİ

Hormon seviyeleri ile korelasyon analizlerine ait verileri tablo 16'da özetlenmiştir.

Testosteron seviyesi ile serum LH seviyesi arasında orta derecede ($r=0,595$) ($p<0,001$), testosteron ile FSH arasında ise hafif derecede pozitif bir korelasyon ($r=0,259$) ($p=0,066$) saptanmıştır. Testosteron düzeyi ile MFG skoru arasında orta derecede bir pozitif korelasyon görülmüştür ($r=0,373$) ($p=0,007$). Menarş yaşı ile estradiol arasında negatif ($r=-0,349$) ($p=0,012$), androstenedion ile ise pozitif korelasyon görülmüştür ($r=0,305$) ($p=0,039$). AS ile testosteron arasında pozitif bir korelasyon da dikkat çekmektedir ($r=0,657$; $p<0,001$).

Tablo 15. Çinko ile hormon seviyeleri arasındaki korelasyonlar

Çinko (64-148 µg/dl)	n	Pearson correlation	p
FSH	50	-0,046	0,752
LH	50	0,000	0,998
E2pg	50	0,118	0,413
Tzng	50	-0,047	0,745
DHEASug	50	-0,007	0,959
TSH	48	-0,110	0,457
AS	45	-0,147	0,335
OK17	41	-0,184	0,249
PRL	48	0,159	0,279
T4	47	0,038	0,802
SHBG	48	-0,127	0,390
HOMA-IR	30	-0,021	0,911
LH/FSH	50	0,015	0,919

$p<0,05$

5. TARTIŞMA

Hirsutizm kadın vücudunun androjene hassas bölgelerinde aşırı miktarda erkek paterninde kıl bulunması durumudur. Hipertrikozisten farklılık göstermektedir. Hipertrikozis her iki cinste görülebilmektedir tüm vücutta vellüs tarzında kıllanma artışı olarak tanımlanırken, hirsutizm kadınlarda androjen sensitif bölgelerde terminal kılların artması olarak tanımlanmaktadır.

Çinko kataliz, enzim aktivitesi, hücre bölünmesi, büyüme, yara iyileşmesi, doku onarımında rol alan esansiyel elementtir. Ayrıca çinkonun androjen metabolizmasında, steroid reseptör ilişkisinde, periferik aromataz sentezinde rol oynadığı yönünde literatürde yayınlanmış çalışmalar vardır. Bu nedenle hirsutizm semptomları olan ergenlerle sağlıklı grubun kan çinko düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamızın sonucu olarak kontrol ve hasta grubunda çinko değerleri arasında fark olmadığını saptadık. Hastalar sınıflandırıldığında 19 (%37,3) idiopatik hirsutizm, 18 (%35,3) PKOS, 14 (%27,4) de ise idiopatik hiperandrojenizm olarak görüldü.

Bizim çalışmamız adolesan yaş grubunda hirsutizmle serum çinko düzeylerini karşılaştırılması için yapılmış ilk çalışmadır. Literatürde yayınlanan makaleler ise neredeyse tamamı PKOS ve çinko düzeylerini ele almaktadır. Bu çalışmaya başvuru şikayeti kıllanma artışı olan veya fizik muayenesinde tarafımızca hirsutizm saptanan, kıllanma artışı yapabilecek ve çinko eksikliğine neden olabilecek ilaç kullanımı, sigara tiryakiliği siroz, diyabet, böbrek ve karaciğer yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan, mFG skoru 8 ve üzerinde olan kız ergenler dahil edilmiştir.

Hirsutizm etiyolojisinde artmış androjen düzeyleri ya da kıl follikülünün bu hormonlara aşırı hassasiyeti rol oynamaktadır. Fertil yaştaki kadınların %5-10'da görülmektedir (9). Etnik, ırksal ve coğrafi faktörlere bağlı olarak görülme sıklığında farklılık olabilmektedir. Hirsutizmi olan hastaya tanısız yaklaşımda beş ana androjen fazlalığı hastalığının düşünülmesi önerilmektedir (8).

- 1) PKOS (hasta klinik ve biokimyasal hiperandrojenemiyle birlikte ovulatuvar disfonksiyon veya polikistik over morfolojisi ile başvurursa)

- 2) İdiyopatik hiperandrojenizm (hasta klinik ve biokimyasal hiperandrojenemye rağmen normal uzunlukta düzenli sikluslar ve normal over morfolojisi ile başvurursa)
- 3) İdiyopatik hirsutizm (hirsutizme rağmen androjen konsantrasyonları, ovulatuvar sikluslar ve over morfolojisi normalse)
- 4) Gec başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi.
- 5) Androjen salgılayan tümörler.

Bizim çalışmada İH görülme sıklığı %37,3 olarak PKOS %35,3 ve idiyopatik hiperandrojenizm %27,4 olarak takip etmişler. Literatürde Türkiye’de hirsutizm tanılı adolesan kızlarda 2015’de yapılmış, etiyolojik faktörlerin araştırıldığı tek bir çalışmada İH %29,3, PKOS %57,4, adrenal hirsutizm ise %13,4 olarak görülmüştür.

2011 yılında İranda Tehrani ve arkadaşları tarafından erişkin popülasyonunda yapılan çalışmada %13 İH ve %8,5 olarak PKOS görülmüştür (107). Hindistan’ın Keşmir vadisinde yapılan diğer bir çalışmada ise İH sıklığı %38,7 olduğu görülmüştür (108). 2001-2003 yılları arasında İran’da Ansarin ve arkadaşları hirsutizm nedeniyle başvuran 790 hastanın incelemesinde %62,5 de PKOS, %35,19 da İH bulmuşlar. Aynı çalışmada hiperandrojenemi %46,7 oranında saptanmıştır (109). Çalışmamızda kullandığımız Amsterdam kriterleri daha ciddi kriterler içermesi nedeniyle PKOS sıklığında düşük değerler görülebilir. Örneklem sayısının azlığını çalışmamızın limitasyonları sırasında gösterebiliriz.

Hirsutizm derecesinin hiperandrojenizmle her zaman korelasyon göstermediğini yukarıda vurgulamıştık. Bazı çalışmalarda Qiao (2012), Tehrani (2014) üst dudak, alt karın ve uyluk bölgesindeki kılların hirsutizm için yüksek özgüllük ve özgünlükle prediktif değer olabileceğini savunmuşlar. Bizim çalışmamızda kıllanma skorunun bölgesel dağılımının karşılaştırılması çalışılmaması limitasyon olarak değerlendirilebilir. Buna rağmen çalışmamız hirsutizm grubuna dahil olanların %84,3’de pubik kıllanmanın evre 5 olduğunu ve kontrol grubu ile arasında anlamlı fark görüldüğünü göstermiştir.

Son yıllarda mikronütrisyonel eksikliklerin bakır, selenyum, çinko ve diğer esansiyel minerallerin normal bir büyüme periyodu ve ergenlik ile olan ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Çinko insan beslenmesinde önemli olan bir mikrobesein ögesidir, 300'den çok enzimin fonksiyonu için gereklidir. Protein ve nükleik asit sentezinde, nörotransmisyon, gen ekspresyonu, apoptozis, bağışıklık sistemi, büyüme ve gelişme, seksüel maturasyonda rol almaktadır. 1960'lı yıllarda tanımlanan çinko eksikliğinde hipogonadizm, büyüme-gelişme geriliği, konjenital anomaliler, bozulmuş nörofizyolojik performans gibi klinik bulgular ortaya çıkar.

Hirsutizm ve çinko arasındaki ilişkiye baktığımızda literatürde sadece birkaç adet çalışma bulunmaktadır. Bunların neredeyse tamamı erişkin popülasyonda ve PKOS tanılı hastalarda yapılmış olup, bizim çalışmamız ilk niteliği taşımaktadır. Bu çalışmalardan ikisi İran İslam Cumhuriyetinde, bir çalışma Türkiye Gazi Üniversitesinde, bir çalışma da Çin Halk Cumhuriyetinde yapılarak kontrol grubuna göre PKOS olgularında serum çinko değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır (99, 100, 110, 111). Jamilian ve arkadaşlarının çalışmasında 8 haftalık çinko takviyesi ile hirsutizm skorunda ($1,71 \pm 0,99$) ve alopeside %12,5 gerileme olduğu saptanmıştır.

Ancak Kurdoğlu ve arkadaşlarının (2012) 35 PKOS ve 30 kontrol ile yaptıkları serum ağır metal düzeyi taramasında, hasta grubunda manganez ve kurşun düşük görülürken, bakır ve çinko düzeyi yüksek saptanmış, magnezyum, kobalt ve kadmiyum düzeyi açısından ise gruplar arasında farklılık görülmemiştir (112).

2013 yılında Sohrabvand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 50 PKOS ve 50 kontrolden ibaret bir vaka kontrol çalışması sonucunda serum çinko düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (113). Sharif.M ve arkadaşları tarafınca 2014'de Sudan'da yapılan çalışmada da serum çinko ve bakır düzeyleri kontrol ve hasta grubunda benzer değerler göstermiştir (114).

2016 yılında Çin'de Li Muyan ve arkadaşları 1137 kadının katıldığı kesitsel bir çalışmada PKOS ve non PKOS grup arasında serum demir, çinko, magnezyum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir (115). 2016'da PKOS vakalarında serum esansiyel element düzeylerini araştıran bir metaanaliz çalışmasında

hasta ve kontrol grubu arasında çinko seviyeleri açısından anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır (116).

Bizim çalışmamız sadece çinko seviyelerine bakılmakla, adolesan grubunu içermekte ve hasta grubu ile kontrol grubu 51 olmakla yukarıdaki çalışmalarla aynı gücte olarak, bulgularımız Sohrabvand, Sharif ve Muyan tarafından yapılan çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, çocuk ve ileri yaşlı bireylerde çinko eksikliği prevalansı daha yüksek görülmektedir. Çinko eksikliği çeşitli sosyo-demografik faktörlerden de etkilenebilir. Batı Şeria (Filistin) 2017’de emziren kadınlarda çinko düzeylerinin analizi bakılmış çalışmada şehirde yaşayan, aylık geliri yüksek olan, enerji içecekleri tüketen kadınların çinko değerleri yüksek saptanmıştır. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun beslenme içeriği, yaşayış yeri, ailenin gelir düzeyi, kozmetik ürünler kullanımı gibi parametreleri sorgulamadık. Bizim çalışmada çinko düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasının nedeni beslenme alışkanlıkları, sosyodemografik faktörler, toplumun çinko eksikliği açısından bilinçli olması ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki çinko değerlerinin normal sınırlarda olmasının bu faktörlerle ilişkisini araştırmak için ileride diyetisyen grubunun da katıldığı çalışmalar yapılabilir.

Çalışmada çinko ve hormonal analizlerin gün içindeki değişimlerden etkilenmemesi için kan örnekleri sabah saatlerinde alınmıştır. Ölçüm yöntemi ve değişim katsayısının geçerli olması çalışma sonucunun geçerli ve güvenilir olması için önemlidir.

Bizim çalışmamızda elementlerin derişimlerini ölçen bir araç olarak atomik absorbsiyon spektrofotometri (AAS) kullanılmıştır. Örnekteki aranan elementler, o elemente has dalga boyutundaki ışığı soğurması yardımıyla bulunmaktadır. Katot lambada, aranan elementin dalga boyu genelde elementin kendisinin uyarılması ile elde edildiği için örnekteki miktarlar için keskin sonuçlar verebilmektedir.

Hastaların başvuru şikayetlerinin incelenmesinde çalışmamızda en fazla olarak hirsutizm (%74,5), adet düzensizliği (%66,7) hirsutizm ve adet düzensizliği ise %49 olarak görülmüştür. Türkiye’de Tekiş ve ark 2014 yılındaki bir çalışmasında hastaların başvuru şikayetleri ile benzerlik göstermektedir (hirsutizm %77,5, adet düzensizliği

%52,5). İran’da 2015 yılında adolesanlar arasında yapılan bir çalışmada hirsutizm %33,9, adet düzensizliği %24,1 ve akne %19,9 olarak saptanmıştır. Fizik muayene ile saptanan bulgular bizim çalışmada en fazla akne (%41,2), striya (%39,2), akantozis nigrikans (%11,8) ve alopesia areata (%11,8) olarak saptanmıştır. Bu bulgular 2017 yılında Hacettepe Üniversitesi Ergen Sağlığı bölümünde Akgül ve arkadaşlarının çalışmasında görülen sonuçlarla benzerlik oluşturmaktadır (29).

Çalışmamızda bulunan diğer pozitif bulgu testosteron ve hirsutizm skoru arasındaki pozitif korelasyondur. Bazı çalışmalar adrenal hormonların testosterona kıyasla hirsutizm derecesi ile daha fazla ilişkisi olduğunu göstermiştir. Rittmaster ve arkadaşları (1990) PKOS hastalarındaki bir çalışmada kıl uzamasındaki değişimin AS’deki değişikliklerle korele olduğunu, ancak testosterondaki değişikliklerle anlamlı derecede ilişkili olmadığını bulmuştur (117). Baldani ve arkadaşları tarafınca Hırvatistandan yayınlanan bir çalışmada hirsutizm skoru ile SHBG arasında negatif, serbest testosteron değerleri arasında ise pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (118). Tayland’da yapılmış 145 PKOS tanılı kadının dahil edildiği diğer çalışmada hirsutizm ile serbest testosteron ve total testosteron arasında pozitif ilişki saptanmıştır (119). 228 hastanın incelendiği bir çalışmada hirsutizm skoru AS, DHEAS ve tükrük testosteronu ile pozitif korelasyon göstermiştir (120). Serbest testosteronun ölçülmesi total testosteron ve DHEAS değerlerinin normal görüldüğü hiperandrojenizm olgularında daha net korelasyon yapılması için önerilmiştir. Bizim çalışmada da serbest testosteron değerleri bakılmadan sadece total testosteron değerleri çalışılmıştır.

Menarş yaşı genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olarak 20 yüzyılda her 10 yılda 3 ay düşme trendi göstermiştir. Sanayileşmiş ülkelerde sosyoekonomik şartların ve sağlık koşullarında dramatik olarak gelişmenin sağlanmasıyla menarş yaşının erken yaşlara kaydığı görülmüştür. 19 yüzyılda matürasyon yaşını etkileyen faktörler iklim, etnik köken, sosyal statüs, kırsal veya kentsel yaşam, fiziksel aktivite, eğitim, cinsel stimulasyon, konutlanma, kalıtım olarak düşünülür idise, geçen yüzyılda bu sıraya doğduğu mevsim ve ay, aile geliri, ebeveynlerin meslek ve eğitim düzeyi, aile boyutu, endokrin bozucu kimyasal maruziyeti gibi bir sıra faktörler de eklenmiştir. Menarş geç başlanan kız ergenlerin diğerlerine göre uzun ve zayıf oldukları, subkütan yağ dokusunun dağılımının diğerlerine göre az olduğu ve bunun da erken regl olan

ergenlere göre daha düşük estradiol düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Avusturya’da 1994 yılında 124 kadının katıldığı bir çalışmada menarş yaşı ile estradiol arasında negatif bir ilişki saptandığı gösterilmiştir (121). Bizim çalışmamızda da menarş yaşı ile serum estradiol düzeyi arasında negatif bir korelasyon görülerek, bahsi geçen çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Bazı çalışmalarda erkek ve kadın hormonları ölçümünün PKOS tanısında yardımcı olduğunu gösterilmiştir. Dalal ve arkadaşları tarafından 2016’da yapılan bir çalışmada testosteron ile LH, LH/FSH oranı ve prolaktin arasında orta derecede pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (122). Bu durum anormal gonadotropin sentezinin hiperandrojenizme neden olduğu ve rölatif LH yüksekliğinin overlerde follikül büyümesini duraklatarak daha fazla androjen salınımına neden olduğunu göstermektedir. Fazla salgılanan androjenlerin periferde estrogenlerden steroid sentezlemesi ve bu durumun da anormal gonadotropin sentezini arttırdığı düşünülmektedir (123, 124).

Hirsutizmde androjen estrogen ilişkisinin araştırıldığı diğer bir çalışma da Chung H tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada testosteron ile LH, AS ile FSH ve FSH ile LH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Testosteron ve LH ilişkisi muhtemelen overlerin teka hücrelerinde LH bağımlı testosteron sekresyonu ile bağlıdır (125).

Serum DHEAS ve testosteron arasındaki korelasyonun raporlandığı çalışmalar adrenal ve gonadal sekresyon arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir.

Philips ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kadın ve erkeklerde DHEAS’ın testosteron ve diğer hormonlarla korelasyonlarına bakılmıştır. Erkeklerde DHEAS testosteron ve serbest testosteron ile körelasyon göstermezken, kadınlarda testosteron, serbest testosteron ve AS ile ve AS da testosteron ve serbest testosteronla kuvvetli bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. Erkeklerde DHEAS ve testosteron ilişkisinin bulunmaması bu hormonların sırasıyla adrenal ve testisten bağımsız sekresyonu ile tutarlıdır. Kadınlarda ise güçlü bir DHEAS- testosteron korelasyonu mevcutluğu trofik uyarılara yanıt olarak adrenal-gonadal etkileşime girmeden paralel adrenal sekresyonla açıklanabilir (126).

Çalışmamızın limitasyonları da yok değildir. Örneklem sayısının azlığı, çinko düzeyinin etkilendiği etiyolojik sebeplere yönelik bazı sosyodemografik özelliklerin sorgulanmaması, kontrol grubunda hormonal değerlerin bakılmaması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada hirsutizm ile çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Öte yandan çinko eksikliğinde 5 alfa redüktaz aktivasyonu üzerinden kıl gelişiminin anajen fazının aktive olduğu bilinmektedir. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde eden çalışmalar olduğu kadar çinko eksikliğinin hirsutizme etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu sonuçlar çalışmamızdaki tüm katılımcıların çinko düzeylerinin normal aralıkta olması ile açıklanabilir. Yine serum çinko düzeyi doku çinko düzeylerini yansıtmıyor olabilir. Çinko metabolizmasındaki farklılıklar ve genetik polimorfizmler hirsutizm üzerinde etkili olabilir. Yapılan bir fare çalışmasında çinko desteğinin kısa dönemde kıl gelişimini hızlandırdığı, uzun dönemde ise azalttığı gösterilmiştir. Çinkonun kıl gelişimi üzerine olası bifazik etkisi kesitsel çalışmalarda sonuç saptanmamasına neden oluyor olabilir. Bu amaçla düşük çinko düzeyi süresinin hirsutizme etkisinin değerlendirildiği ileri çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUC

- Hirsutizm genel toplumda reproduktif yaşda kadınlarda görülme sıklığı %5-15 olan benign etyolojili bozukluktur.
- Bizim çalışmamızda adolesan yaş grubunda hirsutizm nedeni olarak %37,3 İH, %35, 3PKOS ve %27,4 olarak idiyopatik hiperandrojenizm saptanmıştır.
- Hirsutizm grubunda ortalama çinko değeri $102,57 \pm 11,63 \mu\text{g/dl}$ ($79,5139,05$), kontrol grubunda ise $100,87 \pm 16,70 \mu\text{g/dl}$ ($69,19-146,71$) olarak saptanmıştır. Çinko düzeylerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Tüm hastalarda çinko seviyeleri normal sınırlarda seyretmiştir.
- Hirsutizmlili grupla kontrol grubunun pubik kıllanma derecelerinin karşılaştırılmasında hirsut hastalarda PK evre 5 olanlarda diğer grup ve kontrol grubuna göre daha fazla 43 (84,3%) olduğu görülmüştür ($p < 0,001$).
- Çinko düzeyleri ile hirsutizm skorlama derecesi (mFG) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Testosteron düzeyi ile LH ve modifiye FG skoru arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,595$; $p < 0,001$). Testosteron seviyesi arttıkça LH ve hirsutizm skorunda da artış gözlenmektedir.
- Menarş yaşı ile estradiol arasında orta derecede negatif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir ($r = -0,349$; $p < 0,012$).
- Androstenedion ve testosteron arasında orta derecede pozitif bir korelasyon da çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular arasındadır ($r=0,657$; $p < 0,001$).
- Verilerimizin daha büyük örneklem gruplarında, çinko düzeyine etki gösterebilecek diğer faktörlerin de değerlendirildiği prospektif tipte ve uzun dönem takipli çalışmalar planlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira M. Hirsutism: diagnosis and treatment. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2014;58 (2):97-107.
2. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. Nature reviews Endocrinology. 2014;10 (10):624-36.
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome--Part 1. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2015;21 (11):1291-300.
4. Kim JJ, Chae SJ, Choi YM, Hwang SS, Hwang KR, Kim SM, et al. Assessment of hirsutism among Korean women: results of a randomly selected sample of women seeking pre-employment physical check-up. Human reproduction. 2011;26 (1):214-20.
5. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. The New England journal of medicine. 1999;341 (7):491-7.
6. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Human reproduction update. 2009;16 (1):51-64.
7. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocrine reviews. 2000;21 (4):347-62.
8. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2012;18 (2):146-70.
9. Shah D, Patel S. Hirsutism. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2009;25 (3):140-8.

10. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1984;59 (4):714-8.
11. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche—physiology, biochemistry and human disease. *Clinical endocrinology*. 2004;60 (3):288-96.
12. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007;370 (9588):685-97.
13. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and sterility*. 2011;95 (5):1544-8.
14. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Journal of medicine and life*. 2015;8 (3):291.
15. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001;41 (2):202-6.
16. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2017; 88:371-95.
17. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004;59 (2):141-54.
18. Vrbíková J, Cibula D, Dvořáková Ki, Stanická Sa, Šindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89 (6):2942-5.
19. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1995;333 (13):853-61.
20. Abbott D, Barnett D, Bruns C, Dumesic D. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Human reproduction update*. 2005;11 (4):357-74.

21. Abbott DH, Dumesic DA, Eisner JR, Colman RJ, Kemnitz JW. Insights into the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) from studies of prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9 (2):62-7.
22. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, Sisk R, et al. Genomewide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature communications*. 2015;6:7502.
23. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;48:103-14.
24. Nader S. Adrenarche and polycystic ovary syndrome: a tale of two hypotheses. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2007;20 (6):353-60.
25. Zhao H, Lv Y, Li L, Chen ZJ. Genetic Studies on Polycystic Ovary Syndrome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2016;37:56-65.
26. Saxena U, Ramani M, Singh P. Role of AMH as Diagnostic Tool for Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2018;68 (2):117-22.
27. Fraser GL, Hoveyda HR, Clarke IJ, Ramaswamy S, Plant TM, Rose C, et al. The NK3 Receptor Antagonist ESN364 Interrupts Pulsatile LH Secretion and Moderates Levels of Ovarian Hormones Throughout the Menstrual Cycle. *Endocrinology*. 2015;156 (11):4214-25.
28. George JT, Kakkar R, Marshall J, Scott ML, Finkelman RD, Ho TW, et al. Neurokinin B Receptor Antagonism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101 (11):4313-21.
29. Akgül S, Düzçeker Y, Kanbur N, Derman O. Do Different Diagnostic Criteria Cause Impact Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis for Adolescents? *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2017.
30. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertility and sterility*. 2006;86:S6.

31. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*. 2009;92 (2):626-34.
32. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloï JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83 (2):582-90.
33. Somani N, Harrison S, Bergfeld WF. The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatologic therapy*. 2008;21 (5):376-91.
34. Jones ME, Boon WC, McInnes K, Maffei L, Carani C, Simpson ER. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3 (5):414-21.
35. Knochenhauer ES, Hines G, Conway-Myers BA, Azziz R. Examination of the chin or lower abdomen only for the prediction of hirsutism. *Fertility and sterility*. 2000;74 (5):980-3.
36. Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM. Endocrine evaluation of hirsutism. *International journal of women's dermatology*. 2017;3 (1):S6-S10.
37. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *American family physician*. 2012;85 (4):373-80.
38. Sonino N, Fava G, Mani E, Belluardo P, Boscaro M. Quality of life of hirsute women. *Postgraduate Medical Journal*. 1993;69 (809):186-9.
39. Drosdzol A, Skrzypulec V, Plinta R. Quality of life, mental health and self-esteem in hirsute adolescent females. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2010;31 (3):168-75.
40. Ekbäck MP, Lindberg M, Benzein E, Årestedt K. Health-related quality of life, depression and anxiety correlate with the degree of hirsutism. *Dermatology*. 2013;227 (3):278-84.
41. Lipton MG, Sherr L, Elford J, Rustin MH, Clayton WJ. Women living with facial hair: the psychological and behavioral burden. *Journal of psychosomatic research*. 2006;61 (2):161-8.

42. Hashim HA. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? *Reproductive biomedicine online*. 2016;32 (1):44-53.
43. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and sterility*. 2001;75 (5):889-92.
44. Olutunmbi Y, Paley K, English JC. Adolescent female acne: etiology and management. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2008;21 (4):171-6.
45. Chang RJ, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2007;50 (1):178-87.
46. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2015;83 (6):376-89.
47. Chen W-C, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinology*. 2009;1 (2):81-6.
48. Merino PM, Codner E, Cassorla F. A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011;55 (8):590-8.
49. Sarray S, Almawi WY. Levels of CD40L and other inflammatory biomarkers in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;76 (4):285-91.
50. Cebeci F, Onsun N, Ummetoglu O, Uras AR. Serum prostatic specific antigen levels in women with hirsutism/Hirsutizmli kadınlarda serum prostatik spesifik antijen düzeyleri. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2009:104-7.
51. Brodell LA, Mercurio MG. Hirsutism: Diagnosis and management. *Gender medicine*. 2010;7 (2):79-87.
52. Young J, Tardy V, de la Perriere AB, Bachelot A, Morel Y, French Society of E. Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. *Annales d'endocrinologie*. 2010;71 (1):14-8.

53. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1983;57 (2):320-6.
54. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51 (6):779-86.
55. Fr DD, Tarlatzis R. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81 (1).
56. Chen Y, Yang D, Li L, Chen X. The role of ovarian volume as a diagnostic criterion for Chinese adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2008;21 (6):347-50.
57. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Library*. 2011.
58. Knop C, Singer V, Uysal Y, Schaefer A, Wolters B, Reinehr T. Extremely obese children respond better than extremely obese adolescents to lifestyle interventions. *Pediatric obesity*. 2015;10 (1):7-14.
59. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *American family physician*. 2003;67 (12):2565-72.
60. Mofid A, Seyyed Alinaghi S, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *International journal of clinical practice*. 2008;62 (3):433-43.
61. Wagner JR. Physical methods for the management of hirsutism. *Cutis*. 1990;45 (5):319-21, 25-6.
62. Dierickx CC. Hair removal by lasers and intense pulsed light sources. *Dermatologic clinics*. 2002;20 (1):135-46.
63. Ekback M. Hirsutism, What to do. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2017;3 (3).
64. Dierickx C, Alora MB, Dover JS. A clinical overview of hair removal using lasers and light sources. *Dermatologic clinics*. 1999;17 (2):357-66.

65. Clayton W, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2005;152 (5):986-92.
66. Karn D, KC S, Timalina M, Gyawali P. Hormonal profile and efficacy of long pulse Nd-YAG laser in treatment of hirsutism. 2014.
67. Haedersdal M, Gøtzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *The Cochrane Library*. 2006.
68. Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78 (1):103-7.
69. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92 (7):2453-61.
70. Orio F, Muscogiuri G, Giallauria F, Savastano S, Bottiglieri P, Tafuri D, et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Clinical endocrinology*. 2016;85 (5):764-71.
71. Mazza A, Fruci B, Guzzi P, D'Orrico B, Malaguarnera R, Veltri P, et al. In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24 (2):132-9.
72. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *The Cochrane Library*. 2015.
73. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstetrics and Gynaecology*. 2005;15 (3):174-82.
74. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo F, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84 (4):1304-10.

75. King JC. Zinc: an essential but elusive nutrient-. The American journal of clinical nutrition. 2011;94 (2):679S-84S.
76. Akdeniz V, Kınık Ö, Yerlikaya O, Akan E. İnsan sağlığı ve beslenme fizyolojisi açısından çinkonun önemi. Akademik Gıda. 2016;14 (3):307-14.
77. Hara T, Takeda T-a, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. The Journal of Physiological Sciences. 2017;67 (2):283-301.
78. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: zinc can be effective in treatment of vitiligo. Indian journal of dermatology. 2011;56 (5):480.
79. Beyersmann D, Haase H. Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells. Biometals. 2001;14 (3-4):331-41.
80. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K-S. Paradigm shift in zinc: metal pathology. The Tohoku journal of experimental medicine. 2002;196 (1):1-7.
81. Sato M, Kondoh M. Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. The Tohoku journal of experimental medicine. 2002;196 (1):9-22.
82. Küry S, Devilder M-C, Avet-Loiseau H, Dreno B, Moisan J-P. Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. Human genetics. 2001;109 (2):178-85.
83. Wang K, Zhou B, Kuo Y-M, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. The American Journal of Human Genetics. 2002;71 (1):66-73.
84. Harris ED. Cellular transporters for zinc. Nutrition reviews. 2002;60 (4):121.
85. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. International journal of environmental research and public health. 2010;7 (4):1342-65.
86. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and ageing. Biogerontology. 2000;1 (2):133-43.

87. Laity JH, Lee BM, Wright PE. Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Current opinion in structural biology*. 2001;11 (1):39-46.
88. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. *Ankara Talasemi Dernegi Yayinlari*. 2002:1-23.
89. Osawa M, Yamaguchi T, Nakamura Y, Kaneko S, Onodera M, Sawada K-i, et al. Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein: role in normal hematopoiesis. *Blood*. 2002;100 (8):2769-77.
90. Prasad AS. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease-. *Advances in nutrition*. 2013;4 (2):176-90.
91. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *Japan Medical Association Journal*. 2004;47 (8):359-64.
92. Kasana S, Din J, Maret W. Genetic causes and gene–nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:47-62.
93. Chowanadisai W, Lönnerdal B, Kelleher SL. Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281 (51):39699-707.
94. Belgemen T, Nejat A. ÇİNKONUN YAŞAMSAL FONKSİYONLARI VE ÇİNKO METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ GENLER. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2004;57 (03).
95. Abrams S. Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents. *Uptodate Wellesley*. 2007;15 (3).
96. Yasuda H, Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Scientific reports*. 2016;6:21850.
97. Das S, Green A. Importance of zinc in crops and human health. *J SAT Agric Res*. 2013;11:1-7.
98. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Current opinion in gastroenterology*. 2009;25 (2):136-43.

99. Grahn BH, Paterson PG, Gottschall-Pass KT, Zhang Z. Zinc and the eye. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20 (2):106-18.
100. Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M. Overview of mammalian zinc transporters. *Cellular and molecular life sciences CMLS*. 2004;61 (1):49-68.
101. Guler I, Himmetoglu O, Turp A, Erdem A, Erdem M, Onan MA, et al. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Biological trace element research*. 2014;158 (3):297-304.
102. Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Talaei R, Monavari M, Asemi Z. Effects of zinc supplementation on endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological trace element research*. 2016;170 (2):271-8.
103. Plonka PM, Handjiski B, Popik M, Michalczyk D, Paus R. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo—preliminary observations. *Experimental dermatology*. 2005;14 (11):844-53.
104. Ead R. Oral zinc sulphate in alopecia areata—a double blind trial. *British Journal of Dermatology*. 1981;104 (4):483-4.
105. Om A-S, Chung K-W. Dietary zinc deficiency alters 5 α -reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. *The Journal of nutrition*. 1996;126 (4):842-8.
106. Fahim M, Wang M, Sutcu M, Fahim Z. Zinc arginine, a 5 α -reductase inhibitor, reduces rat ventral prostate weight and DNA without affecting testicular function. *Andrologia*. 1993;25 (6):369-75.
107. Tehrani FR, Rashidi H, Azizi F. The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9 (1):144.
108. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI, Salahuddin M. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertility and sterility*. 2002;77 (4):674-8.
109. Ansarin H, AZIZI JM, Rasi A, SOLTANI AR. Clinical presentation and etiologic factors of hirsutism in premenopausal Iranian women. 2007.

110. Kanafchian M, Mahjoub S, Esmaeilzadeh S, Rahsepar M, Mosapour A. Status of serum selenium and zinc in patients with the polycystic ovary syndrome with and without insulin resistance. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017.
111. Zheng G, Wang L, Guo Z, Sun L, Wang L, Wang C, et al. Association of serum heavy metals and trace element concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *Biological trace element research*. 2015;167 (1):1-10.
112. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin H. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. *Human & experimental toxicology*. 2012;31 (5):452-6.
113. Sohrabvand F, Shirazi M, Shariat M, Mahdiyin F. Serum zinc level in infertile women with and without polycystic ovary syndrome: a comparative study. *Tehran University Medical Journal*. 2013;71 (3).
114. Sharif ME, Adam I, Ahmed MA, Rayis DA, Hamdan HZ. Serum Level of Zinc and Copper in Sudanese Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Biological trace element research*. 2017;180 (1):23-7.
115. Li M, Tang Y, Lin C, Huang Q, Lei D, Hu Y. Serum macroelement and microelement concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Biological trace element research*. 2017;176 (1):73-80.
116. Spritzer PM, Lecke SB, Fabris VC, Ziegelmann PK, Amaral L. Blood Trace Element Concentrations in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Biological trace element research*. 2017;175 (2):254-62.
117. RITTMASER RS, THOMPSON DL. Effect of leuprolide and dexamethasone on hair growth and hormone levels in hirsute women: the relative importance of the ovary and the adrenal in the pathogenesis of hirsutism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70 (4):1096-102.
118. Pavičić DB, Škratić L, Bukvić ZM, Trgovčić I. Hyperandrogenemia association with acne and hirsutism severity in Croatian women with polycystic ovary syndrome. *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC*. 2013;21 (2):105-12.

119. Leerasiri P, Wongwananuruk T, Indhavivadhana S, Techatraisak K, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S. Correlation of clinical and biochemical hyperandrogenism in Thai women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42 (6):678-83.
120. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly J-Y, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine*. 2009;88 (1):32-45.
121. KIRCHENGAST S, HARTMANN B. The impact of the age at menarche on body build and sex hormone levels in healthy adult women from Vienna, Austria. *Anthropologie* (1962-). 1994:205-14.
122. Kadium DAH, Kaem GG, Al Saeq ZM, Al Safar ZA. The relationship between male testosterone hormone and some female hormones in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Contemporary Medical Sciences*. 2016;2 (5):20-4.
123. Ropelato MG, Garcia Rudaz MC, Escobar ME, Bengolea SV, Calcagno MaLn, Veldhuis JD, et al. Acute effects of testosterone infusion on the serum luteinizing hormone profile in eumenorrheic and polycystic ovary syndrome adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94 (9):3602-10.
124. Dunaif A. Do androgens directly regulate gonadotropin secretion in the polycystic ovary syndrome? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;63 (1):215-21.
125. Wu CH. Estrogen-androgen balance in hirsutism. *Fertility and sterility*. 1979;32 (3):269-75.
126. Phillips GB. Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, and sex hormones in men and women. *European journal of endocrinology*. 1996;134 (2):201-6.