

Hirsutizmli Hastanın Değerlendirilmesi

Evaluation of a Patient with Hirsutism: Review

Dr. Ethem Turgay CERİT,^a
Dr. Alev ALTINOVA^a

^aEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.06.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 29.09.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ethem Turgay CERİT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ceritturgay1@yahoo.com

ÖZET Hirsutizm; kadında androjen bağımlı vücut bölgelerinde terminal kıl fazlalığı bulunması şeklinde tarif edilmektedir. Cinsiyete özgü bölgelerdeki vellüs tipi kılların daha kalın ve daha pigmente olan terminal kıllara dönüşmesinde, androjenler temel sorumlu faktör olarak görülmektedir. Genel olarak hirsutizm prevalansı %5-15 arasında değişmektedir. En sık neden, (%60-80) polikistik over sendromudur, ikinci sırada ise idiyopatik hirsutizm gelir. Birtakım ilaçlar iyatrojenik hirsutizm sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hirsutizm tanısı için günümüzde modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde dokuz bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, karnın üst bölgesi, karnın alt bölgesi, kol ve uyluk) kıllanma artışı açısından değerlendirilir ve her bölge, terminal kıl büyüme oranına göre 0'dan 4'e kadar puanlandırılarak toplam skor hesaplanır. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu skorlama sisteminin de bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hirsutizm tedavisinde, hem nonfarmakolojik (kozmetik) hem de androjen fazlalığına karşı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Monoterapide oral kontraseptifler ve/veya antiandrojenler kullanılabilir. Hirsutizm tedavisinde kullanılan tüm farmakolojik tedavi yöntemlerinde doz değişikliği, ilaç değişikliği veya ilaç ekleme kararı vermeden önce yanıt değerlendirilmesi açısından en az altı ay beklenilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Bu çalışmada, hirsutizm patogenezi, etiyojisi, hirsutizmli hastanın değerlendirilmesi sırasında önemli olan noktalar ve hirsutizmde günümüzde kullanılan tedavi yöntemlerinden söz edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm; hiperandrojenizm; kıl folikülü; polikistik over sendromu

ABSTRACT Hirsutism is defined as excessive terminal hair growth in androgen-dependent areas on a woman's body. Androgens appear to induce vellus follicles in sex-specific areas to develop into terminal hair, which are larger and more heavily pigmented. In general, the prevalence of hirsutism is 5-15%. The most common reason is polycystic ovary syndrome (60-80%) and idiopathic hirsutism is the second one. Some drugs are the reason of iatrogenic hirsutism. Nowadays we use modified Ferriman Gallwey scoring system to define hirsutism. In this system, there are nine locations (upper lip, chin, chest, upper back, lower back, upper abdomen, lower abdomen, upper arms and thighs) to score. Hair growth is rated from 0 (no growth of terminal hair) to 4 (extensive hair growth) in each of the nine locations. Although widely used, this scoring system has its limitations. Non-pharmacological (cosmetic) methods and also pharmacological agents against androgen excess are used in the treatment of hirsutism. Oral contraceptives and/or anti-androgens can be used in monotherapy. For all pharmacological therapies for hirsutism, a trial of at least six months, before making changes in dose, changing medication, or adding medication, is recommended. Hirsutism pathogenesis, etiology, important points in the management of a patient with hirsutism and the latest treatment methods of hirsutism are reviewed in this article.

Key Words: Hirsutism; hyperandrogenism; hair follicle; polycystic ovary syndrome

KIL FİZYOLOJİSİ

İnsanlarda kıl folikülü gelişimi 8-10. gebelik haftasında başlar ve 22. gebelik haftasında kıl foliküllerinin oluşum süreci biter. Doğumda insan derisinde yaklaşık olarak 5 milyon kıl folikülü bulunur. Kıl foliküllerinin sayısı yaşam boyu değişmez. Sanılanın aksine her iki cinsten, yani erkek ve kadında aynı sayıda kıl folikülü bulunmaktadır. Kıl folikül sayısı ırklar arasında değişiklik gösterir. Beyaz ırkta kıl sayısı fazladır, Asya ırkında daha az ve kuzey Avrupa ırkında en az sayıda kıl folikülü bulunur. Kılların oluşum sürecinde pilosebace ünite (PSÜ) adı verilen kıl folikülü, sebace bezler ve erekte pili bir bütün olarak oluşur. Kılı üreten asıl merkez, kıl folikülüdür. Kıl folikülünde melanosit hücreleri kılın asıl rengini veren melanini üretir. Melanin miktarı kılın rengini belirler. Her kıl folikülü oluşumundan başlayarak büyüme (anagen), gerileme (involüsyon) ve dinlenme (telogen) şeklinde siklik devrelerden geçer. İnsan vücudunda üç tip kıl tarif edilmektedir.

LANUGO

Renksiz, ince ve kolayca dökülebilen kıllardır. Fetustaki kıllara lanugo ismi verilir ve bunlar doğumdan birkaç ay sonra dökülürler.

VELLUS KIL (AYVA TÜYÜ)

İnce, yumuşak, renksiz (pigmentsiz), 2 cm'den kısa, medullasız kıllardır. Sebace glandı küçüktür. Vücudun her tarafına dağılmış olarak bulunur. Puberteden önce gözlenen kıllar vellus tipi kıllardır.

TERMINAL KIL

Kalın, uzun, medullalı ve genellikle pigmentli kıllardır (renk kişiye göre değişir). Sebace glandı büyüktür.

Puberte ile birlikte her iki cinsten aksilla, genital bölgelerde; erkekte ise yüz, omuz, sırt, göğüs, kol ve bacaklarda terminal kıllar oluşmaya başlar. Androjen düzeylerinin artışı, vücudun büyük bölümündeki kısa, ince ve renksiz vellus tipi kılların kalın, uzun, kıvrılmaya meyilli ve pigmentli terminal kıllara dönüşmesini uyarır. Kirpikler ve kaşlar androjene bağımlı değildir (cinsel olmayan kıllar). Aksiller ve pubik kıllar küçük miktarlarda androjene duyarlıdır; bu bölgelerde kıl büyümesi adrenal androjen-

lerin etkisiyle başlar ve her iki cinsten yaklaşık olarak aynıdır (amboseksüel kıllar). Kadınlarda artmış androjen üretimi olduğu durumlarda erkeklerde görülen dağılıma benzer şekilde vücudun büyük bölümündeki vellus tipi kılların terminal kıllara dönüşmesi uyarılır. Buna karşın, saçlı deride terminal kıllar vellus tipi kıllara dönüşür ve bu durum frontal bölgede erkek tipi saç dökülmesine yol açar.¹⁻⁴

HİRSUTİZM

Hirsutizm; bir kadında normal olarak bulunmaması gereken vücut bölgelerinde androjen bağımlı terminal vücut kıllarının gelişmesidir. Kalın koyu renkli terminal vücut kılları erkekte üst dudak, çene, favori bölgeleri, göğüs, areola, göbek altı, skapula üstleri, bel bölgesi ve uyluk iç kısımlarında bulunur. Normal kadınlarda ise bu bölgelerde bulunmaz. Hirsutizm sadece kadınlarda tanımlanır.¹⁻³

Hirsutizm, hipertrikozisten ayırt edilmelidir. Hipertrikozis, herediter veya bazı tedavilere bağlı gelişen sadece cinsiyet spesifik bölgelerde değil, tüm vücutta ve terminal kıl değil vellus tipi kıl artışı ile giden, androjen fazlalığına bağlı olmayan bir tablodur. Genellikle fenitoin, penisilamin, diazoksit, siklosporin, minoksidil gibi ilaçların kullanımına bağlı veya sistemik hastalıklar (hipotiroidi, anoreksia nervosa, malnütrisyon, dermatomiyozit veya paraneoplastik sendrom) sonucu görülebilir.²

Hirsutizm ile birlikte ses kalınlaşması, frontal saç dökülmesi (erkek tipi), amenore, memelerde küçülme, kadına özgü vücut hatlarının kaybolması ve kas kitlesinde artış (özellikle omuz kaslarının gelişmesi), kliteromegali gibi bulguların varlığı ise virilizasyon olarak adlandırılır. Hirsutizm oldukça sık görülen bir sorundur, buna karşın virilizasyon daha az görülür. Virilizasyon genellikle over ya da adrenal kökenli tümör gibi daha önemli bir sorunun belirtisi olması nedeni ile önem taşır. Tüm virilizasyon olguları araştırılmalıdır.⁵

Patogenez

Etkili olabilecek beş faktör sayılabilir:

- 1- Androjen üretiminde artma,
- 2- Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde azalma ve serbest androjen düzeylerinde artış,

3- Androjen metabolizması ve klerensinde azalma,

4- 5 α -redüktaz aktivitesinde artış,

5- Hedef doku androjen reseptör duyarlılığında artış.

Çeşitli androjenlerin, androjenik yanıt elde etmek için hedef hücrelerdeki androjen reseptörlerine bağlanmadan önce testosteron veya dihidrotestosterona dönüşmeleri gereklidir. Bu yüzden, adrenal androjenler, testosteron ve dihidrotestosteron için prekürsör olarak rol oynadıkları ölçüde hirsutizme yol açarlar.⁶ Normal kadınlarda dolaşımdaki testosteronun %65'i SHBG'ye bağlıdır. Geri kalan bölümün büyük kısmı da albumine bağlıdır. Total testosteronun sadece %1-2'si serbest formdadır. SHBG'ye bağlı testosteron hedef dokulardaki androjen reseptörlerine bağlanamadığından biyolojik aktivitesi çok düşüktür.

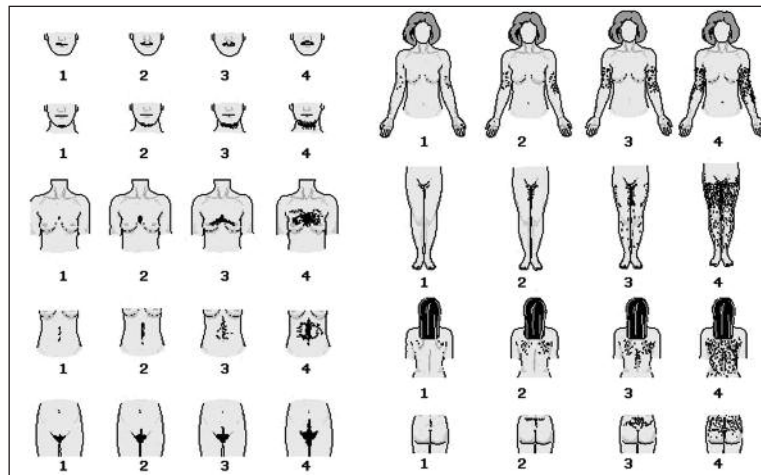
SHBG düzeyini östrojenler arttırırken, androjenler ve insülin azaltır. Hipotiroidi, akromegali, obezite, androjen tedavisi ve kortikosteroid tedavisi SHBG düzeylerinin azalmasına neden olur. SHBG düzeyinin azalması sonucu total testosteron düzeyinde hafif yükselme olmasına karşın, biyolojik olarak aktif hormon miktarında önemli derecede yükselme görülür. Hafif-orta derecede hirsutizmi olan hastaların büyük bölümünde serbest testosteron düzeyleri, total testosteron düzeyine oranla daha fazla artmıştır.^{6,7}

Hirsutizmlı hastaların çoğunda menstrüel disfonksiyon (genellikle oligomenore, bazen amenore) ve anovuluar sikluslar, yağlı deri ve akne gibi androjen düzeylerinin artışına ait diğer belirtiler görülür. Ovuluar menstrüel siklusu olan ve normal testosteron, normal androstenedion ve adrenal androjen düzeyleri olan hastalarda ise (örneğin; idiyopatik veya basit hirsutizm) vücut kıllarındaki artış, PSÜ'nün normal plazma androjen düzeylerine artmış duyarlılığı ile açıklanabilir. Bu hastalarda; androjen reseptörlerinin sayısında artış, 5 α -redüktaz aktivitesinde artış ve dihidrotestosteron metaboliti düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.^{8,9}

FERRMAN-GALLWEY SKORLAMA SİSTEMİ

Normal durumu tanımlamadaki farklı yaklaşımlar nedeni ile hirsutizm tanısı için objektif kriterlere gereksinim vardır. Bu amaçla birçok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından tanımlanan orijinal skorlama sistemi, 1981 yılında Hatch ve ark. tarafından modifiye edilmiş ve günümüzde modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemi ismiyle kullanılmaktadır (Şekil 1). Bu sistemde dokuz bölgede (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, karnın üst ve alt bölgeleri, kol ve uyluk) kıllanma artışı 0-4 arasında derecelendirilir.^{10,11}

Günümüzde mFG skorlama sistemi, terminal kıl büyümesinin görsel olarak değerlendirilmesinde kullanışlı bir metot olarak kabul edilmektedir.¹²



ŞEKİL 1: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi.⁹

Dokuz bölgenin her birinde kıllanma artışı 0-4 arasında derecelendirilir (0: Kıllanma artışı yok; 4: Belirgin kıllanma artışı var). Toplam skor 0-36 olacak şekilde hesaplanır.

Ancak bu skorlama sisteminin de bazı kısıtlılıkları vardır:

- Muayeneyi yapanlar arası değerlendirme farklılığı nedeni ile subjektif olması,
- Favori bölgesi, perineal bölge ve kalça bölgelerini içermemesi,
- Bir iki bölgede önemli derecede fokal kıllanma olmasına rağmen total skorun normal olması,
- Popülasyon temelli sınır değerlerinin bilinmemesi

İrk ve etnisitenin vücut kıl dağılımı üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda, her toplum kendi "cut off"unu belirlemelidir.¹³ 2008 yılında yayımlanan "Endocrine Society" kılavuzuna göre 8 ve üzeri hirsutizm; 8-15 arasında ise hafif, 16-25 arasında ise orta, 25 ve üzeri ise ağır hirsutizm olarak tanımlanmaktadır.¹⁴

Prevalans

Amerika Birleşik Devletleri'nde mFG skoru için sınır 8 alındığında; ırk ayrımı olmaksızın %4.6, beyazlarda %2.8 ve siyahlarda %6.1 olarak bulunmuştur. mFG skoru için sınır 10 alındığında; ırk ayrımı olmaksızın %1.9, beyazlarda %1.6 ve siyahlarda %2.1 olarak bulunmuştur.¹⁵ İspanya'da yapılmış bir çalışmada, mFG skoru için sınır 7 alındığında prevalans %7.1 olarak bulunmuştur.¹⁶ Genel olarak hirsutizm prevalansı %5-15 arasında değişmektedir.

Nedenleri

En sık neden (%60-80) polikistik over sendromu (PKOS)'dur. İkinci sıklıkta ise idiyopatik hirsutizm gelmektedir (Tablo 1).^{17,18}

Türkiye'de hirsutizmi ve hiperandrojenemisi olan kadınlarda yapılan bir çalışmada vakaların %58.2'sinin PKOS; %39.7'sinin idiyopatik hiperandrojenemi; %2.1'inin ise 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı non klasik konjenital adrenal hiperplaziye bağlı hirsutizmi olduğu gösterilmiştir.¹⁹

HİRSUTİZMLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hirsutizm ile gelen hastada öykü, fizik muayene, laboratuvar ve gerektiğinde görüntüleme yöntem-

TABLO 1: Hirsutizm nedenleri.¹⁴

Sık nedenler
■ Polikistik over sendromu (%60-80)
■ İdiyopatik (%15)
Overler ile ilişkili nedenler
■ Ovarian neoplaziler
■ İnsülin rezistans sendromları
Adrenal kökenli nedenler
■ Klasik ve nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
■ Adrenal neoplaziler
■ Prematüre adrenarş
İlaçlar
■ Androjenik progestin (örneğin; levonorgestrel) içeren oral kontraseptifler
■ Siklosporin, minoksidil, diazoksid, androjenler, fenitoin
Diğer endokrin nedenler
■ Hiperprolaktinemi
■ Cushing sendromu
■ Akromegali
■ Hipotiroidi
Periferal fazla androjen üretimi
■ Obezite
■ İdiyopatik
■ Gebelik ile ilişkili hiperandrojenizm

leri kullanılmaktadır. Öyküde pubertal gelişim öyküsü, menstrüasyon düzeni (menarş yaşı, menstrüel siklus düzeni, oral kontraseptif kullanımı), kıllanma artışının başlama zamanı, başlama şekli, ilerleme hızı, galaktore, hiperkortizolemi semptomları, virilizasyon belirtilerinin eşlik etmesi, ilaç öyküsü ve aile öyküsü sorgulanmalıdır.

Puberte öncesi veya 30'lu yaşlardan sonra başlangıç, ani başlangıç, hızlı ilerleme, virilizasyon belirtilerinin olması hekimi altta yatan olası malign nedenler açısından uyarıcı olmalıdır.

Fizik muayenede, androjene bağımlı kıllanmanın olduğu bölgeler incelenmeli ve mFG skorlama sistemine göre skor belirlenmelidir. Virilizasyon bulguları incelenmelidir. Erkek tipi saç dökülmesi ve diğer virilizasyon bulgularının varlığı over/adrenal tümör düşündürmelidir. Pletorik görünüm, trunkal obezite, aydede yüzü, mor strialar, dorsoservikal (bufalo hörgücü) ve supraklavikuler yağ yastıkları, proksimal kas güçsüzlüğü, hipertansiyon varlığı Cushing sendromunu düşündürür. Pubik kılların prematür gelişimi; viri-

lizan konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve PKOS'u akla getirir. Akantozis nigrikans varlığı, PKOS ile birlikte Hiperandrojenizm, insülin rezistansı, akantozis nigrikans (HAIR-AN) sendromunu akla getirir. Obez kadınlarda androjen üretimi fazla olması nedeni ile tüm hastalarda beden kitle indeksi (BKİ) bakılmalıdır. Galaktore saptanması hiperprolaktinemiye yönlendirir. Yüzde kabalaşma, el-ayaklarda büyüme ve prognatizm akromegaliyi düşündürür. Ovarian ve adrenal tümörler açısından abdominopelvik muayene önemlidir.²⁰

Hirsutizmin derecesi androjen düzeyleri ile ilişki göstermeyebilir. Virilizasyon bulguları yaşamın herhangi bir dönemindeki androjen artışını gösterir, ancak değerlendirme sırasında aktif hastalığın varlığı anlamına gelmez. Androjen artışının devam edip etmediğini araştırmak için plazma androjen düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Belirgin virilizasyon bulguları olmaksızın ciddi androjen artışının söz konusu olabileceği unutulmamalıdır.

Görüntüleme; ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'den faydalanılabilir. USG, POS tanısında yardımcıdır, ancak tek başına tanı koydurucu değeri yoktur. Altın standart, transvajinal USG'dir. Transvajinal USG'de her bir overde 2-9 mm çaplı (<1 cm) 12 ve üzeri sayıda folikül ve/veya artmış over hacmi (>10 mL), o hastada polikistik overlerin olduğunu gösterir. USG ayrıca, ovarian ve adrenal tümörlerin tanısında da faydalıdır. BT ve MRG, klinik ve laboratuvar bulgularla over ya da adrenal tümörü olduğu düşünülen olgularda seçilecek diğer görüntüleme yöntemleridir.

Hormon tetkikleri erken foliküler dönemde alınmalıdır. Testosteron için ideal zaman ovulatuvar kadında menstrüel siklusun 4-10 günüdür (midfoliküler dönem).

Testosteron: Normalde kadınlarda total testosteron düzeyi 70-90 ng/dL, serbest testosteron düzeyi 0.6-3.0 pg/mL arasındadır. Total testosteron düzeyinin 200 ng/dL üzerinde saptanması genellikle androjen üreten bir tümöre bağlıdır. Total testosteron düzeyleri değerlendirilirken, SHBG düze-

yindeki değişikliklere bağlı olarak yanıltıcı sonuçlarla karşılaşılabilen unutulmamalıdır. Bu durumda serbest testosteron düzeyleri daha değerli bilgiler verebilir.¹⁴

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS): %95'den fazlası adrenal korteksten salgılanır. Diürenal varyasyon göstermemesi uygulamada kolaylık sağlar. Erişkin kadında normal düzeyi 35-450 µg/dL'dir. Hirsutizmin adrenal kökenli nedenlerinde yükselir. 700-800 µg/dL üzeri değerler adrenal tümörü düşündürür. Adrenal karsinomda saptanan yüksek değerler deksametazon ile baskılanamaz. Bazı tümörlerde sülfotransferaz aktivitesi olmaması nedeni ile DHEA yüksek olmasına karşın DHEAS yüksek bulunmayabilir. DHEAS, KAH'de belirgin olarak artar ancak deksametazonla baskılanır.¹⁴

Gonadotropinler: Lüteinize edici hormon (LH), PKOS'ta üç kat artış gösterir. Folikül stimüle edici hormon (FSH) ise normal ya da hafif artmıştır. LH/FSH oranının 2 ve üzerinde olması PKOS ile uyumlu olarak düşünülür.¹⁴

17 (OH) progesteron: Konjenital adrenal hiperplazi tanısını koymada kullanılan bir testtir. Menstrüel siklusun foliküler fazında bakılan bazal değeri 5 nmol/L (1.5 µg/L)'den küçük ise geç başlangıçlı 21 hidroksilaz eksikliği dışlanabilir. Daha yüksek değerlerde ise ACTH uyarı testi yapmak gereklidir.¹

POLİKİSTİK OVER SENDROMU (STEİN-LEVENTHAL SENDROMU)

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve polikistik overleri bulunan yedi kadında tanımlanmış ve yayınlanmıştır. Hirsutizmin en sık görülen nedenidir. Hiperandrojenizm bulguları ile birlikte menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore) ve anovulasyonla karakterizedir.

Tanı, ESHRE/ASRM (Rotterdam, 2003) kriterlerine göre diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması (nonklasik KAH, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler, akromegali) ve aşağıdaki üç kriterden ikisini karşılaması ile koyulur:

- 1) Oligo veya anovulasyon,
- 2) Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları,
- 3) Polikistik overler.

Transvajinal USG ile kadınların %20'sinde polikistik overler gözlenirken, bunların sadece %5-10'unda PKOS'a ait bulgular saptanmaktadır.

PKOS'ta hiperandrojenemi kutanöz bulguları; hirsutizm, yağlı cilt, akne, erkek tipi saç dökülmesi (androjenik alopesia)dir. Akantozis nigrikans ise hiperinsülineminin kutanöz bulgusudur. PKOS semptomları genellikle menarş dönemi civarında başlar, fakat puberteden sonra da başlayabilir.²¹

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Sıklıkla steroid 21-hidroksilaz (CYP21) geninde defektler sonucu gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. 6p21.3 kromozomu üzerindeki CYP21 geninde gelişen mutasyonlar %90'dan fazlasının nedenini oluşturur. KAH fenotiplerinin çok geniş bir yelpazede olması 21-hidroksilaz enzim aktivitesini etkileyen çok sayıda farklı mutasyona bağlıdır. Günümüzde 56 farklı CYP21 mutasyonu tanımlanmıştır. Heterozigot CYP21 mutasyon taşıyıcılığı da olabilmektedir. Tanı, bazal ve ACTH ile uyarılan 17 (OH) progesteron düzeyleri ve gerektiğinde genotip inceleme ile konur.

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı nonklasik KAH vakaları, KAH'nin hafif formlarından en sık görülenidir ve vakaların %90-95'ini oluşturur. Heterozigot 21-hidroksilaz eksikliği de klinik olarak hiperandrojenizmin belirtileri şeklinde bulgu verebilir.

Hirsutizm ve hiperandrojenemisi olan Türk kadınlarında heterozigot CYP21 gen mutasyon taşıyıcılığı sıklığı %21.9 olarak bulunmuştur. Heterozigot mutasyon bulunan bu hastalarda bazal ve stimüle 17 (OH) progesteron düzeylerinin normal bulunabileceği de unutulmamalıdır.²²

Hirsutizmi olan Türk kadınlarında etiolojinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm nedenler içinde %7.1'inin nonklasik KAH'ye bağlı olduğu gösterilmiştir. Nonklasik KAH'li vakalar içinde ise %91.7'sinin 11 beta hidroksilaz, %8.3'ünün ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir.²³

OVARIAN VE ADRENAL KANSERLER

Androjen salgılayan over tümörleri ve adrenal karsinomlar çok sık görülmemekle birlikte, virilizasyonun en sık görülen nedenlerinin başında gelir. Bu hastalarda hirsutizm ve virilizasyon başlangıcı hızlıdır ve her yaşta görülebilir. Virilizasyona yol açan over tümörleri; Sertoli-Leydig hücre tümörleri, granüloza teka hücre tümörleri, hilus hücre tümörleri, lipoid hücre tümörleri ve adrenal kalıntı tümörleridir.²

Nadir olarak, overin diğer tümörleri de (Brenner tümörleri, kistadenomlar ve kistadenokarsinomlar) over stromasından androjen salgılanmasına yol açarak virilizasyona neden olabilirler. Virilizan adrenal tümörlerde de semptom ve klinik belirtiler ani başlar ve hızla ilerler. Serum DHEAS düzeyinin 800 µg/dL (22 mmol/L)'nin üzerinde olması adrenal tümörü düşündürür.²

HİRSUTİZME YOL AÇAN DİĞER ENDOKRİN NEDENLER

Cushing sendromu, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, akromegali gibi hirsutizme yol açan hastalıklar açısından da değerlendirme gereklidir.

İDİOPATİK HİRSUTİZM

Birçok kadında hirsutizmin spesifik bir nedeni bulunamaz. İdiyopatik hirsutizm terimi; androjen fazlalığı bulguları olan, ancak normal menstrüasyon, normal boyutlarda overler, normal adrenal fonksiyonlar ve adrenal/over tümörü olmayan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu kadınlarda plazma androstenedion ve testosteron düzeylerinde hafif yükseklik olabilir, fakat bunun klinik önemi net değildir ve bu nedenle idiyopatik hirsutizm yerine "fonksiyonel androjen fazlalığı" teriminin kullanılması önerenler vardır. İdiyopatik hirsutizmin patogenezinde insülin direncinin olduğunu ifade eden çalışmalar da vardır.²⁴ Bazı idiyopatik hirsutizimli kadınların hafif ya da erken dönemde POS'ye sahip olduğu ileri sürülmüş, ancak bunların büyük bölümünde daha sonraki dönemde de over disfonksiyonu bulgularının ortaya çıkmadığı görülmüştür.²⁵ İdiyopatik hirsutizimli hastalarda sıklıkla aile öyküsü vardır ve hastalık genellikle 20'li yaşların başlarında ortaya çıkmaktadır.

İdiyopatik hirsutizm tanısı, hirsutizme yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve ovulatuvar disfonksiyon olmaması ile konur.

HİRSUTİZME YOL AÇAN İLAÇLAR

Çeşitli amaçlarla kullanılan ilaçlara bağlı iyatrojenik hirsutizm ortaya çıkabilir. İlaçların çoğu testosteron ölçümleri ile tespit edilemez. Valproik asit ise plazma testosteron seviyesini yükseltir.^{14,26} Androjenik progestin (örneğin; levonorgestrel) içeren oral kontraseptifler, danazol, metirapon, fenotiazinler, fenitoin, valproik asit, diazoksit, asetazolamid, minoksidil, siklosporin, metranidazol, kortikosteroidler ve levotiroksinin hirsutizmle ilişkili olduğu bildirilmiştir.²⁷

Hirsutizmlili hastanın değerlendirilme aşamaları Şekil 2’de görülmektedir.

HİRSUTİZM TEDAVİSİ

Tedavi iki kategoride değerlendirilebilir: Birincisi kozmetik yaklaşımlar, elektrolizis ve fotoepilasyon ile kılları uzaklaştırmayı amaçlayan nonfarmakolojik metotlardır. İkincisi ise androjen üretimi ve etkisini hedefleyen farmakolojik tedavilerdir. Tedavi seçerken teratojenite riski nedeni ile hastanın gebelik isteği mutlaka sorgulanmalıdır.

Çoğu uzman hirsutizmin derecesine göre (hafif-orta-ağır) tedavi önermeye meyilli olsa da, bu yaklaşım pek akılcı görünmemektedir. Çünkü mFG skoru subjektif bir değerlendirmedir ve hastaların çoğu ilk vizite genellikle kozmetik bir yaklaşım kullanmış halde gelmektedir. Buradan yola çıkarak “hasta için önem taşıyan hirsutizm” kavramı gündeme gelmiştir ve tedavinin buna göre şekillenmesi önerilmektedir.¹⁴

FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİLER

Depilasyon

Cilt yüzeyinden kıl shaftını uzaklaştırır. Kıl kökü sağlam kalır. Kısa süreli (bir-iki gün) çözüm sağlar. Kimyasal depilatör ajanlardaki etken madde genellikle tioglokolattır ve kıldaki disülfid bağlarını koparır.¹⁴

Ağartma (Bleaching)

Hidrojen peroksit ve hidrojen sülfat gibi ajanlarla özellikle yüz bölgesindeki kılların rengini açmak

için kullanılan uzaklaştırıcı değil, maskeleyici yöntemlerdir.¹⁴

Epilasyon

Kıl kökü koparılır veya tahrip edilir. Fotoepilasyon (lazer veya IPL) ve elektroliz Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından kılların kalıcı yok edilmesi değil, kalıcı azaltulmasını sağlayan bir yöntem olarak kabul edilmektedir.¹⁴

FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Eflornitin Hidroklorid Krem %13.9

Kılı uzaklaştırmaz, ancak kıl büyüme hızını azaltır. Randomize çalışmalarla etkinliği gösterilmiştir. Hissedilebilir değişiklikler 6-8 haftada ortaya çıkar. Tedavi kesildiğinde de 8 haftada eski haline döner. Sistemik emilimi çok azdır. Fokal hirsutizm tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Geniş yüzeye uygulandığında sistemik yan etkiler görülebilir.²⁶

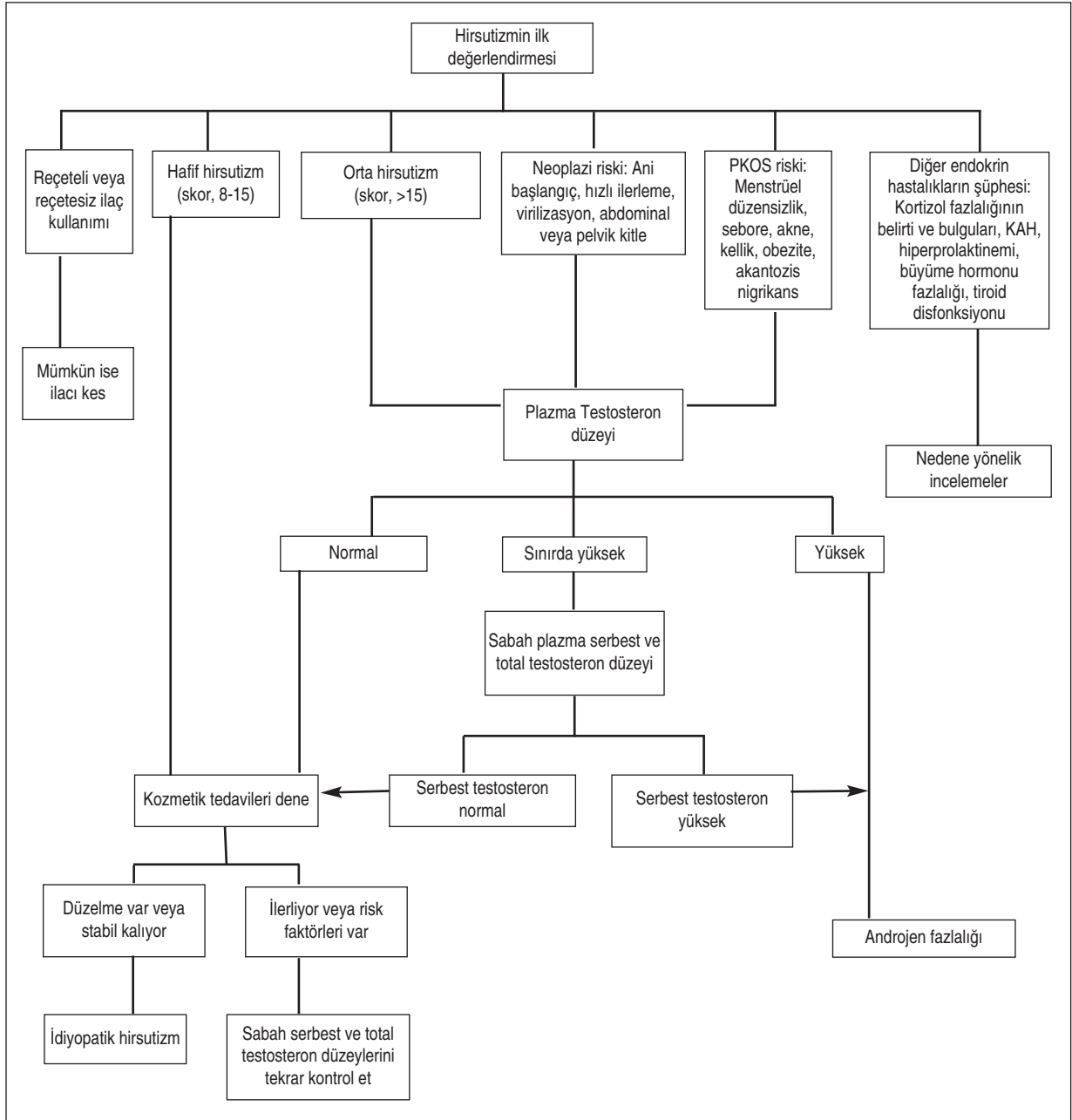
Antiandrojen İçeren Topikal Tedaviler

Spirolaktonun aktif metaboliti olan “canrerone” içeren kremler ve finasterid içeren topikal tedaviler piyasada mevcuttur ancak, etkinlikleri gösterilememiştir.¹⁴

Oral Kontraseptifler

(Etinil Estradiol + Nonandrojenik Progestin)

Lipid profili ve akne üzerinde olumlu etkileri olan nonandrojenik progestinlerle (drospirenon, norgestimat, etinodiol diasetat gibi) potent sentetik östrojen olan etinil estradiolün kombine edildiği preparatlar tercih edilir. Oral kontraseptif tedavisi, LH sekresyonunu süprese ederek ovarian androjen sekresyonunu baskılar. 30-35 µg (hatta 20 µg) etinil estradiol ile ovarian androjen sentezi süprese edilebilir. Hepatik SHBG üretimini stimüle ederek serumdaki serbest androjen düzeyini azaltır. Adrenal androjen sekresyonunu az miktarda azaltır ve androjen reseptörlerini az miktarda bloke eder. Mevcut hirsutizmi geriye döndüremez, ancak progresyonunu önler ve hastanın traş olma gereksinimini %50 azaltır. Antiandrojenlerle beraber kullanılabilir. Beraberinde kozmetik tedavilere gereksinim vardır. Oral kontraseptif tedavisi ek olarak kanama



ŞEKİL 2: Hirsutizm değerlendirme algoritması.¹⁹

(PKOS: Polikistik over sendromu, KAH: Konjenital adrenal hiperplazi).

kontrolü ve kontrasepsiyon da sağlar. Drospirenon ile tuz retansiyonu riski akılda tutulmalıdır. Yan etkileri bulantı, ödem, diyabet, hipertansiyon ve tromboza eğilimin artması şeklinde sayılabilir. Otuz beş yaş üzerinde olup sigara içen hastalarda, kontrolsüz hipertansiyon varlığında, tromboza eğilim yaratan herhangi bir hastalık varlığında, meme kanseri veya östrojen bağımlı diğer kanserlerin bu-

lanması durumlarında kullanılmaları önerilmektedir.^{14,26}

Antiandrojenler (Spironolakton)

Spironolakton, bir aldosteron antagonistidir ve doz bağımlı olarak androjen reseptörlerinde kompetitif inhibisyon yapar. Aynı zamanda 5α redüktaz aktivitesini de inhibe eder. Spironolakton

genellikle iyi tolere edilir, ancak oral kontraseptiflerle birlikte kullanılmadığında doz bağımlı olarak menstrüel düzensizliğe yol açabilir. Hiperkalemi, dehidratasyon, postüral hipotansiyon, baş dönmesi, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, memede rahatsızlık ve baş ağrısına yol açabilir.¹⁴

Tüm antiandrojenler gebelikte kullanıldıklarında fetal erkek psödohermafroditizmine yol açabilirler.²⁶

Antiandrojenler (Siproteron Asetat)

Siproteron asetat (CPA), dünyada hirsutizm ve akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Amerika Birleşik Devletleri hariç). Androjen reseptörlerinde kompetitif inhibisyon yapması yanında, daha düşük derecede olmak üzere 5 α redüktaz aktivitesini de inhibe eder. CPA aynı zamanda serum gonadotropin ve androjen seviyelerini de süprese eder. Genellikle iyi tolere edilir, ancak tek başına kullanımında irregüler menstrüel kanamalara yol açabilir. Oral kontraseptifler ile kombine edilebilir. Normal menstrüel siklusu sağlamak için 20-50 μ g/gün etinil estradiolün siklusun 5-25. günlerinde ve CPA'nın da uzun yarı ömrü nedeniyle siklusun ilk 10 günü (5-15. günler) verilmesi önerilmektedir. CPA için maksimal etkinlik sağlanana kadar 50-100 mg/gün ve idamede 5 mg/gün şeklinde önerilmektedir. Hiperandrojenizmin nedeninden bağımsız olarak etkilidir ve idiyopatik hirsutizm tedavisinde de fayda sağlar. Spironolakton ve CPA, altı ay içinde mFG skorunda %15-40 düzelme sağlar ve maksimal etki 9-12 ayda görülür. Yan etkileri bulantı, kilo alımı, yorgunluk, memelerde rahatsızlık, baş ağrısı, libido azalması, depresyon şeklinde sayılabilir. Fetal erkek psödohermafroditizmine yol açabilir.¹⁴

Drospirenon

Bazı oral kontraseptif preparatlarında kullanılan bir progestindir ve hafif düzeyde antiandrojen etkisi vardır. Antiandrojenik etki açısından 3 mg drospirenon= 25 mg spironolakton= 1 mg CPA olduğu ifade edilmektedir. On iki aylık izlem çalışmasında 3 mg drospirenon içeren oral kontraseptif ile 2 mg CPA içeren oral kontraseptifler karşılaştırıldığında hirsutizm skorunda benzer azalma sağlanmıştır.²⁸

FLUTAMİD

Doz bağımlı androjen reseptör inhibisyonu yapan bir antiandrojendir. Sık kullanılan dozu 500 mg/gün'dür. 250 mg/gün üzerindeki dozlarında hepatotoksisite riski, karaciğer yetmezliği ile ölümler bildirilmiştir. Olası hepatotoksisite riski nedeni ile hirsutizm tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmamaktadır.¹⁴

Flutamid ve diğer tedavi ajanlarının karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, bir gruba tek başına 250 mg/gün flutamid; diğer gruba ise 100 mg/gün spironolakton ile birlikte 2 mg CPA ve 35 μ g etinil estradiol içeren kombine preparat tedavisi altı ay süre ile uygulanmış ve her iki grupta da benzer etkinlik bulunmuştur. Bu çalışmada hiçbir hastada hepatotoksisite gelişmemiştir.²⁹

Finasterid

Tip 2 5 α redüktaz enzimini inhibe eder. Prostat ve cilt gibi bazı dokularda testosteronunun dihidrotestosterona dönüşümünü engeller (Ancak PSÜ'de hakim olan, 5 α redüktaz tip 1'dir). En sık kullanılan dozu 5 mg/gün'dür.¹⁴ Antiandrojenlere benzer etkinlikte olduğu ifade edilmektedir. 5 mg finasteridin, 100 mg spironolaktona eş değer olduğunu gösteren çalışmalar vardır.³⁰ Bazı çalışmalarda ise spironolakton daha etkili, bulunmuştur.³¹ Başlıca yan etkisi libido azalmasıdır.

Metformin ve tiazolidinedionlar

Metformin hepatik glukoz "output"unu önleyerek insülin düzeylerini düşürür ve böylelikle teka hücrelerinden androjen üretimini azaltır. Tiazolidinedion (TZD)'lar insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki etkinliğini artırır. PKOS'li hastalarda ovulasyonu indükler ve androjen düzeylerini %20 azaltır. Menstrüel ve metabolik bozukluğu olmayan kadınlardaki hirsutizmin tedavisinde kullanımı ise tartışmalıdır.¹⁴

Glukokortikoidler

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik KAH'li vakalarda glukokortikoidler androjen üretimini baskılayarak normal ovulatuvar siklusu sağlar ve hirsutizmi önler veya tedavi eder. Önerilen doz-

TABLO 2: Hirsutizm tedavisinde kullanılan ilaçlar.¹⁹

İlaç grubu	Etkin madde	Mejör etki mekanizması	Endikasyon	Kontraindikasyon	Doz	Mejör yan etki
Hücre siklus inhibitörleri	Eflornitin hidroklorür krem, %13.9	Ornitin dekarboksilazın irreversible inhibitörü	Fokal hirsutizm	Gebelik, emzirme	Topikal, günde 2 kez	Rash, geniş yüzeye uygulamada potansiyel sistemik toksisite
Oral kontraseptifler	30 µg etinil estradiol + drospirenon 35 µg etinil estradiol + norgestimat 50 µg etinil estradiol + etinodiol diasetat	Over fonksiyonlarını baskılar	Jeneralize hirsutizm	Meme karseni, sigara (> 35 yaş), kardiyovasküler sistem hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon	Gece yatarken oral 1 tablet	İrregüler vajinal kanama, venöz tromboz
Antiandrojenler	Spironolakton	Androjen reseptörlerinin kompetitif inhibisyonu	Orta-ciddi hirsutizm	Kontrasepsiyon yokluğu, böbrek yetmezliği veya karaciğer	50-100 mg oral, günde 2 kez	Fetal erkek psödohermatroftizmi, oral kontraseptif kullanılmadığında irregüler menstrüel kanamalar, libido azalması, bulantı, hiperkalemi, hipotansiyon, karaciğer disfonksiyonu
	Siproteron asetat	Androjen reseptörlerinin kompetitif inhibisyonu	Orta-ciddi hirsutizm	Kontrasepsiyon yokluğu	İndüksiyon: 50-100 mg oral, gece yatarken (5-15. günlerde) İdame: 5 mg oral, gece yatarken (5-15.günlerde)	Fetal erkek psödohermatroftizmi, oral kontraseptif kullanılmadığında irregüler menstrüel kanamalar, libido azalması, bulantı
	Flutamid	Androjen reseptörlerinin nonsteroidal kompetitif inhibisyonu	Ciddi hirsutizm	Kontrasepsiyon yokluğu, karaciğer hastalığı	125-250 mg, günde 2 kez	Fetal erkek psödohermatroftizmi, hepatotoksisite
Glukokortikoidler	Prednizon	Adrenal fonksiyonları baskılar	Konjenital adrenal hiperplazi	Kontrolsüz diyabet, obezite	5-7.5 mg oral, gece yatarken	"Cushingoid" belirtiler, adrenal atrofi
GnRH agonistleri	Leuprolid asetat depo süspansiyon	Gonadotropinleri suprese eder	Oral kontraseptiflere alternatiftir	Osteoporoz	7.5 mg/ay intramusküler	Östrojen-progestin replasmanı yapılmadığında osteoporoz (25-50 µg transdermal estradiol ile birlikte)

lar; hidrokortizon için 10-20 mg (günde 2 kez), prednizon için 2.5-5 mg (gece veya gūnaşımı)dır.

Nonklasik KAH'li vakalarda ise glukokortikoidler ovulasyon indüksiyonunda etkilidir, ancak hirsutizm tedavisi üzerine etkileri açık değildir. Nonklasik KAH'li hastalarda glukokortikoidler ve oral kontraseptiflerin (CPA+E₂) karşılaştırıldığı çalışmalarda glukokortikoidler ile androjen düzeyleri (DHEA, DHEAS) düşmesine rağmen, hirsutizm açısından oral kontraseptifler kadar belirgin gerileme sağlanamamıştır.^{32,33} Ayrıca glukokortikoidlerin yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Glukokortikoidler sadece nonklasik KAH'li ve oral kontraseptifler ve/veya antiandrojenlere suboptimal yanıtı olan veya tolere edemeyen veya ovulasyon indüksiyonu beklentisi olan hirsutizmlı kadınlarda önerilmektedir.¹⁴

GnRH Agonistleri (Gosarelin, Leuprolid, Buserelin)

Kronik GnRH (gonadotropin salıverici hormon) agonist tedavisinin etkisi LH'yı inhibe etmek ve FSH sekresyonunu belirginleştirmek üzerinden olur, böylece ovarian androjen üretimi baskılanmış olur. Uzun süre kullanıldığında gonadotropinleri ve ovarian steroid sentezini baskılar. Belirgin bir hipöstrojenemi de oluşturur. GnRH agonistleri hirsutizm tedavisinde plaseboya karşı üstündür, ancak oral kontraseptifler ve/veya antiandrojenlere üstünlüğü yoktur. Pahalıdır, enjeksiyon gerektirir,

östrojen ile birlikte uygulanmadığında menopozal semptomlar (sıcak basmaları, kemik kaybı gibi) gelişir.¹⁴ Plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, oral kontraseptiflere GnRH analogu eklemenin mFG skorunda anlamlı bir değişiklik yaratmadığı gösterilmiştir.³⁴

Buraya kadar anlatılan hirsutizm tedavisinde kullanılabilecek farmakolojik ajanlar ve özellikleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak görülmektedir.

SONUÇ

Hirsutizmlı hastaların çoğunun tedavisinde birinci sırada oral kontraseptifler ve/veya antiandrojenler tercih edilmektedir. Otuz beş yaş üzerinde olup sigara içen hastalarda, kontrolsüz hipertansiyon varlığında, tromboza eğilim yaratan herhangi bir hastalık varlığında, meme kanseri veya östrojen bağımlı diğer kanserlerin bulunması durumlarında oral kontraseptiflerin kullanılması konusunda dikkatli olunmalıdır. Antiandrojenlerin de gebelik durumunda olası teratojenite riski göz önünde bulundurulmalıdır. Glukokortikoidler sadece nonklasik KAH'li ve oral kontraseptif ve/veya antiandrojenlere suboptimal yanıtı olan veya tolere edemeyen veya ovulasyon indüksiyonu beklentisi olan hirsutizmlı kadınlarda önerilmektedir. Tüm farmakolojik tedavilerde doz değişikliği, ilaç değişikliği veya ilaç ekleme kararı vermeden önce en az altı ay yanıtı beklemek gereklidir.

KAYNAKLAR

- Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; SPCK Publishing; 1998. p.751-817.
- Kovacs WJ, Wilson JD. Hirsutism and virilization. In: Fauci AS, Braunwald E, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998. p.292-4.
- Akkaya VB, Gönül T. [Hirsutism and treatment]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(31):33-40.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000;21:363-92.
- Unluhizarci K, Sahin Y, Kelestimur F. The evaluation and treatment of hirsute women. Womens Health (Lond Engl) 2005;1(3):429-35.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991;72(1):83-9.
- Goldfien A. Ovaries. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Books 6th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p.453-508.
- Horton R, Hawks D, Lobo RA. 3 alpha, 17 beta-androstane diol glucuronide in plasma. A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. J Clin Invest 1982;69(5):1203-6.
- Serafini P, Ablan R, Lobo RA. 5 alpha-Reductase activity in the genital skin of hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1985;60(2):349-55.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440-7.
- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140(7):815-30.
- Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update 2010;16(1):51-64.

13. Escobar-Morreale HF. Diagnosis and management of hirsutism. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:166-74.
14. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1105-20.
15. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3078-82.
16. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2434-8.
17. Ehrmann D. Hirsutism and virilization. In: Jameson JL, ed. *Harrison's Endocrinology*. 1st ed. USA: Mc Graw-Hill; 2006. p.185-86.
18. Unluhizarci K, Kallsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest* 2011 May 30 (article online first). doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02550.x.
19. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, Tanriverdi F, Israel S, Colak R, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(2):139-43.
20. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(5):294-300.
21. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223-36.
22. Kelestimur F, Everest H, Dundar M, Tanriverdi F, White C, Witchel SF. The frequency of CYP 21 gene mutations in Turkish women with hyperandrogenism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(5):205-8.
23. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(9): 504-9.
24. Sarac F, Saygili F, Ozgen G, Tuzun M, Yilmaz C, Kabalak T. Assessment of insulin resistance in the idiopathic hirsutism. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63(3):126-31.
25. Ünlühizarci K, Karababa Y, Bayram F, Kelestimur F. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2741-4.
26. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353(24):2578-88.
27. Koloğlu S, Başkal N, Koloğlu LB, Laleli Y, Tüccar E. Hirsutism due to the treatment with L-thyroxine in patients with thyroid pathology. *Endocrinologie* 1988;26(3):179-85.
28. Batukan C, Muderris II, Özcelik B, Öztürk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(1):38-44.
29. Karakurt F, Sahin I, Güler S, Demirbas B, Culha C, Serter R, et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinylloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. *Adv Ther* 2008;25(4):321-8.
30. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1): 233-8.
31. Erenus M, Yücelten D, Durmuşoğlu F, Gürbüz O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1997;68(6):1000-3.
32. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(3):642-6.
33. Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. [Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate]. *Klin Wochenschr* 1990;68(12):597-601.
34. Heiner JS, Greendale GA, Kawakami AK, Lapolt PS, Fisher M, Young D, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80 (12):3412-8.