

BÖLÜM 41

HİRŞUTİZM TANI VE TEDAVİSİ

Abdurrahman Alp TOKALIOĞLU¹

1) Hirşutizm Tanımı

Hirşutizm genellikle hiperandrojenizm nedeniyle ortaya çıkar. Over veya adrenal glandların fonksiyonlardaki değişiklik ile androjen miktarının artışı ve/veya pilosebace bezlerde etkisinin artışı sonucu hirşutizm ortaya çıkar. Virilizasyon ise nadirdir ve bu durumda androjen seviyeleri belirgin artış göstermektedir. Virilizasyonun en sık nedeni benign veya malign ovaryan/ adrenal tümörlerdir.

Androjen yüksekliğinin kadınlarda en sık bulgusu kendini erkek tipi terminal kıllarda artış ile oluşan hirşutizmdir. Androjenler kıl köklerinde sebace glandları uyardığında erkek tipi terminal kıllar gelişir. Kıl folikülü içinde testosteron 5 α -redüktaz enzimiyle DHT (dihidrotestosterona) dönüşür. Testosteron ve DHT, kısa yumuşak vellus kılları kaba terminal kıllara dönüştürse de DHT, testosterondan belirgin şekilde daha etkilidir. Bu durum genellikle vücudun orta hattında bıyık, sakal, göğüs veya iki meme arasında, bacak iç kısmında, sırtın alt kısımlarından intergluteal alana kadar uzanan tüylenme şeklindedir. Vücudun bu androjene duyarlı kısımlarındaki vellüs tipi kıllar terminal kıllara dönüşür.

Vücut yüzeyinin belirli bölgelerine göre androjenin kıl üzerindeki etkisi değişiklik gösterir. Lanugo, kaşlar ve kirpikler androjen bağımlı olmayan kıllardır. Gövdenin bazı bölümleri ve kol, bacaklar androjene duyarlılığı minimaldir.

Kıl folikülü, büyüme (anagen), involüsyon (katagen) ve dinlenme (telogen) fazları arasında siklik döngüdedir. Anagen ve telogen fazlarının süresi vücut bölgesine, genetik faktörlere, yaşa ve hormonal durumlara göre değişir. Anagen, katagen ve telogen fazları senkronize değildir. Fakat gebelik, doğum veya ciddi hastalıklar gibi büyük metabolik veya hormonal durumlar ile dinlenme fazına senkronize bir giriş olduğunda, geçici olmasına rağmen takip eden aylarda yoğun kıl dökmeleri oluşabilir. (telogen effluvium)

Hipertrikozis ve virilizasyon hirşutizmden ayırt edilmelidir. Hipertrikozis androjen bağımlı olmayan terminal kılların gövde, ekstremiteler gibi seksüel olmayan yerlerde görülmesidir. Otozomal dominant konjenital bir bozukluk olabileceği gibi bazı metabolik bozukluklarda (anoreksia nervosa, hipertiroidizm, porfiria cutanea tarda) veya ilaç kullanımında oluşabilir. Virilizasyon ise maskülinizasyonun aşıkardır ve seste kalınlaşma,

¹ Op. Dr. Abdurrahman Alp TOKALIOĞLU, Ankara Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bölümü, Yandal Asistanı, alptokalioglu@gmail.com



eklemeden veya yeni bir ilaca geçmeden önce en az altı ay beklemek önemlidir. Bunun nedeni, bir kıl kökünün büyüme evresinin yaklaşık altı ay olmasıdır; kıl uzamasında önemli bir azalma bundan önce gerçekleşmeyebilir.

- Altı aylık KOK monoterapisinden sonra optimal olmayan kozmetik sonuca sahip kadınlar için bir antiandrojen ilaç eklenmelidir. Spirinolakton bunun için uygun bir tercihtir. Şiddetli hirsutizmi veya şiddetli duygusal sıkıntıya neden olan hirsutizmi olan kadınlarda, kombinasyon tedavisi (bir KOK ve bir antiandrojen) ile başlanabilir. Bununla birlikte, kombinasyon terapisini standart bir yaklaşım olarak kullanılmamalıdır.
- Potansiyel hepatotoksitesi nedeniyle hirsutizm için flutamid tedavisinin kullanımı sakıncalıdır.
- Doğrudan epilasyon yöntemlerini tercih eden hiperandrojenizmi olan kadınlar için, tüylerin yeniden uzamasını en aza indirmek için farmakolojik tedavinin eklenmeli veya tedavi sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien WF. Clitoral size in normal women. *Obstetrics and gynecology*. 1992;80(1):41-4.
2. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1961;21(11):1440-7.
3. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(4):1233-57.
4. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1105-20.
5. d'Alva CB, Abiven-Lepage G, Viallon V, Groussin L, Dugue MA, Bertagna X, et al. Sex steroids in androgen-secreting adrenocortical tumors: clinical and hormonal features in comparison with non-tumoral causes of androgen excess. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(5):641.
6. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(4):1258-64.
7. Givens Jr, Andersen Rn, Wiser WL, Fish Sa. Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1974;38(5):727-35.
8. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Umstot ES, Fish SA. The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH, and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;124(4):333-9.
9. Raj SG, Raj M, Talbert LM, Sloan CS, Hicks B. Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 1982;60(1):15-9.
10. DEWIS P, Petsos P, Newman M, Anderson D. The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinyl oestradiol. *Clinical endocrinology*. 1985;22(1):29-36.
11. Vermeulen A, Stoica T, Verdonck L. The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1971;33(5):759-67.
12. Pardridge WM, Mietus LJ, Frumar AM, Davidson BJ, Judd HL. Effects of human serum on transport of testosterone and estradiol into rat brain. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1980;239(1):E103-E8.
13. Mathur RS, Moody LO, Landgrebe SC, Peress MR, Rust PF, Williamson HO. Sex-hormone-binding globulin in clinically hyperandrogenic women: association of plasma concentrations with body weight. *Fertility and sterility*. 1982;38(2):207-11.
14. ZHANG Y-W, STERN B, REBAR RW. Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1984;58(6):1077-83.
15. Easterling Jr WE, Talbert LM, Potter H. Serum testosterone levels in the polycystic ovary syndrome: Effect of an estrogen-progestin on protein binding of testosterone. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1974;120(3):385-9.
16. Cullberg G, Hamberger L, Mattsson LÅ, Mobacken H, Samsioe G. Effects of a low- dose desogestrel- ethinylestradiol combination on hirsutism, androgens and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1985;64(3):195-202.
17. Bowles SM, Mills RJ. Sex hormone binding globulin: effect of synthetic steroids on the assay and effect of oral contraceptives. *Annals of clinical biochemistry*. 1981;18(4):226-31.
18. CASEY JH. Chronic treatment regimens for hirsutism in women: effect on blood production rates of testosterone and on hair growth. *Clinical endocrinology*. 1975;4(3):313-25.
19. Kim MH, Rosenfield RL, Hosseinian AH, Schneir HG. Ovarian hyperandrogenism with normal and abnormal histologic findings of the ovaries. *American journal of*



- obstetrics and gynecology. 1979;134(4):445-52.
20. Fern M, Rose DP, Fern EB. Effect of oral contraceptives on plasma androgenic steroids and their precursors. *Obstetrics and gynecology*. 1978;51(5):541-4.
 21. Wiebe RH, Morris CV. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids. *Obstetrics and gynecology*. 1984;63(1):12-4.
 22. WILD RA, UMSTOT ES, ANDERSEN RN, GIVENS JR. Adrenal function in hirsutism. II. Effect of an oral contraceptive. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(4):676-81.
 23. CARR BR, PARKER JR CR, MADDEN JD, MACDONALD PC, PORTER JC. Plasma levels of adrenocorticotropin and cortisol in women receiving oral contraceptive steroid treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1979;49(3):346-9.
 24. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzscheier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;761(1):311-35.
 25. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecological endocrinology*. 2007;23(1):38-44.
 26. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2010;82(2):139-46.
 27. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2012;98(4):1053-9.
 28. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception*. 2003;67(5):349-53.
 29. Zimmerman Y, Eijkemans M, Coelingh Bennink H, Blankenstein M, Fauser B. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(1):76-105.
 30. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(6):2055-9.
 31. Ezeh U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-term response of hirsutism and other hyperandrogenic symptoms to combination therapy in polycystic ovary syndrome. *Journal of Women's Health*. 2018;27(7):892-902.
 32. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clinical endocrinology*. 2000;52(5):587-94.
 33. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1153-60.
 34. Cusan L, Dupont A, Gomez J-L, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 1994;61(2):281-7.
 35. 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.
 36. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(1):89-94.
 37. Muderris IpIp, Bayram F, Güven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertility and sterility*. 2000;73(5):984-7.
 38. Bruni V, Peruzzi E, Dei M, Nannini S, Seravalli V, Sisti G, et al. Hepatotoxicity with low-and ultralow-dose flutamide: a surveillance study on 203 hyperandrogenic young females. *Fertility and sterility*. 2012;98(4):1047-52.
 39. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertility and Sterility*. 1985;43(2):200-5.
 40. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn M, Stanczyk FZ, Lobo R. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(1):233-8.
 41. Kokaly W, McKenna TJ. Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen-progestogen combination. *Clinical endocrinology*. 2000;52(3):379-82.
 42. Koulouri O, Conway GS. Management of hirsutism. *Bmj*. 2009;338.