

BÖLÜM 3

HİRSUTİSM

Davut SAKIZ¹

GİRİŞ

Hirsutizm, erkeklere benzer şekilde seksüel kıllanma profilinin kadınlarda görülmesi olarak ifade edilebilir. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %5-10'unda görülür. Hirsutizm artmış androjen yapımı, androjen duyarlılığının artması ve/veya androjen biyoyararlanımının artması sonucu gelişir. Serum androjen düzeylerinde yükselme tespit edilmese bile, kıllanma artışı tipik erkek tipi kıllanma bölgelerinde ise bu androjen kaynaklıdır. Bununla birlikte, vellus olarak isimlendirilen uzun ince tüylerin diffüz artışı androjen ilişkili değildir. Hirsutismin en sık nedeni polikistik over sendromudur (PKOS).

PATOFİZYOLOJİ

Hirsutisme Katkıda Bulunan Faktörler

Adrenal bezler testosteron, androstenadion ve DHEAS salgılayabilmektedirler. Overler ise testosteron ve androstenadion salgılayabilmektedirler. Overlerin salgıladığı temel androjen testosteron olmakla birlikte, adrenal bezlerin salgıladığı temel androjen DHEAS'dır. Artmış overyan veya adrenal androjen salgısı, seks hormonu bağlayıcı globülin seviyelerindeki azalma dolayısıyla serbest androjen seviyelerinde artma, artmış vücut kitle indeksi, insülin seviyelerinin artması, kıl folikülünde 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinin artmasına bağlı olarak testosterondan dihidrotestosteron dönüşümünün artması ve irksal/genetik faktörler hirsutismin gelişmesinde katkıda bulunan faktörlerdir.

Özellikle polikistik over sendromunda (PKOS) artmış kilo ve insülin reseptörlerindeki desensitizasyon sonucu hiperinsülinemi gelişmektedir. Hiperinsülinemi, seks hormonu bağlayıcı globülin ve insülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein-1 seviyelerinin düşmesine neden olur. Ayrıca overlerde

¹ Uzm. Dr., Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, davut.dt@hotmail.com

androjen salgılayan teka hücrelerini uyararak androjen sentezini artırır. Tüm bu mekanizmalar total testosteron, serbest testosteron ve androstenadion seviyelerinin artmasına neden olur. Sonuç olarak hirsutizm gelişir. PCOS hastalarında ayrıca LH seviyelerinin artması ve FSH seviyelerinin azalması da teka hücrelerinin stimülasyonuna neden olarak hirsutisme neden olur.

Pilosebese Ünite ve Kıl Folikülü

Bir pilosebese ünite kıl folikülü ve sebese bezden oluşur. Sebese bezden sebum salgılanır. İnsan vücudunda yaklaşık beş milyon kıl folikülü olmakla birlikte bunun en fazla 150 bin adedi saçlı deride bulunmaktadır. Temelde iki tip kıl folikülü mevcuttur. Bunlar vellus kıl folikülü ve terminal kıl folikülüdür. Vellus kıl folikülleri ince, yumuşak ve pigmentsizdir. Terminal kıl folikülleri ise sert, kalın ve pigmenlidir. Ayrıca yenidoğanın vücudunu saran ve kısa zaman içinde dökülen lanugo adı verilen kıl tipi de mevcuttur. Ancak erişkinlerde bu tip kıl folikülü bulunmamaktadır. Kıl folikülünün yaşam döngüsü üç fazdan oluşmaktadır. Bunlar anagen, telogen ve katagen fazlarıdır. Anagen fazı büyüme fazıdır. Bu fazın uzunluğu vücut bölgesine göre değişmektedir. Örneğin yüz bölgesindeki kıllar için bu süre yaklaşık olarak 4-6 ay arasında değişmektedir. Anagen fazını telogen fazı izlemektedir. Telogen fazı yaklaşık olarak 3-4 ay sürer. Telogen safhasının sonunda kıl, pilosebese ünitiden serbest bırakılır. Katagen fazı kıl folikülünün yıkım fazıdır. Bu faz da birkaç hafta sürer.

Androjenler, androjen duyarlı bölgelerde pilosebese üniteye etki ederek vellus kıl folikülünün terminal kıl folikülüne dönüşmesine veya immatür sebese bezlerin matur sebese bezlere dönüşmesine neden olurlar. Androjen duyarlı bölgelerde vellus kıl foliküllerinin terminal kıl folikülüne dönmesi ile hirsutizm gelişir. Sebese bezin matur hale gelmesi akne gelişimine katkıda bulunur. Kıl folikülü üzerine sadece testosteron ve dihidrotestosteron etkilidirler. DHEAS ve androstenadion ise 17-beta hidroksisteroid dehidrojenaz ve 3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz enzimleri aracılığıyla testosteron ve dihidrotestosterona dönüştürülerek etki gösterirler. Androjenler, androjen duyarlı bölgelerde kıl büyümesini uyarırken saçlı deri gibi bölgelerde terminal kılların vellus kıllara dönüşmesine neden olurlar. Ayrıca kıl döngüsünü katagen faza yaklaştırarak erkek tipi saç dökülmesine neden olurlar.

Seks Steroidlerinin Sentezi

Kadın vücudunda bulunan temel androjenler dihidroepiandrostenadion (DHEA), dihidroepiandrostenadion sülfat (DHEAS), androstenadion, and-

rostenadiol ve testosteron olarak sayılabilir. Tüm androjenler kolesterolden sentezlenir. Kolesterol steroidogenic acute regulatory protein (StAR protein) aracılığı ile pregnenolona dönüştürülür. Pregnenolon 3-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz aracılığıyla progesterona dönüştürülür. Hem progesteron hem de pregnenolon 17-alfa-hidroksilaz enzimi aracılığı ile sırasıyla 17-hidroksiprogesterona ve 17-hidroksipregnenolona dönüştürülür. 17-hidroksiprogesteron ve 17-hidroksipregnenolon ise 17,20 liyaz enzimi aracılığıyla seks hormonlarına dönüştürülür. Aldosteron ve kortizol üretilmesi için hız kısıtlayıcı basamak ise progesteron ve 17-hidroksiprogesterondan 21-hidroksilaz enzimi aracılığı ile sırasıyla deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol sentezlenmesi basamağıdır. deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol ise 11-beta hidroksilaz enzimi aracılığı ile sırasıyla kortikosteron ve kortizole dönüştürülürler.

17-hidroksipregnenolon ve 17-hidroksiprogesterondan sırasıyla DHEA ve androstenadion sentezlenir. Ayrıca DHEA 3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi aracılığı ile androstenadiona dönüştürülebilir. DHEA ve androstenadion 17-beta hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi aracılığı ile sırasıyla androstenadiol ve testosterona dönüştürülür. Androstenadiol 3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi aracılığı ile testosterona dönüştürülebilir. Androstenadion ve testosteron aromataz enzimi aracılığı ile sırasıyla estron ve estradiola dönüştürülür. 17-alfa hidroksilaz, 3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz, 17-20 liyaz, 17-beta hidroksisteroid dehidrojenaz ve aromataz hem adrenaller bezlerde hem de gonadlarda bulunduğundan seks steroidleri her ikisinde de sentezlenebilir. Ancak 21-hidroksilaz ve 11-beta hidroksilaz enzimleri gonadlarda bulunmaz. Gonadların kolesterolden seks steroidlerini sentezlemesi temel olarak lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) tarafından uyarılır. Adrenal bezlerin uyarısı ise adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından sağlanır.

TANI

Hirsutismi değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntem modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlamasıdır. Bu yöntemde androjen duyarlı bölgelerden olan dudak üstü, çene, göğüs, göbek bölgesi, suprapubik alan, üst kollar, uyluk iç yüzü, sırt ve bel bölgesindeki kıllanma 0-4 arası puanlandırılır. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasında sekiz puan üzerinde bir kıllanma tespit edilmesi durumunda hirsutizm tanısı konulur. Popülasyonun sadece %5 kadarında FG skorunun sekizin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. 8-15 arası skorlar

hafif hirsutizm, 16-24 arası skorlar orta hirsutizm, yirmi beşten daha yüksek skorlar şiddetli hirsutizm olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte FG skoru sekinin altında olan hiperandrojenimi vakalar da mevcuttur. Ayrıca Akdeniz, Güney Amerika veya Ortadoğu kökenli kişilerde genetik ve ırksal nedenlerle terminal kıl folikülü oranı daha fazla olduğundan FG skoru on puandan daha yüksek olduğunda hirsutizm olarak kabul edilmektedir. Genetik ve ırksal nedenlerle kılınma miktarı daha az olan asyalı kadınlarda FG skorunun ikinin üzerinde olması hirsutizm olarak kabul edilebilir. Klinisyenlerin FG skoruna aşina olmaması ve interobserver farklılıklar olması, FG skorunun temel handikaplarından. Ayrıca hastaların muayeneye tıraş ve ağda gibi kozmetik uygulamalardan sonra gelmesi FG skorunun daha düşük ölçülmesine neden olur. Hastaların FG skorlarını kendilerinin hesaplaması istendiğinde doktorlardan daha yüksek puan verdikleri tespit edilmiştir.

Hirsutismin tüm vücutta kılınma ile seyreden hipertrikozdan ayırt edilmesi gerekir. hipotiroidizm, anoreksiya nevroza, malnutrisyon, porfiri, dermatomiyozit ve paraneoplastik sendromlar hipertrikozu neden olabilir. Ayrıca fenitoin, penisilamin, diazoksit, minoksidil ve siklosporin gibi ilaçların kullanılması da hipertrikozu neden olabilir. İlaçlar hipertrikozu neden olabildiği gibi hirsutisme de neden olabilirler. Testosteron, danazol, metoklopramid, anaboliksteroidler, dihidroepiandrostenadion, alfa metil dopa, fenotiazinler, rezepin ve progestinler hirsutisme neden olabilen ilaçlardır.

Hirsutizm nedenleri kaynaklandıkları organlara göre sınıflandırılabilirler. Ovaryan kaynaklı hirsutisme neden olan hastalıklar PKOS, hipertekosiz ve ovaryan neoplazmlardır. Adrenal kaynaklı hirsutizm nedenleri Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi ve adrenal neoplazmlardır. Hipofiz kaynaklı hirsutisme akromegali, hiperprolaktinemi ve Cushing hastalığı neden olmaktadır. İnsülin direnci de teka hücrelerini uyararak ve seks hormonu bağlayıcı globülin seviyelerini azaltarak hirsutisme neden olur.

Hirsutismin en sık nedenleri PKOS, idiopatik hirsutizm, idiopatik hiperandrojenizm, non-klasik 21 hidroksilaz eksikliği ve klasik 21 hidroksilaz eksikliğidir. Daha nadir olarak Sertoli-Leydig hücreli tümörler, granülosa-teka hücreli tümörler, hilus hücreli tümörler, androjen sekrete eden adrenal tümörler, ovaryan hipertekosiz, ciddi insülin direnci sendromları, cushing hastalığı ve akromegali görülür. PKOS hastalarında peripubertal ortaya çıkan hirsutizm, oligomenore, obezite ve ultrasonografik değerlendirilmede polikistik over mor-

folojisi görülür. İdiopatik hirsutismde menstruel sikluslar ve serum androjen düzeyleri normaldir. İdiopatik hirsutismde diğer hirsutism nedenleri dışlanmış olmalıdır. İdiopatik hiperandrojenizmde normalin üst sınırını iki kattan fazla aşmayan hiperandrojenizm mevcuttur.

Non-klasik konjenital adrenal hiperplazide semptom ve bulgular PKOS ile benzerlik gösterir. Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi hastalarında 17-hidroksiprogesteron seviyeleri yüksektir. Menstrüel siklusları düzenli hastalarda foliküler fazda bakılan 17-hidroksiprogesteron seviyelerinin 2 ng/ml'den daha düşük olması konjenital adrenal hiperplazi tanısını dışlar. Eğer 17-hidroksiprogesteron 2-10 ng/ml arasında ise adrenokortikotropik hormon uyarı testi yapılır. Eğer 17-hidroksiprogesteron 10 ng/ml'nin üzerinde ise 21-hidroksilaz gen mutasyonu için genetik değerlendirme yapılır. Klasik konjenital adrenal hiperplazi hastalarında ambigü genitalya görülebilir ve bu hastalara infant dönemde tanı konulur. Androjen salgılayan ovaryan tümör bulunan hastalar genellikle otuzlu yaşların üzerindedir, genellikle hastalar postmenopozal olur. Hirsutism hızlı gelişir ve virilizasyon bulguları saptanır. Virilizasyon hirsutism ile birlikte, seste kalınlaşma, kliteromegal, kas kütlelerinde artış, bitemporal erkek tipi saç dökülmesi ve meme atrofisi gelişmesidir. Androjen salgılayan adrenal tümör bulunan hastalarda virilizasyon bulguları ile birlikte Cushing hastalığı bulguları da saptanabilir. Ovaryan hipertekozis otuzlu yaşlardan sonra görülür. Hipertekoziste virilizasyon ve hirsutismden aniden gelişir. Hipertekozisli hastalar çoğunlukla postmenopozal dönemdedir. Cushing hastalığında, kortikotrop salgılayan adenomlar tarafından salgılanan ACTH adrenal androjen salgılanmasına neden olur. Akromegali hastalarında, burunda, çenede, ellerde, ayaklarda büyüme olur. Bu durum yüzük ve ayakkabı numarasının büyümesi ile kendini gösterir. Akromegali hastalarında hirsutism ile birlikte baş ağrısı, görme alanı kaybı ve kranial sinir paralizileri görülebilir. Hirsutism nedeniyle tetkik edilen hastalarda rutin Cushing hastalığı ve akromegali taraması yapılması önerilmemektedir. Ancak Cushing hastalığı ve akromegali düşünülen olgularda tarama yapılmalıdır. Cushing hastalığı için 1 mg deksametazon supresyon testi başlangıç tarama testi kullanılabilir. Akromegali için somatomedin-c düzeylerinin yaş cinsiyete göre persantillerinin değerlendirilmesi başlangıç testi olarak kullanılabilir.

Hirsutismli bir hasta değerlendirildiğinde öncelikler semptomların başlama hızı, virilizm varlığı ve başlama yaşı sorgulanır. Eğer ani başlangıçlı ve şiddetli

hirsutizm veya virilizm bulguları ileri yaş ile birlikte ise adrenal BT veya MRG ile over ve adrenal görüntüleme yapılır. Ayrıca androjen düzeyleri normalin üst sınırının iki katından daha fazla yükselmişse adrenal ve over görüntülemesi düşünülmelidir. Görüntüleme yöntemleri ile adrenal veya over tümörü saptanırsa cerrahi müdahale yapılır. Görüntüleme yöntemleri ile tümör tespit edilemezse kombine over-adrenal venöz örnekleme veya tanısal laparotomi-laparoskopi yapılabilir. Eğer daha genç yaşlarda daha yavaş seyirli bir hirsutizm mevcut ise akne, saç dökülmesi, mens düzeni değerlendirilerek tanısal değerlendirme yapılır. Hirsutizm ile birlikte total testosteron seviyeleri yüksekliği, oligoanovulasyon, polikistik overler mevcutsa PKOS düşünülür. PKOS tanısı için konjenital adrenal hiperplazi tanısının dışlanması gerekir. Hirsutizm ile birlikte yüksek total testosteron seviyeleri olan hastada normal ovuluar sikluslar mevcutsa idiopatik hiperandrojenemi ön planda düşünülür. Hirsutizm ile birlikte normal total testosteron seviyeleri olan hastalarda ovulasyon düzeni normale idiopatik hirsutismden ön planda düşünülür. Hastaların bazal veya uyarılmış 17-hidroksiprogesteron yüksekliği mevcutsa non-klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı konulur.

PKOS tanısı National Institute of Health (NIH) 1990 konsensus kriterleri, Rotterdam 2003 kriterleri, Androgen Excess Society (AES) 2008 kriterlerine göre konulabilir. NIH 1990 konsensus kriterlerine göre oligo-anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve diğer hirsutizm yapan diğer hastalıkların dışlanması kriterlerinin tümünün sağlanması gerekir. Rotterdam 2003 kriterlerine göre oligo-anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrason ile polikistik over morfolojisi kriterlerinden herhangi ikisinin bulunması ile PKOS tanısı konulur. AES 2008 kriterlerine göre klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligoanovulasyon ve/veya ultrasonografik polikistik over morfolojisi, diğer hirsutizm kriterlerinin dışlanması kriterlerinin tümünün sağlanması ile PKOS tanısı konulur.

TEDAVİ

Hastaların öncelikle tanı ve tedaviden beklentileri makul ölçülerde olması için eğitim verilmelidir. Hirsutizm etyolojisinde cushing hastalığı, akromegali, overyan veya adrenal kitle tespit edilmişse cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Özellikle PKOS durumunda, hirsutismin medikal tedavi ile tamamen ortadan kaldırılmasının mümkün olmadığı belirtilmeli ve hirsutizm nedenine

yönelik uygun tedavi veya takip seçenekleri hasta ile konuşularak kararlaştırılmalıdır. Medikal tedavi ile hirsutismin hafifletilebileceği ve bunun sonucu olarak kozmetik yöntemlere daha az ihtiyaç duyulabileceği anlatılmalıdır. Hafif hirsutim ile başvuran hastalarda altta yatan endokrinolojik bir patoloji tespit edilmemişse, medikal tedavilerden önce traş, ağda, koparma gibi mekanik yöntemler veya lazer/elektroliz uygulaması önerilebilir. Orta ve şiddetli hirsutism durumunda, medikal tedaviye eklenecek laser veya elektroliz uygulamalarının kıl büyümesini azaltacağı bilinmektedir. Kilolu hastalarda kilo kaybı ile hirsutismde ciddi anlamda azalma olur. Kilo kaybı ile seks hormonu bağlayan globulin seviyeleri artarak serbest androjen düzeylerinde azalma olur. Ayrıca kilo kaybı ile insülin seviyelerinin azalması insülinin teka hücrelerini uarması ile oluşan hiperandrojenemi azaltır. Vücut yağ oranının azalması periferel östrojen ve androjen aromatzasyonunu da azaltarak hirsutismi azaltır. Bu nedenle fazla kilolu hastalara kilo vermeleri önerilmelidir.

Hirsutism tedavisinde kullanılan ilaçlar androjen üretimini azaltanlar, periferel androjen blokerleri, insülin duyarlaştırıcılar ve topikal ajanlar olarak sınıflanabilir. Androjen üretimini azaltanlar overyan supresyon yapanlar, adrenal supresyon yapanlar ve P450 enzim inhibisyonu yapanlar olarak üç grupta sınıflanır. Overyan supresyon yapanlar kombine oral kontraseptifler ve gonadotropin salgılayıcı hormon agonistleridir. Adrenal supresyon yapanlar glukokortikoidlerdir. P450 enzim inhibisyonu için ketakonazole kullanılmıştır. Periferel androjen blokerleri reseptör antagonistleri ve 5-alfa redüktaz inhibitörleridir. Androjen reseptör blokerleri olarak siproteron asetat, spirojolakton ve flutamin kullanılmaktadır. 5-alfa rekültaz inhibitörü olarak finasterid kullanılmıştır. İnsülin duyarlaştırıcı olarak biguanidler grubundan metformin kullanılmaktadır. Pioglitazon ile ilgili deneyim yoktur. Topikal ajanlardan eforinitin kullanılabilir.

Hafif hirsutismi olan birçok hastada eğer gebelik planlanmıyorsa, kombine oral kontraseptifler başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır. Tedavi başlangıcından altı ay sonra hirsutisme klinik yanıt elde edilememişse antiandrojen tedaviler eklenebilir. İnsülin duyarlaştırıcı ve dolayısıyla insülin seviyelerini azaltıcı metforminin hirsutismi azalttığına dair kanıt yoktur. Ancak insülin direncine bağlı kompulsif yeme davranışına etkisi nedeniyle kullanılabilir. Antiandrojenlerin kombine oral kontraseptifler olmaksızın tek başına kullanılması yeterli hirsutism azaltıcı etki sağlanabilmektedir. Ancak özellikle

ara kanamalara neden olması, olası gebelik durumunda fetüs üzerine teratojenik etkilerinin olması nedeniyle önerilmemektedir. Rahim içi araç kullanan kadınlarda gebelik olasılığı düşük olduğu için antiandrojen tedavi olarak spironolakton kullanılabilir. Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda negatif feed back etkisi ile LH azalması sonucu ovaryan androjen salınımı azalır. Ayrıca seks hormonu bağlayıcı globülin seviyelerinin artması ile serbest androjen seviyelerinin azalması ile hirsutizm azalır. Hirsutizm için ne kombine oral kontraseptiflerin ne de antiandrojen tedavilerin kullanılmasının Amerikan Gıda ve İlaç Uygulama Dairesi (FDA) tarafından onayı olmadığı dolayısıyla bu kullanımların “off-label” olduğu akılda tutulmalıdır.

Şiddetli hirsutismi olan hastalarda kombine oral kontraseptifler ve antiandrojen tedaviler başlangıç tedavisi olarak birlikte başlanabilir. Kombine oral kontraseptiflerin hirsutizm üzerine etkinliklerinin birbirine benzer olduğu gösterilmiştir. Yine de kombine oral kontraseptiflerin içerdiği progestinlerin düşük veya nötr androjenik etkiye sahip olması tercih edilmektedir. Bu açıdan noretindron içeren oral kontraseptif seçilebilir. Ülkemizde antiandrojenik progestin içeren oral kontraseptifler mevcuttur. En sık bulunan antiandrojenik progestinler drospirenon ve siproteron asetatdır. Drospirenon yapısal olarak spironalaktona benzemekle birlikte oral kontraseptiflerde bulunan doz oldukça zayıf antiandrojen etki gösterebilmektedir. Drospirenon ve siproteron asetat içeren oral kontraseptifler ile diğer progestinleri içeren oral kontraseptifleri hirsutizm tedavisi açısından karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. bu çalışmalarda drospirenon ve siproteron asetat içeren oral kontraseptifler ile diğer progestinleri içeren oral kontraseptifler arasında etkinlik açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Oral kontraseptiflerin venöz tromboemboli riski açısından dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu açıdan riskli hastalara mutlaka verilmesi gerekiyorsa levonorgestrel içeren tedaviler tercih edilebilir. Venöz tromboemboli dışında oral kontraseptif ilaçların bulantı, baş ağrısı, duygu-durum değişiklikleri, kilo artışı gibi yan etkileri sık görülür. Sigara içen otuz beş yaş üstü hastalarda kardiyovasküler yan etkiler açısından kullanımı risk taşımaktadır.

Antiandrojen tedavi olarak kullanılan spironolakton kıl folikülünde testosteron ve dihidrotestosteron reseptörüne bağlanarak yarışmalı inhibisyon yapar. Diüretik etkisinde dolayı poliüri ve polidipsi yapabilir. Hiperkalemi sık yan

etkilerinden biridir. Dispeptik şikayetler ve bulantı yapabilir. Hipotansiyona bağlı baş ağrısı ve halsizlik sık bildirilmiştir. Spironolakton günlük 25 mg dozlarında başlanarak birkaç haftada bir doz arttırılarak 200-300 mg dozlarına kadar çıkılabilir. Bir çok hastada 100 mg yeteriyken nadir durumlarda daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir. Böbrek yetmezliği, hiperkalemi, gebelik, disfonksiyonel uterin kanama durumlarında kullanılması kontrendikedir. Meme kanseri predispozisyonu olan hastalarda kullanılmalıdır.

Siproteron asetat depresyona yatkınlık, kilo alınması, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, halsizlik gibi yan etkilere sahiptir. Mens gecikmelerine neden olabilmektedir. Plasentayı geçip erkek fetusda feminizasyona neden olabilmesi nedeniyle kontrasepsiyon gerektirmektedir. Gonadotropin salgılayıcı hormon analogları overyan androjen üretimi baskırlar. Klinik pratikte kullanılmamaktadır. Akademik amaçlı kullanımları mevcuttur. medroksiprogesteron oral kontraseptif kullanılmıyorsa hirsutizm tedavisinde bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Glukokortikoidler adrenokortikotropik hormon aracılı adrenal androjen salgılanmasını inhibe ederler. Günümüzde sadece konjenital adrenal hiperplaziye bağlı hirsutizm tedavisinde oral kontraseptiflerden sonra ikinci sıra ajan olarak düşünülebilirler. Ancak kilo alımı, osteoporoz, hipertansiyonu hiperglisemi ve diğer metabolik yan etkiler nedeniyle tercih edilmemektedirler. Ketokonazol sitokrom P450 ilişkili enzimleri inhibe ederek steroidogenezini inhibe eder. Ciddi hepatotoksisite riski kullanımını kısıtlar. Topikal tedavi olarak kullanılan eflornitinin etkisi geçicidir. Tedavi kesildikten sonra iki ay içerisinde kıl gelişimi tedavi öncesi düzeylere geri döner. Yanma, batma ve karıncalanma gibi parestetik yan etkiler görülebilir.

SONUÇ

Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen bir problemdir. Nedeninin tespit edilip, nedene yönelik tedavilerin uygulanması gerekir. Günümüzde gonadotropin salgılanmasının inhibe edildiği kombine oral kontraseptif tedaviler ve androjen reseptörlerinin bloke edildiği antiandrojen tedaviler en sık kullanılan medikal tedavi seçenekleridir. Bu tedavi seçeneklerine rağmen tedavi süresinin uzun ve etkisinin kısıtlı olması durumunda lazer ve elektroliz gibi yöntemler uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar çalışma grubu. *TEMD Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu*. Ankara; 2020.
2. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000;21:363–92.
3. Pathophysiology and causes of hirsutism - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Aug 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-causes-of-hirsutism?search=hirsutism&source=search_result&selectedTitle=3~132&usage_type=default&display_rank=3
4. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol*. 1993;101:4-9.
5. J. Larry Jameson & Leslie J. De Groot. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 7th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017
6. Shlomo Melmed, Richard J. Auchus, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig, Clifford J. Rosen. *Williams Textbook of Endocrinology*, 14th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2020
7. David G. Gardner, Dolores Shoback. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, Tenth Edition. San Francisco: 2018 by McGraw-Hill Education; 2018
8. Unluhizarci K, Kaltsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest*. 2012 Jan;42(1):86–94.
9. 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.
10. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. Detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: Idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(9):504–9.
11. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, Ehrmann DA, Lobo RA, Hassan Murad M, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233–57.