

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HİRSUTİZMLİ HASTALARDA SPEARMİNT
NANE ÇAYININ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI VE
ORAL KONTRASEPTİF AJANLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İsmail Hakkı ERSOY

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Numan TAMER

**UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİMDALI**

2011- ISPARTA

ÖNSÖZ

Endokrinoloji uzmanlık eğitimimi ve tez çalışmam boyunca her türlü desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. Mehmet Numan TAMER başta olmak üzere: İç Hastalıkları Anabilim Dalımızın değerli hocaları Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR, Prof. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. E. Güçhan ALANOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr İjlal ERTURAN'a her zaman desteğini gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU'na, beraber çalıştığımız Uzm. Dr. Oğuzhan AKSU'ya, birlikte çalışmaktan büyük bir zevk aldığım TÜM ASİSTAN ARKADAŞLARIMA, kliniğimiz yardımsever hemşiresi Emel BARAN'a ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. İsmail Hakkı
ERSOY**

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

| | Sayfa |
|--|-----------|
| Önsöz | i |
| İçindekiler | ii |
| Simgeler ve Kısaltmalar Dizini | iii |
| Şekiller Dizini | iv |
| Resimler Dizini | v |
| Tablolar Dizini | vi |
| | |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| | |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tanım | 3 |
| 2.1.1. Kıl Follikülü Gelişimi | 4 |
| 2.1.2. Kıl Follikülü Gelişimine Androjenlerin Etkisi | 4 |
| 2.2. Steroid Hormonların Biyosentezi | 5 |
| 2.2.1. Adrenal Steroidogenez | 6 |
| 2.2.2. Ovaryan Steroidogenez | 8 |
| 2.3. Hirsutizm Nedenler | 9 |
| 2.3.1. Over Kaynaklı Nedenler | 10 |
| 2.3.1.1. Polikistik Over Sendromu | 10 |
| 2.3.1.2. Hipertekosis | 12 |
| 2.3.1.3. Over Tümörleri | 12 |
| 2.3.2. Adrenal Kaynaklı Nedenler | 13 |
| 2.3.2.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi | 13 |
| 2.3.2.2. Androjen Salgılayan Tümörler | 14 |
| 2.3.2.3. Cushing Sendromu | 14 |
| 2.3.3. İlaçlar | 14 |
| 2.3.4. İdiyopatik Hirsutizm | 15 |
| 2.3.5. İdiyopatik Hiperandrojenemi | 15 |
| 2.3.6. Diğer Sebepler | 15 |
| 2.4. Hirsutizmde Klinik Değerlendirme | 16 |
| 2.5. Hirsutizm Tedavisi | 17 |
| 2.5.1. Oral Kontraseptifler | 18 |
| 2.5.2. Antiandrojenler | 18 |
| 2.6. Spearmint | 19 |
| | |
| 3. MATERYAL VE METOD | 23 |
| 3.1. Çalışma Grubu | 23 |
| 3.2. Antropometrik Ölçümler | 23 |
| 3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4. İnsülin Direncinin Hesaplanması | 25 |
| 3.5. Hirsutizm Değerlendirmesi ve USG | 25 |
| 3.6. Çalışmanın Etik Yönü | 26 |
| 3.7. İstatistiksel Analiz | 27 |
| 4. BULGULAR | 28 |
| 4.1. Tanımlayıcı Bulgular | 28 |
| 4.2. Grupların Kendi İçerisinde Değerlendirilmesi | 29 |
| 4.2.1. Nane Çayı Tedavisi Verilen Grubun Değerlendirilmesi | 29 |
| 4.2.2. OKS Tedavisi Verilen Grubun Değerlendirilmesi | 30 |
| 4.3. Grupların Birbiri İle Karşılaştırılması | 30 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 32 |
| 5.1. Öneriler | 36 |
| 5.2. Çalışmanın Zayıf Yönleri | 37 |
| 6. ÖZET | 38 |
| 7. SUMMARY | 39 |
| 8. KAYNAKLAR | 41 |
| EKLER(1-2) | 45 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------------|--|
| ALT | Alanin Aminotransferaz |
| AST | Aspartat Aminotransferaz |
| ALP | Alkalen Fosfataz |
| ACTH | Adrenokortikotropin Hormon |
| BUN | Kan Üre Azotu |
| CRH | Kortikotropin Salgılatıcı Hormon |
| DHEA | Dihidroepiandrosteron |
| DHEA-S | Dihidroepiandrosteron Sülfat |
| DHT | Dihidrotetosteron |
| DOC | Deoksikortikosteron |
| E2 | Östradiol |
| FSH | Folikül Stimulan Hormon |
| FGS | Ferriman Gallwey Skorlaması |
| HDL | Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HOMA-IR | Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance |
| IH | İdiopatik Hirsutizm |
| KAH | Konjenital Adrenal Hiperplazi |
| LDL | Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| LH | Luteinizan Hormon |
| NKAH | Nonklasik Adrenal Hiperplazi |
| NIH | National Institute of Health Amerikan Sağlık Enstitüsü |
| PRL | Prolaktin |
| PKO | Polikistik Over |
| PKOS | Polikistik Over Sendromu |
| SD | Standard Sapma |
| StAR | Steroidojenik Akut Regülatör Protein |
| sT | Serbest Testosteron |
| SHBG | Seks Hormon Bağlayıcı Globulin |
| T | Testosteron |
| TT | Total Testosteron |
| 3 β -HSD | 3 β -Hidroksisteroid Dehidrojenaz |
| 11 β -OH | 11 β -Hidroksilaz |
| 11-S | 11-Deoksikortizol |
| 17 β -HSD | 17 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz |
| 17-OHP | 17-Hidroksiprogesteron |
| 21-OH | 21- Hidroksilaz |
| 5 α -R | 5 α -Redüktaz |

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1: Hirsutizm sebepleri
Tablo 2: PKOS tanı kriterleri
Tablo 3: Gruplara göre hastaların klinik özellikleri, VKİ ve antropometrik ölçümler
Tablo 4: Grupların kendi içinde ve birbirleriyle karşılaştırılması

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Adrenal steroidlerin sentez yolları

Şekil 2: Kadınlarda androjen biosentezi

Şekil 3: Ferriman-Gallwey Skorlaması

Resim 1-2: *Mentha Spicata Labiatae* (spermint)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde erkek tipi kıllanma artışı olarak tanımlanır. Hirsutizm genel popülasyonda doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkiler (1). Hirsutizmin varlığı etkilenen hastaları ciddi olarak strese sokan ve önemli psikososyal sonuçları da olan tıbbi bir problemdir. Hirsutizm androjenlerin artışı sonucu ya da androjen seviyeleri normalken kıl folliküllerinin duyarlılığının artması sonucu gelişir (2).

Hirsutizmin en sık nedeni polikistik over sendromu (PKOS) ve idiopatik hirsutizmdir (IH). Cushing sendromu, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH), adrenal ve over tümörleri hirsutizmin daha nadir görülen sebepleri arasındadır (3).

Genel olarak hirsutizmin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar; ovaryan ve adrenal androjen sekresyonunu baskılamayı, ciltte androjen reseptörleri üzerinde androjenlerin etkisini bloke etmeyi ve 5 α -redüktaz (5 α -R) enzim inhibisyonunu kapsar. Hirsutizm tedavisi bazen kombinasyon tedavisi şeklinde androjen supresyonunu [örneğin oral kontraseptifler (OKS)], periferal androjen blokajını (örneğin spirinolakton, flutamide) ve istenmeyen tüylerin mekanik/kozmetik iyileşmesi veya yok edilmesini kapsayacak şekilde yapılır (4). Maalesef modern tedaviler bu problemin çözümünde her zaman başarı sağlamamaktadır.

Tedavide bu yetersizlikten doğan arayışlar, çalışmaları etki mekanizmaları farklı tedavilere yöneltmiştir. Türkiye'den yakın zamanda spearmint çayının hem hayvanlarda hem de kadınlar üzerinde antiandrojenik etkisinin olduğu gösterilmiştir (5,6). Tamer ve ark. yaptıkları çalışmada çok kısa bir süre içinde; sadece 5 gün içinde; günde 2 kez spearmint çayı içirilen hirsutizimli kadınlarda serbest testosteron (sT) düzeyinde önemli derecede düşüş, Luteinizan hormon (LH), Follikül stimulan

hormon (FSH) ve estradiol (E2) düzeyinde de önemli derecede yükselme tespit etmişlerdir (5).

Biz bu araştırmada spearmint nane çayı ile hirsutizm tedavisinde uzun zamandır kullanılan ve standart tedavi olarak birçok endokrin kliniğinde tercih edilen Siproteron Asetat ve Etinil estradiol kombinasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Fertil çağıdaki kadınların yaklaşık olarak %5-8'ini etkileyen (1,2) ve önemli bir klinik ve psikolojik problem oluşturan hirsutizm; kadınlarda vücudun androjen duyarlı bölgelerinde (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst karın, alt karın, üst kol, uyluk) aşırı terminal kıl büyümesi olarak tanımlanır.

Hirsutizm androjenlerin artışı (ovaryan ve adrenal androjen yapımında artış) sebebiyle veya normal androjen seviyelerine kıl follikülünün artmış duyarlılığı veya bu faktörlerin kombinasyonu sonucu meydana gelir (1).

Hirsutizmin en sık nedeni kronik anovulasyonun eşlik ettiği PKOS ve IH'dir. Daha nadir olarak Cushing sendromu, NKAH, adrenal ve over tümörleri hirsutizm sebebi olabilir (7). Ovaryan nedenler arasında en sık neden PKOS iken, NKAH adrenal hirsutizmin en sık nedenidir (8).

Hirsutizm, hipertrikozis ve virilizmden ayırt edilmelidir. Hipertrikozis, vücutta yaygın olarak dağılmış vellüs tipi kılların artışı olup kökenli veya bazı ilaçların (glukokortikoid, fenitoin, minoksidil, siklosporin, danazol gibi) kullanımı sonucunda veya hipotiroidizm, hipertiroidizm, anoreksiya nevroza gibi metabolik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Vücutta androjen fazlalığı hipertirikoza şiddetlendirse de bu durum direk olarak androjenlerle ilişkili değildir (1).

Virilizm ise hirsutizmin daha ileri bir şekli olup dolaşımdaki artmış androjen düzeyinin kadında kıllanma artışının yanında bir takım somatik değişikliklere neden olmasıdır. Virilizm de sıklıkla altta yatan önemli bir endokrin patoloji vardır (9).

2.1.1. Kıl Follikülü Gelişimi

İnsan vücudunu kaplayan yaklaşık 50 milyon kıl follikülü bulunmaktadır. Bunların yaklaşık %20'si kafa derisindedir. Vücutta kıl folliküllerinin bulunmadığı alanlar ayak tabanları, avuç içleri ve dudaklarla sınırlıdır. Doğumdan sonra çok az kıl follikülü oluşur. Kıl follikülleri 40 yaşlarından sonra sayıca azalmaya başlar ve kıllar da genel olarak inceler (2,10). Kıl gelişiminde üç faz vardır.

1- Anagen faz: Kılların aktif olarak büyüdüğü dönemdir.

2- Katagen faz: İnvolyonel bir fazdır. Bu dönemde kıl follikülünün büyümesi durur.

3- Telogen faz: Kılın dinlenme periyodunda olduğu fazdır. Telogen dönemin sonunda kıl dökülür ve kılın büyüme döngüsü tamamlanır (2,10). Her bir kıl follikülünün büyüme evresi ayrı olduğu için kıllar sürekli büyüyormuş gibi gözükmektedir.

Yapısal olarak ise üç tip kıl mevcuttur. Lanugo kıllar; bebeklerin vücudunu kaplayan ince ve yumuşak kıllardır. Gestasyonun sonuna doğru ya da postpartum erken dönemde dökülür. Vellus tipi kıllar; postnatal dönemde lanugo kılların yerini alan, genellikle vücudun tüysüz alanlarını kaplayan kısa (genellikle 2 mm' den kısa), yumuşak non-pigmente kıllardır. Terminal kıllar; uzun ve pigmentedirler. Kaş, kirpik, saçlı derideki kıllar, pubik ve aksiler kıllar, erkeklerde ise yüzde ve vücudun büyük bir kısmındaki kılların çoğunluğunu terminal kıllar oluşturur.

2.1.2. Kıl Follikülü Gelişimine Androjenlerin Etkisi

Çok sayıda hormon kıl follikülü gelişimini etkiler. Progesteron ve östrojenin kıl büyümesi üzerine etkisi çok azken (11,12); büyüme hormonu kıl büyümesini genel olarak artırır, tiroid disfonksiyonu ise genel olarak kıl kaybı ile sonuçlanır (13-15).

Androjenler insan vücudundaki saç tipinin ve dağılımının belirlenmesinde en önemli rol oynayan hormonlardır. Androjenlerin etkisiyle androjenlere duyarlı bölgelerde kıl follikülleri, vellüs tipi kıllardan terminal kıllara dönüşürler (16). Dolaşımdaki ana androjen olan Testesteron (T) kıl follikülünde 5α -R aktivitesi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşür (17). T ve daha güçlü olan DHT dermal papillada terminal kıl follikülü gelişimini uyarırlar. Daha zayıf androjenler de [örneğin androstenodion ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)] kıl folliküllerinde T ve DHT'a metabolize olabilirler ve aşırı kıl büyümesine katkıda bulunurlar. Androjenlerin kıl büyümesine etkisi cildin içerdiği 5α -R içeriği ve androjen reseptör yoğunluğuna bağlı olarak değişken ve spesifiktir. Bazı cilt bölgeleri (örneğin kirpik, kaş, kafa derisinin yan ve arka bölgeleri) relatif olarak androjen etkisinden bağımsızdır (nonsexual skin). Alternatif olarak bazı vücut bölgeleri (ambosexual skin) androjenlere çok duyarlıdır ve buradaki kıl follikülleri düşük androjen seviyelerinin varlığında bile terminal folliküllere dönüşür. Bu bölgelere örnek olarak alt pubik üçgen ve aksiler bölge verilebilir. Son olarak bazı vücut bölgeleri (sexual skin) yüksek androjen seviyeleri varlığında etkilenir. Bu bölgelere örnek olarak göğüs, alt abdomen, bel, uyluk, üst kol, çene, yüz ve üst pelvik üçgen verilebilir. Bu bölgelerde terminal kılların olması erkeklerde normaldir, ancak kadınlarda varsa hirsutizm de olduğu gibi patolojiktir.

2.2. Steroid Hormonların Biyosentezi

Adrenal kortekste salgılananlar dahil insanlardaki tüm steroid hormonlar kolesterolden sentez edilir. Steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık %80'i lipoproteinlerden ve özellikle dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolden sağlanır (18).

2.2.1. Adrenal Steroidogenez

Adrenal korteks üç farklı tabaka içerir; zona glomerulosa, zona fasikülata ve içteki zona retikularis. Aldesteron üreten ve erişkin kortikal volümün %15'ini oluşturan zona glomerulosa 17 α -hidroksilaz (17 α -OH) aktivitesinden yoksun olup kortizol veya androjen üretemez. Bu tabaka temel olarak potasyum ve anjiotensin II tarafından kontrol edilir.

Zona fasikülata adrenal korteksin en kalın tabakasıdır ve korteksin %75'ini oluşturur; bu tabakadan kortizol, kortikosteron yanında az miktarda adrenal androjenler ve östrojen salgılanır. Korteksin en içteki tabakası zona retikularisten adrenal androjenler dihidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenodion ile az miktarda östrojen salgılanır. Zona fasikülata ve zona retikularis adrenokortikotropin hormon (ACTH) tarafından regüle edilir; bu hormonun fazlalığı veya eksikliği yapı ve fonksiyonlarını değiştirmektedir.

Kortizol ve androjenlerin sentezi tüm steroid hormonlarda olduğu gibi kolesterolden başlar. LDL kolesterol adrenal bezdeki steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık %80'ini oluşturur. Steroidojenik uyarıya akut cevap steroidojenik akut regülatör protein (StAR) tarafından olmaktadır. Bu protein dış mitokondrial membrandan iç mitokondrial membrana kolesterol transportunu artırmaktadır (19,20).

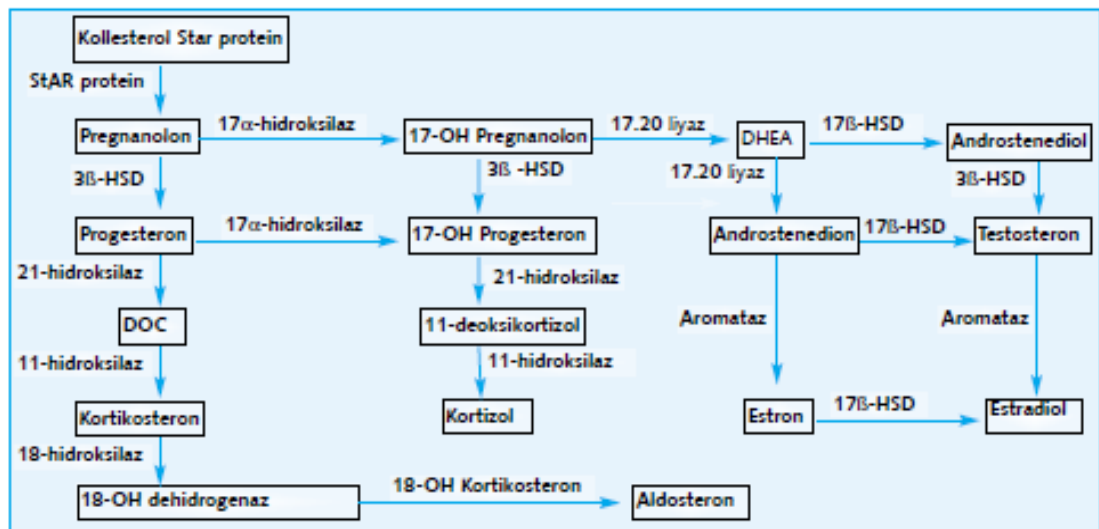
Kolesterolün pregnenolona dönüşümü adrenal steroidogenezin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve bu basamak mitokondride gerçekleşir.

Adrenal steroidogenez sitokrom P450 enzim sistemine ait enzimler aracılığı ile gerçekleşir. Mitokondrideki kolesterol P450 kolesterol enzim ailesine ait "side-chain cleavage" enzimi ile pregnenolona dönüşür (21). Pregnenolon adrenal kortikal hormonların üçünün de temel prekürsürüdür. Steroid biyosentezi bu aşamadan sonra iki ayrı yol izler.

İlk yolda pregnenolon mitokondri ve endoplazmik retikulumda 3β -hidroksisteroid dehidrojenaz (3β -HSD) enzimi ile progesterona dönüşür. Progesteron 21 hidroksilaz (21-OH) yoluyla endoplazmik retikulumda 21-hidroksile edilerek deoksikortikosteron (DOC)'a çevrilir. DOC 11β -hidroksilaz enzimi (11β -OH) yoluyla ile kortikosterona çevrilir. Son olarak kortikosterondan 18 hidroksilasyon ve 18-oksidasyonu yolu ile aldosteron oluşur (22).

İkinci yolda Pregnonolon 17α -OH yolu ile devam edip 17α hidroksipregnenolon oluşur. Sonraki aşamada 17α -hidroksipregnenolon zona fasikülata da bulunan 3β -HSD enzimi ile 17α -hidroksiprogesterona çevrilir. Ardından 21-OH aracılığı ile 17α -hidroksipregnenolon 11-deoksikortizole (11-DOC) dönüşür. 11-DOC'de 11β -OH yoluyla kortizole dönüşür.

Zona retikulariste ve gonadlarda 17α -hidroksipregnenolon 17 - 20 liyaz enzimi ile DHEA'a çevrilir yada pregnenolon 3β -HSD enzimiyle önce progesterona dönüşür. Progesteron daha sonra sırasıyla 17α -OH, 17 - 20 liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir. Adrenal steroidlerin sentez yolları Şekil 1'de (23) gösterilmiştir.



Şekil 1. Adrenal Steroidlerin Sentez Yolları

2.2.2. Ovaryan Steroidogenez

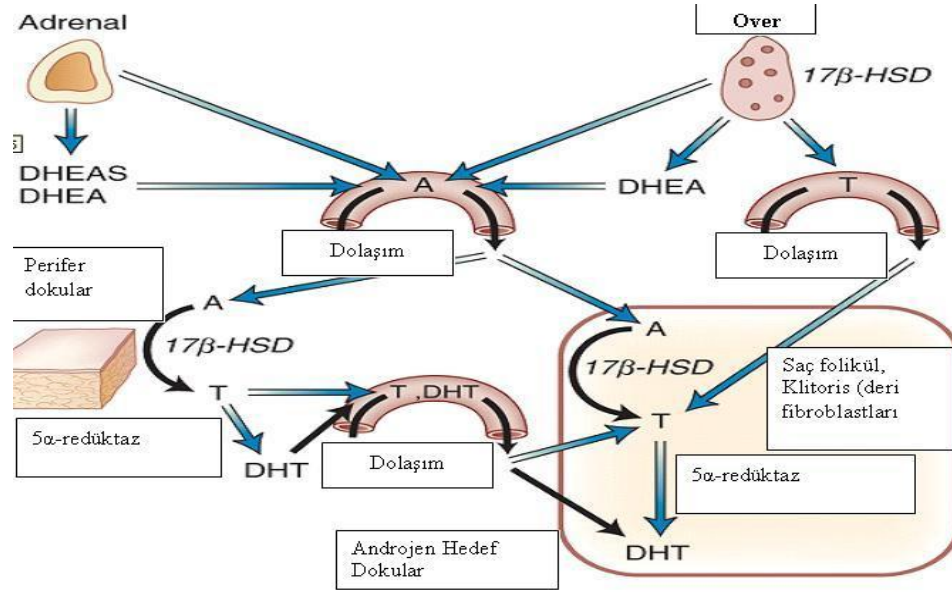
Overde hormon üretiminin major kaynağı olgunlaşan folliküldür. Follikülün bileşenleri teka hücreleri, granülosa hücreleri ve primer oositir. Teka hücreleri androjen, granülosa hücreleri östrojen üretirler. Androjen üretimine katkısı olan diğer stromal hücreler ikiye ayrılabilir; sekonder interstisyel hücreler ve hilum hücreleri. Ovaryan hormonlar kolesterolden üretilirler. Luteal hücrelerin LH reseptörünü uyarması ile cAMP seviyesi artar ve overyan steroid sentezi için hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısını artırarak kolesterol alımını kolaylaştırır. Daha sonra LDL partikülleri hücre içine alınır ve lizozomlarda parçalanır. Kolesterol daha sonra mitokondri içine steroidojenik akut düzenleyici protein aracılığı ile transloke edilir. StAR steroidogenez için substrat kullanılabilirliğini düzenleyen hız sınırlayıcı basamaktır (24,25).

Kadınlarda seks hormonlarının temel kaynağı adrenal, over ve periferden gelir. Teka hücreleri LH reseptörü ve androjen sentezi için gerekli anahtar enzimleri ihtiva ederler ve LH kontrolünde androjen sentezlerler. Teka hücresi tarafından sentezlenen ana androjen androstenodiondur. Bu hormon bazal laminadan difüzyon yoluyla granülosa hücresine geçer ve burada aromataz aracılığıyla östrodiolü çevrilir (26).

Dolaşımdaki major androjenler DHEA-S, androstenodion ve T içerir. Üreme çağındaki kadınlarda T üretiminde 2 ana mekanizma vardır 1- T üretiminin kabaca üçte biri overden direk olarak salgılanır; 2- T üretiminin geri kalan üçte ikisi perifer dokularda (ekstragonadal) androstenodiondan T dönüşümüyle elde edilir. Bu perifer dokular deri ve yağ dokusudur. T' nin direk prekürsörü olan androstenodion ise hem adrenal hem de overden üretilir. Bu nedenle overler dolaşımdaki T'nin neredeyse üçte ikisinden sorumludur (24,25).

Kadınlardaki en güçlü androjen olan DHT'nin %60'dan fazlası deride üretilir (5 α -R tip 1 ve 2) ve androstenodiondan kaynaklanır. DHEA-S adrenal bezden üretilen major androjendir. Adrenaller dolaşımdaki DHEA-S'in %95'inden

fazlasından sorumludur. DHEA-S dolaşımdaki en bol androjen olmakla birlikte serum T düzeylerine minimal katkı sağlar. Dolaşımdaki östrodiolün %95'ten fazlası overlerden üretilmektedir. Östronun ortalama yarısı overden salgılanmaktadır geri kalan kısmı ise periferik konversiyondan elde edilmektedir. Androstenodion adipoz dokuda, kıl follikülünde ve karaciğerde östrona aromatize olur (Şekil 2)(24-28).



Şekil 2. Kadınlarda Androjen Biosentezi

2.3. Hirsutizm Nedenleri

Hirsutizm nedenleri arasında ovaryan ve adrenal kaynaklı sebepler, genetik, çeşitli sebeplerle kullanılan ilaçlar gibi nedenler yer alırken, bazende kıl follikülünde duyarlılığın arttığı İdiopatik Hirsutizm (İH) ve idiyopatik hiperandrojenizm neden olabilir (Tablo 1)(2, 29).

Tablo 1. Hirsutizm Sebepleri

| |
|---|
| Over kaynaklı nedenler PKOS Hipertekozis Over tümörleri |
| Adrenal kaynaklı nedenler Konjenital Adrenal Hiperplazi / Nonklasik Adrenal Hiperplazi -21- Hidroksilaz eksikliği -11 β -Hidroksilaz eksikliği -3 β -Hidroksisteroid Dehidrojenaz eksikliği Androjen salgılayan adrenal tümörler Cushing sendromu |
| İlaçlar Fenitoin, diazoksit, siklosporin, dilantin, streptomisin, heksaklorobenzen, minoksidil, anabolik ve ekzojen steroidler |
| İdiopatik Hirsutizm |
| İdiopatik Hiperandrojenizm |
| Diğer sebepler Hiperprolaktinemi Akromegali Hipotiroidi |

2.3.1. Over Kaynaklı Nedenler

2.3.1.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

PKOS ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal (30) tarafından 7 kadında tanımlanmıştır. Etyolojisi halen tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve obezite ile karakterize heterojen bir hastalıktır. PKOS üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. PKOS

üreme çağındaki kadınların % 4-8'ini etkiler ve PKOS androjen fazlalığına bağlı kronik anovulasyonun en sık sebebidir ve hastaların çoğunda hirsutizm görülür (31).

Günümüze kadar PKOS alanında yapılan araştırmalarla önemli gelişmeler sağlanmıştır, bununla beraber sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar devam etmektedir. Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health: NIH) tarafından 1990 yılında PKOS tanı kriterleri oluşturulmuştur ve 2003 yılında NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir (30,32). PKOS tanı kriterleri Tablo 2'de (32) gösterilmiştir.

Tablo 2. PKOS Tanı Kriterleri

| |
|---|
| <p>1990 National Institute of Health (NIH) Kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kronik anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi |
| <p>2003 revize edilmiş National Institute of Health (NIH) Kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligo veya anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik over morfolojisi <p>(Diğer nedenler ekarte edildikten sonra 3 kriterden 2'sinin varlığı tanı için yeterlidir.)</p> |

Bu sendromun birçok özelliği klinik, endokrin ve metabolik olmak üzere üç grupta incelenebilir. Klinik özellikler menstürel düzensizlikler, hirsutizm, akne, alopesi, anovulatuvar sikluslar, infertilite ve tekrarlayan düşükleri içerir. Endokrin olarak; androjen, LH, östrojen ve prolaktin (PRL) düzeylerinin yüksekliği dikkat çeker. Metabolik yönden ise insülin direnci, obezite, lipid anormallikleri, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus riskinde artma sendroma eşlik edebilir (33).

PKOS'lu hastalarda overler asiklik LH stimölasyonu nedeniyle teka hücrelerinin hiperaktivitesi sonucu hiperandrojenizm oluşmaktadır. Hiperandrojenik anovölasyonlu kadınların yaklaşık üçte ikisinde serum LH düzeyleri ve LH salınım sıklığı FSH ile karşılaştırıldığında artmıştır (34).

Günümüzde PKOS ile insülin direnci arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Öglisemik klemp tekniğı ile yapılan çalışmalarda insülin direncinin PKOS'un sık görülen bir özelliğı olduğu gösterilmiştir; PKOS'lu obez veya obez olmayan kadınların yaş ve kilo olarak eşleştirilmiş normal gruba göre daha fazla insülin resistansına sahip oldukları ve hiperinsülinemik oldukları gösterilmiştir (33,35,36).

Arştırmacılar birçok çalışmada açlık insülin düzeyleri ile androjen seviyesi arasında pozitif bir ilişki tespit etmişlerdir (37,38). Burada hiperandrojenemininmi hiperinsülinemi ve insülin direncine yol açtığı yoksa tam tersi bir etkinin mi olduğu tartışmalıdır. Ancak literatür gözden geçirildiğinde androjenlerin, ooferektominin veya GnRH agonisti kullanmanın insülin sensitivitesinde değışikliğe yol açmadığı ve ana faktörün insülin direnci olduğunu göstermektedir (33,39).

2.3.1.2. Hipertekosis

Hipertekosis overlerin malign olmayan stromadaki lüteinize teka hücrelerinden artan T üretimi ile karakterize bir hastalığıdır. Hipertekosisin ayrı bir hastalık mı yoksa PKOS'un farklı bir spektrumu mu olduğu açık değıldir (40).

2.3.1.3. Over Tümörleri

Androjen sekrete eden tümörlere bağılı hirsutizm hayatın geç dönemlerinde görülür ve genellikle progresyon hızlıdır. Androjen sekrete eden tümörler tüm over

tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar; histolojik olarak sertoli leydig hücreli, granülosa teka hücreli ve hilus hücreli tümörden oluşurlar. Bu durumda kadınların çoğunda ölçülen serum T konsantrasyonu 150-200 ng/dL üzerindedir (41, 42).

2.3.2. Adrenal kaynaklı nedenler

2.3.2.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

KAH otosomal resesif bir grup hastalığı kapsamaktadır. KAH'nin çoğu formunda artmış androjen üretimi anahtar özelliğe sahiptir. En sık görülen tipi etkilenen hastaların %95'ine yakınına kapsayan 21 hidroksilaz (21-OH) eksikliğidir; bu durum önemli mortalite ve morbidite artışı ile beraberdir (43,44). Klasik 21-OH eksikliği insidansı 1:7000 ile 1:15000 civarındayken, NKAH insidansı 1:500 ile 1:1000 civarındadır (45). Hirsut kadınlar arasında geç başlangıçlı KAH prevalansı ise çeşitli çalışmalarda %1 ile %15 arasında değişmektedir (46-48). NKAH, steroid biyosentezinde yer alan (21-OH, 11 β -OH, 3 β -HSD) enzimlerin parsiyel eksiklikleri sonucu meydana gelir.

KAH'ın klasik formunda bulgular doğumla birlikte başlar. NKAH'da ise klasik formların aksine erken puberteye kadar genellikle pek bulgu vermez ve genital anormallikler izlenmez. Pubertede başlayan progresif hirsutizm, menstruel anormallikler, infertilite, erkek tipi saç dökülmesi ve akne ile dikkat çeker. Bazı hastalar asemptomatik olabilir (49,50).

NKAH'i ekarte etmek için menstural siklusun folliküler fazında bazal 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ölçülmesi gerekmektedir. Bu ölçümde bazal 17-OHP seviyesi 2 ng/ml gelmesi halinde NKAH 21-OH eksikliğinin dışlanması için adrenal stimülasyon testi yapılmalıdır (51). ACTH'nın (0,25 mg) intravenöz yolla verilmesinden 30-60 dakika içerisinde 17-OHP seviyesi 10 ng/ml'i geçerse 21-OH yetersizliğine bağlı NKAH teşhisi konulmuş olur (51,52).

KAH'nin tedavisi androjen fazlalılığını kontrol altına almak için verilen glukokortikoid ve minerelokortikoid replasmanını kapsar.

2.3.2.2. Androjen Salgılayan Tümörler

Androjen salgılayan tümörler androjen fazlalığının nadir nedenlerindedir. Adrenal adenomlar nadiren T salgıylarlarken adrenal karsinomlar sıklıkla DHEA ve DHEA-S içerikli olmak üzere androjen yanında kortizolde salgıladıklarından bu hastalar kliniğe androjen fazlalılığı ve Cushing sendromu kliniği ile başvurular (53).

2.3.2.3. Cushing Sendromu

Nedeni ne olursa olsun süregelen glukokortikoid fazlalığının neden olduğu belirtiler ve fizik bulgular Cushing sendromu olarak bilinir. Cushing sendromu genellikle glukokortikoid tedavi sonucu iyatrojeniktir. Spontan cushing sendromu ise hipofizer ya da adrenal tümörler ya da hipofiz dışı tümörlerden ektojik ACTH ya da kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımı sonucu meydana gelebilir. Cushing sendromuna bağlı hirsutizm yüzde daha yaygındır ancak karın, göğüs, dudak ve çenede de oluşabilir (54).

2.3.3. İlaçlar

Androjen tedavisi (T ya da DHEA) hirsutizm ile ilişkilidir. Geçmişte endometriozisi tedavisinde yaygın olarak kullanılan danazol hirsutizm ile ilişkili diğer bir ilaçtır. Bununla birlikte glukokortikoidler, metirapon, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin), siklosporin ve diazomid gibi bazı ilaçlar da hirsutizme yol açabilir (55).

2.3.4. İdiyopatik Hirsutizm

Hirsutizmi olan bir kadında serum androjen konsantrasyonu normale, menstrual düzensizlik yoksa ve hirsutizmi açıklayabilecek diğer sebepler ekarte edilmişse tanı İH'dir (7,56,57). İH virilizm bulgularıyla ilişkili değildir. İH'si olan kadınlarda kutanöz 5 α -R aktivitesinin önemli derecede arttığı belirlenmiştir (58). Ancak daha önceden İH kabul edilen hastaların çoğunun yenilenen Rotterdam PKOS kriterlerine göre artık PKOS kabul edildiği unutulmamalıdır.

2.3.5. İdiyopatik Hiperandrojenemi

İdiyopatik hiperandrojenemi hirsutizm etiyolojisi arasında sınıflandırılmayan bir grubu temsil etmektedir. İdiyopatik hiperandrojenemi; tüm hirsutizm nedenleri ve İH ekarte edildikten sonra, hikayesinde düzenli mensleri olan, over morfolojisinin normal olduğu, normal ovuluar fonksiyonların yanında serumda yükselmiş androjen düzeyleriyle karakterize hirsutizimli hastalardır (59). Bu yönüyle PKOS'un tanı kriterlerini doldurmamakta ve serumda yükselmiş androjen düzeyleriyle de İH'den ayrılmaktadırlar. Konuyla ilgili Ünlühızarıcı ve ark.(59) yaptıkları bir çalışmada hirsutizmi olan 168 kadın incelenmiş etyolojik değerlendirmenin sonunda 29 kadında (%17,4) hirsutizm etiyolojisi açıklanamamıştır. Bu grup incelendiğinde menstrual siklusların düzenli olduğu ve over morfolojisinin normal olduğu belirlenmiş neticede bu grup idiyopatik hiperandrojenemi olarak yorumlanmıştır (59).

2.3.6. Diğer Sebepler

Hiperprolaktinemi: Hirsutizmi olan kadınların bazılarında orta derecede hiperprolaktinemi bulunabilir, ancak hiperprolaktineminin hirsutizme yalnız başına sebep olması tam aydınlatılmamıştır. Serum PRL seviyesindeki yükselme bazen serum DHEA-S konsantrasyonundaki artışla beraberdir (60,61). PRL reseptörleri

insan adrenal hücrelerinde tanımlanmıştır ve PRL in vitro koşullarda adrenal DHEA sekresyonunu artırmaktadır (62).

Akromegali: Hastaların yaklaşık %25'inde tümör dokusunda PRL salgılanmasına bağlı, bazende kök basınına bağlı olarak hiperprolaktinemi ve buna bağlı hirsutizm görülür. Akromegalisi olan 47 kadın hastayla yapılan bir çalışmada katılımcıların %81'inde sıklıkla hirsutizmle ilişkili menstüral düzensizlik olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada SHBG düzeyinin düşük olması gonodotropin eksikliği ya da hiperprolaktinemi yokluğunda da akromegali hastalarında menstüral düzensizliklere katkı sağlar ve normal T seviyelerinde bile hirsutizm görülebildiği belirlenmiştir (63).

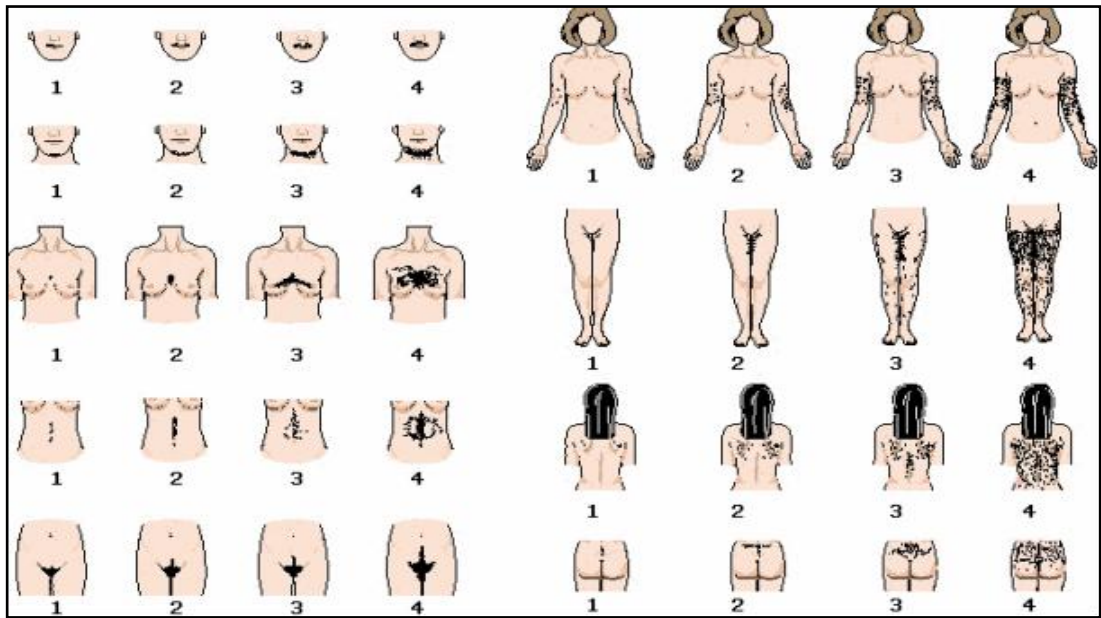
2.4. Hirsutizmde Klinik Değerlendirme

Hirsutizm vakaları klinik olarak; ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, bazal hormon düzeyleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilmelidir. Öyküde kullanılan ilaçlar, maruz kalınan cilt iritanları, menstüral ve reproduktif hikaye, hirsutizmin başlangıç ve progresyonu, yüz konturları veya kilo değişiklikleri, kellik/saç dökülmesi veya akne varlığı, aile hikayesi tam olarak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede hirsutizmin gerçekten olup olmadığı, aşırı büyüyen kılların tipi, paterni ve uzunluğu saptanmalı; galaktore, virilizasyon, maskülinizasyon, pelvik ve abdominal kitleler, obesite, cushingoid özellikler, tiroitte büyüme ya da sistemik hastalık bulgularının varlığı değerlendirilmelidir. Değerlendirmede tiroit disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, NKAH, ve androjen sekrete eden maligniteler gibi hastalıklar dışlanmalıdır (64).

Hirsutizmin skorlamasında en çok kullanılan metod ilk kez 1961 yılında Ferriman ve Galvey tarafından tarif edilmiştir (65). Bu araştırmacılar 430 kadında 11 farklı bölgede (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst abdomen, alt abdomen, kol, ön kol, uyluk, alt bacak) kıl büyümesini skorladılar. Tüm bölgeler 0 (terminal kıl

büyümesi olmaması) ile 4 (aşırı terminal kıl büyümesi) arasında skorlandı. Bu bölgelerden ön kol ve alt bacak bölgesi androjenlere daha az duyarlı veya duyarsız kabul edilerek değerlendirme 9 bölgeye düşürüldü. Bu 9 bölgedeki toplam skor 8 veya üzerindeyse hirsutizm kabul edildi (Şekil.2)(66).

Hirsutizm etyolojisinde rol oynayan temel hormonlar androstenedion, DHEA, DHEA-S ve T'dir. Bunlardan DHEA-S ve T kan ölçümü maligniteyi ekarte etmek açısından önem arz eder. Plazma total testosteron (TT) düzeyinin >200 ng/dl'den yüksek olması veya DHEA-S >700 mg/dl'den yüksek olması altta yatan tümör olasılığını akla getirmelidir (1).



Sekil 3. Ferriman-Gallwey Skoruması (FGS)

2.5. Hirsutizm Tedavisi

Androjen fazlalığı tedavisinin hedefi direkt olarak fazlalığın spesifik nedenine yönelik ve anormal androjen sekresyonunu baskılamaya yönelik olmalıdır. Hirsutizm tedavisinde kullanılan ilaç grupları aşağıdaki gibi sıralanabilir (29, 67).

1. Kombine oral kontraseptifler
2. Antiandrojen ilaçlar
 - Spirolakton
 - Siproteron asetat (CPA)
 - Finasterid
 - Flutamid
3. Uzun etkili gonadotropin analogları
4. Glukokortikoidler
5. Kombinasyon tedavisi

Hirsutizm ilk 6 -18 aylık medikal tedavi sonrası genellikle azalır ve daha sonra tekrar yeni bir plato çizer. Tedavi sırasında tedavinin etkinliği değerlendirilirken hastaya kılların tekrar alınması için geçen süre sorulmalıdır (29). Günümüzde hirsutizm tedavisinde sık olarak kullanılan ilaç grupları oral kontraseptifler ve antiandrojenlerdir.

2.5.1. Oral kontraseptifler

OKS'lerin hirsutizmdeki etkinlikleri SHBG'nin artırmaları kadar overyan ve adrenal androjenleri baskılamalarıyla da ilişkilidir. OKS'ler PKOS'ta dolaşan androjenleri azaltırlar, antiandrojenlerin etkilerine sinerjistik etki gösterirler. IH'de antiandrojen tedavi ile beraber daha iyi sonuçlar alınmasını sağlarlar. OKS'de 30 yada 35 mcg etinil östradiol içermesi LH supresyonun etkili olabilmesi için uygundur (7).

2.5.2. Antiandrojenler

Hirsutizimli kadınlarda farklı antiandrojenleri karşılaştıran sınırlı çalışma vardır. Ancak hemen tüm antiandrojenler hirsutizmde etkili görülmektedir, bu nedenle antiandrojen olarak hangi preparatın tercih edileceğine ilaca ulaşılabilmek,

ilacın maliyeti, yan etkileri ve potansiyel toksisiteleri göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Spironolakton:

Spironolakton PKOS ve IH'de anormal kıl büyümesi tedavisinde etkilidir. Steroidogenezi inhibe etmesinin yanında antiandrojen olarak da etkilidir, 5α -R aktivitesini etkili bir şekilde baskılar (68,7). Spironolakton androjenleri üretim ve etkilerini periferik olarak bloke eder. Günlük 50-400 mg arasındaki dozlarda kullanılır. Hiperkalemi (normal renal fonksiyonu olan kadınlarda nadirdir), gastrointestinal rahatsızlık ve düzensiz menstüral kanama potansiyel yan etkilerdir. Potansiyel inutero feminizan etkisinden dolayı (ambugius genitale) efektif kontrasepsiyon mutlaka tavsiye edilmelidir.

Siproteron Asetat (CPA):

Siproteron asetat (CPA) güçlü progestajenik özellikleri olan 17 hidroksiprogesteron asetat derivativesidir. Antiandrojenik etkisini androjen reseptörüne bağlanmak için DHT ve T ile yarışarak gösterir; aynı zamanda serum LH düzeyini azaltır ve ovaryan androjen konsantrasyonunu düşürür. OKS'lerde progestin komponenti olarak düşük doz kullanıldığı gibi daha yüksek dozda monoterapide de kullanılır.

Finasteride:

Primer olarak prostat hiperplazisinde kullanılan ve etkisini 5α -R aktivitesini inhibe ederek gösteren bir ilaçtır (69). Genellikle 6 aylık tedavi sonrasında hirsutizmde önemli düzeyde düzelme görülür. Benign yan etki profili (libido azalması, memede hassasiyet ve büyüme dudakta sisme ve deri döküntüsü) ve iyi tolere edilebilirliği nedeniyle hirsutizm tedavisinde kullanışlı bir alternatiftir.

Spirinolaktonda olduğu gibi konjenital Ambugius Genitale'ye yol açma riski nedeniyle etkili bir kontrasepsiyon ilacı ile birlikte kullanılmalıdır.

Flutamide:

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan kuvvetli bir antiandrojenidir. Hirsutizmdeki etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (70,71). Ancak ciddi hepatotoksisite riski nedeniyle hirsutizm tedavisinde kullanımı kısıtlıdır (72).

Fakat tüm bu modern tedavilere rağmen hirsutizm de sonuçlar yüz güldürücü olmayabilmektedir. Bu nedenle hirsutizm tedavisinde arayışlar sürmektedir.

2.6. Spearmint:

Spearmint nane, Labiata familyasının otuza yakın çeşidinin içinde en bilinen iki ana üyesinden (Menthapiperita Labiatae -peppermint- ve Menthaspicata Labiatae -spearmint-)birdir ve muhtemelen doğu asyadan köken aldığı sanılmaktadır. Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde bazı içeceklere ferah bir tat vermek için kullanılan nane; Roma'da nane kokusunun zihni karıştırdığı ve aç gözlülüğü engellediğine karşın inanış nedeniyle et yemeklerinde kullanılmış; bu inanışın ışığında günümüzdeki çalışmalarda pişirme ile ette oluşan kimyasal değişimi engellediği gösterilmiştir(73-76). Tat ve kokusunun aromatik özelliği nedeniyle baharat olarak Hindistan ve Doğu Asya diyetinde önemli yer tutar. Ayrıca aroması ve uçucu yağı nedeniyle sakız, diş macunu, şekerleme, tatlandırıcı üretimi ile ilgilenen gıda ve kozmetik sanayide yaygın olarak tercih edilmektedir. Bir çok evde bulunan ve alternatif tıp endüstrisinin de gözdesi olan nane antioksidan etkisi ve bitkisel tedavi amacıyla, iştahsızlık, soğuk algınlığı, bronşit, bulantı, kusma gibi bir çok şikayetin tedavisinde kullanılmaktadır (77). Çalışmada tedavi olarak hastalara verilmesi tercih edilen Mentha Spicata Labiatae (spermint) türü nane Isparta ili Yenişarbademli ilçesi Anamas yaylasında yetişmektedir. Bu bölgenin rakımı 1800-2400 m civarındadır.

Spermint türü kuvvetli kokusu olan 30-100 cm uzunluğunda bir bitkidir. Bu bitki düz ya da gri tüylü yapraklara sahip uzun ömürlü bir bitkidir (Resim1,2). Spermint %0,21-%2,1 oranında uçucu yağlar; %29-%74 oranında karvon; %4 ile %24 oranında limonen; %3 ile %18 oranında cireole içermektedir (78-82).



Resim 1: Mentha Spicata Labiatae (spermint)



Resim 2: Mentha Spicata Labiatae (spermint)

Nane çayı içen erkeklerin cinsel işlevlerinde azalma olduğunu söylemeleri üzerine Akdoğan ve ark. bazı çalışmalar planlamışlardır. Akdoğan ve ark.'larının 2004 yılında ratlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda nane çayı içirilen ratların FSH, LH düzeylerinde anlamlı artış; TT düzeylerinde de anlamlı düzeyde düşme tespit ettiler (78). Antiandrojenik özellikleri gösterilen spearmint cinsi nanenin bu etkilerinin insanlar üzerinde de benzer etkiye sahip oldukları aynı grup tarafından 2007'de yapılan çalışmalarıyla gösterildi (5). Bu çalışmada hirsutizm şikayeti ile başvuran kadın hastalara verilen spearmint cinsi çay ile FSH, LH ve estradiol seviyelerinde anlamlı düzeyde artış, sT düzeylerinde anlamlı oranda düşme olduğu gözlemlendi.

Tüm bu bilgiler ve arayışlardan yola çıkarak bu çalışmada hirsutizm tedavisinde spearmint nane çayı ile tedavide standart tedavi olarak birçok endokrin kliniğinde tercih edilen ve uzun zamandır kullanılan CPA ve Etinilestradiol kombinasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Araştırmanın çalışma grubunu Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine Haziran 2010 - Mayıs 2011 tarihleri arasında hirsutizm şikayetiyle başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 44 hasta oluşturmuştur.

Çalışmaya, over veya adrenal tümör, prolaktinoma, KAH ve ilaçlara bağlı hirsutizmi olanlar ile östrojen kullanımı için kontrendikasyonu olanlar (pulmoner tromboembolizm öyküsü olanlar gibi) dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan her hastanın yaşı, ilaç öyküsü, aile öyküsü, medeni hali, fertilitate öyküsü, saç dökülmesi, galaktore öyküsü sorgulanarak sosyo demografik verileri toplanmıştır.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı hafif giysilerle ve ayakkabılar çıkarıldıktan sonra digital bir tartı ile, boy bir mezur ile omuzlar normal pozisyonda iken ayakkabısız ölçüldü; vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının (kilogram), boyun karesine (metre) bölünmesi ile hesaplandı.

Bel çevresini belirlemek amacıyla yapılan bel ölçümü, sonuncu kosta ile krista iliaka arasındaki en dar bölgeden yapıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Hastaların kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.00- 09.00 arasında alındı. Tüm hastaların biyokimyasal (glukoz, insulin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), lipid profili) analizleri ve menstrüel siklusun erken follüküler fazında E2, FSH, LH, total testosteron, sT, 17 hidroksi progesteron (17-OHP), DHEA-S değerlerini belirlemek amacıyla ölçümler yapıldı. Androstenodion, 3- α -androstanediol glucuronide, SHBG içeren hormon seviyeleri için menstrüel siklusun erken follüküler fazında kan alınarak -80 C° de donduruldu ve ticari KİT kullanılarak özel bir laboratuarda her bir numune 2 kez çalışıldı.

Bir androjen metaboliti olan 3- α -androstanediol glucuronide, primer olarak deri gibi periferik androjen hedef organlarda üretilir (4). Kadınlarda yapılan çalışmalarda adrenal androjenlerin 3- α -androstanediol glucuronide üretiminde önemli role sahip oldukları görülmüştür (83). 3- α -androstanediol glucuronide 5 α -R aktivitesindeki artışa bağlı lokal androjen fazlalığının göstergesi olarak tarif edilmiştir (84, 85).

Glukoz, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), BUN, kreatinin, ALT, AST Olympus AV 2700 otoanalizör kullanılarak spektrofotometrik yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir. İnsülin ölçümünde ise elektro kemi luminesan immün assay (ECLİA) (immulate 2000) yöntemi ile değerlendirme yapılmıştır. E2, FSH, LH ve TT Berkman Coulter DXI kullanılarak ECLİA yöntemi ile test edilmiştir. DHEA-S elecsis sistemi ile ECLİA yöntemi ile; 17OHP ve sT ise manuel olarak Diametra marka ticari kit kullanılarak çalışılmıştır.

Her bir hastada Cushing sendromu, overyan-adrenal tümör, prolaktinoma uygun testler ve radyolojik yöntemlerle ekarte edilmiş; NKAH ise ACTH (Synacthen 0,25 mg IM. Novartis, Basel) stimülasyon testi ile araştırılmıştır.

3.4. İnsülin Direncinin Hesaplanması

İnsülin direnci pratikte çok kullanılan homeostasis model assessment-insuline resistance (HOMA-IR) metodu ile hesaplandı. HOMA-IR skoru, Mattheus tarafından tanımlanmış olan ‘ $HOMA-IR = \frac{\text{açlık serum insülini } (\mu IU/ml) \times \text{serum glukozu (mmol/dl)}}{22,5}$ ’ formülü ile hesaplandı (86). Bu metod ile hesaplanan HOMA-IR skoru için eşik değer Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin belirlediği 2,7 değeri olarak kabul edildi (87). Bu değerden yüksek HOMA-IR skorunun, düşük insülin duyarlılığını gösterdiği kabul edildi. Bu yöntem, insülin duyarlılığını saptamada referans metod olan glukoz klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özellikte olduğu ve sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği için tercih edildi.

Hastaların diabetes mellitus dahil sistemik hastalıkları yoktu ve en az 6 ay boyunca hormonprofillerini etkilediği bilinen herhangi bir ilaç kullanımları saptanmadı.

3.5. Hirsutizm Değerlendirilmesi ve Ultrasonografi

Tedavi öncesi ve sonrası hirsutizm, skorlamanın objektif olması açısından uzman bir dermatolog tarafından FGS kullanılarak çift kör olarak değerlendirildi. Hirsutizm skorlaması yapılırken 11vücut bölgesinde (favori-alt çene, üst dudak, göğüs, göbek üstü, göbek altı, sırt, sakrum, kol, ön kol, uyluk ve cruris) modifiye FGS sistemi kullanıldı. Bu skorlamaya göre skoru 8 ve üzeri olan hastalar hirsutizm kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Tedaviye klinik cevap olarak da FGS sistemi kullanıldı.

Çalışmanın başlangıcında over değerlendirilmesi aynı kişi tarafından ultrasonografik olarak ölçümle yapıldı. Ultrasonografik ölçümde 3,5 MHz abdominal prob (TOSHIBA Aplio, SSA-770, Japan) kullanıldı.

Hastalara PKOS tanısı '2003 Rotterdam Concensus Conference on PCOS' (ESHRE ASRM) kriterlerine göre konuldu. Bu kriterler ;

1- Menstruel düzensizlik (oligo/amenore, oligo/anovulasyon).

2- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm.

- Klinik hiperandrojenizm: Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması, kas kitlesinde artış, meme atrofisi, libido artışı).

- Biyokimyasal hiperandrojenizm: Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin ve birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması.

3-Ultrasonografik olarak polikistik over (PKO) morfolojisi (Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm^3 ün üzerinde olması).

4- Diğer nedenlerin dışlanması.

Hastalar rastgele örneklem yöntemiyle 2 gruba ayrıldılar. Grup 1'deki hastalara hazır paket haline getirilmiş, günde 2 kez kullanılmak üzere, 2 gr kurutulmuş nane çayı tedavisi; Grup 2'deki hastalara CPA ve Etinilestradiol kombinasyonu(2 mg Siproteron asetat ve 0.035 mg Etinilestradiol) içeren bir OKS (DIANE-35/ Schering) verildi. Çalışmada tedavi süresi olarak belirlenen 3 aylık sürenin başlangıcında ve 3. ayın sonunda hastaların biyokimyasal parametreleri, hormon değerleri ve hirsutizm skorları değerlendirildi.

3.6. Çalışmanın Etik Yönü

Araştırma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan etik kurul onayı alındı (tarih 14.01.2009, Sayı:01, Karar:05) (Ek 1). Hastaların hepsi çalışma konusunda ayrıntılı şekilde bilgilendirildi. Katılımcılara hazırlanmış olan bilgilendirme onay formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sonunda istatistiksel veriler SPSS 15.0 windows programına yüklenerek analizler yapıldı. Kolmogorov Smirnov testi ile vakaların dağılımı belirlendi. Gruplar arasındaki verilerin ortalamalarının anlamlılık açısından değerlendirmesi yapılırken student-t testi, Mann-Whitney U testi ve oranların anlamlılık açısından değerlendirilmesinde ise Chi-Square testi kullanıldı. Gruplar kendi içerisinde değerlendirilirken vakaların dağılımına göre paired-t testi ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm Standart Sapma (SD) olarak belirtildi. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma yaşları 17-47 arasında değişen, PKOS ve İH tanısı almış, 44 hastada planlanmıştır. Çalışma grubunu oluşturan hastalar rastgele yöntemle 2 gruba ayrılmış (Grup 1: nane çayı tedavisi verilen hastalar, Grup 2: OKS tedavisi verilen hastalar); her bir tedavi grubunda 22'ser hasta olması planlanmıştır. Ancak hastaların 4'ü nane çayı tedavisine uyum sağlayamadığından dolayı tedaviyi kestiği, 2'si kontrollere gelmediği için; OKS tedavisi verilen hastalardan biri menstüral kanamasının olağanından çok uzun süre devam etmesi ve kilo artışı nedeniyle ilacı bıraktığından dolayı çalışmadan çıkarılmıştır. Bir hasta nane çayı tedavisi sırasında belirgin menstüral kanama artışı olması nedeniyle tedaviye bir hafta ara verdikten sonra devam etmiştir. Grup 1'deki hastalardan 16'sı ve Grup 2'deki hastalardan 21'i (N= 37 kişi) değerlendirmeye alınabilmiştir.

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Her iki grup arasında, yaş, VKİ, bel çevresi ve kan basınçları arasında fark olmadığı ($p>0,05$); hastaların çoğunluğunu (Grup 1= %87,5; Grup 2= %90,4) PKOS tanısı almış hastaların oluşturduğu bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde diabetes mellitus, hipertansiyon veya dislipidemi öyküsü bulunmamaktadır. Gruplara göre hastaların klinik özellikleri, VKİ ve antropometrik ölçümleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların Klinik Özellikleri, VKİ ve Antropometrik Ölçümleri

| | Grup 1 (n=16) | Grup 2 (n=21) | p |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Yaş (yıl) | 22,68±6,13 | 24,33±8,45 | 0,51 |
| VKİ (kg/m²) | 25,18±5,39 | 24,14±4,32 | 0,59 |
| Bel çevresi (cm) | 89,56±11,92 | 86,28±4,71 | 0,89 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 106,87±10,78 | 105,23±12,89 | 0,26 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 68,75 ±10,87 | 64,75 ±10,75 | 0,22 |
| PKOS | 14/16 | 19/21 | 0,77 |
| IH | 2/16 | 2/21 | 0,77 |
| FGS | 18,93±5,84 | 17,71±4,07 | 0,82 |

4.2. Grupların Kendi İçerisinde Değerlendirilmesi

4.2.1. Nane Çayı Tedavisi Verilen Grubun (Grup 1) Değerlendirilmesi

Grup 1 kendi içinde değerlendirildiğinde tedavi süresince, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri ve kan lipid profili üzerine olumsuz bir etki saptanmamış ve iyi tolere edildiği görülmüştür. Nane çayı tedavisi 3 ay sonunda başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında DHEA-S, 3- α -androstanediol glucuronid ve FGS skorlarını anlamlı düzeyde azalttı ($p=0,006$, $p=0,01$, $p=0,001$). Ayrıca bu grupta tedavi ile hastaların LH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,04$), FSH düzeylerinde anlamlı olmayan ($p=0,25$) artış görüldü. Nane tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri, hormon parametreleri ve FGS'leri Tablo 4'te gösterilmiştir.

4.2.2. OKS Tedavisi Verilen Grubun (Grup 2) Değerlendirilmesi

Grup 2 kendi içinde değerlendirildiğinde de, 3 aylık tedavi süresince hiçbir hastada karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri ve kan lipid profili üzerine olumsuz bir etki saptanmadı. OKS tedavisi 3 ay sonunda başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında DHEA-S, 3- α -androstenediol glucuronide ve FGS anlamlı azaldı ($p=0,006$, $p=0,004$, $p=0,001$). Ayrıca bu gruptaki hastalarda SHBG ve estradiol düzeylerinde anlamlı artış gösterdi ($p=0,01$, $p=0,009$). Grup 2’de total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde de anlamlı oranda artış izlendi ($p=0,02$, $p=0,02$). OKS tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri, hormon parametreleri ve FGS’leri Tablo 4’te gösterilmiştir.

4.3. Grupların Birbiri İle Karşılaştırılması

Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında Grup 2’nin trigliserid düzeyi ve SHBG globülin düzeyi Grup 1’e göre anlamlı olarak artarken; sT düzeyi anlamlı düzeyde azalmıştır. Her iki grubun kendi içinde ve birbirleri ile karşılaştırılmaları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Grupların Kendi İçinde ve Birbirleriyle Karşılaştırılması

| Karşılaştırılan Parametreler | Grup 1 | | | Grup 2 | | | Gruplar Arası | |
|---|---------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|-----------------|------------------|
| | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | Grup içi P | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | Grup içi P | Tedavi Öncesi P | Tedavi Sonrası P |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,84±0,10 | 0,82±0,08 | 0,22 | 0,85±0,10 | 0,85±0,09 | 0,76 | 0,90 | 0,21 |
| AST (U/L) | 18,37±6,13 | 17,00±4,89 | 0,33 | 19,14±4,44 | 19,28±5,76 | 0,77 | 0,30 | 0,30 |
| ALT (U/L) | 16,25±6,73 | 18,25±8,01 | 0,51 | 15,28±5,90 | 16,61±6,07 | 0,21 | 0,62 | 0,84 |
| ALP (U/L) | 56,25±10,90 | 57,43±7,81 | 0,58 | 57,19±9,27 | 51,76±15,03 | 0,05 | 0,67 | 0,10 |
| AKŞ (mg/dL) | 90,50±10,02 | 88,56±8,72 | 0,18 | 89,42±8,93 | 88,00±7,35 | 0,77 | 0,31 | 0,79 |
| T. Kolesterol (mg/dL) | 170,87±23,74 | 167,23±45,63 | 0,62 | 163,14±35,35 | 187,66±42,64 | 0,02 | 0,26 | 0,17 |
| Trigliserid (mg/dL) | 87,50±43,76 | 96,07±65,75 | 0,50 | 111,38±59,56 | 144,20±77,29 | 0,19 | 0,27 | 0,01 |
| HDL (mg/dL) | 55,87±16,67 | 54,07±12,82 | 0,68 | 53,09±12,59 | 63,93±20,73 | 0,02 | 0,87 | 0,21 |
| LDL (mg/dL) | 97,18±30,64 | 93,30±40,50 | 0,70 | 86,28±29,14 | 94,80±32,69 | 0,09 | 0,09 | 0,98 |
| İnsülin | 11,51±9,75 | 11,13±13,78 | 0,36 | 8,20±5,85 | 9,69±7,92 | 0,27 | 0,31 | 0,69 |
| HOMA-R | 2,67±2,42 | 2,48±2,93 | 0,37 | 1,82±1,37 | 2,15±1,86 | 0,59 | 0,76 | 0,44 |
| Estradiol | 58,87±51,15 | 47,62±18,03 | 0,51 | 36,57±22,47 | 65,42±49,02 | 0,009 | 0,08 | 0,66 |
| FSH | 6,70±1,94 | 7,22±2,66 | 0,25 | 6,75±1,50 | 7,29±3,86 | 0,54 | 0,94 | 0,73 |
| LH | 4,15±2,23 | 5,41±2,94 | 0,04 | 5,31±4,12 | 4,31±2,77 | 0,41 | 0,66 | 0,24 |
| TT | 0,49±0,18 | 0,43±0,13 | 0,06 | 0,39±0,19 | 0,44±0,22 | 0,51 | 0,19 | 0,94 |
| sT | 3,02±2,08 | 2,90±2,11 | 0,79 | 2,85±1,80 | 2,44±2,25 | 0,15 | 0,98 | 0,29 |
| DHEAS | 395,25±191,46 | 316,68±132,20 | 0,006 | 317,04±128,49 | 255,71±144,80 | 0,012 | 0,29 | 0,20 |
| 17-OHP | 0,96±0,59 | 0,88±0,64 | 0,91 | 1,06±0,90 | 0,94±0,69 | 0,91 | 0,89 | 0,79 |
| Androstenodion | 2,49 ±1,04 | 2,05± 0,83 | 0,55 | 2,43±1,08 | 2,05±0,99 | 0,13 | 0,55 | 0,10 |
| SHBG | 43,22 ±25,91 | 55,58± 44,94 | 0,93 | 59,89±46,34 | 111,05±78,87 | 0,01 | 0,94 | 0,82 |
| 3- α -androstanediol glucuronide | 5,48 ±1,84 | 4,54 ±1,78 | 0,01 | 5,12±3,01 | 3,49±2,30 | 0,004 | 0,38 | 0,02 |
| FGS | 18,93±5,84 | 14,37±5,90 | 0,001 | 17,71±4,07 | 13,85±5,62 | 0,001 | 0,82 | 0,84 |

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 raporuna göre dünya nüfusunun yaklaşık %75-80'i ya tamamen ya da kısmen bitkisel tedaviler kullanmaktadır (88). Günümüzde tıpta kullanılan ilaçların birçoğu doğadaki bitkilerden elde edilmiştir. Klinik pratikte hastaların kullandıkları bu bitkisel ürünlerin gerçekten işe yarayıp yaramadığı çok net değildir. Ayrıca birçok kliniğe bazı bitkisel ürünleri kullandıktan sonra gelişen yan etkiler nedeniyle başvuran çok sayıda hasta vardır. Hirsutizm, kullanılan tedavilerin yeterince yüz güldürücü olmaması ve tedavi süresinin tartışmalı olması nedeniyle günümüzün ciddi bir problemidir.

Akdoğan ve ark.'ları hirsutizmlili hastalara menstürel siklusların foliküler fazında 5 gün boyunca günde 2 fincan sparmint cinsi nane çayı vererek, 5 gün gibi kısa bir süre içinde sT'da anlamlı düzeyde düşme, FSH, LH ve E2 seviyelerinde de anlamlı düzeyde artış olduğunu gösterdiler (5). Bu çalışma ile nane çayının antiandrojenik özellikleri insanlar üzerinde gösterilmiş olmakla birlikte, klinik olarak uzun dönem hirsutizm üzerinde anlamlı bir düzelme yapıp yapmayacağı veya uzun dönem kullanıldığında ne gibi yan etkilere yol açacağı belirlenmemiştir.

Konuyla ilgili yakın zamanda yapılan bir çalışmada PKOS'u olan 42 hasta 2 gruba randomize edilerek 1 ay boyunca sparmint cinsi nane çayı ve plesebo etkili bir bitki çayı ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sparmint cinsi nane çayı verilen hastalarda TT ve sT seviyelerinde belirgin bir düşme gözlenmesine rağmen hastaların FGS skorlarında anlamlı bir azalma olmamıştır (4). Başlanılan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi için en az 3 aylık periyotla ilacın düzenli kullanılması gerektiğine dair bilgilerin ışığında Grant ve ark.'larının çalışması irdelendiğinde tedavi süresinin yeterli olmaması nedeni ile FGS skorlarında azalma olmadığı söylenebilir.

Bizim çalışmamız spermint cinsi nane çayının hirsutizm tedavisinde 3 ay gibi uzun bir süre kullanıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca bu çalışma ile tamamen doğal bitkisel nane çayının hirsutizm tedavisinde 3 aylık bir tedavi sonrasında FGS skorlarında anlamlı düşmenin, dolayısıyla hirsutizmde klinik olarak iyileşmenin gösterildiği tek çalışmadır. Benzer şekilde nane çayının uzun dönem güvenilirliği de bu çalışma ile ilk kez gösterilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında her iki grubun yaş, VKİ, bel çevresi, insülin direnci, biyokimyasal ve hormonal parametreleri birbirine benzerdi.

Üç aylık tedavi sonunda hastaların başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında nane çayının oldukça iyi tolere edildiğini, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri, insülin seviyesi, insülin direnci ve lipid profili üzerine hiçbir olumsuz etkisinin olmadığını saptadık. OKS verilen hasta grubunda ise, total kolesterol düzeyinde anlamlı artış belirledik. PKOS'lu hastalarda, nane çayı tedavisi ile Etinil oestradiol ve CPA kombinasyon tedavisini karşılaştıran, Rautio ve ark. (89) ile Ramirez ve ark.'nın (90) yaptıkları araştırmalar çalışmamızla paralellik göstermektedir. OKS verilen grupta, Rautio ve ark. (89), total kolesterol ve HDL seviyelerinin anlamlı düzeyde arttığını, LDL seviyesinin değişmediğini; Ramirez ve ark (90) ise sadece HDL düzeyinde anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda nane çayı tedavisinin metabolik açıdan nötr olarak gözlenmesi, tedavinin uzun dönem güvenle kullanılabileceğini düşündürülebilir. Bunun yanısıra 3 aydan uzun kullanılması durumunda lipid profili üzerine nasıl bir değişiklik yapacağı bilinmediğinden bu alanda uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

OKS'ler orta şiddetteki hirsutizm vakalarında uzun süredir kullanılmaktadırlar. OKS'ler içerdikleri östrojenik içerik sayesinde LH'yı azaltmakta ve LH'nın neden olduğu ovaryan androjen üretimini baskılamakta, ek olarak karaciğerde SHBG düzeyini artırarak sT düzeylerini azaltmaktadır.

Spermint cinsi nanceden elde edilen çayın androjen seviyelerinde düşme sağladığı az sayıda çalışmada gösterilse de tüm etki mekanizmaları açık değildir. Akdoğan ve ark. 2004 yılında ratlar üzerinde yaptıkları araştırmada mentha spicata verilen erkek ratlarda kontrol grubuna göre TT düzeylerinde anlamlı düşme, FSH ve LH düzeylerinde anlamlı yükselme tespit etmişlerdir. Bu çalışma ratlara verilen farklı iki tür nanceden (mentha spicata, mentha piperita) mentha spicatanın diğer türe göre daha etkili olduğunu da göstermiştir (78). Biz de bu çalışmadan yola çıkarak daha önce birçok çalışmada etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan OKS preparatı ile mentha spicatanın kurutulmuş yapraklarından hazırlanan çayın etkinliğini karşılaştırmayı planladık.

OKS tedavi grubumuz 3 ay sonunda kendi içinde değerlendirildiğinde, SHBG düzeyinde anlamlı artış izlenmiş, sT düzeyinde gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Nane çayı tedavi grubunda, sT düzeyinde düşme ve SHBG düzeyinde artış gözlenmiş fakat istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında OKS verilen grubun nane çayı verilen gruba göre SHBG düzeyini anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki verilere dayanarak nane çayının verdiğimiz dozlarda SHBG üretimi ve buna bağlı olarak sT üzerine belirgin bir etkinliğinin olmadığı veya zayıf etkili olduğu söylenebilir. Sonuçlar nane çayının klinik etkinliğinin büyük oranda SHBG üzerinden olmadığını düşündürmektedir.

Çalışma grubumuzdaki hirsutizmli hastaların çoğunluğunu PKOS'lu hastalar oluşturmaktadır. Bilindiği gibi insülin direnci ile ilişkisi en iyi bilinen hirsutizm sebebi PKOS'tur. Literatürde insülin direnci ile hirsutizm patogenezini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda tedavi ile hastaların insülin düzeylerinde, nane çayı kullanımında hafif düzeyde düşme; OKS kullanımında hafif düzeyde artış gözlemledik. Yapılan analizlerde insülin düzeyleri ve HOMA değerleri ile FGS skorları arasında herhangi bir korelasyona rastlamadık. Buna dayanarak nane çayı tedavisinde FGS skorlarındaki düzelmeye insülin direnci arasında herhangi bir ilişki olmadığını saptadık.

Kadınlarda DHEA ve DHEA-S'in adrenallerdeki üretimi androjen üretimini ve etkilerinin tümüne önemli katkı sağlar. Adrenal gland ve perifer dokularda (kıl follikülü, eksternal genitalya ve adipoz doku gibi) küçük miktardaki DHEA ve DHEA-S daha kuvvetli androjenlere çevrilirler. Çalışmamızda her iki grupta da kendi içinde değerlendirildiğinde DHEA-S düzeylerinin 3 aylık tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığını; nane çayı verilen grupta bu azalmanın OKS verilen gruptan daha belirgin olduğunu tespit ettik. Her iki grup arasında tedavi sonrasında DHEA-S seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemedik.

Çalışmamızda Grup 1'de TT seviyelerinde belirgin azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aynı grupta SHBG herhangi bir değişiklik göstermedi ve bağıntılı olarak sT seviyelerinde hafif derecede bir düşme tespit edildi. 3 aylık tedavi sonrasında FGS'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma görüldü. FGS'de ki bu azalma Grup 2 ile karşılaştırıldığında benzer bulundu.

Hirsutizm tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç olan finasterid, 5- α -R enzimini bloke ederek T'nin DHT'ya dönüşümünü engeller. Bu etkiyi gösterirken androjen reseptörlerine bağlanmaz ve T sekresyonu üzerine etkisi yoktur. Finasterid tedavisi ile DHT ve DHT metaboliti 3- α -androstanediol glucuronide seviyeleri düşer böylece serum T seviyelerinde artış olabilir (8). Çoğu araştırmacı arasında 3- α -androstanediol glucuronide seviyeleri ile hirsutizmin derecesi arasında ilişki olduğuna dair konsensüs vardır (84,85,91). 3- α -androstanediol glucuronide seviyelerini etkileyen en önemli faktör ise 5- α -R aktivitesidir. Literatürde DHEA ve DHEAS seviyeleri ile 3- α -androstanediol glucuronide seviyeleri arasında ciddi düzeyde korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (84); adrenal androjenlerle 3- α -androstanediol glucuronide arasında herhangi bir korelasyon olmadığını iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır (83).

Fruzzetti ve ark.(92) yaptıkları çalışmada finasterid tedavisi ile DHEA-S seviyelerinde ve 3- α -androstanediol glucuronide seviyelerinde düşme TT

seviyelerinde ise artış gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda nane çayının etkisi ile DHT'nin bir metaboliti olan 3- α -androstanediol glucuronide seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme gözlemlendi. Bu durum bize nane çayının benzer metabolitleri benzer şekilde etkilemesinden dolayı asıl antiandrojenik etkisinin finasteride benzer şekilde T'nin DHT'ye dönüşümünü engelleyerek gerçekleştirmiş olabileceğini düşündürmüştür.

OKS tedavisi verdiğimiz grupta da literatürle uyumlu olarak, 3- α -androstanediol glucuronide seviyesinde tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. Her iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında 3- α -androstanediol glucuronide seviyelerinde azalma açısından benzer etkinlikte bulundular.

5.1. Öneriler

Günümüzde hirsutizm tedavisinde kullanılan antiandrojenlerin tedavide etkin oldukları farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Genel olarak kullanılan ilaçlar göz önüne alındığında hangi ilacın kullanılacağına karar verilirken ilaca ulaşılabilirlik, maliyet, yan etkiler ve potansiyel toksisiteler göz önüne alınmalıdır. Kullanılan hemen tüm ilaçların potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun dönemde kullanılmalarında veya kontrasepsiyon olmadan kullanılmalarında kısıtlılık vardır. Bu nedenle hafif hirsutizm vakalarında kullanılan ilaçlara bir alternatif olarak tek başına veya rutin tedavide kullanılan ajanlarla kombine edilerek nane çayı tedavisinin de kullanılabileceğini düşülmektedir. Ancak konuyla ilgili az sayıda çalışma olması nedeniyle daha geniş hasta sayısına sahip plasebo kontrollü çalışmalara olan ihtiyaç göz ardı edilmemelidir.

5.2. Çalışmanın Zayıf Yönleri

Çalışma grubunda plasebo grubunun olmaması nedeniyle çalışma kontrollü bir çalışma olmamıştır. Hasta sayısının kısmen düşük olması ve takip süresinin çok uzun olmaması çalışmamızı kısıtlayan faktörler arasında sayılabilir. Hastaların kilo takiplerinin, akne ve depresyon skorlarının yapılmaması çalışmanın eksik yönleri olarak gösterilebilir. Nandedeki hangi bileşenin hastalar üzerine daha çok etkili olduğu araştırılmamıştır.

Nane çayının temini, paketlenmiş hazır halde bulunmaması çalışmanın güçlüklerini oluşturmaktadır.

ÖZET

Amaç: Hirsutizm, tedavisinde çeşitli tedaviler denenmesine rağmen modern tedaviler her zaman başarı sağlamamaktadır. Bu çalışmanın amacı hirsutizm tedavisinde spearmint nane çayı ile Siproteron Asetat ve Etil-estradiolkombinasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Haziran 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine hirsutizm nedeniyle başvuran 37 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Üç ay olarak planlanan tedavi süresince bir gruba (n=21) Siproteron Asetat ve Etil-estradiol kombinasyonu içeren bir oral kontraseptif (OKS); diğer gruba (n=16) günde 2 kez kullanılmak üzere 2 gram spearmintten hazırlanan nane çayı verildi. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında hirsutizmleri Ferriman Gallwey Skorları (FGS) ile değerlendirildi. Başlangıç ve 3 ay sonrasında açlık kan şekeri, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profilleri, insulin düzeyleri ve erken folliküler fazda estradiol, FSH, LH, DHEA-S, total ve serbest testosteron (TT, sT), 17-hidroksiprogesteron, androstenodion, seks hormon binding globülin (SHBG) ve 3- α -androstanediol glucuronide düzeyleri çalışıldı.

Sonuçlar: Çalışmanın başlangıcında her iki grup yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile FGS açısından benzerdi. 3 aylık tedavi sonunda nane grubunda DHEA-S, 3- α -androstanediol glucuronide ve FGS skorlarında anlamlı azalma saptandı. OKS grubunda ise DHEA-S, 3- α -androstanediol glucuronide ve FGS skorlarında azalmaya ilaveten SHBG, estradiol, total kolesterol, HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış olduğu saptandı. Tedavi sonunda grupların karşılaştırılmasında FGS skorları benzerken; OKS grubunda nane grubuna göre anlamlı olarak sT daha fazla düştü, SHBG daha fazla arttı.

Öneriler: Nane çayı tedavisinin hafif hirsutizm vakalarında OKS ile benzer etkiye sahip olduğunu, hastalarca iyi tolere edildiğini, ciddi yan etki gelişmediğini gözlemledik. Bu nedenle hafif hirsutizmi olan hastalarda tek başına veya kombinasyon tedavisi için nane çayı alternatif bir tedavi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm, Mentha spicata, 3- α -androstanediol glucuronide

SUMMARY

Aim: Different medications have been investigated for treatment of hirsutism, because of current alternatives are not always successful. In this study, we aimed to comparison of efficacy and reliability of spearmint tea versus combination of cyproterone acetate and ethinylestradiol, in the treatment of hirsutism.

Material and Method: 37 patients with hirsutism, who admitted to Suleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Endocrinology, between January 2010 and May 2011, were included this study. Patients were divided into two groups. 2 g spearmint tea, twice in a day, was given to first group (n=16) and an oral contraceptive which include combination of cyproterone acetate and ethinylestradiol was given to second group (n=21), in a 3 months follow-up period. Serum fasting glucose, creatinine, and insulin levels, liver function tests, lipid profiles, Ferriman Gallwey Scores (FGS), and estradiol, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), total and free testosterone (TT, fT), 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, sex hormone binding globulin (SHBG) and 3- α -androstanediol glucuronide levels at the early follicular phase, were evaluated at the beginning and 3 months after the therapy in both groups.

Results: Both groups were similar at the beginning of the study, in terms of age, body mass index, waist circumference, biochemical parameters, hormonal status, and FGS. 3 months after the therapy, statistically significant decreases were detected in the DHEA-S and 3- α -androstanediol glucuronide levels and FGS, in the spearmint tea group (Group 1). In the oral contraceptive group (group 2), significant increases were detected in the SHBG, estradiol, total cholesterol and HDL cholesterol levels, in addition to decreases in the DHEA-S and 3- α -androstanediol glucuronide levels and FGS. 3 months after the therapy, FGS were similar in both groups, while fT was significantly lower and SHBG was significantly higher in the group 2 than group 1.

Recommendations: We observed that, spearmint tea is well tolerated and, has similar efficacy with oral contraceptive in the treatment of patients with mild

hirsutism. Any unexpected severe side effect was not observed. Due to these findings, we suggest that, spearmint tea may be an alternative in the treatment of patients with mild hirsutism alone or in combination.

Key Words: Hirsutizm, *Mentha spicata*, 3- α -androstenediol glucuronide

KAYNAKLAR

- 1- Rosenfield RL. Hirsutism. *New Engl J Med* 2005; 353: 2578-2588
- 2- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 453-62.
- 3- Soliman NF, Wardle PG. The investigation and management of the hirsute woman. *Rev in Gynecol and Perinatal Practice* 2006; 23: 1-8.
- 4- Grant P. Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystic ovarian syndrome. A randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2010; 24 (2): 186-8.
- 5- Akdogan M, Tamer MN, Cure E, Cure MC, Koroglu BK, Delibas N. Effect of spearmint (*Mentha spicata* Labiatae) teas on androgen levels in women with hirsutism. *Phytother Res.* 2007; 21: 444-447.
- 6- Güney M, Oral B, Karahanli N, Mungan T, Akdogan M. The effect of *Mentha spicata* Labiatae on uterine tissue in rats. *Toxicol Ind Health.* 2006; 22: 343-348.
- 7- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocrine Rev* 2000; 21:347-362.
- 8- Kelestimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: Consequences in adult. *J Ped Endocrinol Metabol* 2001;14:1309-1315.
- 9- Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348
- 10- Sanchez LA, Perez M, Azziz R. Laser hair reduction in the hirsute patient: A critical assessment. *Hum Reprod Update* 2002; 8:169-81.
- 11- Giltay EJ, Gooren LJ. Effects of sex steroid deprivation/ administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2913-21.
- 12- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21:363-92.
- 13- Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. *Arch Dermatol* 1972; 106:349-52.
- 14- Comaish JS. The thyroid and hair growth. *Semin Dermatol* 1985; 4:4.
- 15- Messenger AG. Thyroid hormone and hair growth. *Br J Dermatol* 2000; 142:633.
- 16- Randall VA. Androgens and human hair growth. *Clin Endocrinol* 1994; 40:439-57
- 17- Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol* 1986; 4:131-41.
- 18- Miller WL. The adrenal cortex. In: *Endocrinology & Metabolism*. Eds. Felig P, Roman LA, McGraw-Hill, New York: 2001; 387-96.
- 19- Çolak R. Adrenal Bez ve Hormonları. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. Ed. Özata M. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul: 2011; 259-260
- 20- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8 th ed. Eds. Gardner DG, Shoback D. McGraw-Hill, New York: 2009; 348-350
- 21- Loriaux DL. The adrenal cortex. In: *Cecil textbook of medicine*. 21 th ed. Eds. Goldman L, Bennett JC. Saunders, Philadelphia: 2000; 1250-1257
- 22- Stewart PM. Adrenal Steroids and steroidogenesis. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Eds. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Larsen PR. Saunders, Philadelphia: 2008; 449.
- 23- Alikashifoğlu A. Ambigius genitalya'ya klinik yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2003; 12(4): 141-146
- 24- Bulun SE, Adashi EY: The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Eds. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Larsen PR. Saunders, Philadelphia: 2008; 552-563.
- 25- Strauss JF, Hsueh AJ: Ovarian hormone synthesis. In: *Endocrinology*. 4th ed. Eds. DeGroot LJ et al. Saunders: 2001.
- 26- Carr BR. The ovary and the normal menstrual cycle. In *Essential reproductive medicine*. Eds. Carr BR, Blackwell RE, Aziz R. New York, McGraw-Hill: 2005; 61-103

- 27- Rosen MP, Cedars MI. Female Reproductive Endocrinology and Infertility. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8 th ed. Eds. Gardner DG, Shoback D. McGraw-Hill, New York: 2009; 502-507
- 28- Yıldız BO. Over Endokrinolojisi. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. Özata M. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul: 2011; 356-357
- 29- Rittmaster RS. Hirsutism. *The Lancet* 1997; 349:191-195
- 30- Carmina E, MD. The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril* 2006; 85:1582-1585
- 31- Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3): 713-717.
- 32- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
- 33- Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-17.
- 34- Zhang YW, Stern B, Rebar RW. Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58(6):1077-83.
- 35- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1983; 57, 356-359.
- 36- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1989; 38, 1165-1174.
- 37- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1980; 50, 113-116.
- 38- Lobo RA, Granger LR, Paul WL, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Psychological stress and increases in urinary norepinephrine metabolites, platelet serotonin, and adrenal androgens in women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1983; 145, 496-503.
- 39- Nagamani M, Van Dinh T, Kelper ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1986; 154, 384-389.
- 40- Abuladze MV, Sharabidze NG. Clinical, hormonal and histological features in ovarian stromal hyperthecosis. *Georgian Med News.* 2006;50Y53.
- 41- Moltz L, Pickartz H, Sorensen R, et al. Ovarian and adrenal vein steroids in seven patients with androgen-secreting ovarian neoplasms: Selective catheterization findings. *Fertil Steril* 1984; 42:585.
- 42- Friedman CI, Schmidt GE, Kim MH, Powell J. Serum testosterone concentrations in the evaluation of androgen-producing tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153:44.
- 43- White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
- 44- Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao L-M, Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 2-11.
- 45- Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-667.
- 46- Chetkowski, RJ, DeFazio, J, Shamonki, I, et al. The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:595.
- 47- Hawkins, LA, Chasalow, FI, Blethen, SL. The role of adrenocorticotropin testing in evaluating girls with premature adrenarche and hirsutism/oligomenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:248.
- 48- Dewailly D, Vantyghem MC, Lemaire C, et al. Screening heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency among hirsute women: Lack of utility of the adrenocorticotropin hormone test. *Fertil Steril* 1988; 50:228
- 49- Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174-182.

- 50- New IM. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4205-4214
- 51- Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: A prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915–25.
- 52- Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: Current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:810–5.
- 53- Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331:968.
- 54- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis.. *Lancet*. 1982; 2(8299):646-9.
- 55- Leung AK, Robson WL. Hirsutism. *Int J Dermatol*. 1993;32:773–7
- 56- Moore A, Magee F, Cunningham S, et al. Adrenal abnormalities in idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol* 1983; 18:391.
- 57- Glickman SP, Rosenfield RL. Androgen metabolism by isolated hairs from women with idiopathic hirsutism is usually normal. *J Invest Dermatol* 1984; 82:62.
- 58- Paulson RJ, Serafini PC, Catalino JA, Lobo RA. Measurements of 3 alpha,17 beta-androstane diol glucuronide in serum and urine and the correlation with skin 5 alpha-reductase activity. *Fertil Steril* 1986 Aug;46(2):222-6.
- 59- Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic 79 hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(9):504-9.
- 60- Seppala M, Hirvonen E. Raised serum prolactin levels associated with hirsutism and amenorrhea. *Br Med J* 1975; 4:144.
- 61- Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, et al. A double blind controlled study of the hormonal and clinical effects of bromocriptine in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:119.
- 62- Glasow A, Breidert M, Haidan A, et al. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3103.
- 63- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8):2731-5.
- 64- Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:1995-1007.
- 65- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21: 1440–7.
- 66- Ehrmann DA. Hirsutism and virilization In: Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Eds. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. McGraw-Hill, New York: 2001; 297-301.
- 67- Sahin Y, Kelestimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online*. 2004; 8(5):538-46.
- 68- 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. *Fertil Steril* 1985; 43(2):200-5.
- 69- Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med* 1994; 13;330(2):120-5. Review.
- 70- Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2699-705.
- 71- Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Magnani CM, Fontanarosa MC, Armanini D, Muggeo M. Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes, and androgen receptor behavior. *Fertil Steril* 1999; 64(3):511-7.
- 72- Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML 3rd. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993; 118(11):860-4
- 73- Fabre A. Use of ancient texts in modern therapeutic research. *Rev Hist Pharm (Paris)* 2003;51: 239-250

- 74- Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. Heterocyclic amines: mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci* 2004; 95: 290–299
- 75- Yu TW, Xu M, Dashwood RH. Antimutagenic activity of spearmint. *Environ Mol Mutagen* 2004; 44: 387–393
- 76- Kanatta SR, Chander R, Sharma A. Antioxidant potential of mint (*Mentha spicata* L.) in radiation-processed lamb meat. *Food Chemistry* 2007; 100 (2): 451-458.
- 77- Choudhury RP, Kumar A, Garg AN. Analysis of Indian mint (*Mentha spicata*) for essential, trace and toxic elements and its antioxidant behaviour. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; Jun; 41 (3): 825-832
- 78- Akdogan M, Ozguner M, Kocak A. et al. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Urology* 2004; 64: 394-98
- 79- Starburck JJ. Health bulletin: peppermint. *Men's Health* 2001; 16: 24-26
- 80- Baser KHC: Essential oils of Anatolian labiatae: a profile. *Acta Horticult* 1993; 333: 217–238.
- 81- Aggarwal KK, Khanuja LSPS, Ahmad A, Santha Kumar TR, Gupta VK, Kumar S. Antimicrobial activity profiles of the two enantiomers of limonene and carvone isolated from the oils of *Mentha spicata* and *Anethum sowa*. *Flavour And Fragrance Journal* 2002; 17: 59-63
- 82- Müller-Riebau FJ, Berger BM, Yegen O, Cakir C, Seasonal Variations in the Chemical Compositions of Essential Oils of Selected Aromatic Plants Growing Wild in Turkey. *J. Agric. Food Chem* 1997; 45: 4821-4825
- 83- Skalba P, Dabkowska-Huó A, Zbigniew Chelmski, Monika Paul. Serum concentrations of 3—androstanediol glucuronide in hirsute women. *Pol J Gyn Invest* 2005; 8:28-31
- 84- Pang S, Wang M, Jeffries S, Riddick L, Clark A, Estrada E. Normal and elevated 3 alpha-androstanediol glucuronide concentrations in women with various causes of hirsutism and its correlation with degree of hirsutism and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1):243-8.
- 85- Carmina E, Stanczyk FZ, Gentzchein E, Lobo RA. Time-dependent changes in serum 3 alpha-androstanediol glucuronide correlate with hirsutism scores after ovarian suppression. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9(3):215-20.
- 86- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-9.
- 87- Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 3. Baskı. Tuna matbaacılık, San ve Tic. A.Ş., Ankara, 2009; 8.
- 88- WHO. 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>. (Erişim Tarihi: 06.08.2011)
- 89- Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(2):269-75.
- 90- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7):2453-61.
- 91- Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP, Vieira JG, de Lima GR. Serum levels of androstanediol glucuronide, total testosterone, and free testosterone in hirsute women. *Fertil Steril* 1994; 62(1):76-80.
- 92- Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71(3):445-51.

EK.1. Değerlendirme Formu**Hirsutizimli Hastalarda Spearmint Nane Çayının Etkinliğinin Araştırılması Ve Oral Kontraseptif Ajanla Karşılaştırılması**

| | | |
|------------------|----------------|-------------------------|
| Ad-Soyad : | Yaş: | Tarih:...../...../..... |
| Adres : | Telefon :..... | Dosya No:..... |

| | | |
|---------------------------|-------------------------------|--|
| Medeni Durumu: E / B / D | Çocuk Sayısı: ... | (gebe kalma tedavisi: |
| HT: | DM: | HL: |
| | PKOS <input type="checkbox"/> | İdiopatik Hirsutizm <input type="checkbox"/> |
| Kullandığı ilaçlar: | | |
| KB:/..... mmHg | | |
| VA: Kg | Boy: cm | BKİ: Bel Çevresi:cm |

Pelvik**US:**

.....

Nane tedavisi: Diane-35 tedavisi:

| | 0. Ay | 1. Ay | 2. Ay | 3. Ay |
|------------------|-------|-------|-------|-------|
| Kreatinin | | | | |
| AST | | | | |
| ALT | | | | |
| AF | | | | |

| | 0. Ay | 3. Ay |
|-----------------------|-------|-------|
| AKŞ | | |
| İnsülin | | |
| HOMA | | |
| T.Kol. | | |
| TG | | |
| HDL | | |
| LDL | | |
| T. Test. | | |
| S. Test. | | |
| DHEAS | | |
| 17OHPG | | |
| Androstenedion | | |
| FSH | | |
| LH | | |
| Estradiol | | |
| SHBG | | |

| | 0. Ay | 3. Ay |
|--|-------|-------|
| FGS | | |
| TOPLAM | | |
| Favori-alt çene | | |
| Üst dudak | | |
| Göğüs | | |
| Göbek üstü | | |
| Göbek altı | | |
| Sırt | | |
| Sakrum | | |
| Kol | | |
| Ön kol | | |
| Uyluk | | |
| Cruris | | |
| | | |
| | | |
| 3α-androst. Gl. | | |

FGS Değerlendirme Formu

Ad soyad:

| FGS | 0. Ay | 3. Ay |
|--|--------------|--------------|
| TOPLAM | | |
| Favori-alt ene | | |
| Üst dudak | | |
| Göğüs | | |
| Göbek üstü | | |
| Göbek altı | | |
| Sırt | | |
| Sakrum | | |
| Kol | | |
| Ön kol | | |
| Uyluk | | |
| Cruris | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| 3α-androst. Gl. | | |

EK. 2. Etik Kurul Onay Formu

S.D.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI FAKÜLTE ETİK KURULU KARARLARI

| TOPLANTI TARİHİ | TOPLANTI SAYISI | KARAR SAYISI |
|-----------------|-----------------|--------------|
| 14.01.2009 | 01 | 05 |

Fakülte Etik Kurulu 14 Ocak 2009 tarihinde Saat 15:00'da toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.,

05- Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.M.Numan TAMER'in "Hirsutizmli hastalarda sperminin nane sayının etkinliğinin araştırılması ve oral kontarseptif ajanla karşılaştırılması." konulu çalışma;

Etik Kurul tarafından uygun görülmüştür.

(İMZA)
Prof. Dr.Yıldıran SONGÜR
BAŞKAN

(İMZA)
Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ
ÜYE

(İMZA)
Prof.Dr.Mahmut BÜLBÜL
ÜYE

(İMZA)
Doç.Dr.Pınar YÜKSEL BAŞAK
ÜYE

(İMZA)
Yrd.Doç. Dr. Esin KULAÇ
ÜYE

Doç.Dr.Nilgün KAPUCUOĞLU
ÜYE
(İMZA)

Yrd.Doç.Dr.Duygu KUMBUL DOĞUŞ
ÜYE
(İMZA)

Yrd. Doç. Dr.Ekrem ÇİÇEK
ÜYE
(İMZA)

Yrd.Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK
(Raporör)
ASLI GİBİDİR
06.02.2009