



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİRSUTİZM TEDAVİSİNDE FİNASTERİD, FLUTAMİD
İLE FİNASTERİD VE FLUTAMİD KOMBİNASYON
TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BANU DEMETÖZEL

KAYSERİ – 2007



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİRSUTİZM TEDAVİSİNDE FİNASTERİD, FLUTAMİD
İLE FİNASTERİD VE FLUTAMİD KOMBİNASYON
TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BANU DEMET ÖZEL

Danışman

Doç. Dr. KÜRŞAD ÜNLÜHIZARCI

KAYSERİ – 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO / ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tanım	3
Androjenlerin biyosentezi	4
Kadınlarda androjen metabolizması.....	7
Kıl follikülünün büyümesi ve farklılaşması.....	8
Kıl büyümesini etkileyen faktörler.....	8
Hirsutizmde klinik değerlendirme ve tanısal yaklaşım.....	9
Hirsutizm nedenleri.....	11
Polikistik over sendromu (PKOS).....	12
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH).....	14
İdiopatik hirsutizm (İH)	15
İdiopatik hiperandrojenemi(İHA)	16
Hirsutizmin tedavisi	17
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	32
SONUÇLAR.....	40
KAYNAKLAR.....	41
TEZ ONAY SAYFASI.....	47

TEŐEKKÖR

Tezin istatistik aŐamasındaki emekleri iÇin sayın RuŐen Erez'e Çok teŐekkÖr ederim.

Dr. Demet Özel

KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotropin hormon
A4	:Androstenedion
CRP	:C-reaktif protein
DHT	:Dihidrotestesteron
DHEAS	:Dehidroepiandrosteron sülfat
DHEA	:Dehidroepiandrosterone
DM	:Diabetes mellitus
EGF	:Epidermal büyüme faktörü
E2	:Östradiol
FSH	:Folikül stimüle edici hormon
FGS	:Ferriman-Gallywey skoru
FGF	:Fibroblast büyüme faktörü
FOH	:Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm
GnRH	:Gonadotropin serbestleştirici hormon
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
IGF-1	:İnsülin like growth faktör-1
IH	:İdiopatik hirsutizm
IHA	:İdiopatik hiperandrojenemi
LH	:Lüteinizan hormon
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
NKAH	:Non- klasik adrenal hiperplazi
OGGT	:Oral glukoz tolerans testi
PKOS	:Polikistik over sendromu
PSÜ	:Pilosebase ünite
PAI-1	:Plazminojen aktivatör inhibitör protein-1
PPAR-γ	:Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör- gama
SPA	:Siproteron asetat
SHBG	:Seks hormon bağlayan globulin
sT	:Serbest testesteron

T	:Testesteron
TT	: Total testesteron
TZD	:Thiazolidinedion
TGF-α	:Transforming büyüme faktörü- alfa
VKİ	:Vücut kitle indeksi
3αAdG	:3 alfa androstenediol glukoronid
5αR	:5-alfa redüktaz
11-S	:11-deoksikortizol
11β-OH	:11- β hidroksilaz
11β-HSD	:11- β hidroksisteroid dehidrogenaz
17-0HP	:17 hidroksiprogesteron
21-0H	:21- hidroksilaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı

Tablo 2 : PKOS tanı kriterleri

Tablo 3 : Grupların tedavi öncesi yaş, VKİ, FGS ve bazal hormon değerleri

Tablo 4 : Finasterid grubunun 0. ve 12. ay VKİ, FGS ve hormon değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 5 : Flutamid grubunun 0. ve 12.ay VKİ, FGS ve hormon değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6 : Kombine tedavi grubunun 0. ve 12. ay VKİ, FGS ve hormon değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7 : Çalışma gruplarının tedavi sonrası ortalama VKİ, FGS ve hormon değerleri

Tablo 8 : Çalışma gruplarının tedavinin 6. ve 12. aylardaki ortalama % iyileşme değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi

Şekil 2 : Ferriman-Gallywey skorlama skalası

Şekil 3 : Tedavi bitiminde gruplar arası hirsutizm skorundaki % azalma değeri

Şekil 4 : Gruplar arası hasta memnuniyet grafiği

ÖZET

Amaç: Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde, erkek tipinde aşırı kıl gelişiminin olmasıdır. Hirsutizm tedavisinde değişik tıbbi tedavi seçenekleri olmasına rağmen ideal bir tedavi yaklaşımı henüz bulunmamaktadır. İdeal tedavi arayışları; çalışmaların değişik ilaç kombinasyonlarına yönelmesine neden olmuştur. Bu çalışmanın amacı hirsutizm tedavisinde finasterid ve flutamid kombinasyon tedavisinin tek başına finasterid ve flutamid tedavisine göre daha etkili olup olmadığını ve aynı zamanda kombinasyon tedavisinin güvenilirliğini araştırmaktır.

Hastalar ve Metod: Bu çalışmaya Mart 2004-Mayıs 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine hirsutizm nedeniyle başvuran toplam 44 kadın hasta dahil edildi. Yaş, vücut kitle indeksi ve hirsutizm skorları konusunda seçici olmadan rastgele 3 ayrı gruba ayrıldılar. 14 hastadan oluşan grup 1'deki hastalara 5mg/gün finasterid (Proscar 5 mg tablet), 16 hastadan oluşan grup 2'deki hastalara 125 mg/gün flutamid (Flutamida gador 250 mg tb), 14 hastadan oluşan grup 3'deki hastalara ise finasterid 5 mg/gün+flutamid 125 mg/gün kombinasyon tedavisi verildi. Tedavi süresi bir yıl olarak planlandı. Hastaların bazal, 6. ve 12. aylarda hirsutizm skorları değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi süresince her üç grubun FGS'ları istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. Tedavinin 12. ayında her üç grubun ortalama FGS'ları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 6. ayında hirsutizm skorundaki azalma değerleri sırasıyla; grup 1'de %24, grup 2'de %35, grup 3'de %33 olarak bulundu. Tedavinin 12. ayında hirsutizmin iyileşmesinde kombinasyon tedavisi (%49) tek başına flutamid tedavisi (%45) ile benzer etkinlikte iken tek başına finasterid tedavisinden (%32) daha etkili bulunmuştur.

Sonuç: Tek başına flutamid tedavisi, finasterid tedavisine göre daha etkili olmanın yanında kombinasyon tedavisine yakın bir düzelme sağlamaktadır. Bu çalışmanın sonucu kombine tedavinin daha etkili olacağı hipotezini kuvvetli bir şekilde desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Finasterid, flutamid, hirsutizm

A COMPARISON OF THE CLINICAL EFFICACY OF FINASTERIDE, FLUTAMIDE AND FINASTERIDE PLUS FLUTAMIDE COMBINATION IN THE TREATMENT OF HIRSUTISM

ABSTRACT

Aim: Hirsutism is defined as an excess of body hair in the androgen sensitive skin regions of the women. Although there are various alternatives of the medical treatment of hirsutism, the optimal approach has not been defined yet. The investigations to determine the optimal treatment yielded the use of various combinations of drugs. Among these studies there is no any approach using combination therapy with finasteride plus flutamide. The aim of this study to compare superiority of the treatment with combination of flutamide plus finasteride to finasteride or flutamide alone and the safety of the combination therapy in women with hirsutism.

Patient and Methods: From March 2004 to June 2006, 44 with hirsute women who admitted to the Endocrinology Outpatient Clinic of Erciyes University Hospital were included. The patients were divided into three groups randomly. Fourteen patients (group 1) were treated with finasteride (5mg per day), 16 patients (group 2) were treated with flutamide (125 mg per day) and 14 patients (group 3) were treated with finasteride (5 mg per day) plus flutamide (125 mg per day), for one year. Hirsutism scores of the patients were evaluated at the onset, at sixth month and at the end of the first year.

Result: Hirsutism scores decreased significantly in all groups at the end of the treatment. The reductions in hirsutism score (% of the baseline) at 6 month were as follows: 24% for group 1, 35% for group 2 and 33% for group 3. Combination therapy resulted in (49%) similar improvement to flutamide alone (45%) but significantly ($p<0,05$) more efficacious improvement in hirsutism when compared to finasteride (32 %) at 12 th months of the treatment.

Conclusion: Flutamide is more effective than finasteride and combination of these two drugs is not significantly better than flutamide alone but better than finasteride.

In conclusion, this study does not support the hypothesis that the combination therapy can be more effective in the treatment of hirsutism

Key words: Finasteride, flutamide, hirsutism

GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde, erkek tipinde aşırı kıl gelişiminin olmasıdır (1). Hirsutizm üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-8'ini etkiler (1,2). En sık nedeni polikistik over sendromu (PKOS) ve idiopatik hirsutizmdir (IH). Daha nadir olarak da Cushing sendromu, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, adrenal ve over tümörleri hirsutizme sebep olabilirler (3). Dolaşımdaki artmış androjen konsantrasyonu, pilosebase ünitenin normal androjen düzeylerine hassasiyeti ya da bu faktörlerin kombinasyonu hirsutizme sebep olabilir (2). Hirsutizimli kadınların %70–80'inde artmış androjen salgısı mevcuttur (4).

Hirsutizm; nonfarmakolojik yaklaşımların yanısıra; androjen üretimini ve/veya etkisini baskılamak amacıyla sıklıkla farmakolojik yaklaşımlarında gerektiği, günlük yaşamda sık rastlanılan bir problemdir (3). Genel olarak hirsutizmin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar; ovaryan ve adrenal androjen sekresyonunu baskılamayı ve antiandrojenlerin kullanımıyla ciltte androjen reseptörleri üzerinde androjenlerin etkisini bloke etmeyi veya 5 α -redüktaz (5 α -R) enzim inhibisyonunu kapsar. Hirsutizm tedavisinde kullanılan antiandrojenler; siproteron asetat, flutamid ve spironolakton ve 5 α -R inhibitörü ise finasterid'dir (3). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hirsutizm tedavisinde bu ilaçların tek başına kullanımı ile değişik başarı oranları bildirilmiştir.

Ancak bu ilaçların tek başına kullanımı yeterince etkili bulunmamıştır. Tedavide bu yetersizlikten doğan arayışlar, çalışmaları etki mekanizmaları farklı ilaçların kombinasyon tedavisine yöneltmiştir. Son yıllarda hirsutizm tedavisinde etkinliğin daha da artırılması için, spironolakton+finasterid, Diane-35+spironolakton gibi antiandrojen ilaçların kombinasyon rejimleri kullanılmaya başlanılmıştır.

Hirsutizm tedavisinde finasterid ve flutamid tek başlarına kullanılmasına rağmen bu ajanların kombinasyonlarının etkinliği şimdiye kadar araştırılmamıştır. Etki mekanizmalarındaki farklılıklar nedeniyle böyle bir kombinasyonun ilaçların ayrı ayrı kullanımlarından daha etkili olabileceği hipotezi kurulmuştur. Biz de bu amaçla hirsutizm tedavisinde finasterid ve flutamid kombinasyonunun tek başına finasterid veya flutamid tedavisine göre etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst karın, alt karın, üst kol, uyluk) aşırı terminal kıl büyümesi olarak tanımlanır. Hirsutizmin sıklığı etnik yapıya göre değişiklik göstermekle birlikte üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5 ile %8'ini etkiler (1,2). Hirsutizm kadınlarda önemli psikososyal sonuçları olan medikal bir problemdir ve nadiren hayatı tehdit eden hastalıkların bir işareti olabilir (3). Hirsutizmin en sık nedeni polikistik over sendromu (PKOS) ve idiopatik hirsutizm (IH)'dir. Daha nadir olarak Cushing sendromu, non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH), adrenal ve over tümörleri hirsutizm sebebi olabilir (4).

Hirsutizm ovaryan ve adrenal androjen yapımında artış, normal androjen seviyelerine pilosebaseöz ünitenin (PSÜ) artmış duyarlılığı veya bu faktörlerin kombinasyonu sonucu meydana gelir (1).

Hirsutizm, hipertrikozis ve virilizmden ayırtedilmelidir. Hipertrikozis, vücutta yaygın olarak dağılmış vellüs tipi kılların artışı olup, androjen bağımlı değildir. Hipertrikozis etnik sebepler, bazı ilaçlar (fenitoin, minoksidil, siklosporin, danazol), ve hipotroidizm, hipertroidizm, anoreksiya nevroza gibi metabolik hastalıklara

bağlı olabilir. Virilizm ise hirsutizmin daha ileri bir şekli olup, temporal saç dökülmesi, meme atrofisi, erkek tipinde kas kitlesi, klitoromegali gibi bulgular görülebilir. Virilizasyona aşırı androjen stimülasyonu neden olur ve sıklıkla altta yatan önemli bir endokrin patoloji vardır (5).

ANDROJENLERİN BİYOSENTEZİ

Kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık yarısı over ve adrenal bezden doğrudan salgı ile; geri kalan yarısı ise salgılanan proandrojenlerin karaciğer, deri, yağ dokusu gibi periferik dokularda güçlü androjenlere çevrilmesi sonucu sağlanır. Yağ dokusu periferik dönüşümde önemli bir yere sahiptir (6).

Adrenal steroidogenez

Adrenal korteks başlıca 3 tip hormon üretir. Bunlar; mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve seks steroidleridir (7,8). Mineralokortikoidler adrenal korteksin en dış tabakası olan zona glomerulozadan salgılanır ve esas olarak angiotensin II kontrolünde sentezlenir. Kortizol ve adrenal androjenler ACTH'nin kontrolünde adrenal korteksin fasikülata ve retikularis tabakalarından sentezlenir. ACTH hem adrenokortikal büyümeyi düzenler hem de steroid biyosentez hızını belirler (9). Steroidogenez, sitokrom P450 enzim ailesine ait birçok enzim aracılığı ile olur (7,8). Mitokondrideki kolesterol P450 kolesterol side-chain cleavage enzimi aracılığı ile pregnenolona dönüşür. Bu aşamadan sonra steroid biyosentezi iki ayrı yol izler. 17 α -hidroksilaz yoluyla devam edip 17-hidroksi pregnenolonu oluşturur ve 17-20 liyaz enzimi ile de dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşür ya da pregnenolon 3 β -HSD enzimiyle önce progesterona dönüşür. Progesteron daha sonra sırasıyla 17 α -hidroksilaz, 17-20 liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir. Ayrıca 3 β -HSD, 17-hidroksi pregnenolonun 17-hidroksi progesterona (17-OHP) ve DHEA'un androstenediona dönüşümünde rol oynar (8,9).

Zona glomerulozada progesteronun ve zona fasikülata 17-OHP, 21-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonu sonucunda sırasıyla deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol (11-S) oluşur. Sonrasında 11-S, 11 β -hidroksilaz enzimi aracılığıyla kortizole dönüşür. Zona glomerulozada aynı enzim vasıtasıyla deoksikortikosterondan kortikosteron

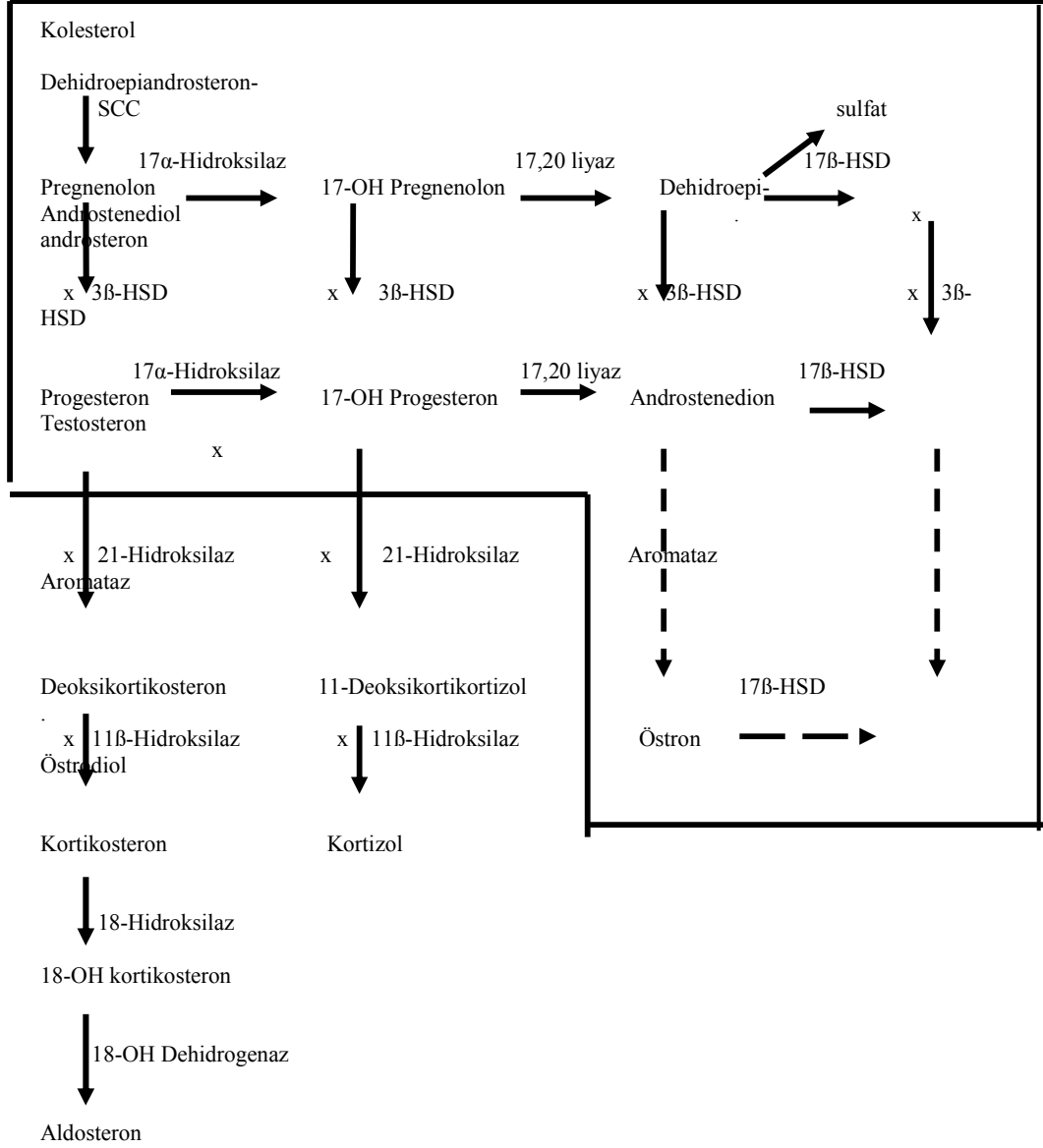
meydana gelir. Kortikosteron aldosteron sentaz (18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyon) ile aldosterona dönüşür (7,10,11).

Zona glomerulozada 17α -hidroksilaz enzimi içermediğinden kortizol ve androjenler sentezlenemez. Buna karşılık zona fascikülata ve zona retikulariste 18 hidroksilaz aktivitesi olmadığından bu bölgelerde aldosteron sentezi yapılamaz (9, 12).

Ovaryan steroidogenez

Overlerden başlıca üretilen steroid hormonlar progesteron ve östradioldur. Androjenlerden özellikle androstenedion (A_4) ve testesteron üretilir. Ovaryan steroidogenez follikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizing hormon (LH)'un kontrolü altındadır. Progesteron sekresyonu hem LH hemde FSH stimülasyonu ile olurken, androjen sekresyonu sadece LH stimülasyonu ile olur. LH etkisiyle sentezlenen androjenlerin büyük bir kısmı FSH'ın aromataz enzim aktivasyonu ile östrojene dönüşür. Androjenler çoğunlukla folliküler teka hücreleri ve intertisyel hücrelerde sentezlenirken, östradiol başlıca antral follikülün granüloza hücrelerinden sentezlenir. Progesteron ise ovaryumun tüm steroidogenik hücrelerinden üretilebilmektedir. Östron çoğunlukla östradiol (E_2) veya A_4 'un periferel dönüşümünden oluşmaktadır (6,7). Şekil 1'de Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi gösterilmiştir (10).

Mineralokortikoidler | Glukokortikoidler | Seks hormonları



Şekil 1. Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi. Kalın çizgi içindeki alan: Adrenal ve gonadal dokulardaki ortak biyosentez yollarını göstermektedir. Düz oklar: Ana yollar, Kesikli oklar: Ovaryumdaki ana yollar, adrenallerdeki tali yollar. X: Konjenital adrenal hiperplaziye yol açan enzimatik defektler. SCC: Kolesterol side chain cleavage enzimi. 3β-HSD: 3β-Hidroksisteroid dehidrogenaz. 17β-HSD: 17β-Hidroksisteroid dehidrogenaz. (10 nolu kaynaktan yararlanılmıştır.)

KADINLARDA ANDROJEN METABOLİZMASI

Periferik kanda bulunan androjenlerin 3 kaynağı vardır: Adrenal korteks, overler ve periferik dönüşüm (3). Dolaşımda bulunan androjenler; dihidrotestesteron (DHT) ve testosteron (T) güçlü, A₄, DHEA ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ise zayıf androjenlerdir ve daha güçlü androjenler için proandrojen rolü oynarlar. Adrenal bezden DHEAS'ın %90-95'i salgılanır. Bu nedenle DHEAS adrenal androjen üretiminin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (7,13). Testesteron, kıl follikül hücrelerinde 5 α -R enziminin etkisiyle DHT'na dönüşmektedir. DHT en güçlü androjendir. DHT daha sonra hızla 3-oksidoredüktaz enziminin etkisiyle 3 α androstenediol'e ve bu da 3 α androstenediol glukuronide (3 α AdG) dönüşür (2,14).

Dolaşımdaki androjenlerin %80'i seks hormonu bağlayan globülin (SHBG)'e, %19'u albümin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunur. Geriye kalan %1'lik bölüm ise serbest haldedir ve biyolojik olarak aktif kısmı oluşturur. SHBG düzeylerindeki artış ve azalışlar, aktif testosteron düzeylerinde değişikliklere yol açabileceğinden, androjenlere hassas dokuların etkilenme derecesiyle yakından ilgilidir. Obezite, hiperandrojenemi, hiperinsülinemi gibi SHBG'yi azaltan durumlar serbest testosteronu arttırarak dokularda androjenik etkiyi belirginleştirir. Bunun aksine, hamilelik, dışardan östrojen kullanımı gibi durumlar ise SHBG'yi arttırırlar ve serbest testosteronu azaltırlar (3). Androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları Tablo 1'de gösterilmiştir (13).

Tablo 1. Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı

Androjenler	Adrenal bez (%)	Overler (%)	Periferik dönüşüm (%)
Testesteron	5-25	5-25	50-70
Dihidrotesteron	100
Androstenedion	30-45	5-60	10
Dehidroepiandrosteron (DHEA)	80	20
Dehidroepiandrosteron (DHEAS)	>95	<5

(13 nolu kaynaktan yararlanılmıştır)

Bütün steroid hormonlar gibi androjenler de karaciğerde metabolize edilirler. 5α ve 3α -redüktaz enzimleriyle bir kısmı oksidasyona, bir kısmı da redüksiyona uğrar. Son olarak konjugasyonla glukronik ve sülfirik aside bağlanarak idrarla atılırlar (15).

KIL FOLİKÜLÜNÜN BÜYÜMESİ VE FARKLILAŞMASI

İnsan vücudunu kaplayan yaklaşık 50 milyon kıl folikülü vardır. Bunlardan 100.000 ile 150.000'i saçlı deride, geriye kalanı ise yüzde ve vücudun diğer bölgelerindedir. Doğumdan sonra çok az kıl folikülü oluşur ve 40 yaşından sonra foliküllerin sayısı azalmaya başlar (4). Yapısal olarak üç tip kıl mevcuttur: **Lanugo kıllar;** bebeklerin vücudunu kaplayan ince ve yumuşak kıllardır ve doğumdan birkaç ay sonra dökülür. **Vellus tipi kıllar;** postnatal dönemde lanugo kılların yerini alan, tüm vücudu kaplayan yumuşak non-pigmente kıllardır. **Terminal kıllar;** uzun ve pigmentedirler. Kaş, kirpik, saçlı derideki kılların yanısıra her iki cinsteki pubik ve aksiler kılları, erkeklerde ise yüzde ve vücudun büyük bir kısmındaki kılların çoğunluğunu terminal kıllar oluştururlar (4).

Kıl gelişiminde 3 faz vardır. Kılların aktif olarak büyüdüğü **anagen faz**, büyümenin durduğu **katagen faz** ve son olarak da kılın dinlenme periyodunda olduğu **telogen fazdan** ibarettir. Telogen dönemin sonunda kıl dökülür ve aynı follikülden yeni bir kıl büyümeye başlar (3,4). Anagen evrenin uzunluğu kıl folikülünün lokalize olduğu yere göre değişir. Örneğin saçta anagen faz 2-6 yıl arasında iken, vücut kıllarında bu süre 3-6 aydır. Anagen - telogen evre oranı sıklıkla derinin farklı bölgelerindeki kıl gelişim aktivitesini belirlemekte kullanılır. Bu oranın yüksek olması aktif kıl gelişimini göstermektedir (4).

KIL BÜYÜMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Seks steroidleri ve birçok lokal ve sistemik faktörler, doğrudan veya dolaylı olarak kıl gelişimini düzenlemek için dermal papillaya etki ederler (4).

1. Lokal ve sistemik faktörler: Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörleri α ve β (TGF α,β) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin kıl gelişimini etkilediği gösterilmiştir (11,13). Ayrıca büyüme hormonu, IGF-1 (insülin like growth faktör-1), insülin, glukokortikoidler, östrojen ve

tiroid hormon gibi birçok hormon da PSÜ gelişmesi ve büyümesinde önemli rol oynar (11).

2. Seks steroidleri: Androjenler insan vücudundaki saç tipinin ve dağılımının belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Androjenlerin etkisiyle kıl folikülleri, vellüs tipi kıllardan terminal kılları oluşturmak üzere uyarılırlar (4).

3. Deri 5 α -redüktaz enzim aktivitesi; Pek çok çalışmada; deride ve kıl follüküllerinde T, A₄ ve DHEA'un DHT'a dönüşümü gösterilmiştir. Tip 1 ve 2 olmak üzere iki izoenzimi vardır. İki izoenzim de tüm vücutta yaygın olarak bulunur, Bununla birlikte son çalışmalar tip 2 izoenziminin özellikle testisler, prostat, sakal ve genital bölgelerde kıl follüküllerinde bulunduğunu göstermiştir. 5 α -R enzim aktivitesi, kıl gelişiminde ırklar arasındaki farklılığın nedenlerinden birisidir (4).

HİRSUTİZMDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANISAL YAKLAŞIM

Hirsutizimli hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayenedir. İlaç kullanımı, menstrüel ve reproduktif hikaye, kıllanmayı ne zaman farkettiği ve ne kadar sürede ortaya çıktığı, kilo değişikliği, ek bir hastalığının bulunup bulunmadığı, galaktore, akne, saç dökülmesinin varlığı, aile öyküsünün bulunması önemli noktalar olup mutlaka sorgulanmalıdır (1).

Fizik muayene kıllanmanın tipini, dağılımını, derecesini ve beraberinde ilişkili anormalliklerin; galaktore, virilizasyon, maskülinizasyon, pelvik ve abdominal kitleler, obezite, cushingoid değişiklikler, tiroid büyümesi ya da sistemik hastalıkların işaretleri gibi bulguları ortaya çıkarmak için oldukça önemlidir. Fizik muayenede en önemli nokta hirsutizmin tek başına varlığı ya da altta yatan bir endokrinolojik anormallikle ilişkili olup olmadığının belirlenmesidir (1).

Hirsut bir kadının değerlendirilmesinde tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, NKAH, androjen üreten neoplazmlar gibi pek çok hastalık dışlanmalıdır (1). Puberte ile birlikte başlayan hirsutizmde daha çok PKOS ve NKAH düşünülmelidir. Buna karşın ani başlayan ve hızlı ilerleme gösteren hirsutizmde kliteromegali, erkek tipi saç dökülmesi gibi virilizasyon bulguları da olaya eşlik ediyorsa adrenal veya over kaynaklı tümörler akla gelmelidir (2,16). Eşlik eden galaktore gibi yakınmalar hiperprolaktinemi ve olası bir hipotiroidi için bizi şüphelendirmelidir (17).

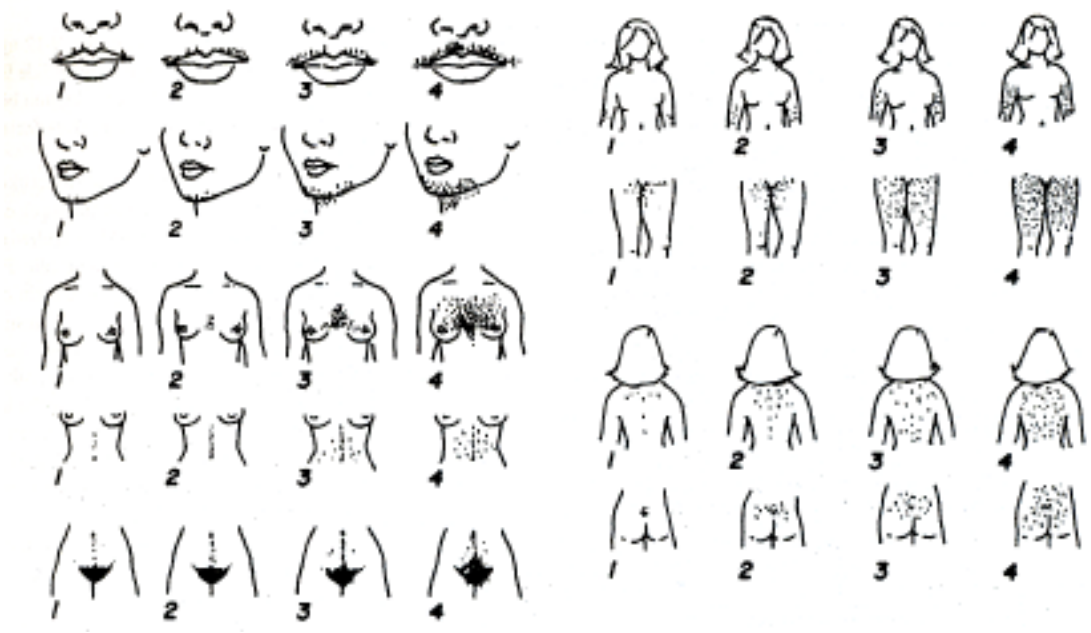
NKAH en sık 21 hidrosilaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar ve tanısı menstrüel siklusun follüküler fazında bazal 17-OHP düzeyi ölçümüyle konur. 17-OHP

düzeıi >2ng/ml ise 21 hidroksilaz enzim eksikliğini dışlamak için ACTH stimülasıyon testi yapılmalıdır. Hipertansıyon, stria, ciltte kolay morarma, karın bölgesinde yağlanma ve halsizlik kortizol yüksekliğini düşündürür (17). Serum kortizol düzeıi yüksek hastalara deksametazon baskılama testi uygulanarak Cushing hastalığı ayırıcı tanısı yapılabilir (1).

Düzenli menstrüel siklusları olan bir hastada ovulatuar disfonksıyonun olup olmadığına menstrüel siklusun luteal fazında (22-24.günler) serum progesteron düzeıine veya bazal vücut sıcaklığının haritası yapılarak bakılır. Eğer luteal faz progesteron düzeıi 3-5 ng/ml altında ise ovulatuar disfonksıyon olarak yorumlanır. Ovulatuar disfonksıyon ve menstrüel düzensizlikleri olan bir hastada PKOS ilk sırada düşünölmelidir (1).

Hirsutizm etyolojisinde rol oynayan temel hormonlar A_4 , DHEA, DHEAS ve T'dur. Hiperandrojeneminin değerlendirilmesinde en önemli parametre serbest testesteron (sT)'dur. Son yıllarda sT ölçümü yanında serbest androjen indexi (total testesteron/SHBG×100)'nin de kullanılması tavsiye edilmektedir (16). Normal serum androjen düzeıleri laboratuarlara göre değişiklik göstermekle birlikte kadınlarda plazma TT normal üst limiti 70-90 ng/dl (2.43-3.42 nmol/l) arasındadır. Çok yüksek TT >200 ng/dl (6,94 nmol/l) veya DHEAS 700 µgr/dl (19 qmol/l) seviyeleri altta yatan malignensi ihtimalini artırmaktadır (18).

Hirsutizm skorlaması için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam puan 8 ve üzerinde ise hirsutizm olarak kabul edilir Hirsutizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değerildir (1). Ferriman-Gallwey skorlama skalası şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Ferriman-Gallwey skorlama skalası (17 nolu kaynaktan yararlanılmıştır.)

HİRSUTİZM NEDENLERİ

1. Over kaynaklı nedenler

- a. Polikistik over sendromu (PKOS)
- b. Hipertekozis
- c. Over tümörleri

2. Adrenal kaynaklı nedenler

- a. Konjenital adrenal hiperplazi/ nonklasik adrenal hiperplazi
 - 21-Hidroksilaz eksikliği
 - 11 β -Hidroksilaz eksikliği
 - 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
- b. Adrenal tümörler
- c. Cushing sendromu

3. İlaçlar

4. İdiyopatik hirsutizm

5. Diğer; hiperprolaktinemi, akromegali, hipotiroidi

(3 ve 19 nolu kaynaklardan değiştirilerek uyarlanmıştır)

Polikistik over sendromu (PKOS)

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (24). Kadınlarda over kaynaklı hiperandrojenizm ve hirsutizmin en sık (%82) sebebidir (2,3,20). PKOS etyolojisi halen tam olarak açıklanamamış, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve obezite ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınlardaki prevalansı %5-10'dur (21).

PKOS'un özellikleri klinik, endokrin ve metabolik olmak üzere üç kısımda incelenebilir. Klinik olarak menstrüel düzensizlikler, hirsutizm, akne, alopesi, infertilite, tekrarlayan düşükler, disfonksiyonel uterin kanama şeklinde karşımıza çıkabilirler. Endokrin olarak; LH hipersekresyonu, hiperandrojenemi, asiklik östrojen üretimi, SHBG düzeyinde azalma, hiperinsülinemiye rastlamak mümkündür. İnsülin direnci, obezite, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet mellitus (tip 2 DM) riskinde artma bu sendromda karşılaşılan metabolik bozukluklar arasında sayılabilir (22, 23). Hastaların %60-83'ünde hirsutizm, %15-25de akne, %5'de erkek tipi saç dökülmesi, %5'de akantozis nigrikans izlenir (20,23).

Günümüze kadar PKOS alanında önemli gelişmeler katedilmiş olmakla beraber halen bu sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health: NIH) tarafından oluşturulmuş ve 2003 yılında NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir (24,25). Polikistik over sendromu tanı kriterleri (25) Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

1990 National Institute of Health (NIH) kriterleri

1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*

1. Oligo veya anovulasyon
 2. Hiperandrojenizm bulguları (klinik ve/veya biyokimyasal)
 3. Polikistik overler (bir overde 2-9 mm çapları arasında 12 den fazla follikül olması ve/veya over volümünün artması >10 ml)
-

*Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması yeterlidir.

PKOS'da patogenezi; PKOS'unun patogenezi tek etyolojik faktörle açıklamak mümkün değildir ve patogenezi birçok mekanizma öne sürülmüştür. Başlıcaları şunlardır (22).

1. İnsülin sekresyonu ve aktivasyonunda bir defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci
2. Primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınımının sıklık ve amplitüde artış
3. Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryan androjen üretiminin artması
4. Kortizol metabolizmasındaki bozukluk sonucu artmış androjen üretiminin artması
5. Genetik geçiş

PKOS'lu hastaların %60-80'inde dolaşımdaki androjen düzeyleri artmıştır (23). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'lu kadınlarda özellikle obezite varlığında hiperandrojenizmi belirleyen en önemli patogenik faktör olarak tanımlanmıştır (26). Obez olmayanlarda daha hafif düzeyde olmak üzere hastaların %50 sinden fazlasında insülin direnci gözlenir. Hiperinsülinemi teka hücrelerine etki eder, overlerde büyüme ve hipertekozise yol açar. İnsülin LH ile sinerjistik etki göstererek ovaryan teka hücrelerden androjen sentezini artırır (27). İnsülin karaciğerde IGF-1 sentezini azaltıp, serumda serbest IGF-1 seviyelerini artırır. Böylece hem insülin hem artan serbest IGF-1 düzeyleri hem adrenal hem ovaryan androjen sentezini artırır (28), diğer yandan insülin ve IGF-1 FSH'un granüloza hücreleri üzerine olan etkisini artırır. Ayrıca insülin karaciğerde SHBG sentezini inhibe ederek serbest testosteron düzeylerini artırır (27). PKOS'lu hastaların en az % 50'sinde insülin direncinin insülin reseptörlerindeki artmış serin fosforilasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Serin fosforilasyonu, adrenal ve ovaryan steroidogenezi anahtar rol oynayan sitokrom P450c-17 α (17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini kodlar)'nın aktivitesini düzenlemekte rol oynar. Fosforilasyondaki artış bu enzimlerin aktivitelerini artırır ve artmış androjen sentezine neden olur (22).

PKOS'ta görülen artmış androjenlerin temel kaynağı overler olmasına rağmen, %40-70 hastada adrenal androjenlerin artış gösterdiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda ACTH ile adrenal stimülasyonundan sonra abartılı androjen salgılanması olduğu gösterilmiştir. Böylece hem adrenallerin hem overlerin PKOS'ta hiperandrojenizme katkıda bulunduğu genel olarak kabul edilmiştir (29).

PKOS'lu kadınlarda artmış androjen ve ovaryan androjen sentezinin yanı sıra artmış periferik androjen sentezinde hiperandrojenizme önemli katkıları vardır. Yapılan invitro çalışmalar PKOS'lu kadınlarda testosteronu dihidrotestosterona çeviren 5 α -R aktivitesinin artmış olduğunu göstermiştir (29). Enzim aktivitesindeki artış hem hirsutizme yol açan androjenlerin artmasına hemde karaciğerde kortizol metabolizmasının hızlanmasına neden olur. Sonuçta azalmış kortizol düzeyi, ACTH üretimini artırarak adrenal korteks aktivitelerinin artışına arabuluculuk eder (30).

Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH)

NKAH'de hirsutizm ve hiperandrojenizmin nedeni, kısmi enzimatik defekt nedeniyle kortizol biyosentezinin bozulması sonucu ACTH sekresyonunda artma ve bunun sonucunda adrenal kortekste hiperplazi gelişmesi ve steroid prekürsör sentezinde artma olmasıdır. Böylece blok basamağının öncesinde yer alan androjen prekürsörlerinin sentezi artar ve hiperandrojenizm gelişir (10,12).

NKAH, steroid biyosentezinde yer alan 21-hidroksilaz (21-OH), 11 β -hidroksilaz (11 β -OH), 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakalar %90'ından fazlasını 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır (31). Klasik formların aksine puberteye kadar genellikle semptom yoktur ve genital anormallikler izlenmez. Pubertede başlayan progresif hirsutizm, menstruel anormallikler, infertilite, erkek tipi saç dökülmesi, kistik akne ile dikkat çeker. Bazı hastalar asemptomatiktir (32).

21 hidroksilaz eksikliği (non-klasik form): 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH tüm otozomal resesif geçen hastalıkların en sık görülenidir. NKAH'li hastaların %90'ında CYP21A2 geninde bir veya daha fazla mutasyon bulunmaktadır. Belli etnik gruplara göre prevalansı (örneğin; Askenazi Yahudileri, İspanyollar, Yugoslav gibi) artış göstermektedir (32). NKAH (21-OH eksikliği) sıklığı İtalyan populasyonunda %4,3 (33), Türk populasyonundaki sıklığı %3,1 olarak tespit edilmiştir (34). Carmina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NKAH'li hastaların %77'de polikistik over, %41'de ovaryan volümünün arttığını tespit etmişlerdir (33).

21-hidroksilaz eksikliğinin tanısında, foliküler fazda bazal 17-OHP düzeylerine bakılır. Eğer 17-OHP düzeyi 2 ng/ml'den düşük ise tanıdan uzaklaşılır, 8 ng/ml'den yüksek ise tanı için anlamlıdır. ACTH stimülasyon testine gerek kalmaz. 2-8 ng/ml

arasında ise ACTH stimülasyon testi yapılır. Test sonucunda 17-OHP düzeyi 10 ng/ml'den fazla ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH tanısı konur (34).

11β-hidroksilaz eksikliği (non-klasik form): 21-OH eksikliğine göre daha nadir görülür. 11β-hidroksilaz eksikliği tanısı için ACTH stimülasyon testinde 11-S cevabının kontrollerin 95. persentilinin 3 katından daha fazla artması kriter olarak alınabilir (31). Azziz ve arkadaşları bu kriterlere göre 11β-hidroksilaz eksikliği sıklığı %0,8 olarak bulmuşlardır (31). Keleştimur ve arkadaşları ise Türk popülasyonundaki 11β-hidroksilaz prevalansını %6,5 olarak bildirmişlerdir (35).

3β-HSD eksikliği (non-klasik form): Diğer enzim defektlerine göre nadir görülür. 3β-HSD enzimi hem adrenal hem over de yer alır ve Δ^5 steroidlerin Δ^4 steroidlere dönüşümünü sağlar. Tanı için ACTH stimülasyonu ile Δ^5 prekürsör hormonların (17-hidroksipregnenolon, DHEA gibi.), Δ^4 hormonlara (17-OHP, kortizol, A₄) oranında orta derecede artma ile konur (10).

İdiopatik hirsutizm (İH)

İH, hirsutizmin en yaygın nedenlerinden biridir. Günümüzde normal androjen seviyesi ve düzenli ovuluar menstrüel sıklusa sahip kadınlardaki hirsutizm İH olarak tanımlanmıştır. Geçmişte dolaşımdaki androjen seviyelerine bakmaksızın düzenli menstrüel siklusu olan hirsutizimli hastalara (sıklıkla ultrasonografi ile polikistik overler dışlanarak) idiyopatik hirsutizm tanısı konmakta idi (4). Hirsut hastalarda düzenli menstrüel siklus ovuluar durumu doğru olarak yansıtmadığından ovuluar fonksiyon menstrüel siklusun 22-24. günlerinde serum progesteron düzeyi ve günlük bazal vücut sıcaklığının ölçülmesi kullanılarak teyid edilmelidir (4). Düzenli menstrüel sıklusa sahip hirsut hastaların gerçekte %39 oranında oligo/ anovuluar olduğu saptanmıştır. Ovuluar disfonksiyon gösteren hirsut hastalarda genel olarak İH tanısı dışlanır ve diğer ilişkili hastalıkların yokluğunda (tiroid disfonksiyonu, NKAH) PKOS tanısı konulmaktadır. Yeni tanımlamaya göre İH hirsut kadınların %5-15'ini etkiler. İH'in prevalansı etnik köken ve ırka göre büyük ölçüde değişmektedir (4). İH prevalansı İtalyada %6 (36), Alabamada %17 (37), Türk popülasyonunda %16 (38) olarak bildirilmiştir.

İH patogenezi açık değildir. İH patogenezinde deride artmış 5 α -R aktivitesi ve androjen gen polimorfizmi suçlanmaktadır (4). Kıl folliküllerinde T'u DHT'a çeviren

5 α -R enzim aktivitesinin artması androjenlere anormal deri cevabının altında yatan major mekanizmadır (39). Ayrıca son zamanlarda İH etyolojisinde insülin direnci üzerinde durulmaktadır. Hiperinsülinemi PKOS'ta olduğu gibi İH'li hastalarda da gösterilmiştir. Paoletti ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada İH'li kadınlarda bazal açlık ve OGGT ile stimule insülin, C peptid seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiş olup androjenlerin periferal hiperaktivitesi hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu düşünülmüşlerdir (40). Ünlühızcı ve arkadaşları 32 İH'li hastanın %18,7'sinde glukoz tolerans bozukluğu saptamışlardır ve aynı hasta grubunda aromataz aktivite ürünü olan E₂/T oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak insülin direnci ve azalmış aromataz aktivitesinin İH patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmüştür (41).

İdiopatik hiperandrojenemi (İHA)

Günümüzde hirsutizm etyolojisi arasında sınıflandırılmayan bir grubun varlığı dikkati çekmektedir. Bunlar hikayesinde düzenli menstrüel siklusları olan, ultrasonografide polikistik değişiklikler gözlenmeyen, normal ovulatuvar fonksiyonların yanında serumda yükselmiş androjen düzeyleriyle karakterize hirsutizmlilerdir. Bu yönüyle PKOS'nun tanı kriterlerini doldurmamakta ve serumda yükselmiş androjen düzeyleriyle de idiyopatik hirsutizmden ayrılmaktadırlar.

Azziz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hiperandrojenemi nedeniyle başvuran 873 hastanın incelemesinde 59 hastada (%6.75) hirsutizm ve normal ovulasyon tespit edilmiş ve bu grubun tanımlanması gerektiğini vurgulamışlardır (2). Ünlühızcı ve arkadaşları 168 kişilik hirsutizmliler grubunu kapsayan çalışmada, idiyopatik hirsutizm ve bilinen hirsutizm nedenleri dışlandıktan sonra hiperandrojenemi nedeni belirlenemeyen 29 (%17,4) hasta grubu tanımlamışlardır ve bu hasta grubunu "idiyopatik hiperandrojenemi" olarak isimlendirmişlerdir (38).

İHA etyopatogenezi net olarak açıklanamamıştır. İHA'lı hastaların bazal FSH, LH, sT, A₄ ve DHEAS seviyeleri PKOS'lu hastalarla benzerdir. Bu grup hastalarda fonksiyonel ovaryan ve/veya adrenal hiperandrojenizm mevcut olabilir. Hiperandrojenemik kadınların çoğu GnRH analoglarına artmış ovaryan steroidogenik cevap gösterir ve bu durum fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (FOH) olarak adlandırılır. Diğer bir yandan FOH'lu hiperandrojenemik kadınlarda adrenal

steroidogenik anormalliklerde sık görülen bir durumdur. Bu hastalardaki adrenal ve/veya ovaryan fonksiyon bozukluğundan primer olarak P450c-17 α enzimindeki disregülasyon sorumlu tutulmaktadır (38).

Carmina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İHA'lı hastaların %26'sında insülin direnci, %15'inde obezite tespit edilmiş olup bu hastaların lipid seviyelerinde ve proinflatuar belirteçlerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hiperandrojenemik hastalar arasında artmış en az bir kardiovasküler risk faktörüne sahip hasta prevalansı klasik PKOS'ta %45, ovulatuvar PKOS'ta %38 ve İHA'da %6 olduğu saptanmıştır (42).

Sonuç olarak ovaryan fonksiyonların detaylı olarak araştırılmamasına rağmen İHA'lı hastalardaki androjenlerin esas kaynağının adrenal bezler olduğu düşünülmektedir (43).

HİRSUTİZMİN TEDAVİSİ

Hirsutizm tedavisinde genellikle semptomatik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Bunun istisnası, Cushing sendromu, akromegali gibi altta yatan spesifik bir nedenin bulunmasıdır. Altta yatan spesifik bir hastalığın yokluğunda androjen kaynağının bilinmesi ve daha da önemlisi hiperandrojeneminin patogenezinin bilinmesi tedavi yaklaşımlarını etkileyecektir. Hirsutizmli bir hastada tanı konulduktan ve over ve adrenal tümör gibi hayatı tehdit edebilen hastalıklar dışlandıktan sonra tedavi planı yapılır. Hirsutizmin tıbbi tedavisi ovaryan veya adrenal androjen üretiminin baskılanması ve/veya kıl folliküllerinde androjenlerin etkisinin bloke edilmesidir. Bu tedaviye ek olarak mekanik olarak kılların uzaklaştırılması da önerilebilir (3). Mekanik tedavi metodları ile hirsutizm kontrol altına alınabilir fakat bu şekilde altta yatan patolojiye bağlı doğal gidiş değiştirilemez. Bu yüzden ilaç tedavisi ile birlikte mekanik tedavi daha yararlı bir yaklaşımdır (19). Hirsutizm tedavisinden maksimum yarar elde etmek için ilaçlar genellikle uzun dönemli verilmesi gerekmektedir (3). Hirsutizm genellikle tıbbi tedaviyle en az 6 ay ile 18 ay boyunca azalır ve daha sonra yeni bir plato çizer. Tedavinin etkinliğini gösteren en önemli faktör hastanın kıllı uzaklaştırmak için ihtiyaç duyduğu sürede uzama olmasıdır (19). Hirsutizmin tıbbi tedavisinde üç basamak vardır (19);

1-Adrenal süpresyon

2- Ovaryan süpresyon

3-Anti-androjen tedavi

Ovaryan androjen süpresyonu kombine oral kontraseptifler (OKS), uzun etkili GnRH analogları veya insülin hassaslaştırıcı ajanlar tarafından sağlanırken; adrenal androjen süpresyonunda glukokortikoidler kullanılır (1).

Kombine oral kontraseptifler (OKS)

Kombine oral kontraseptifler hirsutizm tedavisinde sıklıkla kullanılır. OKS'lerin en etkili olduğu durum PKOS dahil ovaryan hiperandrojenizmdir (3). Bu tedavi ayrıca adet düzeni ve antiandrojen alan kadınlarda gebeliğin önlenmesi içinde önemlidir (5). Östrojen komponenti SHBG üretimini artırır ve sT fraksiyonunun azalmasına yol açar. Progesteron komponenti gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek ve ovaryan androjen üretimini azaltır (3,5) Non-androjenik progestin (drospirenone, desogesterol) içeren 3.kuşak OKS'ler hirsutizm tedavisi için en iyi seçenektir (3,19). OKS'ler tromboemboli hikayesi, şiddetli hipertansiyon, meme kanseri ve migreni olan hastalarda kontrendikedir. Yan etkileri arasında göğüste hassasiyet, kişilik değişiklikleri, su retansiyonu, venöz tromboembolizm vardır (1,3).

Uzun etkili GnRH analogları

GnRH analogları pituitar LH ve FSH sekresyonunu baskılayarak ovaryan steroid üretimini azaltırlar. Adrenal androjen üretimi üzerinde belirgin etkileri yoktur. GnRH analogları, en çok PKOS'lu ve ciddi ovaryan hiperandrojenizmi olan hastalarda faydalıdır. Hirsutizm tedavisinde ovaryan steroidogenez üzerindeki selektif ve spesifik inhibisyonundan dolayı alternatif tedavide tercih edilen ilaçlardır (16). Yan etkileri; kişilik değişikliği, baş ağrısı, baş dönmesi, kemiklerde demineralizasyon, libido azalmasıdır.

İnsülin hassaslaştırıcı ajanlar

Bu grup ilaçlardan en sık kullanılanları thiazolidinedionlar ve metformindir.

Metformin;

Özellikle tip 2 DM ve bozulmuş glukoz intolerans tedavisinde dünyada en sık kullanılan insülin hassaslaştırıcı ajandır. Metformin etki mekanizması;

- 1- Hepatik glukoneogenezisi ve glukojenolizi azaltarak hepatik glukoz üretimini azaltır.
- 2- Çizgili kas ve adipoz doku tarafından periferik glukoz kullanımını artırır.
- 3- Diabetli hastalarda glukoz toksisitesi ve/veya lipotoksiteyi iyileştirmektedir ve pankreas hücrelerinden insülin salınımlarında düzenleyici bir rol oynar.
- 4- Sitokrom P450c-17 α aktivitesinin kısıtlanması ile androjen üretiminin kısıtlanması (26).

PKOS'un patogeneğinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, insülin direncini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olmuştur (21,27,44). Yapılan çalışmalar hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda 4-8 hafta, günde 3 kez 500mg metformin kullanımı ile insülin duyarlılığını arttırdığını ve kompanseuar hiperinsülinemini iyileştirdiğini göstermiştir (28,45). İnsülin sensitivitesinin iyileşmesi ile plazma androjen seviyeleri azalır, SHBG düzeyi artar. Androjen seviyesindeki azalma aynı zamanda SHBG artmasına katkıda bulunur (45). Bunun yanında çalışmaların çoğunda günde 1500mg ve üzerindeki metformin tedavisinin PKOS'lu kadınlarda menstrüel siklus ve spontan veya klomifen ile uyarılmış ovulasyon oranlarını önemli derecede iyileştirdiği gözlenmiştir (26).

Thiazolidinedionlar (TZD)

Thiazolidinedionlar, tip 2 DM tedavisinde kullanılan yeni jenerasyon oral anti-diabetik ajanlardır. TZD'lar peroxisome proliferator activated receptor-gama (PPAR- γ) diye adlandırılan spesifik nükleer reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Günümüzde kullanılan 2 çeşit PPAR- γ agonisti bulunmaktadır. Bunlar rosiglitazon ve pioglitazondur (26,46).

TZD'lar karaciğer ve periferik dokularda insülin duyarlılığını iyileştirip, periferik dokularda insülinle uyarılmış glukoz kullanımını artırarak hipoglisemik etkilerini gösterirler. TZD'lar küçük adiposit sayısını artırıp serbest yağ asitlerinin alımı ve depolanması artırır (46). Yapılan çalışmalar TZD'ların insülin duyarlılığını artırdığı gibi açlık insülin, geçmiş ve total insülin seviyelerini azalttığı gözlenmiştir (26,27). İnsülin seviyelerinin azalmasıyla ovaryan androjen üretimi azalır, SHBG düzeyleri artar ve böylece dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri azalır (27). TZD'lar direkt etki ile ovaryan P450c-17 α ve 3- β OH steroid dehidrogenaz gibi steroidogeneze yer alan

enzimleri inhibe ederek ovaryan androjen üretimini azaltırlar. Ayrıca TZD adrenal androjen sekresyonunuda azaltırlar. TZD tedavisi alan hastaların ACTH stimülasyon testine DHEAS,17-OHP ve A₄ cevaplarındaki azalma bunu desteklemektedir (26).

Sonuç olarak bu grup ilaçların PKOS’da kullanılmasıyla insülin direncinde düzelme, menstrüel sikluslarda düzenlenme, hiperandrojenemide (sT, A₄, DHEAS) azalma ve ovulasyon indüksiyonu sağlanmaktadır (26,27). Ayrıca pioglitazon ve rosiglitazon glukoz ve serbest yağ asitlerini azaltarak ve HDL kolesterol seviyelerini artırarak kardiovasküler hastalıkların risk faktörlerini de azaltırlar (26). Yan etkileri; kilo alımı, sıvı retansiyonu, periferik ödem, hepatotoksitedir. Özellikle evre III ve IV kalp yetmezliği olan hastalara verilmesi kontrendikedir (46).

Periferik androjen blokajı (antiandrojenler)

Antiandrojenler, T ve DHT’un androjen reseptörlerine bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe ederler. Hepsinin farklı hormonal etkileri ve/veya toksisiteleri vardır. Bu nedenle seçim, ilacın uygunluğu ve maliyetine ve potansiyel yan etkilerine göre yapılmalıdır (47).

Siproteron asetat (SPA)

Siproteron asetat, 17-OHP’dan türetilmiş steroidal yapıda olan bir antiandrojenik ajandır. Siproteron asetat, deride DHT reseptörlerine bağlanarak androjen aktivitesini inhibe eder. Steroidal yapısından dolayı SPA, LH sekresyonunu azaltarak ovaryan androjen üretimini baskırlar. Siproteron asetat genellikle oral etinilöstradiol ile kombine edilir. Siproteron asetat’a östrojen eklenmesi ile gonadotropin ilişkili ovaryan androjen sentezi daha da azaltılmış olup terapötik etkinlik artırılır ve SHBG düzeyi artar. Sonuçta dolaşımdaki sT düzeyi azalır (3,19). Bu şekilde Diane-35 (SPA 2 mg ve etinilöstradiol 35 µgr) 1980’den beri hirsutizm ve akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Yağ dokusunda depolandığından dolayı yarılanma ömrü uzundur. Hastaların pek çoğu tarafından tolere edilebilmekle birlikte depresyon, libido kaybı, kilo alımı, ödem, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, göğüslerde hassasiyet gibi yan etkileri mevcuttur (3,5).

Spirolakton

Aldosteron antagonisti olan potasyum tutucu hafif bir diüretiktir. Antiandronerjik özelliklerinden dolayı hirsutizm tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (39,48).

Spironolakton reseptör düzeyinde DHT'un etkisini yarışmalı olarak inhibe eder. Aynı zamanda 5 α -R enzimi ve androjen biyosentezinde rol alan sitokrom P450c-17 α enzimlerini de inhibe ederler (49,50). Spironolaktonun klinik etkinliği doza bağlıdır. Hirsutizm tedavisinde yeterli cevap elde edebilmek için en az 100 mg/gün verilmelidir (19). İlaç genel olarak iyi tolere edilip tedavinin kesilmesini gerektirecek yan etkiler nadir görülmektedir. En sık görülen yan etkisi disfonksiyonel uterin kanamadır. Bu yan etki tedaviye OKS eklemesiyle düzelir (3). 200 mg/gün ve üzerinde spironolakton kullanan kadınların %20'de bulantı, kusma ve diyare gibi yan etkiler görülebilmektedir. Hiperkalemi nadiren görülmekle birlikte angiotensin converting enzim inhibitörleri, angiotensin II reseptör blokerleri ve diğer K⁺ tutucu diüretiklerle beraber ve renal yetmezliği olan hastalarda kullanılmaktan kaçınılmalıdır (3).

Finasterid

Finasterid, 4-aza steroid yapısında olup, 5 α -R enziminin güçlü bir inhibitörüdür. Finasterid genellikle benign prostat hiperplazisi, akne, hirsutizm ve erkek tipi kellik tedavisinde kullanılmaktadır (51). Steroid yapıda olan finasteridin hormonal etkisi yoktur. Finasterid 5 α -R enzimini inhibe ederek T'un daha aktif metaboliti olan DHT'a dönüşümünü engeller. Finasterid tedavisiyle DHT düzeyi %60-80 oranında azalır. Serum DHT düzeyindeki bu azalma ile birlikte 3 α -diolG gibi DHT metabolitlerinde düşme ve plazma T düzeylerinde yükselme saptanır (52,53).

Finasterid, tip 2 (genital deri ve prostat) 5 α redüktaz izoenzimine daha spesifiktir (2,51). Hirsutizm tedavisi için kabul edilen günlük doz 5mg'dır. Yapılan çalışmalar finasteridin daha yüksek dozlarda kullanımının ek olarak ilacın etkinliğini artırmadığı göstermiştir (19). Ortalama yarılanma ömrü 8 saattir. İlaç kesildikten sonra 2 haftaya kadar serum DHT seviyesi ortalama seviyesine dönmeyebilir. İdrar ve feçesle atıldığından renal yetmezlikte rahatlıkla kullanılabilir. Finasterid teratojen bir ajan olup gebelik esnasında kullanılmamalıdır. Finasterid, tedavi süresince DHT seviyelerini düşürdüğünden özellikle erkek fetüsün dış genital organ gelişimini bozabilir (19). Finasterid genellikle iyi tolere edilen bir ajan olmakla beraber bazı hastalarda deri kuruluğu, baş ağrısı, libido kaybı, gastrointestinal sistem rahatsızlığı yapabilir (52).

Flutamid

Flutamid, hirsutizm tedavisinde etkinliği gösterilmiş steroid yapısında olmayan antiandrojen bir ilaçtır. Erkeklerde esas olarak ileri evre prostat kanseri tedavisinde

kullanılır. Flutamid oral alımdan sonra hızlıca karaciğerde 2-hidroksiflutamide metabolize olur. 2-hidroksiflutamid nükleer ve sitoplazmik androjen reseptörlerine bağlanarak DHT'ü yarışmalı olarak inhibe eder (54). Flutamid saf androjen reseptör blokeri kabul edilmesine rağmen yüksek dozlarda androjen sentezini azaltır ve/veya androjen katabolizmasını artırır. Flutamidin progestojenik ve anti-gonadotropik etkinliği olmadığından dolayı menstrüel siklusta değişikliğe neden olmaz (54,55). Yapılan çalışmaların çoğu flutamidin bazal hormon profillerinde değişiklik yapmadığını rapor ederken bazı çalışmalar flutamidin T ve DHEAS seviyelerini önemli derecede azalttığını göstermiştir. Bu durum flutamidin androjen sentezini azalttığı (adrenal 17,20 desmolaz inhibisyonu ile) ve/veya androjen katabolizmasını artırdığı hipotezini desteklemektedir (54).

Yapılan çalışmalar uzun süreli flutamid tedavisinin vücut yağını özellikle visseral yağ azalttığını göstermiştir. Bu da androjenlerin yağ metabolizması ve dağılımında rolü olduğunu desteklemiştir (56). Hem hayvan hem insanlarda yapılan çalışmalar androjenlerin insülin direnci oluşmasında rolü olduğunu desteklemiştir. Kadınlarda uzun süreli testesterona maruziyet insülin sensitivitesi daha az olan tip 2 iskelet kas liflerinin artışına ve kas glikojen sentaz aktivitesinin azalmasına neden olur. Antiandrojenlerin insülin direncini iyileştirip iyileştirmediği halen şüphelidir. Hem olumlu hem olumsuz sonuçları olan çalışmalar mevcuttur (56).

Flutamid tedavisi esnasında deri kuruluğu (%67,3), libido azalması (%16,3), baş ağrısı (%1,8), gastrointestinal sistem rahatsızlığı (%12,7), hepatotoksisite (%3,6) gibi yan etkiler görülür. Flutamidin karaciğer toksisitesi doza bağlıdır. Bu nedenle hirsutizmin kronik tedavisinde minimum etkili doz kullanılması tavsiye edilmektedir (19,54). Flutamid kullanımı esnasında sıklıkla karaciğer enzimlerinde ılımlı artış görülmektedir. Şiddetli hepatotoksisite %0,05 oranında görülüp günlük 500mg/gün altında şu zamana kadar tanımlanmamıştır. Ciddi yan etkilerinden dolayı flutamidin uzun süreli kullanımında karaciğer enzimleri yakın takip edilmesi önerilmektedir (55).

Biz de bu çalışmada hirsutizm tedavisinde etki mekanizmaları birbirinden farklı iki antiandrojen olan finasterid ve flutamid kombinasyonun tek başına finasterid veya flutamid tedavisine göre etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2004-Mayıs 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne hirsutizm sebebiyle başvuran yaşları 17-39 arasında değişen toplam 49 premenapozal kadın hasta katıldı. Anti-androjen tedavi planlanan hastalarda over ve adrenal tümör olmamasına dikkat edildi ve bunun dışındaki etyolojilerde herhangi bir seçicilik yapılmadı. Hastaların hepsi çalışma konusunda ayrıntılı şekilde bilgilendirildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Etik kurulu tarafından onaylandı.

İlk başvuru esnasında hastaların boyları ve kiloları ölçülerek kg/m^2 formülünden vücut kitle indexleri (VKİ) hesaplandı. Her hastanın yaşı kaydedildi ve adet düzeni, ilaç öyküsü, aile hikayesi, medeni hali, fertilitte öyküsü, saç dökülmesi, galaktore öyküsü sorgulandı. Akne, yağlı cilt, obezite, kan basıncı gibi fizik muayene bulguları kaydedildi ve hirsutizm skorlaması yapıldı. Ayrıca tüm hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal (glukoz, BUN, kreatinin, Na, K, total protein, albumin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total bilirübin, indirekt bilirübin, alkalen fosfataz) analizleri yapıldı. Menstrüel siklusun erken folliküler fazında sT_4 , TSH, PRL, FSH, LH, E_2 , TT, sT , DHEAS, A_4 , 11-S, SHBG içeren hormon seviyeleri ölçüldü. Her bir hastada Cushing sendromu, overyan-adrenal tümör, prolaktinoma uygun testler ve radyolojik yöntemlerle ekarte edildi. Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi ise ACTH (Synacthen 0,25 mg İ.V. Novartis, Basel) stimülasyon testi ile araştırıldı. Hastaların

diabetes mellitus dahil sistemik hastalıkları yoktu ve en az 6 ay boyunca hormon profillerini etkilediği bilinen herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı.

Hirsutizm skorlaması yapılırken 9 vücut bölgesinde (çene, üst dudak, göğüs, sırt, bel, üst karın, alt karın, üst kol, uyluk) modifiye Ferriman-Gallwey skorlama (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. Skorlama objektif olması açısından aynı gözlemci tarafından ve hastaların kullandığı ilaçlar önceden söylenmeden değerlendirildi. Hirsutizm değerlendirilmesi öncesinde hastalara kişisel memnuniyetleri soruldu. Memnun olmama (0 puan), kısmen memnun olma (1 puan) ve tedaviden memnun kalma (2 puan) puanlama ile değerlendirildi ve hasta memnuniyet yüzdesi olarak belirlendi.

Hirsutizimli hastalar rastgele 3 ayrı gruba ayrıldılar. Grup 1'deki hastalara finasterid 5 mg/gün (Proscar 5mg tablet, Merck&Dohme), grup 2'deki hastalara flutamid 125 mg/gün (Flutamida gador 250 mg tablet, Farmed), grup 3'deki hastalara ise finasterid 5mg/gün + flutamid 125 mg/gün kombinasyon tedavisi verildi ve tedavi süresi 1 yıl olarak planlandı. Hastaların bazal, 6. ve 12. aylarda hirsutizm skorları değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası bazal hormon değerlerine bakıldı.

İlaçların potansiyel yan etkileri hastalara ayrıntılı olarak açıklandı ve seksüel yönden aktif olan kadınlar erkek fetüsün feminizasyon ihtimali nedeniyle tedavi süresi boyunca hamile kalmamaları ve ilaç dışı kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları tavsiye edildi. Tedavi esnasında gelişebilecek herhangi bir yan etkiyi hemen çalışmayı takip eden klinisyene bildirmeleri tavsiye edildi. Tedavi süresince flutamid ve flutamid + finasterid kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar aylık, finasteridle tedavi edilen hastalar 3 ayda bir olası yan etkileri takip etmek için kontrollere çağrıldı ve biyokimyasal parametrelerine bakıldı.

Hormon ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ünitesi laboratuvarında yapıldı. Serum hormon örnekleri bir gecelik açlığı takiben, düzenli menstrüel öyküsü olan hastalarda siklusun folliküler fazında (adetin 2-7.günü), amenoreik olanlarda ise başvuru anında yapıldı. Luteal fazda olmadıkları serum progesteron ölçümü ile tespit edildi (progesteron < 8 nmol/L). Serum FSH (ACS 180 Bayer, NY, USA), LH (ACS 180 Bayer, NY, USA) ve östradiol (ACS 180 Bayer, NY, USA) kemiluminesens yöntemiyle, total testesteron (Biosource, Nivelles, Belgium),

serbest testesteron (DSL-4900, Texas, USA), DHEAS (İmmunotech, Marseille, France) ve androstenedion (İmmunotech, Marseille, France) seviyeleri RIA yöntemiyle, SHBG seviyeleri IRMA yöntemiyle, parantez içerisindeki ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. İntra-assay ve inter-assay değişkenlik oranları sırasıyla; FSH için %2,8 ve %4,6, LH için %4,7 ve %6,3, E₂ %7,2 ve %7,5, TT için % 4,4 ve %4,8, sT için %3,7 ve %7,9, DHEAS %4,1 ve %5,6, A₄ %4,7 ve %7,6, SHBG için ise %4 ve %5,5 idi.

Çalışmanın sonunda istatistiksel veriler SPSS 11.0 windows programına kaydedildi ve Tıp fakültesinde görevli istatistik uzmanı önerileri doğrultusunda analizler yapıldı. Kolmogrov Smirnov testi ile gruplar homojen dağılım gösterdiğinden gruplar arasındaki kıyaslama One-way ANOVA testi ile yapıldı. Hangi grubun farklı olduğu Scheffe prosedürü ile tanımlandı. Her grubun kendi içinde kıyaslanmasında paired-t testi kullanıldı. Gruplar arası hasta memnuniyet yüzdesi Chi-Square testi ile belirlendi. Sonuçlar ortalama ± Standart Hata (SH) olarak belirtildi. İstatistiksel anlamlılık p <0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma hirsutizm etyolojisi gözetmeksizin yaşları 17-39 arasında değişen toplam 49 kadın hastada yapıldı. Ancak 2 hasta maddi problemlerden dolayı ilacı temin edemediğinden çalışmadan çıkarıldılar ve 3 hasta tedaviye başladıktan sonra çağrılmalarına rağmen 6. aydan sonra kontrollere gelmedi. Değerlendirme toplam 44 hastada yapıldı. Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldılar. 1. gruba finasterid 5mg/gün, 2. gruba flutamid 125mg/gün, 3. gruba finasterid 5 mg/gün+flutamid 125mg/gün kombine tedavi verildi. Grup 1'deki hastaların 5'i PKOS, 7'si IH, 2'si IHA, grup 2'deki hastaların 9'u PKOS, 1'i IH, 6'sı IHA, grup 3'deki hastaların ise 6'sı PKOS, 5'i IHA, 3'ü IHA idi.

Her üç çalışma grubu arasında tedavi öncesi yaş, ortalama VKİ, FGS, bazal hormon değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışma gruplarının başlangıç hirsutizm skoru, VKİ ve bazal hormon değerleri Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Grupların tedavi öncesi yaş, VKİ, FGS, ve bazal hormon değerleri

	Normal değerler	Grup 1 n=14	Grup 2 n=16	Grup3 n=14	p değeri
Yaş		24,9 ±2	23,7 ±1,6	22,0 ± 0,9	AD
VKİ (kg/m²)		23,5 ±1,5	26,7± 2,0	25 ± 1,6	AD
Hirsutizm skoru	< 8	14,7±0,8	16,8±1,2	18,7± 1,2	AD ^a
FSH (mIU/ml)	2,5- 12,5	5,6±0,4	5,4±0,3	4,8 ± 0,2	AD
LH (mIU/ml)	1,9-12,5	5,5±0,9	4,4 ±0,4	5,7 ± 0,7	AD
Östradiol (pg/ml)	11-69	86,5±9,7	72,7± 7,5	89,8± 13,4	AD
Total testesteron (ng/dl)	11-80	58,7 ±14,9	55,8±9,5	64,1 ±14	AD
Serbest testesteron (pg/ml)	0,3-3,2	2,2±0,3	2,4±0,3	2,4±0,2	AD
Androstenedion (ng/ml)	0,1-3	3,0±0,3	3,4±0,4	3,4±0,3	AD
DHEAS(ng/ml)	1950-5070	2280,4±416,8	3309,0±582,4	3066,9±683,8	AD
SHBG (nmol/L)	12-155	44,2±5,3	35,8 ± 7	51,4±15,3	AD

AD: Anlamlı değil a: Grup 1-3 arasındaki p değeri 0,051

Grup 1(finasterid) ile ilgili bulgular:

Grup 1'deki hastaların ortalama VKİ değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama FGS değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Finasterid grubunda menstrüel bozukluğu (oligomenore) olan 1 hasta vardı ve tedavi süresince menstrüel fonksiyonlarda düzelme izlenmedi.

Ortalama serum E_2 değerleri tedavi süresince azalma gösterdi ve bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$). Ortalama SHBG değerlerinde ise tedavi süresince istatistiksel açıdan anlamlı artma tespit edildi ($p<0,05$). Başlangıç ve tedavinin 12. ayında FSH, LH, TT, sT, A_4 ve DHEAS değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4: Finasterid grubunun 0 ve 12. ay VKİ, FGS ve hormon değerleri

	0. ay (n=14)	12. ay (n=14)	p değeri
VKİ (kg/m²)	23,5 ±1,5	20,3 ± 1,4	AD
Hirsutizm skoru	14,7±0,8	10,2 ± 1,0	p<0,05
FSH (mIU/ml)	5,6±0,4	5,6 ±0,5	AD
LH (mIU/ml)	5,5±0,9	6,0 ± 1,0	AD
Östradiol (pg/ml)	86,5±9,7	64,1 ± 6,8	p<0,05
Total testesteron (ng/dL)	58,7 ±14,9	42,7 ± 6,4	AD
Serbest testesteron (pg/ml)	2,2±0,3	1,9± 0,2	AD
Androstenedion (ng/ml)	3,0±0,3	2,8 ± 0,2	AD
DHEAS (ng/ml)	2280,4±416,8	1954,5 ± 511,9	AD
SHBG (nmol/L)	44,2±5,3	56,9± 8,5	p< 0,05

AD: Anlamlı değil

Grup 2 (flutamid) ile ilgili bulgular:

Grup 2'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama VKİ değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama FGS değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Flutamid grubunda 5 hastada (1'si hipermenore, 4'ü oligomenore) menstrüel bozukluk vardı ve tedavi süresince menstrüel fonksiyonlarda düzelme izlenmedi.

Grup 2'deki hastaların ortalama serum FSH değerlerinde tedavi süresince istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p<0,05$) tespit edilirken diğer hormonal değerlerinde LH, TT, sT, A_4 , DHEAS, SHBG istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5: Flutamid grubunun 0 ve 12.ay VKİ, FGS ve hormon değerlerinin karşılaştırılması

	0. ay (n = 16)	12. ay (n =16)	p değeri
VKİ (kg/m ²)	26,7± 2,0	26,8± 2,0	AD
Hirsutizm skoru	16,8±1,2	8,6 ±0,6	p<0,05
FSH (mIU/mL)	5,4±0,3	4,0 ± 0,2	P<0,05
LH (mIU/mL)	4,4 ±0,4	4,7 ± 0,9	AD
Östradiol (pg/mL)	72,7± 7,5	83,7 ±10,0	AD
Total testesteron (ng/ml)	55,8±9,5	70,6± 12,1	AD
Serbest testesteron (pg/ml)	2,4±0,3	2,4 ± 0,3	AD
Androstenedion (ng/ml)	3,4±0,4	3,2 ± 0,3	AD
DHEA (ng/ml)	3309,0±582,4	2642,6 ± 287,9	AD
SHBG (nmol/L)	35,8 ± 7	36,8 ± 6,0	AD

AD: Anlamli değil

Grup 3 (Kombine tedavi) ile ilgili bulgular:

Grup 3'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama VKİ değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik izlenmedi (p>0,05). Ortalama FGS değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptandı (p<0,05). Kombine grubunda 3 hastada menstrüel bozukluk (oligomenore) vardı ve tedavi süresince menstrüel fonksiyonlarda düzelme izlenmedi. Grup 3'deki hastaların başlangıç ve tedavinin 12. ayında bakılan hormonal değerlerinde istatistiksel açıdan değişiklik izlenmedi (p>0,05). Sonuçlar Tablo 6'de sunulmuştur.

Tablo 6: Kombine tedavi grubunun 0. ve 12. ay VKİ, FGS ve hormonal değerlerinin karşılaştırılması

	0. ay (n=14)	12. ay (n=14)	p değeri
VKİ (kg/m ²)	25 ± 1,6	24,9 ± 1,6	AD
Hirsutizm skoru	18,7± 1,2	9,2 ±0,9	p <0,05
FSH (mIU/ml)	4,8 ± 0,2	5,1±0,3	AD
LH (mIU/ml)	5,7 ± 0,7	5,2±0,6	AD
Östradiol (pg/ml)	89,8± 13,4	94,5±13,0	AD
Total testesteron (ng/dl)	64,1 ±14,0	88,5±13,2	AD
Serbest testesteron (pg/ml)	2,4±0,2	2,4±0,2	AD
Androstenedion (ng/ml)	3,4±0,3	3,5 ± 0,3	AD
DHEAS (ng/ml)	3066,9±683,8	2884,5 ± 388,1	AD
SHBG (nmol/L)	51,4±15,3	31,1 ± 3,5	AD

AD: Anlamli değil

Tedavinin 12. ayında çalışma grupları arasındaki bulguların karşılaştırılması:

Her 3 çalışma grubunda hastaların tedavi öncesi ve sonrası FGS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Ancak gruplar arasında tedavinin 12. ayında FGS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında tedavinin 12. ayında ortalama VKİ değerleri arasında fark vardı. Bu fark grup 1 ile grup 2 arasında idi. Grup 1'deki ortalama VKİ grup 2'e göre düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

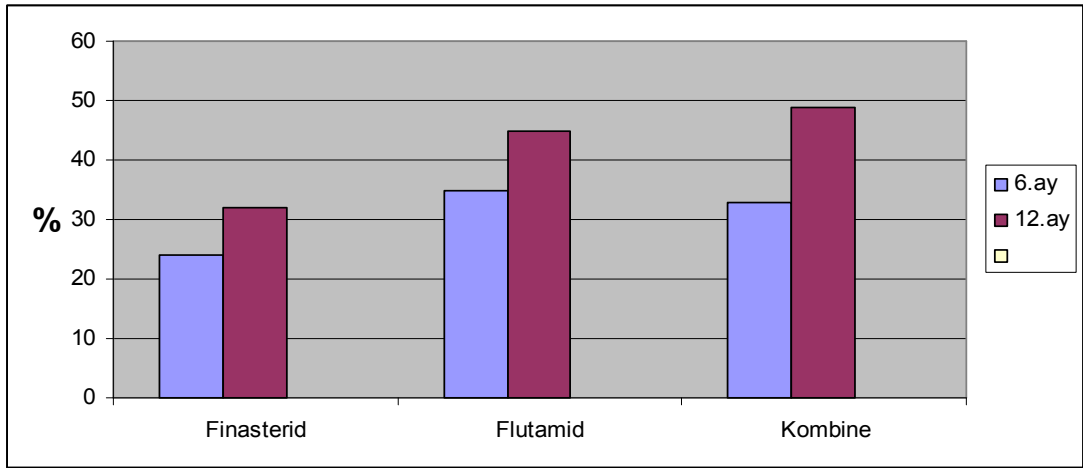
Gruplar arasında tedavinin 12. ayında ortalama FSH değerleri arasında fark vardı. Bu fark grup 2 ile grup 1 arasında idi. Grup 2'deki ortalama FSH değeri grup 1'e göre düşük idi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Gruplar arasında tedavinin 12. ayında ortalama SHBG değerleri arasında fark vardı. Bu fark grup 3 ile grup 1 arasında idi. Grup 3'deki SHBG değerleri grup 1'e göre düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Gruplar arasında ortalama total testesteron değerleri arasında fark vardı. Bu fark grup 1 ile grup 3 arasında idi. Grup 3'deki total testesteron değerleri grup 1'e göre yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Her 3 çalışma grubunda tedavi süresince sT, A₄ ve DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 7'te sunulmuştur.

Tablo 7: Çalışma gruplarının tedavi sonrası ortalama VKİ, FGS ve hormonal değerleri

	Grup 1 (n=14)	Grup 2 (n=16)	Grup 3 (n=14)	p değeri
VKİ (kg/m²)	20,3 ± 1,4 ^b	26,8 ± 2,0	24,9 ± 1,6	P < 0,05
Hirsutizm skoru	10,2 ± 1,0	8,6 ± 0,6	9,2 ± 0,9	AD
FSH (mIU/ml)	5,6 ± 0,5	4,0 ± 0,2 ^a	5,1 ± 0,3	P < 0,05
LH (mIU/ml)	6,0 ± 1,0	4,7 ± 0,9	5,2 ± 0,6	AD
Estradiol (pg/mL)	64,1 ± 6,8	83,7 ± 10,0	94,5 ± 13,0	AD
Total testesteron (ng/ml)	42,7 ± 6,4 ^c	70,6 ± 12,1	88,5 ± 13,2	P < 0,05
Serbest testesteron (pg/ml)	1,9 ± 0,2	2,4 ± 0,3	2,4 ± 0,2	AD
Androstenedion (ng/ml)	2,8 ± 0,2	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,3	AD
DHEAS (ng/ml)	1954,5 ± 511,9	2642,6 ± 287,9	2884,5 ± 388,1	AD
SHBG (nmol/L)	57 ± 8,5	36,8 ± 6,0	31,1 ± 3,5 ^a	P < 0,05

a: Grup 1'e göre farklı olan grubu gösterir, b: Grup 2'e göre farklı olan grubu gösterir, c: Grup 3'e göre farklı olan grubu gösterir. AD: Anlamlı değil

Finasterid tedavisiyle hirsutizm skorunda 6. ayda %24±4, 12. ayda %32±6, flutamid tedavisiyle 6. ayda %35±4, 12. ayda % 45±4, kombine tedavi ile 6. ayda % 33±4, 12. ayda %49±3 azalma meydana geldi ve bu azalma her 3 grupta başlangıç değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı idi (χ^2 :11,5, p:0,02). Her 3 çalışma grubunun 6. ve 12. ay hirsutizm skorlarındaki yüzde azalma değerleri şekil 3’ de gösterilmiştir.



Şekil 3: Tedavi bitiminde gruplar arası hirsutizm skorundaki % azalma değeri

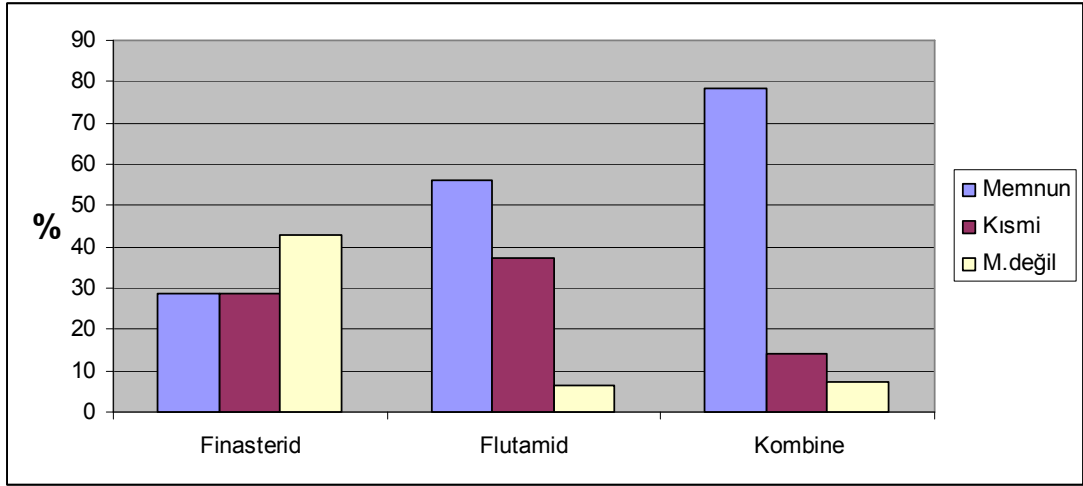
Tedavinin 6. ayında gruplar arasında ortalama % iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tedavinin 12. ayında gruplar arasında ortalama % iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu fark grup 1 ile grup 3 arasında idi. Grup 3 deki ortalama % iyileşme oranı grup 1’e göre yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Gruplar arasındaki tedavinin 6. ve 12. aylardaki ortalama % iyileşme oranlarının karşılaştırılması Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8: Çalışma gruplarının tedavinin 6. ve 12. aylardaki ortalama % iyileşme değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (%)	Grup 2(%)	Grup 3(%)	P değeri
6.ay	24±4	35±4	33±4	AD
12.ay	32±6	45±4	49±3 ^a	P<0,05

a: grup 1’e göre istatistiksel anlamlı.

Tedavi bitiminde gruplar arasında hasta memnuniyet yüzdesi belirlendi. Bu belirleme yapılırken memnun olmama 0 puan, kısmi memnuniyet 1 puan ve memnuniyet 2 puan verilerek hesaplandı. Buna göre en çok memnun olunan tedavi grubu % 78,6 oran ile flutamid+finasterid grubu oldu. Bunu % 56,3 oranla flutamid grubu izledi. En az memnuniyet % 28,6 oranla finasterid grubu oldu. Gruplar arası hasta memnuniyet oranları şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4: Gruplar arası hasta memnuniyet grafiği

Tedavi süresi boyunca her üç gruptaki hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik olmadı ve tedavinin kesilmesini gerektirecek herhangi bir yan etkiye rastlanılmadı.

TARTIŞMA

Kadınlarda erkek tipi aşırı kıl gelişimi olarak tarif edilen hirsutizm oldukça sık rastlanan kozmetik ve psikososyal bir durumdur. Üreme çağındaki kadınların %5-8'ini etkiler ve bu yaş grubundaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1,2). Hirsutizm altta yatan endokrin ve metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceği gibi, androjen sekrete eden tümörlerin ilk belirtisi de olabilir (3). Bazı ilaçlar, PKOS, adrenal steroid sentezindeki enzim defektleri, Cushing sendromu, akromegali, over tümörleri ve adrenal tümörler hirsutizme neden olabilirken bazen de herhangi bir neden tespit edilemez (3).

Hirsutizm androjen yapımında artma, PSÜ'nin normal seviyedeki androjenlere artmış hassasiyeti veya bu faktörlerin kombinasyonu sonucu ortaya çıkan bir durumdur (2). Vakaların büyük bir kısmı (yaklaşık %75-80) hiperandrojenemi zemininde gelişir. Hirsutizmin en sık nedeni PKOS olmakla birlikte diğer en yaygın nedenleri IHA ve IH'dir. Carmina ve arkadaşları hiperandrojenemi nedeniyle başvuran 950 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada; hastaların % 72.1'inde PKOS, %15,8'inde IH, %7,6'sında IHA, %4,3'ünde 21-OH eksikliğine bağlı NKAH, %0,2'sinde androjen sekrete eden tümör tespit etmişlerdir (33). Ünlühızcı ve arkadaşları ise hirsutizm nedeniyle başvuran 168 hastanın incelenmesinde; hastaların %57.1'inde PKOS, %16'sında IH, %17,4'de IHA,

%7.1'inde NKAH, %1.8'inde adrenal karsinom ve %0.6'sında Cushing hastalığı tespit etmişlerdir (38).

Hirsutizmin farmakolojik tedavisinde yeni kıl folliküllerinin büyüme hızının yavaşlatılmasına çalışılır. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar; ovaryan ve adrenal androjen sekresyonunu baskılamayı ve antiandrojenlerin kullanımıyla ciltte androjen reseptörleri üzerinde androjenlerin etkisini bloke etmeyi veya 5 α -R enzim inhibisyonunu kapsar. Günümüzde hirsutizm tedavisinde kullanılan antiandrojenler; siproteron asetat, flutamid ve spironolaktondur ve 5 α -R inhibitörü ise finasteriddir (47). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hirsutizm tedavisinde bu ilaçların tek başına kullanımı ile değişik başarı oranları bildirilmiştir (54,55). Ancak bu ilaçların tek başına kullanımı yeterince etkili bulunmamıştır. Tedavide bu yetersizlikten doğan arayışlar, çalışmaları etki mekanizmaları farklı ilaçların kombinasyon tedavisine yöneltmiştir. Son yıllarda hirsutizm tedavisinde farklı ilaç rejimlerinin güvenilirliğini ve klinik etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma vardır ancak flutamid+finasteridi tek başına finasterid ve flutamidle kıyaslayan çalışma yoktur. Biz de bu çalışmada hirsutizm tedavisinde etki mekanizmaları birbirinden farklı iki antiandrojen olan finasterid ve flutamid kombinasyonunun tek başına finasterid, flutamid tedavisine göre klinik etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla çalışmaya hirsutizm etyolojisi gözetmeksizin 44 hasta dahil edildi ve hastalar rastgele 3 gruba ayrılarak finasterid, flutamid ve kombinasyon tedavisi bir yıl süreyle verildi.

Hirsutizimli kadınların derilerinde 5 α -R aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Normal serum androjen seviyelerine rağmen artmış 5 α -R aktivitesi hirsutizimli hastalarda kıl büyümesinin ana mekanizmasıdır. Böylelikle 5 α -R inhibitörleri tarafından DHT oluşumunun azaltılması hirsutizm tedavisinde alternatif bir yol olmuştur. Finasterid kadınlarda hirsutizm tedavisinde genellikle 5mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar ilacın dozunun artırılmasıyla etkinliğinin artmadığını göstermiştir (5,19).

Flutamid, hirsutizm tedavisinde yaygın olarak kullanılan steroid yapısında olmayan antiandrojen bir ilaçtır. Flutamid nükleer ve sitoplazmik androjen reseptörlerine bağlanarak androjenleri yarışmalı olarak inhibe ederler (55,57). Bu ilaç progestojenik ve antigonadotropik aktivitesi olmadığından menstrüel düzensizliğe yol açmaz. Potansiyel

şiddetli yan etkilerinden dolayı flutamidin uzun süreli ve yüksek doz kullanımında karaciğer enzimlerinin yakın takip edilmesi önerilmektedir (54,55).

Daha önceden yapılan çalışmalarda; finasterid ile hirsutizmin tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bayram ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yaşları 17 ve 42 arasında değişen toplam 35 hasta bir yıl boyunca 5 mg/gün finasterid tedavi edilmişler ve tedavi başlangıcında $19,06 \pm 6,1$ olan FGS'u tedavi bitiminde $11,3 \pm 5,0$ olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmada FSH, LH, TT, sT, A₄ değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmazken, E₂ ($p < 0,01$) ve SHBG ($p < 0,05$) değerlerinde anlamlı artma; DHEAS değerinde ise anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,01$). Tedavi süresince ilaç hastalar tarafından iyi tolere edilmiş olup herhangi bir ciddi yan etkiye rastlanılmamıştır (50). Bayram ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada; hirsutizm tedavisinde farklı finasterid dozları (5mg ve 2,5mg) karşılaştırılmış ve 1. yılın sonunda hastalarda hirsutizm skorunda anlamlı azalma tespit edilirken, bu azalma 5 mg dozunda daha anlamlı bulunmuştur (52).

Falsetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 32'si PKOS'lu, 23'ü IH'li toplam 55 hasta bir yıl boyunca 5 mg/gün finasterid ile tedavi edilmiştir. PKOS'lu ve IH'li hastalarda ortalama FGS'ları sırasıyla $15,9 \pm 3,1$ 'den $10,9 \pm 2,6$ 'a, $16,1 \pm 3,8$ 'den $10,6 \pm 3,1$ 'e gerilemiştir. Tedavi bitiminde yüzde iyileşme oranlarını ise PKOS'lu hastalarda %31,4, IH'li hastalarda %34,2 olarak saptamışlardır ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmada finasterid tedavisiyle TT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artma saptanırken diğer hormonal parametrelerde değişiklik izlenmedi. Tedavi süresince hastaların 13'ünde (%23,6) deri kuruluğu, 6'sında (%10,9) libido azalması, 7'sinde (%12,7) başağrısı görülmüştür (54).

Moggetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada da 12 idiopatik hirsutizimli hasta 6 ay boyunca 5mg/gün dozunda finasterid ile tedavi edilmiş; tedavinin 6. aylarındaki hirsutizm skorları bazale göre anlamlı olarak (%47,2) düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu çalışmada tedavinin 6. ayında bazale göre sT, DHEAS, E₂ değerlerinde anlamlı değişiklik olmazken FSH, LH, A₄, TT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artma bulunmuştur ($p < 0,05$). Serum SHBG düzeylerinde ise çok az artma gözlenmiştir (58).

Biz de bu çalışmada finasterid ile tedavi edilen hastaların hirsutizm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Grup 1'de tedavi başlangıcında ortalama

14,7±0,8 olan FGS'u tedavinin 12. ayında ortalama 10,2±1,0 olarak saptandı. Hirsutizm skorlarındaki yüzde iyileşme oranları 6. ayda %24, 12. ayda %32 olarak bulundu. Bu çalışmanın sonuçları daha önce finasteridin etkinliğini araştıran çalışmaların sonuçları ile benzerdi. Finasterid alan grupta VKİ'deki anlamlı azalmanın da bu iyileşmeye katkısı olabilir ancak bunun çok ciddi düzeyde olduğunu düşünmüyoruz. Finasterid ile tedavi edilen hastaların androjen düzeylerinde belirgin bir değişiklik izlenmezken SHBG düzeylerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. SHBG düzeyindeki artışta kısmen kilo vermiş olmanın bir etkisi olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda da finasterid tedavisiyle hastaların TT düzeylerinde artma, DHT ve DHEAS düzeylerinde azalma gözlenmiştir (52,54,59,60).

Finasteridin yanısıra flutamid tedavisiyle ilgili de çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar flutamidin hirsutizmin tedavisinde kullanılabilir etkili ve iyi tolere edilen sistemik bir anti-androjen olduğunu göstermiştir.

Müderri ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada 250 mg/gün flutamid tedavisiyle 500 mg/gün flutamid tedavisini kıyaslamışlar. Bu çalışmada 35 hirsutizmlili hastaya 250 mg/gün flutamid (grup1), 23 hastaya ise 500mg/gün flutamid (grup2) tedavisi bir yıl boyunca verilmiştir. Her iki grupta tedavinin 12. ayında hirsutizm skorlarında anlamlı azalma bulunmuştur. Grup 1'de başlangıçta 17,8±0,9 olan FGS'u 12. ayda 4,8±0,7, grup 2'de ise başlangıçta 17,0±0,9 olan FGS'u 12.ayda 5,2±0,7 olarak bulunmuştur. Tedavinin 12. ayında hirsutizm skorlarındaki yüzde azalma değerleri; grup1'de %71, grup 2'de %70.3 olarak bulunmuştur. Her iki grupta tedavi süresi boyunca hormonal değerlerde herhangi bir değişiklik izlenmedi. Grup 2'de ömenoreik 23 hastanın 7'sinde (%30.4) oligomenore ve 1 hastada (%3.7) karaciğer enzim yüksekliği tespit edilirken Grup1'deki hastalarda herhangi bir yan etki izlenmedi (61).

Bu çalışmada da flutamid tedavisi alan grup 2'deki hastaların bir yıllık tedavi bitiminde hirsutizm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Başlangıçta ortalama 16,8±1,2 olan FGS'u tedavi bitiminde 8,6±0,6 olarak saptandı. Hirsutizm skorlarındaki yüzde iyileşme oranları tedavinin 6. ayında %35, 12. ayında %45 olarak bulundu. Flutamid alan grupta FSH düzeyinde hafif bir düşme olmuştur ancak bunun klinik önemi hakkında yorum yapmak güçtür. Flutamid tedavisi verilen hastaların serum androjen düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Ancak flutamidin klinik etkinliğini araştıran bazı çalışmalarda tedavi süresince hastaların T,

sT, DHT, DHEAS, A₄ seviyelerinde azalma izlenmiştir ve bu bulgu flutamidin androjen sentezini baskılamasını destekler niteliktedir (59,62).

Yapılan pek çok çalışmada bu ajanların hirsutizm tedavisinde etkinlikleri ve birbirlerine üstünlükleri kıyaslanmıştır. Falsetti ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 64'ü PKOS ve 46'sı IH olan 110 hastada finasterid ve flutamid tedavisinin etkinliklerini kıyaslamışlardır. Bu çalışmada PKOS'lu ve IH'li hastaların yarısına 5mg/gün finasterid, diğer yarısına günde iki kez 250mg/gün flutamid tedavisi vermişlerdir. Tedavi bitiminde hirsutizm skorundaki yüzde azalma değerleri sırasıyla; finasterid tedavisi alan PKOS'lu hastalarda %31.4, IH'li hastalarda %34.2, flutamid tedavisi alan PKOS'lu hastalarda %56.7, IH'li hastalarda %50.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışma her iki ilacın hirsutizm tedavisinde etkili olduğunu fakat flutamidin finasteriden daha güçlü bir ilaç olduğunu göstermiştir (54).

Benzer şekilde Müderris ve arkadaşları da 70 hirsutizmlili hastada flutamid ve finasterid tedavilerinin etkinliklerini kıyaslamışlardır. Bu çalışmada bir yıl boyunca hastaların yarısına 250 mg/gün flutamid, diğer yarısına 5mg/gün finasterid tedavisi verilmiştir. Her iki grupta tedavinin 6. ve 12. aylarında hirsutizm skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı azalma izlenmiştir. Flutamid grubunda başlangıçta 17.8 ± 5.8 olan FGS'ü 6. ayda 6.0 ± 3.4 , 12. ayda 4.8 ± 3.2 olarak bulunmuştur. Finasterid grubunda ise başlangıçta 19.1 ± 6.1 olan FGS'ü 6. ayda 14.2 ± 4.9 , 12. ayda 11.3 ± 5.0 olarak bulunmuştur. Yüzde değişiklik oranları ise sırasıyla 6. ve 12. aylarda flutamid grubunda %64.6, %71.2; finasterid grubunda %25.8, %41.3 olarak saptanmıştır ve bu oranlar 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p < 0,05$). Çalışmanın sonucunda her iki ajanın FGS'ünü düşürmede etkili olduğunu ancak kendi aralarında da flutamid lehine istatistiksel bir anlamlılık olduğunu saptamışlardır (63).

Bizim çalışmamızda temel amaç kombinasyon tedavisinin hirsutizm tedavisindeki etkinliğini araştırmak olmakla birlikte her iki ilacı tek başına kullanan hasta grupları analiz edildiğinde daha önceki çalışmalara benzer şekilde etkin bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da gerek FGS gerekse hasta memnuniyeti açısından flutamid finasteride göre daha etkili bulunmuştur. Çalışmalarda ilaç etkinliği ile ilgili farklılıklar bulunması toplumsal farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bir diğer neden de, bizim çalışmamızda olduğu gibi çalışmaya alınan hastaların heterojen olmasındandır.

Çalışmamızda PKOS, IH gibi farklı alt gruplardan hasta sayıları yeterli olmadığından farklı spesifik gruplardaki ilaç etkinliği ile ilgili analiz ve yorum yapılamamıştır.

Finasterid ve flutamid tedavisini kıyaslayan çalışmalar haricinde her iki ilacı diğer ajanlarla kıyaslayan çalışmalar da mevcuttur. Moghetti ve arkadaşları yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada spironolakton (100mg/gün), flutamid (250mg/gün) ve finasteride (5mg/gün) tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada ilaçların tümü hirsutizm tedavisinde etkili bulunup herhangi birinin diğerine üstünlüğü saptanmamıştır. Bu çalışmada antiandrojen ilaçların tümü iyi tolere edilip flutamid alan hastaların hiç birinde karaciğer toksisitesi izlenmemiştir (55). Bu çalışma diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük doz flutamid (375-500 mg/gün) kullanan kadınlarda karaciğer toksisitesinin genellikle ılımlı ve geçici olduğunu desteklemiştir (55,62).

Fruzetti ve arkadaşları ise yapmış oldukları bir çalışmada hirsutizm tedavisinde finasterid, flutamid ve SPA+EE tedavilerinin etkinliklerini kıyaslamışlardır. Bu çalışmaya katılan 42 hirsut kadından 14 tanesine 5 mg/gün finasterid, 15 tanesine 500 mg/gün flutamid ve diğer 13 tanesine ise 25mg/gün SPA+EE tedavisi vermişlerdir. Finasterid grubunda başlangıçta 21.6 ± 2.4 olan FGS'u 12.ayda 12.7 ± 2.0 , Flutamid grubunda başlangıçta $18 \pm 1,6$ olan FGS'u 12. ayda 8.1 ± 1.4 , SPA+EE grubunda ise başlangıçta 28.4 ± 1.5 olan FGS'u 12.ayda 12.6 ± 1.5 olarak bulunmuştur. Tedavi bitiminde tüm gruplarda yüzde iyileşme oranları birbirine benzerdi ve yüzde iyileşme oranları sırasıyla finasterid grubunda %45, flutamid grubunda %53, SPA grubunda ise %58 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışma hirsutizm tedavisinde finasterid, flutamid ve SPA'nın eşit etkinlikte olduğunu göstermiş (64).

Son yıllarda hirsutizm tedavisinde etkinliğin daha da artırılması için, antiandrojen ilaçlarla kombinasyon rejimleri kullanılmaya başlanılmıştır. Bunlardan; finasterid+diane-35, finasterid+spironolakton, flutamid+metformin kullanılan tedavilerden birkaçıdır. Ünlühizarcı ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, spironolakton tedavisi ile spironolakton+finasterid kombinasyon tedavisi verdikleri hasta gruplarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 32 hastadan oluşan 1.gruba 100 mg/gün spironolakton; 33 hastadan oluşan 2. gruba ise 5 mg/gün finasterid+100 mg/gün spironolakton kombinasyon tedavisi bir yıl süreyle verilmiştir. Tedavi bitiminde bakılan hirsutizm skorundaki yüzde düşme değerleri 1. grupta %36.6, 2. grupta ise %51.3

bulunmuştur. Sonuç olarak; bu çalışma finasterid+spironolakton kombinasyon tedavisinin hirsutizm tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu ve 12. ayda FGS'undaki yüzde değişikliğin kombinasyon grubundan daha yüksek olduğunu göstermiştir (65).

İbanez ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, PKOS'lu 31 hastada flutamid, metformin ve flutamid+metformin kombinasyon tedavilerinin etkinliklerini kıyaslamışlardır. Bir yıllık tedavi süresince hastaların 10 tanesine 250 mg/gün flutamid, 8 tanesine 1275 mg/gün metformin diğer 13 tanesine 250 mg/gün flutamid+1275 mg/gün metformin kombinasyon tedavisi verilmiştir. Tedavi bitiminde kombine gruptaki hastaların hirsutizm skorundaki azalmanın diğer iki gruba göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu gözlenmiştir (66).

Hirsutizm tedavisinde finasterid ve flutamid tek başlarına kullanılmasına rağmen bu ajanların kombinasyonlarının etkinliği şimdiye kadar araştırılmamıştır. Finasterid testesterondan DHT oluşumunu inhibe etmekle birlikte bu dönüşüm irreversibl değildir ve enzim inhibisyonuda %100 değildir. Dokularda DHT oluşumu tam olarak inhibe edilmediğinden DHT'un etkilerini bloke edecek bir anti-androjen ilaç ilavesinin "ikili bir mekanizma" daha etkin bir antiandrojenik etki göstermesi muhtemeldir. Bu tarz tedavi yaklaşımını kardiovasküler hastalıkların korunma ve tedavisinde son yıllarda sıkça gündeme gelen "ACE inhibitörü+ ATII reseptör blokleri kombinasyon" tedavisine benzetebiliriz. Hipotez olarak finasterid-flutamid kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımından daha etkili olacağı öngörülmüştür ve literatürde böyle bir çalışma olmadığı için planlanmıştır.

Bu çalışmada flutamid+finasterid kombinasyon tedavisi alan grup 3'deki hastaların tedavi bitiminde hirsutizm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Kombine grupta başlangıçta $18,7 \pm 1,2$ olan FGS'u tedavinin 12. ayında $9,2 \pm 0,9$ olarak bulundu. Hirsutizm skorlarındaki yüzde azalma değerleri 6. ayda %33, 12 ayda % 49 olarak saptandı. Bu çalışmanın sonunda kombinasyon tedavisi ile hastaların hirsutizm skorlarında beklendiği gibi daha fazla iyileşme gözlenmemekle birlikte kombine gruptaki iyileşme oranları tek başına flutamid alan gruba benzerdi. Flutamid tedavisine finasteridin eklenmesi ile hirsutizm skorunda %4 daha fazla iyileşme olmuştur. Kombinasyon tedavisi verilen hastaların serum androjen düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Tedavi bitiminde kombine grubunun ortalama serum SHBG

düzeyleri finasterid grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük idi. Ancak antiandrojenlerin SHBG üzerine böyle bir etkisi bilinmemektedir.

Her üç tedavi grubunda menstrüel disfonksiyonu olan toplam 9 hasta vardı (grup 1'de 1 hastada oligomenore, grup 2'de 4 hastada oligomenore, 1 hastada hipermenore, grup 3'de 3 hastada oligomenore). Tedavi süresince hastaların menstrüel disfonksiyonlarında düzelme izlenmedi ve ömenoreik hastalarda da tedavi süresince menstrüel bozukluk gelişmedi.

Flutamidin karaciğer toksisitesi doz bağımlıdır. Bu nedenle hirsutizm tedavisinde olduğu gibi kronik kullanımda minumum en etkili dozun kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu nedenle hirsutizm tedavisinde 500 mg/gün flutamid yerine, 500 mg/gün flutamid ile benzer etkinlikte olduğu gösterilen 250 mg/gün, 125 mg/gün ve 62,5 mg/gün flutamid dozlarının kullanılması önerilmektedir (59,67,68). Bizim çalışmamızda tek başına flutamid 125 mg/gün ve flutamid+finasteridle tedavi edilen hastaların karaciğer transaminaz değerlerinde yükselme izlenmemiş olup kombinasyon tedavisiyle de hastaların karaciğer toksisite riskinde artma olmamıştır. Ancak bilinen etkin ilaçlardan birisi olan flutamid dozunu artırmadan, farklı etki mekanizmalı bir ilacı (finasterid) ilacı eklemekle daha fazla klinik etki beklentisi bu çalışmada ortaya konamamıştır.

Sonuç olarak; finasterid (5mg/gün) ve flutamid (125mg/gün) hirsutizm tedavisinde etkili ve bu dozlarda yan etki bakımından güvenilir ilaçlardır. Tek başına flutamid tedavisi, finasterid tedavisine göre daha etkili olmanın yanında kombinasyon tedavisine yakın bir düzelme de yapmaktadır. Bu çalışmanın sonucu kombine tedavinin daha etkili olabileceği hipotezini kuvvetli bir şekilde desteklememektedir. Bilimsel olarak sağlam temeller ve mantığı olan bir kombinasyon tedavisi klinik cevaba beklenen oranda yansımamıştır.

SONUÇLAR

1. Bu çalışmanın sonunda finasterid (5mg/gün), flutamid (125mg/gün) ve kombinasyon tedavisi (finasterid 5mg/gün+ flutamid 125 mg/gün) hirsutizm tedavisinde etkili ve güvenli tedavi yöntemleri olarak bulundu.
2. Finasterid-flutamid kombinasyon tedavisi tek başına finasterid tedavisine göre daha etkili bulunup tek başına flutamid tedavisine göre benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır.
3. Etki mekanizmaları farklı olan finasterid-flutamid kombinasyonu ile hastaların hirsutizm skorlarında beklediğimiz gibi daha fazla düzelme izlenmemiştir. Flutamid tedavisine finasteridin eklenmesi ile hirsutizm skorunda %4 daha fazla iyileşme olmuştur.
4. Tedavi sonunda bakılan hirsutizm skorundaki % iyileşme değerleri; grup 1'de 6. ayda %24, 12. ayda %32, grup 2'de 6. ayda %35, 12. ayda % 45, grup 3'de 6. ayda % 33, 12. ayda %49 olarak tespit edilmiştir.
5. On iki aylık tedavi sonunda hasta memnuniyet yüzdeleri sırasıyla; grup 1'de %16,7, grup 2'de 37,5, grup 3'de %45,8 olarak bulundu.
6. Her üç tedavi grubunda menstrüel disfonksiyonu olan toplam 9 hasta vardı. Tedavi süresince hastaların menstrüel disfonksiyonlarında düzelme izlenmedi ve ömenoreik hastalarda da tedavi süresince menstrüel bozukluk gelişmedi.
7. Her 3 grupta da tedavi süresince güvenlik parametrelerinde değişiklik olmadı. Düşündüğümüzün aksine kombine tedavisi ile hastalarda yan etki sıklığında artış izlenmedi.
8. Sonuç olarak bu çalışma etki mekanizmaları yönünden birbirini tamamlayan flutamid+finasterid kombinasyonu beklenen sinerjistik etkiyi göstermemiştir.

KAYNAKLAR

1. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101: 1995-1007.
2. Azziz R, Sanchez L.A, Knochenhouer E.S, et al. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-462.
3. Soliman N.F, Wardle P.G. The investigation and management of the hirsute woman. *Rev in Gynecol and Perinatal Practice* 2006;23:1-8.
4. Azziz R, Carmina E, Sawaya M. E. Idiopathic hirsutism. *Endocrine Rev* 2000; 21:347-362
5. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348
6. Greenspan FS. *Basic and Clinical Endocrinology* (3rd ed) Lange Medical Publications, 1991, pp 351-353
7. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Foster DW, Wilson JD.(eds), *Williams textbook of endocrinology* (9th ed) Saunders, Philadelphia 1998, pp. 517-664.
8. Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:827-835.
9. Loriaux DL. The adrenal cortex. In: Goldman L, Bennett JC.(eds), *Cecil text book of medicine* (21 th ed) Saunders, Philadelphia 2000, pp. 1250-1257.
10. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99.
11. Deplewski D. and Rosenfield R.L. Role of hormones pilosebaceous unit development. *Endocrine Rev* 2000; 21:363-392.

12. New MI. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30: 1-13
13. Koloğlu S. Temel ve klinik Endokrinoloji. Medikal Network Yayınevi, Ankara 1996, ss 647-651.
14. Bulun SE, Adashi EY. The Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) *Williams textbook of endocrinology (10 th)* Saunders, Philadelphia 2003 pp. 587-664
15. Atası T, Şahmay S. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları) Ünlversal Bilimsel Yayınları 6. 1996,ss 418-439.
16. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract In: Larsen PR, Kronenberg HM, Foster DW, Wilson JD.(eds), *Williams textbook of endocrinology (9th ed)* Saunders, Philadelphia 1998, pp. 751-817.
17. Ehrmann DA. Hirsutism and virilization In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds), *Harrison's principles of internal medicine (15th ed)* McGraw-Hill, New York 2001, pp 297-301.
18. Rosenfield R.L. Hirsutism. *New Engl J Med* 2005; 353:2578-2588
19. Rittmaster R.S. Hirsutism. *The Lancet* 1997; 349:191-195
20. Harborne L, Fleming R, Lyall H. Metformin or antiandrojen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4116-4123
21. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Rev* 1997;18:774-800
22. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-17.
23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245
24. Carmina E, M.D. The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril* 2006; 85:1582-1585
25. 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

26. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agent in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154: 763-775
27. Ehrmann DA, Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236
28. Poretsky L, Cataldo N.A, Rosenwaks Z. The insulin related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Rev* 1999;20:535-582
29. Fassnacht M, Schlenz N, Schneider S, et al. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: increased peripheral 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2760-2766
30. Stewart PM, Shackleton CH, Edwards CR. 5 alpha reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990;335:431-433
31. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-815
32. New I.M. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205-4214
33. Carmina E, Rosato F, A. Janni, et al. Androgen relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6
34. Akinci A, Yordam N, Ersoy F, et al. The incidence of nonclassical 21-hydroxylase deficiency in hirsute adolescent girls. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:99-106.
35. Keleştimur F, Şahin Y, Ayata D, et al. The prevalence of non-classical adrenal hyperplasia due to 11- β hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin endocrinol* 1996; 45:381-384
36. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:421-3
37. Azziz R, M.P.H, Waggoner W.T, et al. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998;70:274-277
38. Ünlühızcı K, Gökçe C, Atmaca H, et al. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: Idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:503-509
39. Erenus M, Yücelten D, Durmuşoğlu F, et al. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1997;68: 1000-1003

40. Paoletti A.M, Cagnacci A, Orru M, et al. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999;72:448-453
41. Ünlühızcı K, Karababa Y, Bayram F, et al. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2741 -2744
42. Carmina E, Chu MC, Longo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2545-2549
43. Atmaca H, Tanrıverdi F, Ünlühızcı K, et al. Investigation of adrenal functions in patients with idiopathic hyperandrogenemia. *Eur J Endocrinol* 2006;155:307-311
44. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:946-952
45. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutizm in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;142:217-221
46. Yki-jarvinen H, M.D, F.R.C.P. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351: 1106 - 1118
47. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2559-2563
48. Şahin Y, Dilber S, Keleştimur F, et al. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasterid in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:496-500
49. Keleştimur F, Şahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1998;69:66-70
50. Bayram F, Müderris I, Şahin Y, et al. Finasterid treatment for one year in 35 hirsute patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:195-197
51. Rittmaster R.S. Finasteride. *N Engl J Med* 1994;330:120-125
52. Bayram F, Müderris I, Güven M, et al. Comparison of high-dose finasteride (5mg/day) versus low-dose finasteride (2,5mg/day) in the of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002;147:467-471.
53. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999;72:41-46
54. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, et al. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999;141;361-367

55. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94
56. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et al. Treatment with flutamide, metformine, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3970-3980
57. Ibanez L, Potau N, Marcos V, et al. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in nonobese, Adolescent girls: Effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-3255
58. Moghetti P, Castello R, Chiara M, et al. Clinical and hormonal effects of the 5 α -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1115-1120.
59. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo F.M, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;88: 1304-1310
60. Wong IL, Morris RS, Chong L, et al. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:233-235
61. Müderris I, Bayram F, Şahin Y, et al. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997;68:644-647
62. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes, and androgen receptor behavior. *Fertil Steril* 1995;64:511-517
63. Müderris I, Bayram F, Güven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000;73:984-987
64. Fruzetti F, Bersi C, Parrini D, et al. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71:445-450

65. Ünlühızcı K, Everest H, Bayram F, et al. Comparison of spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2002; 78:1331-1333
66. Ibanez L, Vals C, Ferrer A, et al. Additive effects of insülin sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsülinism, hyperandrogenism, dyslipidemia and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2870-2874
67. Ibanez L, Zegher F. Low-dose combination of flutamide, metformin and an oral contraceptive for non-obese, young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:57-60
68. Müderris I, Bayram F, Güven M. Treatment of hirsutism with lowest dose flutamide (62,5 mg/day). *Gynecol Endocrinol* 2000;14:38-41

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Demet ÖZEL' ait **"Hirsutizm Tedavisinde Finasterid, Flutamid İle Finasterid ve Flutamid Kombinasyon Tedavisinin Karşılaştırılması"** adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 04 / 07 / 2007

İmza

Başkan..... Prof. Dr. Ekrem Öymek.....imza

Üye..... Prof. Dr. Kadri Güner.....imza

Üye..... Prof. Dr. Abdurrahman Güneş.....imza

Üye..... Doç. Dr. Mustafa Ürdükcü.....imza

Üye..... Doç. Dr. Feriye Altınbaş.....imza