

## راهنمای بالینی عملی تشخیص و درمان هیرسوتیسم در ایران

علی‌رغم مراجعه‌ی بالای بیماران مبتلا به هیرسوتیسم و هم‌چنین شیوع بالای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که یکی از مهم‌ترین علائم آن هیرسوتیسم است، هیچ‌گونه راهنمای مدونی برای پزشکان خانواده به‌عنوان خط اول درمان در ایران وجود ندارد. در این راهنما سعی شده است با استفاده از بالاترین سطح شواهد موجود و اجماع صاحب‌نظران، به راه‌کارهای عملی بومی برای یکسان و استانداردسازی بیشتر خدمات ارائه‌شده توسط پزشکان عمومی و پزشکان خانواده دست یابیم.

**کلمات کلیدی:** هیرسوتیسم، راهنمای بالینی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۹/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۰۱

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۲، دوره‌ی ۴ (۴): ۱۸۷-۱۶۷

دکتر آناهیتا صادقی<sup>۱</sup>  
دکتر بهروز نوابخش<sup>۱</sup>  
دکتر گیتا شفیعی<sup>۲</sup>  
مریم اعلاء<sup>۲</sup>  
دکتر محمدباقر لاریجانی<sup>۲</sup>  
دکتر علیرضا فیروز<sup>۳</sup>  
دکتر وحیده مرصوصی<sup>۴</sup>  
دکتر آزاده سیاری‌فرد<sup>۵</sup>  
دکتر حمیدرضا آقایی‌مبیدی<sup>۱</sup>

۱. گروه داخلی بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. گروه زنان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۵. دبیرخانه‌ی تحقیق و توسعه‌ی سیاست‌های دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر حمیدرضا آقایی‌مبیدی

تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه‌ی پنجم، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران.  
پست الکترونیک:

hraghai@tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

زیرا احتمال یافتن اختلالی که درمان یا رخداد

نهایی درمان را تغییر دهد، پایین است (B1).

۲. انجام آزمایش به‌منظور بررسی افزایش سطح

آندروژن در زنان با شرایط زیر پیشنهاد می‌شود:

♦ هیرسوتیسم متوسط یا شدید؛

### خلاصه‌ی توصیه‌ها

#### تشخیص هیرسوتیسم

۱. در زنان مبتلا به هیرسوتیسم خفیف ایزوله، بررسی افزایش سطح آندروژن توصیه نمی‌شود،

- ♦ گزینه بستگی به اولویت‌های بیمار در خصوص اثربخشی، عوارض و هزینه‌های درمان دارد (B1).
- ♦ درمان با فلوتامید پیشنهاد نمی‌شود (B1).
- ♦ استفاده از ضدآندروژن‌های موضعی برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1).
- ♦ استفاده از داروهای کاهنده‌ی انسولین برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1).
- ♦ در زنان مبتلا به هیرسوتیسم ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال غیرکلاسیک، در موارد زیر درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پیشنهاد می‌شود (B1):

۱. عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری و یا ضدآندروژن‌ها؛
  ۲. عدم تحمل داروهای فوق؛
  ۳. بیمار، خواهان تحریک تخمک‌گذاری به قصد بارداری باشد.
- ♦ استفاده از آگونیست‌های GnRH برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1) مگر در موارد زیر:

۱. زنان مبتلا به هایپرآندروژنمی شدید مانند هایپر تکوزیس تخمدان؛
  ۲. عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری خوراکی و ضدآندروژن‌ها
- ♦ برای همه‌ی درمان‌های دارویی هیرسوتیسم، پیشنهاد می‌شود قبل از تغییر دوز دارو، تغییر نوع دارو یا افزودن داروی جدید، بیمار حداقل شش ماه از داروی تجویز شده استفاده کرده باشد (B1).

#### درمان ترکیبی

- ♦ در زنان مبتلا به هیرسوتیسم در صورتی که پس از گذشت شش ماه یا بیشتر از درمان تک‌دارویی با قرص‌های خوراکی ضدبارداری، همچنان علائم بیماری پابرجا بود، یک داروی ضدآندروژن به رژیم دارویی قبلی اضافه می‌شود (B1).

- ♦ هیرسوتیسم با هر درجه‌ای، زمانی که شروع ناگهانی، سریع و پیش‌رونده داشته باشد؛
  - ♦ زمانی که هیرسوتیسم با یکی از شرایط زیر همراه باشد:
۱. بی‌نظمی (هر نوع اختلال) قاعدگی یا ناباروری؛
  ۲. چاقی مرکزی (چاقی شکمی)؛
  ۳. آکانتوزیس نیگریکانس؛
  ۴. پیشرفت سریع؛
  ۵. کلیتورومگالی (اندکس کلیتوریس یا طول × عرض بیش از ۳۵ میلی‌متر مربع).

#### درمان هیرسوتیسم

##### درمان هیرسوتیسم در سنین پیش از یائسگی

- در زنان مبتلا به هیرسوتیسم که به رغم اقدامات آرایشی همچنان از پرمویی رنج می‌برند، درمان دارویی و یا روش‌های موضعی برداشت مو پیشنهاد می‌شود (B1). انتخاب یکی از این دو روش به شرایط زیر بستگی دارد:

- ♦ ترجیحات بیمار؛
- ♦ این‌که تا چه حد منطقه‌ی درگیر بر زیبایی ظاهری فرد تأثیر می‌گذارد؛
- ♦ سطح دسترسی بیمار و هزینه‌ی درمان‌های پیشنهادی

##### درمان‌های دارویی

##### درمان تک‌دارویی

- ♦ به اکثر زنان برای درمان هیرسوتیسم قرص‌های ضدبارداری خوراکی پیشنهاد می‌شود (B1)، با توجه به اثرات داروهای آنتی‌آندروژن، تک‌درمانی با این داروها توصیه نمی‌شود مگر این‌که روش جلوگیری از بارداری مطمئنی به‌کار برده شود (A1).

- ♦ در زنانی که نمی‌توانند یا نمی‌خواهند باردار شوند، استفاده از قرص‌های ضدبارداری یا ضدآندروژن پیشنهاد می‌شود. انتخاب بین این دو

براساس شرایط موجود و هزینه‌ی اثربخشی مناسب در پیش‌گیری، کنترل و درمان و عوارض آن، کمیته‌ای شامل متخصصین داخلی، غدد، پزشک عمومی، داروساز، کارشناسان تغذیه، آموزش و پرستاری تشکیل شد و نظارت بر تهیه و تنظیم راهنمای بالینی هیرسوتیسم را عهده دار شدند. در این راستا در پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science، EBSCO، PubMed و NLM و هم‌چنین پایگاه‌های SID، Iranmedex، Magiran هیرسوتیسم، تخمدان پلی‌کیستیک، ایران، شیوع (hirsutism, polycystic ovarian syndrome, prevalence, Iran) در راهنماهای هیرسوتیسم در بازه‌ی زمانی ۵ سال اخیر جست‌وجو و بازیابی شد. معیارهای غربال‌گری اولیه‌ی راهنماها عبارت بودند از: زبان انگلیسی، در دسترس بودن نسخه‌ی کامل راهنما و معتبر بودن آن‌ها. سپس راهنماها با روش AGREE نقد شدند.

از بین راهنماهای بالینی موجود، راهنمای بالینی انجمن غدد (The Endocrine Society guidelines) برای تشخیص و درمان هیرسوتیسم بالاترین امتیاز را گرفته و مبنای کار قرار گرفت. توصیه‌های این راهنما در غالب سؤالات بالینی توسط تیم تدوین استخراج شد. بدین‌صورت که جمعیت و مداخله‌ی اصلی هر توصیه مشخص شد و در پایان شواهد پشتیبان هر توصیه براساس منبع ذکرشده در راهنمای بالینی مشخص گردید.

اطلاعات مربوط به مزیت بالینی مداخلات و اقدامات در قالب جداولی برای هریک از اعضای پانل متشکل از هشت نفر متخصص داخلی، فوق‌تخصص غدد، متخصص زنان و زایمان، متخصص پوست، پزشک عمومی، کارشناس آموزش و پرستاری فرستاده شد و از آن‌ها خواسته شد که در رابطه با مزیت بالینی قضاوت نهایی خود را به‌صورت «کم، زیاد، متوسط» مشخص کنند. هم‌چنین از اعضا خواسته شد چنان‌چه به‌جز

## روش‌های موضعی برداشت مو

برای زنانی که روش‌های موضعی برداشت مو را انتخاب می‌کنند، روش لیزر/فتواپیلاسیون پیشنهاد می‌شود (B1). در زنان تحت درمان با فتواپیلاسیون که دوست دارند سریع‌تر شاهد پاسخ اولیه باشند، استفاده از کرم eflornithine در طی درمان پیشنهاد می‌شود. در زنان مبتلا به هایپرآندروژنمیای شناخته‌شده که روش‌های موضعی برداشت مو را انتخاب می‌کنند، درمان دارویی برای به‌حداقل‌رساندن رشد مجدد مو پیشنهاد می‌شود (B1).

## روش‌شناسی و تدوین راهنما

به‌منظور انتخاب بهترین شواهد در تهیه و تنظیم توصیه‌ها، تطبیق آن‌ها با شرایط موجود، ارزیابی سودبخشی، عوارض و هزینه - اثربخشی، کمیته‌ی تدوین راهنمای پیش‌گیری، تشخیص و درمان هیرسوتیسم در پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکیل شد و نظارت بر تهیه و تدوین این راهنمای بالینی را بر عهده گرفت. هدف از تدوین این راهنمای بالینی، یکسان‌سازی مدیریت هیرسوتیسم در کشور می‌باشد. سؤالات اصلی راهنما در زمینه‌ی پیش‌گیری، تشخیص و درمان است. گروه هدف راهنما، خانم‌های قبل از یائسگی بوده و کاربران راهنما، کلیه‌ی پزشکان و کادر بهداشتی درمانی می‌باشند.

در تیم بومی‌سازی سعی شد تا از هم‌فکری کلیه‌ی افراد مرتبط با بیماری هیرسوتیسم استفاده شود. گروه‌های اصلی تدوین این راهنما، پزشکان عمومی، همکاران پرستاری، فوق‌تخصص غدد و متخصصین رشته‌های داخلی، زنان و زایمان، نماینده‌ی بیمه و بیماران بود.

جست‌وجوی دستی و الکترونیک راهنماها و مقالات مرتبط، به‌منظور دستیابی به بهترین شواهد در تدوین توصیه‌های لازم، بومی و استانداردسازی این توصیه‌ها

جدول ۲) معیارهای گرید (Grade) توصیه‌ها

درجه‌ی توصیه	توصیف
A	شواهد سطح ۱ همگی نشان‌دهنده‌ی سود بیشتر از زیان است.
B	حداقل یک مطالعه از سطح ۱ و بیشتر مطالعات سطح ۲، نشان‌دهنده سود بیشتر از زیان آن توصیه است.
C	شواهد قطعی از این که سود بیشتر از یا مساوی زیان باشد در دست نیست؛ توصیه براساس نظر متخصصین می‌باشد.
D	شواهد قطعی از این که سود بیشتر از زیان باشد در دست نیست. شواهدی وجود دارد که زیان بیشتر از سود است.

لازم، با هدف نهایی‌شدن این راهنمای عملی، نمونه‌ای از آن برای افراد صاحب‌نظر، گروه‌ها و انجمن‌های تخصصی رشته‌های مختلف اعضاء تیم تدوین ارسال گردید و نظرات تکمیلی آن‌ها مدنظر قرار گرفت.

سعی شد برای درک هرچه بیشتر توصیه‌ها بهترین سطح از شواهد (جدول ۱) و یا Grade هر توصیه (جدول ۲) براساس پروتکل استاندارد تدوین راهنماهای بالینی جمع‌آوری و ارایه گردد<sup>۱</sup>.

قرار است به‌روزرسانی هر سه سال یکبار انجام شود. اعضاء گروه تدوین‌کننده‌ی راهنما، هیچ‌گونه تعارض منافع نداشته و هیچ‌گونه حمایتی از شرکت‌های دارویی دریافت نکرده‌اند. تمامی منابع مالی و حمایتی آن توسط پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تأمین شده است.

اندیکاسیون‌های ارجاع بیمار از سطح اول (پزشک خانواده) به سطح بالاتر (تخصصی یا فوق تخصصی)

جدول ۳: زمان ارجاع

زمان ارجاع	توصیف
Immediately	RI در همان زمان ویزیت
Urgently	RU در عرض ۲۴ ساعت
Soon	RS در عرض ۲ هفته
Routinely	RR به‌طور معمول

شواهدی که در اختیار آن‌ها قرار گرفته است به مطالعات دیگری استناد کنند، نتایج آن مطالعات نیز در اختیار سایر اعضا قرار گیرد. در فرایند اجماع از روش دلفی و جلسات بحث گروهی متمرکز استفاده شد. در جلسه‌ی حضوری درباره‌ی توصیه‌هایی که بر روی آن‌ها توافق نظر وجود نداشت بحث و تبادل نظر صورت گرفت. در این جلسه هر یک از اعضا براساس شواهد موجود و معیارهای ذکر شده برای بومی‌سازی مستندات، دلایل خود را بازگو کرده و در پایان مجدداً نمره‌دهی توصیه‌ها انجام شد. در نهایت میزان توافق اعضاء مشارکت‌کننده بررسی گردید و توصیه‌هایی که در مورد آن‌ها توافق وجود داشت به‌عنوان توصیه‌ی نهایی در نظر گرفته شد. در هر توصیه به هزینه‌ها توجه شد، ولی با توجه ناکافی بودن مطالعات هزینه - اثربخشی در کشور و کثرت تغییر هزینه‌های درمان و سلامت، این مهم خیلی قابل اعمال نبود. چنانچه توصیه‌ای دارای عارضه‌ی جانبی مهم و یا منافع جانبی غیر از پیامد اصلی بود مدنظر قرار گرفت و در توصیه‌ها آورده شد. توصیه‌های ارجاع بیمار به سطوح تخصصی بالاتر نیز براساس نظر افراد در طی فرآیند اجماع تدوین گردید. پس از جمع‌آوری شواهد و اطلاعات

جدول ۱: معیارهای عددی سطح شواهد توصیه‌ها

توصیف عددی	توصیف معنایی براساس متدولوژی مطالعات سطوح شواهد
۱	کارآزمایی بالینی تصادفی و یا متاآنالیز آن‌ها
۲	متاآنالیز مطالعات آینده‌نگر غیرتصادفی یا مورد - شاهدی
۳	کارآزمایی بالینی غیرتصادفی، مطالعات کوهورت آینده‌نگر و مورد - شاهدی
۴	مطالعات مقطعی، اپیدمیولوژی، case series، گزارش مورد
۱) شواهد قوی، ۲) شواهد متوسط، ۳) شواهد ضعیف و ۴) شواهدی موجود نیست.	عدم وجود شواهد کافی

روی سینه و شکم)<sup>۵</sup>. به علت افزایش ترشح و یا حساسیت به هورمون‌های آندروژنیک مترشح از تخمدان‌ها یا غدد فوق کلیوی ایجاد می‌شود<sup>۶</sup>. به بیان دیگر، هیرسوتیسم بیماری شایعی است که در دختران و زنان در سنین باروری مشکلات عدیده‌ی تشخیصی و درمانی ایجاد می‌کند. عدم تشخیص و درمان صحیح این تظاهر بالینی ممکن است عوارضی را برای بیمار به دنبال داشته و از طرف دیگر سبب تألمات روحی شود<sup>۲</sup>.

بیماری‌های غیرواگیر با بیش از ۶۰٪ مرگومیر در دنیا، مهم‌ترین عامل مرگومیر محسوب می‌شوند<sup>۷</sup>. شیوع هیرسوتیسم در جوامع شرقی، به‌ویژه در میان آسیایی‌ها در مقایسه با جوامع غربی بیشتر است<sup>۸</sup>. شیوع هیرسوتیسم براساس موارد معاینه‌شده در بیمارستان ۱٫۲٪ تا ۱۸٪ گزارش شده است<sup>۹</sup>. در این زمینه در ایالات متحده ی آمریکا در بین ۳۶۹ زن مورد بررسی، شیوع هیرسوتیسم در بین زنان سفید پوست به ترتیب ۰٫۸٪ (شدید)، ۲٫۸٪ (متوسط) و ۱٫۶٪ (خفیف) بود که از لحاظ آماری با زنان سیاهپوست با شیوع هیرسوتیسم ۷٫۱٪ (شدید)، ۶٫۱٪ (متوسط) و ۲٫۱٪ (خفیف)، تفاوتی وجود نداشت<sup>۱۰</sup>. نتایج مطالعه‌ی مشابهی در این زمینه که در هند (کشمیر) انجام شده است نشان می‌دهد که از بین ۴۷۸۲ زن بالغ، ۵۰۴ نفر (۱۰٫۵٪) مبتلا به هیرسوتیسم بودند<sup>۱۱</sup>. در مورد شیوع هیرسوتیسم در ایران براساس مطالعات انجام‌شده می‌توان ادعان داشت که میزان شیوع هیرسوتیسم در استان یزد ۱۰٫۸٪ بوده است<sup>۱۲</sup>. به‌علاوه، مطالعه‌ای که بر روی دختران دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه تهران انجام شد، نشان داد که در میان ۸۰۰ دانشجوی ۲۲٫۸٪ مبتلا به هیرسوتیسم (به ترتیب ۱۷٫۳٪ کم، ۵٫۱٪ متوسط، و ۰٫۳٪ شدید) بودند<sup>۱۳</sup>.

### پاتورنز هیرسوتیسم

رشد موی وابسته به جنس، کاملاً بستگی به وجود

مشخص می‌گردد. با توجه به مشکلاتی که هیرسوتیسم برای بیماران ایجاد خواهد کرد، زمان ارجاع بیماران براساس تقسیم‌بندی referral advice راهنمای NICE اصلاح‌شده براساس شرایط بومی موجود مطابق جدول ۳ در نظر گرفته شده است.

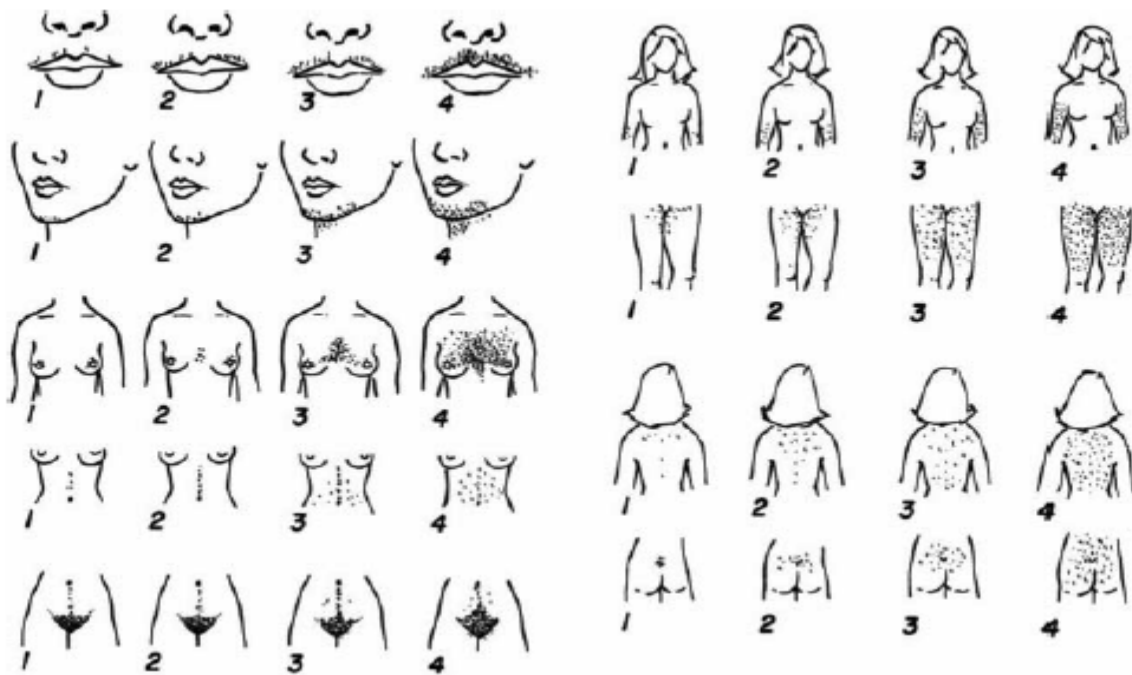
### مقدمه

هیرسوتیسم در اصطلاح پزشکی به رشد موی ترمینال اضافه در الگوی مشابه الگوی مردانه (موی وابسته به جنس) در زنان اطلاق می‌شود<sup>۲</sup>. چنین الگویی در سیستم امتیازبندی Ferriman-Gallwey برای هیرسوتیسم<sup>۳</sup> حداقل ۸ امتیاز به دست می‌آورد<sup>۴</sup> (شکل ۱)، چراکه رشد مو به میزان کم در این نواحی نرمال است و تنها ۵٪ از زنان سفیدپوست یا سیاه پوست در سنین باروری امتیاز بیشتر از ۸ به دست می‌آورند. علی‌رغم استفاده‌ی گسترده، این سیستم امتیازبندی محدودیت‌هایی دارد که عبارتند از وابستگی به فرد امتیازدهنده، کم‌اهمیت‌شمردن یک امتیاز ناحیه‌ای بالا که نتواند امتیاز کل را غیرطبیعی جلوه دهد (هیرسوتیسم ناحیه‌ای)، در نظر نگرفتن ناحیه‌های وابسته به آندروژنی هم‌چون ناحیه‌ی خط ریش و یا ناحیه‌ی باسن و عدم دسترسی به داده‌های توزیعی نرمال در سایر جمعیت‌ها. به‌علاوه، این امتیاز نشان‌دهنده‌ی میزان تأثیر کیفیت زندگی فرد مبتلا از هیرسوتیسم نمی‌باشد.

هیرسوتیسم را باید از هیپرتریکوز که به معنای افزایش رشد مو در همه‌جای بدن که ممکن است به دلایل ارثی و یا دارویی باشد، افتراق داد. توزیع هیپرتریکوز در همه‌جای بدن گسترده است و ارتباطی به هورمون‌های جنسی ندارد (هرچند که افزایش آندروژن‌ها می‌تواند باعث تشدید آن شود).

### اپیدمیولوژی هیرسوتیسم

هیرسوتیسم اختلالی است که با رویش بیش از اندازه‌ی موها در صورت یا بدن زنان (چانه، پشت لب،



شکل ۱: سیستم امتیازبندی Ferriman-Gallwey برای هیرسوتیسم. برای هریک از نواحی ۹ گانه حساس به آندروژن در بدن، امتیازی از ۰ (بدون مو) تا ۴ (کاملاً مردانه) در نظر گرفته می‌شود و از حاصل جمع این ۹ امتیاز، امتیاز کلی هیرسوتیسم محاسبه می‌شود.

Reproduced with permission from R. Hatch et al.: Am J Obstet Gynecol 140:815-830, 1981 (5).  
©Elsevier

مو به متابولیسم موضعی آندروژن‌ها، به‌ویژه تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون توسط ۵آلفا - ردوکتاز و پیوستن متعاقب این مولکول‌ها به رسپتورهای آندروژنی بستگی دارد. برخی زنان دچار هیرسوتیسم بدون هیپرآندروژنمی (هیرسوتیسم ایدیوپاتیک) می‌باشند. اکثر زنانی که غلظت پلاسمایی آندروژن آن‌ها به بیش از دو برابر مقدار طبیعی افزایش یافته است به درجاتی از هیرسوتیسم یا واکنش‌های دیگر واحد پیلوسباسه نظیر آکنه و ولگاریس، سبوره و یا ریزش موی با الگوی مردانه مبتلا می‌شوند.

### سبب‌شناسی هیرسوتیسم

شایع‌ترین علت هیپرآندروژنمی، سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستیک Polycystic Ovarian Syndrome [PCOS]

آندروژن دارد<sup>۱۲</sup>. به نظر می‌رسد که آندروژن‌ها در نواحی وابسته به جنس، باعث تمایز فولیکول‌های موی vellus به موی terminal که بزرگ‌تر و پیگمانته‌تر می‌شوند. دوره‌های رشد موها با یک‌دیگر هم‌زمانی ندارد و طول مرحله‌ی رشد (آنژن) موهای نواحی مختلف بدن متفاوت است که این میزان برای موهای ناحیه‌ی صورت حدوداً ۴ ماه می‌باشد. به خاطر همین، طول دوره‌ی رشد طولانی است که پس از شروع درمان هورمونی هیرسوتیسم، حدود ۶ ماه طول می‌کشد تا آثار آن ظاهر شود و حدود ۹ ماه طول می‌کشد تا به حداکثر اثر دست یابد.

هیرسوتیسم نتیجه‌ی برهم‌کنش بین غلظت پلاسمایی آندروژن‌ها و حساسیت موضعی فولیکول مو به آندروژن‌ها است. بخشی از میزان حساسیت فولیکول

آندروژن‌ها و یا داروهای آندروژنی مانند استروئیدهای آنابولیک و دانازول و یا الوپروئیک‌اسید نیز می‌باید به عنوان علل بالقوه‌ی هیپرآندروژنیسم در نظر گرفته شود.

### توصیه‌های عملی

#### تشخیص هیپرسوتیسم

آزمایش، به‌منظور بررسی افزایش سطح آندروژن‌ها در زنان با هیپرسوتیسم خفیف بدون علائم همراه توصیه نمی‌شود، چراکه احتمال یافتن بیماری مدیکالی که بتواند تصمیمات درمانی و یا پیامدها را تغییر دهد بسیار پایین است (B3).

آزمایش، به‌منظور بررسی افزایش سطح آندروژن‌ها در موارد زیر توصیه می‌شود (B3):

- ♦ هیپرسوتیسم متوسط یا شدید؛
- ♦ هر شدتی از هیپرسوتیسم که پیدایش ناگهانی و یا رشد و پیشروی سریع داشته باشد و یا همراه با هر کدام از موارد زیر باشد:

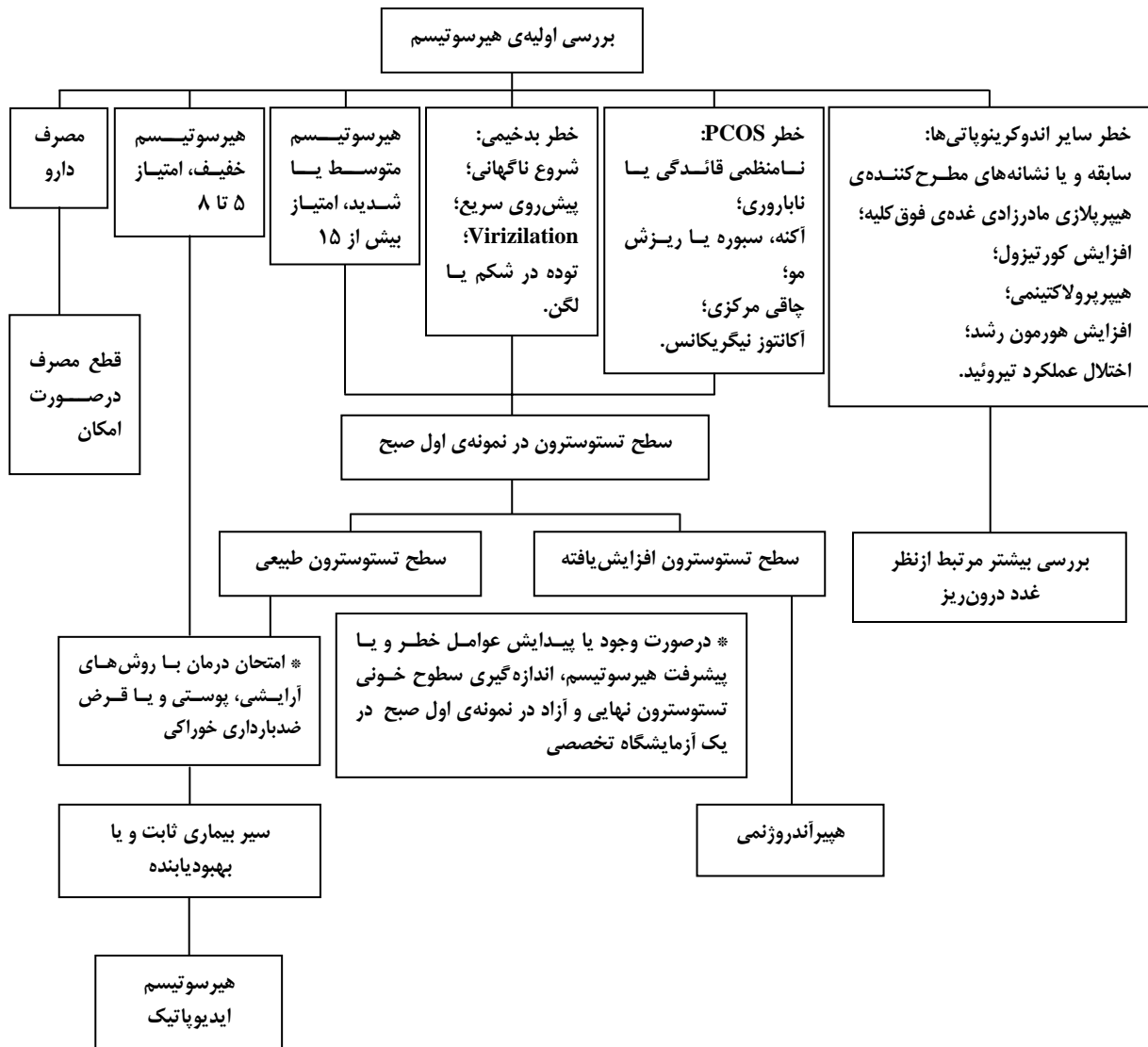
۱. نامنظمی قاعدگی و یا ناباروری؛
۲. چاقی مرکزی؛
۳. آکانتوز نیگریکانس؛
۴. کلیتورومگالی.

#### شواهد موجود

هیپرسوتیسم یک تشخیص بالینی است. تقریباً نیمی از موارد هیپرسوتیسم خفیف (امتیاز Ferriman-Gallwey بین ۱۵-۸) ایزوله، ارتباطی با هیپرآندروژنیسم ندارند. در بقیه‌ی موارد هیپرسوتیسم خفیف و در اکثر موارد هیپرسوتیسم با شدت بیشتر، سطح تستوسترون تام و آزاد در پلازما افزایش یافته است<sup>۱۷،۲۰،۲۱</sup>. امتیاز هیپرسوتیسم در این موارد با سطح آندروژن‌ها همبستگی ندارد<sup>۲۰،۲۲</sup> که این ظاهراً به دلیل تفاوت بسیار زیاد در پاسخ‌دهی واحد پیلوسباسه به آندروژن‌ها در افراد مختلف است. از یک سو هیپرسوتیسم از آن‌جا که لزوماً به معنای

می‌باشد<sup>۱۴،۱۵</sup>. معمولاً در حضور هیپرآندروژنیسم، کاهش یا عدم تخمک‌گذاری به‌صورت مزمن و عدم یافت شدن علت دیگری این تشخیص داده می‌شود. بعضی از مشخصات PCOS (نظیر نامنظمی دوره‌های قاعدگی، تخمدان‌های پلی‌کیستیک و یا چاقی مرکزی) ممکن است وجود نداشته باشند. تنها در معدودی از بیماران PCOS، هیپرآندروژنیسم دیده می‌شود که در اکثر موارد به دلیل اختلال عملکردی تخمدان یا غده‌ی فوق کلیوی وابسته به گنادوتروپین یا ACTH می‌باشد. به‌همین دلیل، فقدان چنین علائم و نشانه‌هایی در بیمار مبتلا به هیپرسوتیسم، نمی‌تواند ردکننده‌ی تشخیص PCOS باشد. در اکثر بیماران مبتلا به PCOS افزایش تولید آندروژن‌ها وابسته به گنادوتروپین به‌صورت عملکردی از تخمدان، علت هیپرآندروژنیسم مشاهده شده است<sup>۱۶</sup>. افزایش تولید آندروژن‌ها وابسته به ACTH به‌صورت عملکردی از آدرنال می‌تواند در همراهی با آن مشاهده شود و تنها در معدودی از بیماران علت اصلی هیپرآندروژنیسم مشاهده شده است. مقاومت به انسولین در PCOS شایع بوده و منجر به بروز مسائلی هم‌چون هیپرگلیسمی و دیس‌لیپیدمی می‌شود، که نیازمند تأملات جداگانه‌ای علاوه بر مسأله‌ی هیپرسوتیسم بیمار هستند.

سایر علل افزایش تولید آندروژن نادر هستند<sup>۱۷،۲۰،۲۱</sup>. هایپرپلازی مادرزادی غده‌ی فوق کلیوی غیرکلاسیک که از میان این علل شایع‌ترین است، تنها در ۰.۵٪ از جمعیت عمومی زنان هیپرآندروژنیک دیده می‌شود. تومورهای ترشح‌کننده‌ی آندروژن تنها در ۰.۲٪ از این جمعیت دیده می‌شوند و بیش از نیمی از آن‌ها بدخیم می‌باشند<sup>۱۹</sup>. هیپرپرولاکتینمی، سندرم کوشینگ، آکرومگالی و اختلال عملکردی تیروئید می‌بایست به‌عنوان علل بالقوه‌ی هیپرآندروژنیسم در نظر گرفته شود. لیکن چنین بیمارانی بیشتر با تظاهرات شایع‌تر این بیماری‌ها مراجعه می‌کنند. هم‌چنین مصرف



شکل ۲: بررسی بیمار با هیرسوتیسم

کار گرفته می‌شود، مؤید همین ابهام است.<sup>۲</sup> بیماران مبتلا به هیرسوتیسم به منظور تعیین اتیولوژی و به دست آوردن مبنایی اولیه برای مقایسه‌های بعدی تحت بررسی قرار می‌گیرند. شکل ۲ رویکردی به بررسی تشخیصی هایپراندروژنیسم را نشان می‌دهد که برپایه‌ی ارزیابی شدت هیرسوتیسم و شناسایی عوامل خطر بیماری‌هایی هم‌چون PCOS، اختلالات virilizing، داروهای آندروژنیک و سایر بیماری‌های غدد درون‌ریز استوار است. تصمیم‌گیری در مورد این‌که چه زمانی نیاز به

افزایش تولید آندروژن در بدن نمی‌باشد، تا حدود زیادی درمان‌هایی مستقل از سبب‌شناسی هیرسوتیسم دارد. از سوی دیگر، هیرسوتیسم می‌تواند نشانه‌ی بالقوه‌ای از یک بیماری ویژه باشد که درمان خاص خود را بطلبد و نیازمند مشاوره در زمینه‌های ژنتیک، بررسی خطرات احتمالی و ناباروری باشد. هزینه — اثربخشی رویکردهای مختلف تشخیصی، میزان پذیرش این روش‌ها از سوی بیماران و تأثیرگذاری آن‌ها بر روی پیامدهای بیماری نامشخص است و استراتژی‌های تشخیصی مختلفی که از سوی متخصصان مختلف به

بررسی بیشتر برای افزایش آندروژن وجود دارد بستگی به میزان احتمال آن در بیمار مبتلا به هیرسوتیسم دارد. احتمال افزایش تولید آندروژن در اکثر زنانی که دچار هیرسوتیسم خفیف هستند و دوره‌ی ماهانه‌ی منظم دارند و شواهدی به نفع دلایل ثانویه‌ی هیرسوتیسم (نظیر عدم پاسخ به درمان در طول زمان) ندارند<sup>۲</sup> بسیار پایین است. البته باید توجه داشت که به دلیل تفاوت رویش مو در نژادهای مختلف، حتی یک هیرسوتیسم خفیف در زنان آسیایی نیز می‌تواند نشانه‌ای از افزایش تولید آندروژن باشد<sup>۲۳</sup>. در مقابل، آن دسته از بیمارانی که دچار هیرسوتیسم متوسط یا شدید هستند و یا شواهدی دال بر بیماری ثانویه دارند، به احتمال بیشتری دچار افزایش تولید آندروژن هستند.

شواهدی هم‌چون سرعت زیاد در پیدایش و یا پیشرفت هیرسوتیسم، پیشرفت هیرسوتیسم علی‌رغم درمان کافی و نشانه‌های virilization (مانند clitoromegaly و یا افزایش توده‌ی عضلانی) بر احتمال نئوپلاسم ترشح‌کننده‌ی آندروژن می‌افزایند. با این وجود، تومورهایی که تولید آندروژن اندک تا متوسطی دارند معمولاً تظاهرات تدریجی دارند<sup>۲</sup>.

از آن‌جا که داروهای آندروژنیک مانند استروئیدهای آنابولیک با آزمایش‌های استاندارد قابل شناسایی نیستند، سابقه‌ی مصرف چنین داروهایی باید توسط پزشک به‌ویژه در ورزشکاران و بیماران مبتلا به اندومتریوز و یا اختلال عملکرد جنسی پرسیده شود. اسید والپروئیک تنها داروی ضدتشنجی است که سطح پلاسمایی تستوسترون را افزایش می‌دهد.

شیوع بالای PCOS به‌عنوان علت هیرسوتیسم و خطرهای مدیکال ناشی از آن، ایجاب می‌نماید که بیمار از نظر موارد زیر بررسی شود:

♦ عدم تخمک‌گذاری (نامنظمی دوره‌های قاعدگی) و یا اختلالات کمتر آشکار دیگر در عملکرد تخمدان که ممکن است به صورت ناباروری

تظاهر پیدا کنند<sup>۲۴</sup>؛

- ♦ چاقی مرکزی؛
- ♦ اختلال در متابولیسم کربوهیدرات و چربی؛
- ♦ آکانتوزیس نیگریکانس؛
- ♦ سابقه‌ی فامیلی دیابت نوع ۲.

در صورت وجود نشانه‌هایی مانند نامنظمی قاعدگی، حتی یک هیرسوتیسم خفیف و موضعی نیز معمولاً با هیپرآندروژنمی همراه است<sup>۲۵</sup>.

اگرچه محتمل‌ترین تشخیص برای بیماری با هیرسوتیسم متوسط تا شدید و افزایش سطح تستوسترون PCOS است، رد سایر عللی که به اندازه‌ی کافی شیوع دارند و سیر بالینی آن‌ها با عوارض مهمی همراهی داشته و قابل درمان هستند (نظیر حاملگی، نئوپلاسم‌های تخمدان و یا غده‌ی فوق کلیه و بیماری‌های غدد درون‌ریز) توسط پزشک ضرورت دارد. استراتژی‌های مختلفی بدین‌منظور توسط متخصصان مختلف به کار گرفته می‌شود<sup>۲۶-۲۸</sup>. به‌طور معمول این بررسی‌ها شامل موارد زیر می‌باشند:

- ♦ تست حاملگی، در بیماران با آمنوره؛
- ♦ سونوگرافی لگن، برای تشخیص نئوپلاسم تخمدان و یا PCOS؛
- ♦ سطح پرولاکتین، برای رد هیپرپرولاکتینمی؛
- ♦ اندازه‌گیری سطح DHEA-S و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون اول صبح، برای رد هایپرآندروژنیسم با منشأ غده‌ی فوق کلیه؛
- ♦ اگر نشانه‌هایی از سندرم کوشینگ، اختلال عملکرد تیروئید و یا آکرومگالی مشاهده شود باید بررسی‌های لازم صورت گیرد.

اگر بررسی تشخیصی شایع‌ترین مقلدین PCOS منفی باشد، همراهی افزایش سطح تستوسترون با علائم عدم تخمک‌گذاری و یا تخمدان پلی‌کیستیک پرکننده‌ی معیارهای تشخیصی PCOS است<sup>۲۹-۳۱</sup>. چنین بررسی تشخیصی، البته ردکننده‌ی بیماری‌های هیپرآندروژنیک نادرتر نمی‌باشد. بررسی تشخیصی

گزارش شد، اندازه‌گیری سطوح تام و آزاد تستوسترون در نمونه‌ی پلاسمای صبح‌گاهی در یک آزمایشگاه تخصصی معتبر توصیه می‌شود. در بیماران با احتمال بالای ابتلا به هیپرپلازی مادرزادی غده‌ی فوق کلیه اندازه‌گیری سطح ۱۷-هیدروکسی پروژسترون صبحگاهی در فاز فولیکولار پیشنهاد می‌شود.

### درمان هیرسوتیسم

#### اصلاح سبک زندگی

رعایت رژیم غذایی و بهبود سبک زندگی قدم اول در پیش‌گیری از بروز دیابت و بهبود وضعیت باروری در زنان محسوب می‌شود (B). در این زمینه از متفورمین نیز در بیماران مبتلا به دیابت و اختلال تحمل گلوکز استفاده می‌شود (A).

#### شواهد موجود

در زنان چاق مبتلا به PCOS، رعایت رژیم غذایی با کاهش ۵۰۰ کیلوکالری در روز و انجام فعالیت بدنی به‌صورت روزانه و به مدت ۳۰ دقیقه، سبب کاهش ۵۰٪ Free Androgen Index (FAI) و افزایش ۱۲۲٪ Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) می‌شود<sup>۳۳</sup>. کاهش وزن پایدار اگرچه به طبیعی شدن سطح آندروژن‌های خون و پروفایل متابولیک بیمار کمک می‌کند ولی باعث تخفیف هیرسوتیسم بیمار نمی‌شود<sup>۳۴</sup>. استفاده از متفورمین به‌منظور درمان هیرسوتیسم در بیمارانی که شواهدی از مقاومت به انسولین را ندارند توصیه نمی‌شود<sup>۱۴</sup>.

#### درمان‌های دارویی

##### توصیه‌های مربوط به درمان تک‌دارویی

♦ به اکثر زنان برای درمان هیرسوتیسم از قرص‌های ضدبارداری خوراکی پیشنهاد می‌شود (B1). با توجه به اثرات داروهای ضدآندروژن، تک‌درمانی با این داروها توصیه نمی‌شود مگر این‌که روش جلوگیری از بارداری مطمئنی به کار برده شود (A1).

بیشتر برای تعیین منبع تولید آندروژن نیز ممکن است انجام شود مانند: بررسی سطح سایر واسطه‌های استروئیدی مثل androstenedione، سی‌تی‌اسکن در صورت شک به تومور غده‌ی فوق کلیه، تست داینامیک پاسخ به کوزین تروپین، دگزامتازون و یا آگونیست GnRH، تعیین ژنوتیپ CYP21A2 و بررسی پاسخ به درمان هورمونی. این رویکرد تشخیصی مشابه رویکرد گروه‌های دیگر نظیر American Society of Reproductive Medicine است<sup>۳۲</sup>.

#### ملاحظات

علت انجام آزمایشات در بررسی هیپرآندروژنیسم در بیماران با خطر بالا، به‌دلیل یافتن علل زمینه‌ای قابل درمان است. علت عدم ضرورت انجام آزمایش برای بررسی هیپرآندروژنیسم در بیماران با خطر پایین (هیرسوتیسم خفیف به تنهایی بدون علائم همراه) اجتناب از موارد مثبت کاذب، کاهش هزینه‌های پزشکی مرتبط و کاهش موارد تشخیص موارد هیپرآندروژنی بی‌اهمیتی است که تأثیری بر درمان و پیامد بیماری نخواهد داشت. اگر روش‌های قابل اطمینان اندازه‌گیری سطوح آزاد و یا bioavailable تستوسترون در دسترس تر و کم هزینه‌تر می‌بودند و اگر استفاده از چنین روش‌هایی باعث بهبود پیامد بیماران می‌شد (به‌طوری که عدم انجام آزمایش باعث پیامدهای ناگوار می‌شد و انجام آزمایش به استفاده از درمان‌هایی با منفعتی بیشتر از زیانشان منتج می‌شد)، در پیشنهادمان استفاده‌ی گسترده از چنین روش‌هایی برای بررسی هیپرآندروژنیسم در زنان مبتلا به هیرسوتیسم را می‌گنجاندیم.

برای بررسی آزمایشگاهی افزایش سطوح آندروژن‌ها، ما اندازه‌گیری سطح تستوسترون تام در نمونه‌ی پلاسمای صبحگاهی را به‌عنوان اولین آزمایش پیشنهاد می‌کنیم. اگر علی‌رغم وجود شواهد هیپرآندروژنیسم و یا پیشرفت هیرسوتیسم علی‌رغم درمان مناسب، سطح تستوسترون تام پلازما طبیعی

مکانیسم هیپرآندروژنیسم را کاهش می‌دهد.<sup>۳۵</sup> از جمله‌ی این مکانیسم‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ♦ توقف ترشح LH و در نتیجه ترشح آندروژن تخمدان؛
  - ♦ تحریک تولید کبدی SHBG و در نتیجه افزایش غلظت آندروژن بانده شده و کاهش آندروژن آزاد در سرم؛
  - ♦ کاهش خفیف در میزان ترشح آندروژن غده‌ی فوق کلیه؛
  - ♦ مهار اتصال آندروژن‌ها به گیرنده‌های آن‌ها.
- یکی دیگر از فواید قرص‌های ضدبارداری خوراکی عبارت است از کنترل خون‌ریزی و پیش‌گیری از بارداری. نکته‌ی قابل توجه این‌که تأثیر انواع مختلف قرص‌های ضدبارداری خوراکی در درمان هیرسوتیسم مشابه بوده و هیچ یک بر دیگری ارجحیت ندارد.<sup>۳۶</sup>
- در این زمینه مطالعه متاآنالیزی انجام شده است که نتایج آن نشان می‌دهد درمان هیرسوتیسم با قرص‌های ضدبارداری خوراکی به مدت شش ماه سبب کاهش ۲۷٪ امتیاز Ferriman-Gallwey (FG) می‌شود.<sup>۳۷</sup> از عوارض جانبی این دسته‌ی دارویی می‌توان به افزایش وزن، حالت تهوع، افزایش فشارخون، تشدید میگرن و اختلالات انعقادی از جمله ترومبوز وریدهای عمقی اشاره کرد. جدول ۴ نمایانگر قرص‌های ضدبارداری خوراکی قابل استفاده در درمان هیرسوتیسم که در ایران موجود هستند، می‌باشد.

#### ملاحظات

در صورت بروز علائم مشکوک به ترومبوز ورید عمقی (Deep Vein Thrombosis (DVT)، بلافاصله دارو قطع شده و بیمار به اورژانس ارجاع گردد (ارجاع فوری).

#### تک‌دارویی؛ ضدآندروژن‌ها

یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که برای بررسی اثر ضدآندروژن‌ها صورت گرفته، نشان می‌دهد که امتیاز

- ♦ در زنانی که نمی‌توانند یا نمی‌خواهند باردار شوند، استفاده از قرص‌های ضدبارداری یا ضدآندروژن پیشنهاد می‌شود. انتخاب بین این دو گزینه بستگی به اولویت‌های بیمار در خصوص اثربخشی، عوارض و هزینه‌های درمان دارد (B1).
- ♦ درمان با فلوتامید پیشنهاد نمی‌شود (B1).
- ♦ استفاده از ضدآندروژن‌های موضعی برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1).
- ♦ استفاده از داروهای کاهنده‌ی انسولین برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1).
- ♦ در زنان مبتلا به هیرسوتیسم ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال غیر کلاسیک، در موارد زیر درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پیشنهاد می‌شود (B1):

۱. عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری و یا ضدآندروژن‌ها؛
۲. عدم تحمل داروهای فوق؛
۳. خواهان تحریک تخمک‌گذاری به قصد بارداری.

- ♦ استفاده از آگونیست‌های GnRH برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1) مگر در موارد زیر:

۱. زنان مبتلا به هیپرآندروژنی شدید مانند هیپرتکوز تخمدان؛
۲. عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری خوراکی و ضدآندروژن‌ها

- ♦ برای همه‌ی درمان‌های دارویی هیرسوتیسم، پیشنهاد می‌شود قبل از تغییر دوز دارو، تغییر نوع دارو یا افزودن داروی جدید، بیمار حداقل شش ماه از داروی تجویز شده استفاده کرده باشد (B1).

#### شواهد موجود

#### تک‌دارویی؛ قرص‌های ضدبارداری خوراکی

درمان با قرص‌های ضدبارداری خوراکی با چند

جدول ۴: قرص‌های ضدبارداری خوراکی قابل استفاده در درمان هیرسوتیسم موجود در ایران

نام دارو	نوع استروژن	دوز استروژن (میکروگرم)	نوع پروژسترون	دوز پروژسترون (میلی‌گرم)
OCP- HD	اتینیل استرادیول	۵۰ - مونوفازیک	لوونورژسترول	۰/۲۵
OCP- LD	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	لوونورژسترول	۰/۱۵
سیپروترون کامپاند	اتینیل استرادیول	۳۵ - مونوفازیک	سیپروترون استات	۲
Marvelon	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	دزوژسترول	۰/۱۵
Yasmin	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	دروسپرینون	۳
Yaz/ Rokin	اتینیل استرادیول	۲۰ - مونوفازیک	دروسپرینون	۳
Belara	اتینیل استرادیول	۳۰ - مونوفازیک	کلرمدینون استات	۲

- ♦ اختلال قاعدگی؛
- ♦ هیپرکالمی؛
- ♦ افت فشارخون وضعیتی؛
- ♦ گیجی؛
- ♦ همافرودیت کاذب در جنین مذکر

**ملاحظات**

در مراجعه‌ی بعدی کراتینین و پتاسیم بیمار اندازه‌گیری شود. در صورت افزایش پتاسیم به بالاتر از محدوده‌ی طبیعی، دارو قطع شود و بیمار به متخصص ارجاع شود (ارجاع فوری).

**سیپروترون استات**

یک پروژستین است که فعالیت ضدآندروژن دارد و گیرنده‌های آندروژن و با درجات کمتر 5α ردوکتاز را مهار می‌کند. به‌علاوه سطح آندروژن و گنادوتروپین را در سرم را کاهش می‌دهد.

**فیناستراید**

فیناستراید موجب مهار فعالیت 5α ردوکتاز نوع ۲ می‌شود. نتایج مطالعات انجام‌شده در این زمینه حاکی از آن است که فیناستراید، ۳۰٪ تا ۶۰٪ امتیاز FG را کاهش می‌دهد. از عوارض این دارو می‌توان به تورم سینه‌ها، ناباروری، کاهش میل جنسی و بشورات پوستی اشاره کرد<sup>۴۱</sup>.

**فلوتاماید**

فلوتاماید به‌عنوان یک ضدآندروژن خالص، گیرنده‌ی آندروژن را به‌صورت وابسته به دوز مهار

در زنان تحت درمان با آنتی‌آندروژن (فلوتاماید، اسپرونولاکتون و فیناستراید) در مقایسه با گروهی که دارونما دریافت می‌کردند، به میزان ۳/۹٪ کاهش داشت (۲/۳ - -۵/۴ CI: ۹۵٪، -۳/۹). به‌علاوه نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که بین اثر این سه نوع ضدآندروژن در کاهش امتیاز FG تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد<sup>۳۸</sup>. جدول ۵ نمایانگر داروهای ضدآندروژن مورد استفاده در درمان هیرسوتیسم در ایران است.

**اسپیرونولاکتون**

اسپیرونولاکتون به‌عنوان یک آنتاگونیست آلدوسترون موجب مهار رقابتی وابسته به دوز گیرنده‌ی آندروژن شده و فعالیت 5α ردوکتاز را مهار می‌کند<sup>۳۹</sup>. در این زمینه یک مطالعه‌ی مروری نظام‌مند شامل دو مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی به‌منظور مقایسه‌ی دریافت روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم اسپرونولاکتون با دارونما نشان داد که در گروه مداخله، امتیاز FG کاهش چشم‌گیری داشت (۲/۲ - -۷/۴ CI: ۹۵٪، -۴/۸)<sup>۳۸</sup>. عوارض جانبی عبارتند از<sup>۴۰</sup>:

جدول ۵: قرص‌های ضدآندروژن قابل استفاده در درمان هیرسوتیسم موجود در ایران

نام دارو	متوسط دوز تجویزی
اسپیرونولاکتون	۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز (به‌صورت دو بار در روز)
سیپروترون استات	۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در ۱۰ روز نخست سیکل قاعدگی
فیناستراید	۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم در روز

هیرسوتیسم توصیه نمی‌شود.

عوارض جانبی عبارتند از<sup>۵۱</sup>:

- ♦ افزایش آنزیم های کبدی
- ♦ اختلالات گوارشی
- ♦ ادم و افزایش وزن
- ♦ آنمی

#### ملاحظات

در صورت افزایش آنزیم‌های کبدی به بیش از دو برابر حد طبیعی، دارو قطع شده و بیمار به متخصص ارجاع شود (ارجاع فوری).

#### تک‌دارویی: گلوکوکورتیکوئید

گلوکوکورتیکوئیدها به‌منظور مهار ترشح آندروژن‌های آدرنال در زنان مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی غده‌ی فوق کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این بیماران گلوکوکورتیکوئید نه‌تنها به پیش‌گیری یا درمان هیرسوتیسم کمک می‌کند، بلکه برای حفظ دوره‌ی تخمک‌گذاری طبیعی نیز مفید است. لازم به ذکر است که در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی غده‌ی فوق کلیه غیر کلاسیک اگرچه گلوکوکورتیکوئید در تخمک‌گذاری مؤثر است، اما نقش آن در درمان هیرسوتیسم روشن نیست.

در زنان مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی غده‌ی فوق کلیه با وجود این که گلوکوکورتیکوئیدها، هیرسوتیسم را بهبود می‌بخشند ولی قرص‌های جلوگیری از بارداری و یا ضدآندروژن‌ها مؤثرتر عمل می‌کنند. در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که به‌منظور مقایسه‌ی دو روش درمان هیرسوتیسم انجام شد، نتیجه‌ی مطالعه نشان داد که زنانی که تحت درمان با قرص‌های جلوگیری از بارداری خوراکی بودند ۶۱٪ و گروه تحت درمان با دگزامتازون، ۳۱٪ کاهش در میزان هیرسوتیسم داشتند.

می‌کند<sup>۴۲</sup>. مطالعات کارآزمایی بالینی متعدد انجام‌شده نشان می‌دهد که اثر دوز روزانه ۲۵۰ تا ۷۵۰ میلی‌گرم فلوتاماید با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم اسپرونولاکتون و ۵ میلی‌گرم فیناستراید مشابه بکدیگر هستند<sup>۴۳-۴۹</sup>. عوارض احتمالی فلوتاماید عبارتند از درد شکمی، تهوع، استفراغ، اسهال و مسمومیت کبدی. از آن‌جا که یکی از عوارض مصرف فلوتاماید، بروز سمیت کبدی است، این دارو خط اول درمان نیست و تجویز آن برای این منظور توصیه نمی‌شود<sup>۳۶</sup>.

#### تک‌دارویی: کاهنده‌ی انسولین

کاهش میزان انسولین سبب کاهش هیپرانسولینمی و هیپرآندروژنمی می‌شود. از این دسته داروها می‌توان به بیگوانید و تیازولیدین‌ها اشاره کرد. نتایج یک مرور نظام‌مند در این زمینه که شامل ۹ کارآزمایی بالینی می‌شود، حاکی از تأثیر اندک داروهای کاهنده‌ی انسولین در درمان هیرسوتیسم است (۰٫۲ - -۲٫۸ -۲۸٪ CI ۰٫۹۵، -۱٫۵)<sup>۵۰</sup>.

#### بیگوانید (متفورمین)

خروج گلوکز از کبد را مهار کرده و موجب کاهش غلظت انسولین و در نتیجه کاهش تولید آندروژن از سلول‌های تکای تخمدان می‌شود.

عوارض جانبی عبارتند از:

- ♦ اختلالات گوارشی؛
- ♦ ندرتاً هیپوگلیسمی؛
- ♦ کمبود ویتامین B12.

#### ملاحظات

در صورت افزایش کراتینین به بیش از ۱٫۴ در خانم‌ها و ۱٫۵ در آقایان یا GFR کمتر از ۳۰، دارو قطع شده و بیمار به متخصص ارجاع شود (ارجاع فوری).

#### تیازولیدین (پیوگلیتازون)

عملکرد انسولین در کبد، عضلات اسکلتی و بافت چربی را بهبود بخشیده و در مقایسه با متفورمین، اثر نسبتاً کمی بر مهار خروج گلوکز از کبد دارد. در حال حاضر تجویز این دسته‌ی دارویی برای درمان

### عوارض جانبی

ممکن است علائم و عوارض سندروم کوشینگ اگزوزن ایجاد شود. جدول ۶ نمایانگر انواع قرص‌های گلوکوکورتیکوئید قابل استفاده در درمان هیرسوتیسم در ایران است.

### ملاحظات

در صورت نیاز به تجویز استروئید، بیمار بایستی به فوق‌تخصص غدد ارجاع شود (ارجاع در عرض دو هفته).

### تک‌دارویی: آگونیسست GnRH

درمان مداوم با آگونیسست GnRH منجر به بروز موارد زیر می‌شود:

- ♦ مهار ترشح LH و به میزان کمتر FSH،
  - ♦ کاهش تولید آندروژن‌های تخمدان.
- شواهد حاکی از آن است که درمان هیرسوتیسم با آگونیسست GnRH مزیتی بر قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری و ضدآندروژن‌ها ندارد.<sup>۳۶</sup>
- معایب این دارو عبارتند از:
- ♦ هزینه بالا؛
  - ♦ نیاز به تزریق؛
  - ♦ کاهش شدید سطح استروژن و در نتیجه بروز علائم یائسگی از جمله گرگرفتگی و کاهش تراکم استخوانی.

تجویز این دسته‌ی دارویی جهت درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود. حتی در هیپرآندروژنیسم شدید نیز قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری و ضدآندروژن‌ها خط اول درمان محسوب می‌شوند. در صورت بروز هیپرآندروژنیسم

جدول ۶: قرص‌های گلوکوکورتیکوئید قابل استفاده در درمان هیرسوتیسم موجود در ایران

نام دارو	متوسط دوز تجویزی
هیدروکورتیزون	۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز
پردنیزولون	۲٫۵ تا ۵ میلی‌گرم هنگام شب
دگزامتازون	۰٫۲۵ تا ۰٫۵۰ میلی‌گرم هنگام شب

شدید درمان با آگونیسست GnRH ممکن است مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۳۶</sup>

### ملاحظات

در صورت نیاز به استفاده از این دارو، بیمار بایستی به متخصص زنان و یا فوق‌تخصص غدد ارجاع شود (ارجاع در عرض دو هفته).

### توصیه‌های مربوط به درمان ترکیبی

در زنان مبتلا به هیرسوتیسم در صورتی که پس از گذشت شش ماه یا بیشتر از درمان تک‌دارویی با قرص‌های خوراکی ضدبارداری، همچنان علائم بیماری پابرجا بود، یک داروی ضدآندروژن به رژیم دارویی قبلی اضافه می‌شود (B1).

### شواهد موجود

### درمان ترکیبی: قرص‌های ضدبارداری خوراکی و ضدآندروژن‌ها

نتایج یک مطالعه‌ی مروری نظام‌مند متشکل از ۵ کارآزمایی بالینی گویای آن است که در درمان هیرسوتیسم با ترکیب قرص‌های ضدبارداری خوراکی و ضدآندروژن‌ها در مقایسه با قرص‌های ضدبارداری خوراکی به‌تنهایی تفاوت معنی‌داری با هم ندارند (۰٫۷ - ۲٫۳ - CI ۰٫۹۵٪، -۰٫۸)<sup>۳۸</sup>. با این وجود زمانی که فیناستراید یا اسپرونولاکتون به قرص‌های ضدبارداری خوراکی افزوده می‌شود، در مقایسه با مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی به‌تنهایی در درمان هیرسوتیسم مؤثرترند.

### درمان ترکیبی: متفورمین و ضدآندروژن‌ها

نتایج مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که به‌منظور مقایسه‌ی اثر درمانی ترکیب متفورمین همراه با فلوتاماید و فلوتاماید به‌تنهایی انجام شده است نشان می‌دهد که هیچ تفاوتی در نتیجه‌ی درمان هیرسوتیسم با این دو روش وجود ندارد (۲٫۲ - ۰٫۴ - CI ۰٫۹۵٪، ۰٫۹)<sup>۳۸</sup>.

### درمان ترکیبی: گلوکوکورتیکوئیدها و ضدآندروژن‌ها

علی‌رغم کاهش میزان آندروژن در گروه

**شواهد موجود****روش‌های موقتی برداشت مو****روش اپیلاسیون**

روش‌هایی نظیر استفاده از موم یا واکس که موهای زائد را بالاتر از پیاز مو را برمی‌دارد، با وجود این‌که روش ایمن و نسبتاً ارزانی است ولی در عین حال ممکن است عوارض زیر را به همراه داشته باشد:

- ♦ درد و ناراحتی؛
- ♦ باقی ماندن نسج جوش‌گاه یا (scar)؛
- ♦ فولیکولیت؛
- ♦ هیپر پیگمانتاسیون.

**روش دیپلاسیون**

روش‌هایی مانند تراشیدن مو منجر به برداشتن مو از سطح پوست می‌شود که پس از مدت‌زمان کوتاهی شاهد رویش مجدد مو خواهیم بود. این روش در تسریع یا طول مدت فاز آنژن مو تأثیری ندارد. از روش‌های دیگر این گروه می‌توان به استفاده از مواد شیمیایی نظیر کرم‌های موبر اشاره کرد که عارضه‌ی احتمالی آن درماتیت تحریکی است. هرچند دکلره کردن جزو روش‌های برداشت مو نیست اما گاهی به‌منظور پنهان کردن موهای زائد — به‌خصوص در صورت — مورد استفاده قرار می‌گیرد. از عوارض احتمالی آن می‌توان به درماتیت تحریکی، خارش و تغییر رنگ پوست اشاره کرد.

**روش‌های دائمی برداشت مو****الکترولیز**

به رغم ادعاهای موجود مبنی بر اثر الکترولیز در کاهش موهای زائد در زنان مبتلا به هیرسوتیسم<sup>۵۷</sup>، مطالعات اندکی در این زمینه انجام شده است. اگرچه این روش مقرون به‌صرفه بوده و برای هر نوع پوست و رنگ مویی قابل استفاده است، دارای معایبی مانند وقت‌گیر بودن، قرمزی پوست، تغییرات در رنگ پوست پس از التهاب، نسج جوش‌گاه و درد (برای کاهش درد، می‌توان از کرم‌های بی‌حسی استفاده کرد) می‌باشد.

دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون، تفاوتی در کاهش امتیاز FG پس از درمان ترکیبی اسپرونولاکتون و دگزامتازون در مقایسه با اسپرونولاکتون به‌تنهایی مشاهده نشد<sup>۵۲</sup>.

**ملاحظات**

در صورت نیاز به استفاده از این درمان ترکیبی، بیمار باید به فوق تخصص غدد ارجاع شود (ارجاع در عرض دو هفته).

**درمان ترکیبی: آگونیست GnRH و استروژن**

با توجه به این نکته که آگونیست GnRH سبب بروز علائم یائسگی و کاهش تراکم استخوان می‌شود، افزودن دوز پایین استروژن یا ترکیب استروژن با پروژستین (در زنانی که تحت هیستروکتومی قرار نگرفته‌اند) از بروز این علائم جلوگیری می‌کند<sup>۵۳و۵۴</sup>. به‌علاوه با توجه به نتایج کارآزمایی‌های بالینی انجام‌شده، ترکیب آگونیست GnRH با دوز بالای استروژن (قرص‌های خوراکی ضدبارداری) نسبت به درمان با آگونیست GnRH به‌تنهایی تفاوتی در کاهش امتیاز FG نداشته است<sup>۵۵و۵۶</sup>.

**ملاحظات**

در صورت نیاز به استفاده از درمان ترکیبی، بیمار باید به متخصص زنان و یا فوق تخصص غدد ارجاع شود (ارجاع در عرض دو هفته).

**روش‌های موضعی برداشت مو**

برای زنانی که روش‌های موضعی برداشت مو را انتخاب می‌کنند، روش لیزر/فتواپیلاسیون پیشنهاد می‌شود. در زنان تحت درمان با فتواپیلاسیون که دوست دارند سریع‌تر شاهد پاسخ اولیه باشند، استفاده از کرم eflornithine در طی درمان پیشنهاد می‌شود. در زنان مبتلا به هیپراندوژنمی شناخته‌شده که روش‌های موضعی برداشت مو را انتخاب می‌کنند، درمان دارویی برای به حداقل رساندن رشد مجدد مو پیشنهاد می‌شود (B1).

### فوتوپیلایسیون (لیزر و IPL)

با وجود این که فوتوپیلایسیون، روش دائمی برداشت مو نیست اما منجر به کاهش ۳۰٪ رشد موهای زائد در یک بازه‌ی زمانی چهار تا دوازده ماهه می‌شود. از معایب لیزر می‌توان به درد و نیاز به درمان‌های چندگانه، خطر بروز شیب جوش گاه و پیگمانتاسیون اشاره کرد. بهترین افراد برای تحت درمان قرار گرفتن با لیزر، زنانی هستند که پوست روشن و موی تیره دارند.

در مجموع می‌توان گفت که براساس مطالعات انجام‌شده، درمان با هر دو روش IPL و لیزر در کوتاه‌مدت (حداکثر شش ماه) مؤثر بوده و شواهدی دال بر اثر طولانی این روش‌های درمانی وجود ندارد.

### مقایسه‌ی روش الکترولیز با لیزر

در مطالعات کارآزمایی بالینی انجام‌شده به‌منظور مقایسه‌ی دو روش الکترولیز و لیزر به این نکته اشاره شده است که شش ماه پس از شروع درمان با روش لیزر تعداد موها ۷۴٪ و با الکترولیز ۳۵٪ کاهش داشته‌اند. هم‌چنین نتایج گویای آن است که به رغم هزینه‌ی بیشتر درمان با روش لیزر، اما درد ناشی از این روش، کمتر و سرعت انجام کار ۶۰ برابر بیشتر است.<sup>۵۸</sup>

### کرم‌های موضعی

کرم eflornithine مهارکننده‌ی غیرقابل برگشت ارنیتین دکربوکسیلاز (ornithine decarboxylase)، آنزیمی ضروری برای سنتز پلی‌آمین فولیکول‌ها که رای رشد مو است. هرچند کرم eflornithine اثری در برداشت مو ندارد، ولی میزان رشد مو را کاهش می‌دهد.<sup>۵۹</sup> طول درمان با این کرم ۶ تا ۸ هفته می‌باشد. می‌توان از این روش مکانیکی سریع به‌تنهایی

یا در ترکیب با لیزر و IPL استفاده کرد. از عوارض آن می‌توان به تحریک (درصورت استفاده بیش از حد مجاز) <sup>۶۰</sup>، خارش و خشکی پوست اشاره کرد. در زیر خلاصه‌ای کاربردی از روش‌های درمانی هیرسوتیسم در ایران ارائه می‌شود.

### درمان‌های دارویی

#### درمان سرکوبگر

- ♦ داروهای ضدبارداری خوراکی (۳۵ میکروگرم روزانه)؛
- ♦ گلوکوکورتیکوئیدها (دگزامتازون، ۰/۲۵ میلی‌گرم هنگام خواب)؛
- ♦ گنادوتروپین: آنالوگ‌های آزادکننده‌ی هورمون (لوپراید، ۳/۷۵ میلی‌گرم در ماه)؛
- ♦ استاتین‌ها (۱۸-۱۰ میلی‌گرم روزانه).

#### ضدآندروژن‌ها

- ♦ اسپرونولاکتون (۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز)؛
- ♦ سیپروترون‌استات (۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در ده روز نخست قاعدگی).

#### مهارکننده‌ی 5α ردوکتاز

- ♦ فیناستراید (۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم در روز)

#### داروهای کاهنده‌ی انسولین

- ♦ متفورمین (۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز)؛
- ♦ پیوگلیتازون (۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز).

#### روش‌های مکانیکی

- ♦ لیزر؛
- ♦ الکترولیز؛
- ♦ eflornithine (دوبار در روز، موضعی).

### References

1. Watts NB BJ, Camacho PM, Harris DW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 3): 1-37.
2. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578-88.

3. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-7.
4. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *American J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30.
5. Claman P, Graves GR, Kredentser JV, et al. SOGC clinical practice guidelines. Hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Canada* 2002; 24: 62-73.
6. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical gynecological endocrinology and infertility*. 6<sup>th</sup> ed: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999.
7. Council NHR. Prevalence of non communicable disease in Nepal. 2010.
8. Akhiani M, Daneshpazhouh M, Barzegari M, et al. Frequency of hirsutism in medical students in Tehran. *Iran J Dermatol* 2006; 9: 242-9. (Persian)
9. Barth JH. How hairy are hirsute women? *Clin Endocrinol* 1997; 47: 255-60.
10. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
11. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, et al. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertil Seril* 2002; 77: 674-8.
12. Noorbala M, Kefaie P. The prevalence of hirsutism in adolescent girls in Yazd, Central Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2010; 12: 111-7.
13. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Investiga Dermatol Sympos Proceed* 2005; 10: 205-8.
14. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565-92.
15. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-36.
16. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992 16; 327:157-62.
17. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-62.
18. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2-6.
19. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2634-43.
20. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol* 1987; 123: 209-12.
21. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, et al. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. *Am J Obstet and Gynecol* 1983; 146: 602-6.
22. Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 393-7.

23. Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807-12.
24. Joseph-Horne R, Mason H, Batty S, et al. Luteal phase progesterone excretion in ovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2002; 17:1459-63.
25. Souter I, Sanchez LA, Perez M, et al. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1914-20.
26. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: number 41, December 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1389-402.
27. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and Metabolism Clin North Am* 2005; 34: 677-705.
28. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocrine Practice* 2001; 7: 120-34.
29. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
30. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
31. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications, 1992.
32. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril* 2006; 86 (5 Suppl 1): S241.
33. Legro RS. Impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women: do we need a new drug? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4218-20.
34. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4655-63.
35. Fitzgerald C, Elstein M, Spona J. Effect of age on the response of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis to a combined oral contraceptive. *Fertil Steril* 1999; 71: 1079-84.
36. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105-20.
37. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 800-5.
38. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 115; 60-3.
39. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, et al. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985; 43: 200-5.
40. Neumann F, Elger W, Berswordt W. [Intersexuality of male fetuses and inhibition of androgen-dependent functions in male animals by means of testosterone blockers]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1967; 92: 360-6. (German).
41. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of

- hirsutism. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1070-3.
42. Simard J, Luthy I, Guay J, et al. Characteristics of interaction of the antiandrogen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1986; 44: 261-70.
  43. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, et al. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 61: 281-7.
  44. Falsetti L, De Fusco D, Eleftheriou G, Rosina B. Treatment of hirsutism by finasteride and flutamide in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 251-7.
  45. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, et al. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71: 445-51.
  46. Grigoriou O, Papadias C, Konidaris S, et al. Comparison of flutamide and cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 119-23.
  47. Inal MM, Yildirim Y, Taner CE. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. *Fertil Steril* 2005; 84: 1693-7.
  48. 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 Clinical Endocrinol Metab* 2000; 85: 89-94.
  49. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, 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; 84: 1304-10.
  50. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1135-42.
  51. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD003053.
  52. Devoto C E, Aravena C L, Ríos S R. Tratamiento del hirsutismo con espironolactona y con espironolactona más dexametasona. *Revista Médica de Chile* 2000; 128: 868-75.
  53. Carmina E, Janni A, Lobo RA. Physiological estrogen replacement may enhance the effectiveness of the gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol Survey*. 1994; 49: 409-11.
  54. Tiitinen A, Simberg N, Stenman U-H, Ylikorkala O. Estrogen replacement does not potentiate gonadotropin-releasing hormone agonist-induced androgen suppression in treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol Survey* 1995; 50: 121-4.
  55. Magon N. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15: 261-70.
  56. Vegetti W, Testa G, Maggioni P, et al. An open randomized comparative study of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and cyproterone acetate with and without the GnRH analogue goserelin in the long-term treatment of hirsutism. *Gynecol Obstet Investig*. 2010; 41: 260-8.
  57. Richards RN, Meharg GE. Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 662-6.
  58. Görgü M, Aslan G, Aköz T, Erdoğan B. Comparison of alexandrite laser and electrolysis for

- hair removal. *Dermatol Surg* 2000; 26: 37-41.
59. Wolf JE, Shander D, Huber F, et al. Randomized, double - blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* 2007; 46: 94-8.
60. Wanitphakdeedecha R, Alster TS. Physical means of treating unwanted hair. *Dermatol Ther* 2008; 21: 392-401.

## Hirsutism: A clinical practice guideline of diagnosis and treatment in Iran

Anahita Sadeghi, MD<sup>1</sup>  
Behrouz Navabakhsh, MD<sup>1</sup>  
Gita Shafiee, MD<sup>2</sup>  
Maryam Aalaa, MSc<sup>2</sup>  
Mohammad Bagher Larijani, MD<sup>2</sup>  
Alireza Firooz, MD<sup>3</sup>  
Vajihe Marsoosi, MD<sup>4</sup>  
Azadeh Sayarifard, MD<sup>5</sup>  
Hamidreza Aghaei Meybodi, MD<sup>1</sup>

1. Department of Internal Medicine, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Endocrine and Metabolic Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Obstetrics and Gynecology, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Center for Academic and Health Policy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:**

Hamidreza Aghaei Meybodi, MD

Endocrine and Metabolic Research Center,  
Shariati Hospital, North Kargar St, Tehran,  
Iran, 14114-13137.

Email: hraghai@tums.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare

Despite the large number of patients presenting with hirsutism and high prevalence of polycystic ovary syndrome, for which hirsutism is an important sign, no national guidelines are currently available to Iranian primary-care and family physicians for its diagnosis and management. We have integrated highest levels of evidence and expert consensus to provide a national guideline to standardize and unify the Iranian primary-care and family physician's approach to hirsutism.

**Keywords:** hirsutism, guideline, polycystic ovary syndrome

Received: Nov 22, 2013

Accepted: Dec 22, 2013

Dermatology and Cosmetic 2013; 4 (4): 167-187