



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
معاونت بهداشت

راهنمای بالین هیرسوتیسم

پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم

با همکاری:

دبیر خانه تحقیق و توسعه سیاست های دانشگاه



پژوهشگاه غده و متابولیسم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

عنوان و نام پدیدآور	: راهنمای بالینی هیرسوتیسم/ تالیف مرکز تحقیقات ایمونولوژی آسم و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه؛ [برای] پژوهشگاه غدد و متابولیسم؛ [به سفارش] دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، معاونت بهداشت.
مشخصات نشر	: تهران: نشر پونه، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	: ۲۸ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: 978-600-6681-35-1 ؛ 978-600-6681-29-0
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: کتابنامه:ص. ۲۶-۲۹؛ همچنین به صورت زیرنویس.
موضوع	: پرمویی
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران. مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران. دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران. پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران. معاونت بهداشت
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۳ ر۲/۴۳۱ RL
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۵۴۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۵۹۹۲۵۲



خ طالقانی شرقی - خ جهان- ساختمان پونه - شماره ۶ - طبقه سوم - تلفن ۷۷۶۰۵۷۹۸

نام کتاب: راهنمای بالینی هیرسوتیسم

تالیف: مرکز تحقیقات ایمونولوژی آسم و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه، پژوهشگاه غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

ناشر: پونه

نوبت چاپ: اول ۱۳۹۳

شمارگان: ۵۰۰ جلد

مدیر هنری: علی منتشری

لیتوگرافی، چاپ و صحافی: معلی

شابک: 978-600-6681-35-1 ؛ 978-600-6681-29-0

قیمت: رایگان



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
معاونت بهداشت

راهنمای بالین هیرسوتیسم

پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم

با همکاری:

دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست های دانشگاه



دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست های دانشگاه

۸ اپیدمیولوژی

۹ بررسی و تشخیص زنان مبتلا به هیرسوتیسم پیش از یائسگی

۹ پاتوژنز هیرسوتیسم

۱۰ اتیولوژی هیرسوتیسم

۱۰ متدولوژی

۱۳ توصیه‌های کلیدی

۱۴ تشخیص

۱۴ تشخیص هیرسوتیسم

۱۵ شواهد

۱۵ ارزش‌ها و ترجیح‌ها

۱۷ ملاحظات

۱۷ درمان

۱۷ اصلاح سبک زندگی

۱۷ درمان‌های دارویی

۲۴ روش‌های موضعی برداشت مو

۲۴ روش‌های دائمی برداشت مو

۲۹ منابع

بسمه تعالی

تدوین و به‌کارگیری راهنماهای بالینی بیش از یک دهه است که به عنوان ابزاری مهم برای افزایش کیفیت خدمات درمانی و سلامت عمومی در کشور مطرح و پیگیری شده است. برنامه‌های متعدد کشوری، برنامه‌های وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و همین‌طور سازمان‌های بیمه‌گر اجتماعی درمان (سازمان بیمه سلامت ایران، سازمان تأمین اجتماعی و سازمان بیمه خدمات درمانی نیروهای مسلح) بر این ضرورت تأکید کرده‌اند. در پاسخ، بخش‌های مختلف وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور راهنمای بالینی متعددی در سطوح مختلف و برای مخاطبان مختلف تدوین کرده‌اند که برخی در عمل نیز به کار گرفته شده‌اند. ولی هنوز نیاز نظام سلامت به این مکتوب‌های ارزشمند کامل پاسخ داده نشده است.

تدوین راهنماهای بالینی مبتنی بر شواهد علمی که بتواند نیازهای واقعی کشوری با درآمد متوسط مثل جمهوری اسلامی ایران را پاسخ بدهد با دو دشواری مهم روبه‌رو است. نخست آنکه بسیاری شواهد علمی اثربخشی و هزینه - اثربخشی خدمات مختلف از مطالعات کشورهای پردرآمد به دست آمده‌اند. چنین مطالعاتی هر چند می‌توانند کمک فراوانی به کشور کنند، لزوماً پاسخگوی پرسش‌های مرتبط با شرایط کشور نیستند. دشواری مهم دیگر هزینه و زمان بر بودن تدوین راهنماهای بالینی مبتنی بر شواهد است که البته نیازمند تخصص‌های مختلف فنی و همکاری میان گروه‌های متفاوت بالینی است.¹ در نتیجه لازم است موضوع راهنماهای بالینی به درستی انتخاب، و روش‌های معتبری در تدوین راهنماها به‌کارگرفته شوند که هزینه کمتری از نظر نیروی انسانی و زمان اجرا داشته باشند. به خصوص به‌کارگیری روش‌های معتبری برای سازگارسازی راهنماهای معتبری که دیگران برای کشور و شرایط خودشان تدوین کرده‌اند ضرورت می‌یابد.²

مجموعه حاضر، که یک جلد آن اکنون در برابر شما است، گامی در این راستا است. این مجموعه نتیجه تلاش همکاران اینجانب در معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه و مراکز مختلف تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی تهران در طول دو سال گذشته است که در دوران مدیریت آقایان دکتر فرید ابوالحسنی و دکتر علیرضا دلوری آغاز شده و اکنون منتشر می‌شوند. هدف این راهنماها تهیه مجموعه‌ای مبتنی بر شواهد از راهنماهای بالینی برای پزشکان خانواده و عمومی است. البته محتوای این راهنماها می‌تواند برای متخصصان پزشکی، دانشجویان دوره‌های عمومی و تخصصی و همین‌طور همکاران بالینی و نظام سلامت غیرپزشک نیز مفید و ارزشمند باشد و در عین حال آگاهی عمومی جامعه را در زمینه روش‌های درست تشخیص، درمان و مدیریت بیماری‌ها افزایش دهد.

افزایش کیفیت خدمات تنها با انتشار راهنماهای بالینی رخ نمی‌دهد. بدون استفاده از آنها در بالین بیمار و در تشخیص و درمان بیماری، راهنماها تأثیری بر ارتقای خدمات نخواهند داشت. مطالعه‌ی در سال ۱۳۹۰ در تهران نشان داد که فقط حدود یک سوم پزشکان شهر تهران با راهنماهای بالینی آشنایی داشتند.³ بدون برنامه‌ریزی مدون در به‌کارگیری راهنماها و اجرای مداخلات مختلف آموزشی، مدیریتی و اجتماعی، تأثیر آنها بر افزایش کیفیت محدود خواهد ماند. تجربه معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران در به‌کارگیری راهنماهای بالینی درمان دیابت در درمانگاه‌های سرپایی ویژه در شبکه‌های بهداشت و درمان جنوب تهران، ری و اسلامشهر نمونه‌ای موفق از کاربرد راهنماهای بالینی در بهبود مراقبت و درمان و ارتقای سلامت بیماران است.

وظیفه دارم از تمام عزیزانی که در تهیه و تدوین این مجموعه تلاش کرده‌اند، به خصوص همکاران ارجمند آقای دکتر سیدرضا مجدزاده و خانم‌ها دکتر آزاده سیاری فرد و دکتر لاله قدیریان از دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه، آقای دکتر امید خیرخواه و خانم شیما لشگری از معاونت بهداشت، تمامی نویسندگان راهنماها و دیگر همکاران و مسئولان صمیمانه سپاسگزاری کنم و برای همه ایشان و شما خوانندگان گرامی آرزوی توفیق و بهروزی دارم.

دکتر آرش رشیدیان

معاون بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

1- Rashidian A. *Adapting valid clinical guidelines for use in primary care in low and middle income countries. Primary Care Respiratory Journal* 2008; 17(3):136-7.

2- Rashidian A, Yousefi-Nooraie R. *Development of a Farsi translation of the AGREE instrument, and the effects of group discussion on improving the reliability of the scores. Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2012, 18(3):676-681.

3- Mounesan L, Nedjat S, Majdzadeh R, Rashidian A, Gholami J. *Only one third of Tehran's physicians are familiar with 'Evidence-based clinical guidelines'. International Journal of Preventive Medicine* 2013 4(3): 349-57.

پیشگفتار

امروزه در بیشتر مناطق دنیا برای یکسان سازی و ارائه بهتر خدمات بهداشتی درمانی، مراکز علمی با مستند سازی آخرین شواهد موجود اقدام به تهیه راهنماهای بالینی منطقه‌ای و بین‌المللی در زمینه‌های مختلف می‌نمایند. در کشور ما نیز اهمیت داشتن دستورالعمل درمانی علمی دقیق و در عین حال عملی، بر اساس امکانات موجود جامعه، بطوری که به صورت یکپارچه توسط کلیه پزشکان قابل اجرا باشد، همواره احساس می‌شده است. خوشبختانه در سال‌های اخیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با همکاری دانشگاه علوم پزشکی تهران اقدام به انتشار این راهنماهای بالینی نمود. پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران به عنوان قطب علمی منتخب کشور، تهیه و تدوین برخی از راهنماهای بالینی مرتبط را بر عهده گرفت. به منظور انتخاب بهترین شواهد در تهیه و تنظیم توصیه‌ها، کمیته تدوین راهنماهای بالینی تشکیل گردید و راهنمای بالینی پیش رو یکی از دستاوردهای این مجموعه است. برای تهیه این مستند از راهنماهای بالینی معتبر موجود در دنیا استفاده شد و همچنین تلاش گردید که در نهایی سازی توصیه‌ها و بومی‌سازی آن، نظرات گروه‌های مختلف ذینفع مورد توجه قرار گیرد. باید توجه داشت که مفاد این راهنما ممکن است پس از مدتی تغییر کند. نظر بر این است که این راهنمای بالینی، هر سه سال یکبار بازنگری و به روزرسانی شود. همچنین در برخورد با هر بیمار اتخاذ تصمیم‌های تشخیصی و درمانی به‌عهده پزشک معالج است و می‌تواند از بیماری به بیمار دیگر متفاوت باشد. در نهایت از کلیه همکارانی که در تدوین این اثر تلاش نموده‌اند، تشکر می‌کنم و از نظرات اصلاحی که کمک به هرچه بهتر شدن روند ارائه خدمات بهداشتی درمانی به مردم عزیز کشورمان شود، استقبال و سپاسگزاری می‌نمایم. امید است این اثر مورد قبول خداوند بزرگ بوده و در اصلاح روند ارائه خدمات به بیماران نقش داشته باشد.

دکتر باقر لاریجانی

کمیته مطالعه و تدوین راهنمای بالینی هیرسوتیسم:

- ۱- دکتر باقر لاریجانی
- ۲- دکتر آناهیتا صادقی
- ۳- دکتر حمیدرضا آقایی
- ۴- دکتر گیتا شفیعی
- ۵- دکتر بهروز نوابخش
- ۶- مریم اعلاء

کمیته مدیریت دانش راهنماهای بالینی پزشک خانواده:

۱. دکتر رضا مجد زاده، استاد اپیدمیولوژی، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه
۲. دکتر آزاده سیاری فرد، استادیار پزشکی اجتماعی، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه
۳. دکتر لاله قدیریان، متخصص پزشکی اجتماعی، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه
۴. دکتر لیلا حق جو، پزشک عمومی، MPH، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه
۵. لیلا مونسان، کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه
۶. دکتر فاطمه رجبی، استادیار پزشکی اجتماعی، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه
۷. سمانه عروجی، کارشناس IT، دبیرخانه تحقیق و توسعه سیاست‌های دانشگاه

کمیته اجرایی برنامه ریزی، نشر و ویرایش نهایی:

۱. دکتر امید خیرخواه، پزشک عمومی، MPH، معاون اجرایی معاونت بهداشت دانشگاه
۲. دکتر سعید تأملی، پزشک عمومی، MPH، معاون فنی معاونت بهداشت دانشگاه
۳. شیما لشگری، کارشناس ارشد مدیریت اجرایی، معاونت بهداشت دانشگاه

اپیدمیولوژی

هیپرسوتیسم اختلالی است که با رویش بیش از اندازه موها در صورت یا بدن زنان (چانه، پشت لب، روی سینه و شکم) (۲). به علت افزایش ترشح و یا حساسیت به هورمون‌های آندروژنیک مترشحه از تخمدان‌ها یا غدد فوق کلیوی ایجاد می‌شود (۳). به بیان دیگر هیپرسوتیسم بیماری شایعی است که در دختران و زنان درسین باروری مشکلات عدیده تشخیصی و درمانی را ایجاد می‌کند. عدم تشخیص و درمان صحیح این تظاهر بالینی ممکن است عوارضی را برای بیمار به دنبال داشته و از طرف دیگر سبب تالمات روحی شود (۴).

بیماری‌های غیر واگیر با بیش از ۶۰ درصد مرگ و میر دنیا، مهمترین عامل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شوند (۵). شیوع هیپرسوتیسم در جوامع شرقی، به ویژه در میان آسیایی‌ها در مقایسه با جوامع غربی بیشتر است (۶). شیوع هیپرسوتیسم بر اساس موارد معاینه شده در بیمارستان ۱،۲٪-۱۸٪ گزارش شده است (۷). در این زمینه در ایالات متحده آمریکا در بین ۳۶۹ زن مورد بررسی، شیوع هیپرسوتیسم در بین زنان سفید پوست به ترتیب ۸/۰ درصد (شدید)، ۲/۸ درصد (متوسط) و ۱/۶ درصد (خفیف) بود که از لحاظ آماری با زنان سیاهپوست با شیوع هیپرسوتیسم ۷/۱ درصد (شدید)، ۶/۱ درصد (متوسط) و ۲/۱ درصد (خفیف)، تفاوتی وجود نداشت (۸).

نتایج مطالعه 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 هیپرسوتیسم بودند (۹). درمورد شیوع هیپرسوتیسم در ایران بر اساس مطالعات انجام شده می‌توان اذعان داشت که میزان شیوع هیپرسوتیسم در استان یزد ۱۰/۸ درصد بوده است (۱۰). به علاوه مطالعه‌ای که بر روی دختران دانشکده پزشکی دانشگاه تهران انجام شد، نشان داد که در میان ۸۰۰ دانشجو ۲۲/۸٪ مبتلا به هیپرسوتیسم (به ترتیب ۱۷/۳ درصد کم، ۵/۱ درصد متوسط، و ۰/۳ درصد حاد) بودند (۶).

بررسی و تشخیص زنان مبتلا به هیروسوتیسم پیش از یائسگی

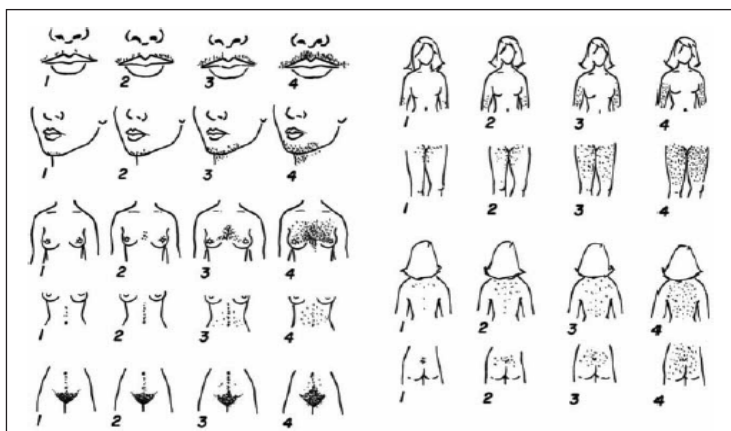
تعریف، پاتوژنز و اتیولوژی هیروسوتیسم

هیروسوتیسم در اصطلاح پزشکی به رشد موی ترمینال اضافه در الگوی مشابه الگوی مردانه (موی وابسته به جنس) در زنان اطلاق می‌شود (۴). چنین الگویی در سیستم امتیاز بندی Ferriman-Gallwey برای هیروسوتیسم (۱۱) حداقل ۸ امتیاز به دست می‌آورد (۱۲) (شکل شماره ۱) چرا که رشد مو به میزان کم در این نواحی نرمال است و تنها ۵٪ از زنان سفیدپوست یا سیاه‌پوست در سنین باروری امتیاز بیشتر از ۸ به دست می‌آورند.

علی‌رغم استفاده‌ی گسترده، این سیستم امتیازبندی محدودیت‌هایی دارد که عبارتند از: وابسته به فرد امتیازدهنده است، کم اهمیت شمردن یک امتیاز ناحیه‌ای بالا که نتواند امتیاز کل را غیرطبیعی جلوه دهد (هیروسوتیسم 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. بعلاوه، این امتیاز نشان‌دهنده‌ی میزان تأثیر کیفیت زندگی فرد مبتلا از هیروسوتیسم نمی‌باشد.

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

شکل شماره ۱



برای هیروسوتیسم Ferriman-Gallwey شکل ۱ سیستم امتیازبندی

برای هر یک از نواحی ۹ گانه‌ی 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 هیروسوتیسم محاسبه می‌شود.

[Reproduced with permission from R. Hatch et al.: Am J Obstet Gynecol 140:815-830,

1981 (5). ©Elsevier].

پاتوژنز هیروسوتیسم

رشد موی وابسته به جنس کاملاً بستگی به وجود آندروژن دارد (۴، ۱۳). 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 بایکدیگر همزمانی ندارد، و طول مرحله‌ی رشد (آناژن) 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 آندروژن‌هاست. بخشی از میزان حساسیت فولیکول مو به متابولیسم موضعی آندروژن‌ها، بویژه تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون توسط ۵ آلفا-ردوکتاز و پیوستن متعاقب این ملکول‌ها به رسپتورهای آندروژنی بستگی دارد. برخی زنان دچار هیرسوتیسم بدون هایپراندروژمی (هیرسوتیسم ایدیوپاتیک) می‌باشند. اکثر زنانی که غلظت پلاسمایی آندروژن آنها به بیش از دو برابر نرمال افزایش یافته است به درجاتی از هیرسوتیسم یا واکنش‌های دیگر واحد پیلوسباسه نظیر آکنه وولگاریس، سیوره و یا ریزش موی با الگوی مردانه مبتلا می‌شوند.

اتیولوژی هیرسوتیسم

شایع‌ترین علت هایپراندروژمی، سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستیک (PCOS) می‌باشد (۴، ۱۴). معمولاً در حضور هایپراندروژنیسم، کاهش یا عدم تخمک‌گذاری به صورت مزمن و عدم یافت شدن علت دیگری این تشخیص داده می‌شود. بعضی از مشخصات PCOS (نظیر نامنظمی دوره‌های قاعدگی، تخمدان‌های پلی‌کیستیک، ویا چاقی مرکزی) ممکن است وجود نداشته باشند. تنها در معدوی از بیماران PCOS، هایپراندروژمی دیده می‌شود که در اکثر موارد به دلیل اختلال عملکردی (Functional) تخمدان یا آدرنال وابسته به گنادوتروپین یا ACTH می‌باشد. به‌همین دلیل، فقدان چنین علایم و نشانه‌هایی در بیمار مبتلا به هیرسوتیسم ردکننده‌ی تشخیص PCOS نمی‌تواند باشد. در اکثر بیماران مبتلا به PCOS افزایش تولید آندروژن‌ها وابسته به گنادوتروپین به صورت عملکردی از تخمدان علت هایپراندروژمی مشاهده شده است (۱۵). افزایش تولید آندروژن‌ها وابسته به ACTH به صورت عملکردی از آدرنال می‌تواند در همراهی با آن مشاهده شود و تنها در معدوی از بیماران علت اصلی هایپراندروژمی مشاهده شده است. مقاومت به انسولین در PCOS شایع بوده و منجر به بروز مسائلی همچون هایپرگلیسمی و دیس‌لیپیدمی می‌شود، که نیازمند تأملات جداگانه‌ای علاوه بر مسئله‌ی هیرسوتیسم بیمار هستند. سایر علل افزایش تولید آندروژن نادر هستند (۴، ۱۶-۱۷). هایپرپلازی آدرنال مادرزادی غیرکلاسیک که از میان این علل شایع‌ترین است، تنها در ۵٪ از جمعیت عمومی زنان هایپراندروژنیک دیده می‌شود. تومورهای ترشح‌کننده‌ی آندروژن تنها در ۲٪ از این جمعیت دیده می‌شوند و بیش از نیمی از آنها بدخیم می‌باشند (۱۸). هایپروپرولاکتینمی، سندرم کوشینگ، آکرومگالی و اختلال عملکردی تیروئید می‌بایست به‌عنوان علل بالقوه‌ی هایپراندروژنیسم در نظر گرفته شود. لیکن چنین بیمارانی بیشتر با تظاهرات شایع‌تر این بیماری‌ها مراجعه می‌کنند. همچنین مصرف آندروژن‌ها و یا داروهای آندروژنی مانند استروئیدهای آنابولیک و دانازول، و یا والپروئیک اسید نیز می‌باید به عنوان علل بالقوه‌ی هایپراندروژنیسم در نظر گرفته شود.

متدولوژی

به منظور انتخاب بهترین شواهد در تهیه و تنظیم توصیه‌ها، تطبیق آنها با شرایط موجود، ارزیابی سودبخشی، عوارض و هزینه - اثربخشی، کمیته 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 ایجاد این راهنمای بالینی یکسان سازی مدیریت هیپرسوتیسم در کشور می‌باشد. سؤالات اصلی راهنما در زمینه پیشگیری، تشخیص، درمان است. گروه هدف راهنما خانم‌های قبل از یائسگی بوده و کاربران راهنما کلیه پزشکان و کادر بهداشتی درمانی می‌باشند.

در تیم بومی سازی سعی شد تا از هم فکری کلیه افراد مرتبط با بیماری هیپرسوتیسم استفاده شود. گروه‌های اصلی تدوین این راهنما پزشکان عمومی، همکاران پرستاری، فوق تخصص غدد و متخصصین رشته‌های داخلی، زنان و زایمان، نماینده بیمه و بیماران بود.

جستجوی دستی و الکترونیک گایدلاین‌ها و مقالات مرتبط با به منظور دستیابی به بهترین شواهد در تدوین توصیه‌های لازم، بومی و استاندارد سازی این توصیه‌ها بر اساس شرایط موجود و هزینه 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 هیپرسوتیسم را عهده‌دار شدند. در این راستا در پایگاه‌های اطلاعاتی (EBSCO, PUBMED, WEB of SCIENCE, NLM) و همچنین پایگاه‌های SID, Iranmedex, Magiran ترکیبات کلیدهای هیپرسوتیسم، تخمدان پلی کیستیک، ایران، شیوع (Hirsutism, Polycystic ovarian syndrome, Prevalence, Iran) در گایدلاین‌های هیپرسوتیسم در بازه زمانی ۵ سال اخیر جستجو و بازبینی شد. معیارهای غربالگری اولیه راهنماها عبارت بودند از: زبان انگلیسی، در دسترس بودن نسخه کامل راهنما و معتبر بودن آنها. سپس راهنماها با روش AGREE نقد شدند.

جستجوی سایر شواهد معتبر (مرورهای نظام مند، فراتحلیل و گزارشات HTA)

منبع	نشانی اینترنتی
medline	http://www.ncbi.nlm.nih.gov
Embase	http://www.embase.com
Cochrane Library	http://www.cochrane.org
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com
Uptodate	http://www.online.mobiuptodate.com
Clinical evidence	http://www.clinicalevidence.bmj.com
Cinahl	http://www.ebscohost.com/academic/cinahl-plus-with-full-text/

توصیه‌های راهنماهای بالینی^۱ انجمن غدد بالاترین امتیاز را گرفته و مبنای کار قرار گرفت. توصیه‌های این راهنما در غالب سؤالات بالینی توسط تیم تدوین استخراج شد. بدین صورت که جمعیت و مداخله اصلی هر توصیه مشخص شد و در پایان شواهد پشتیبان هر توصیه بر اساس منبع ذکر شده در راهنمای بالینی مشخص گردید. در فرایند اجماع از متد دلفی و جلسات بحث گروهی متمرکز استفاده شد. پرسشنامه‌ای در رابطه با هر یک از توصیه‌ها برای اعضاء مشارکت کننده فرستاده شد و از آنها خواسته شد که در پاسخ به سؤالات، قضاوت نهایی خود را برای بومی سازی هر توصیه در قالب کم، متوسط و زیاد مشخص نمایند. در نهایت میزان توافق اعضاء مشارکت کننده بررسی گردید و توصیه‌هایی که در مورد آنها توافق وجود داشت به عنوان توصیه نهایی در نظر گرفته شد. در هر توصیه به هزینه‌ها توجه شد، ولی با توجه ناکافی بودن مطالعات هزینه- اثر بخشی در کشور و کثرت تغییر هزینه‌های درمان و سلامت، این مهم خیلی قابل اعمال نبود. چنانچه توصیه‌ای دارای عارضه جانبی مهم و یا منافع جانبی غیر از پیامد اصلی بود مدنظر قرار گرفت و در توصیه‌ها آورده شد. توصیه‌های ارجاع نیز بر اساس

نظر افراد در طی فرآیند اجماع تدوین گردید. پس از جمع آوری شواهد و اطلاعات لازم، با هدف نهایی شدن این راهنمای عملی، نمونه از آن برای افراد صاحب نظر، گروه ها و انجمن‌های تخصصی رشته‌های مختلف اعضای تیم تدوین ارسال گردید و نظرات تکمیلی آنها مد نظر قرار گرفت.

سعی شد برای هر درک هرچه بیشتر توصیه‌ها بهترین سطح از شواهد (از ۱ تا ۴) و یا Grade هر توصیه (از A تا D) بر اساس پروتکل استاندارد تدوین راهنماهای بالینی جمع آوری و ارائه گردد (۱).
قرار است بروز رسانی هر سه سال یکبار انجام شود. اعضای گروه تدوین کننده 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.

جدول ۱ معیارهای عددی شواهد توصیه‌ها

توصیف عددی بر اساس سطوح شواهد	توصیف معنایی بر اساس متدولوژی مطالعات
۱	کارآزمایی بالینی تصادفی و یا متآنالیز آنها
۲	متآنالیز مطالعات آینده‌نگر غیرتصادفی یا مورد - شاهدی
۳	کارآزمایی بالینی غیر تصادفی، مطالعات کوهورت آینده نگر و مورد- شاهدی
۴	مطالعات مقطعی، اپیدمیولوژی، case series، گزارش مورد عدم وجود اجماع

۱: شواهد قوی، ۲: شواهد متوسط، ۳: شواهد ضعیف، ۴: شواهدی موجود نیست

جدول ۲ معیارهای گرید (Grade) توصیه‌ها

گرید توصیه	توصیف
A	شواهد سطح ۱ همگی نشاندهنده 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 بر اساس 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.

اندیکاسیون‌های ارجاع بیمار از سطح اول (پزشک خانواده) به سطح بالاتر (تخصصی یا فوق تخصصی) مشخص می‌گردد. باتوجه به مشکلاتی که دیابت برای بیماران ایجاد خواهد کرد، زمان ارجاع بیماران براساس تقسیم بندی Referral advice راهنمای NICE اصلاح شده بر اساس شرایط بومی موجود به شرح زیر در نظر گرفته شده است.

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 به طور معمول

توصیه‌های کلیدی

تشخیص هیرسوتیسم

در زنان مبتلا به هیرسوتیسم^۲ خفیف ایزوله، بررسی افزایش سطح آندروژن توصیه نمی‌شود زیرا احتمال یافتن اختلالی که درمان یا رخدادهایی درمان را تغییر دهد، پایین است. (B1)

انجام آزمایش به منظور بررسی افزایش سطح آندروژن در زنان با شرایط زیر پیشنهاد می‌شود:

- هیرسوتیسم متوسط یا شدید
- هیرسوتیسم با هر درجه‌ای زمانی که شروع ناگهانی، سریع و پیش‌رونده داشته باشد
- زمانی که هیرسوتیسم با یکی از شرایط زیر همراه باشد:
 - بی‌نظمی قاعدگی^۳ یا ناباروری
 - چاقی مرکزی^۴
 - آکانتوزیس نیگریکانس^۵
 - پیشرفت سریع
 - کلیتورمگالی^۶

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 روش‌های موضعی برداشت مو پیشنهاد می‌شود. (B1) انتخاب یکی از این دو روش به شرایط زیر بستگی دارد:
 - (الف) ترجیحات بیمار
 - (ب) اینکه تا چه حد منطقه درگیر بر زیبایی ظاهری فرد تاثیر می‌گذارد
 - (ج) سطح دسترسی بیمار و هزینه درمان‌های پیشنهادی

درمان‌های دارویی

درمان تک دارویی

- به اکثر زنان برای درمان هیرسوتیسم قرص‌های ضد بارداری خوراکی پیشنهاد می‌شود (B1)، با توجه به اثرات داروهای آنتی آندروژن، تک درمانی با این داروها توصیه نمی‌شود مگر این که روش جلوگیری از بارداری مطمئن به کار برده شود. (A1)
- در زنانی که نمی‌توانند یا نمی‌خواهند باردار شوند، استفاده از قرص‌های ضد بارداری یا آنتی آندروژن پیشنهاد می‌شود. انتخاب بین این دو گزینه بستگی به اولویت‌های بیمار در خصوص اثر بخشی، عوارض و هزینه‌های درمان دارد. (B1)

۲ در این گایدلاین هر جا صحبت از هیرسوتیسم است منظور با اهمیت بودن هیرسوتیسم از نظر بیمار است. (patient important hirsutism)

۳ هر نوع اختلال در قاعدگی را بی‌نظمی قاعدگی می‌نامند.

۴ چاقی مرکزی چاقی سیمی شکل است که به طور عادی به چاقی شکمی معروف است. این نوع چاقی حاصل تجمع چربی‌های احشایی است که منجر به افزایش دور کمر می‌شود.

۵ در این حالت پوست نواحی از بدن مثل پشت گردن _ سطح داخلی ران ها _ ناحیه تناسلی و پستان ها تیره و حالت مخملی پیدا می‌کند.

۶ در صورتی که اندکس کلیتوریس (طول×عرض) بیش از ۳۵ میلی‌متر مربع باشد آن را کلیتورومگالی می‌نامند.

- درمان با فلوتامید پیشنهاد نمی‌شود. (B1)
- استفاده از آنتی آندروژن‌های موضعی برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود. (B1)
- استفاده از داروهای کاهنده انسولین برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود. (B1)
- در زنان مبتلا با هیرسوتیسم ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال غیرکلاسیک، در موارد زیر درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پیشنهاد می‌شود (B1):
 - الف) عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری و یا آنتی آندروژن‌ها
 - ب) عدم تحمل داروهای فوق
 - ج) بیمار خواهان تحریک تخمک گذاری به قصد بارداری باشد
- استفاده از آگونیست‌های GnRH برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1) مگر در موارد زیر:
 - الف) زنان مبتلا به هایپرآندروژنی شدید مانند هایپرتکوزیس تخمدان
 - ب) عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری خوراکی و آنتی آندروژن‌ها
- برای همه 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 تک دارویی با قرص‌های خوراکی ضدبارداری، همچنان علائم بیماری پابرجا بود، یک داروی آنتی آندروژن به رژیم دارویی قبلی اضافه می‌شود. (B1)

روش‌های موضعی برداشت مو

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

تشخیص

تشخیص هیرسوتیسم

زمایش به منظور بررسی افزایش سطح آندروژن‌ها در زنان با هیرسوتیسم خفیف بدون علائم همراه توصیه نمی‌شود. چرا که احتمال یافتن بیماری مدیکالی که بتواند تصمیمات درمانی و یا پیامدها را تغییر دهد بسیار پایین است (B3).

آزمایش به منظور بررسی افزایش سطح آندروژن‌ها در موارد زیر توصیه می‌شود (B3):

- هیرسوتیسم متوسط یا شدید
- هر شدتی از هیرسوتیسم که پیدایش ناگهانی و یا رشد و پیشروی سریع داشته باشد و یا همراه با هرکدام از موارد زیر باشد:

- نامنظمی قاعدگی و یا ناباروری
- چاقی مرکزی
- آکانتوز نیگریکانس
- کلیتورومگالی

شواهد

هیپرسوتیسم یک تشخیص بالینی است. تقریباً نیمی از موارد هیپرسوتیسم خفیف (امتیاز Ferriman-Gallwey بین ۸-۱۵) ایزوله، ارتباطی با هایپراندرورژمی ندارند. در بقیه‌ی موارد هیپرسوتیسم خفیف و در اکثر موارد هیپرسوتیسم با شدت بیشتر، سطح تستوسترون تام و آزاد در پلاسما افزایش یافته است (۱۶، ۱۹-۲۰). امتیاز هیپرسوتیسم در این موارد با سطح آندروژن‌ها همبستگی ندارد (۱۹، ۲۱) 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 افزایش تولید آندروژن در بدن نمی‌باشد، تا حدود زیادی درمان‌هایی مستقل از اتیولوژی هیپرسوتیسم دارد. از سوی دیگر، هیپرسوتیسم می‌تواند نشانه‌ی بالقوه‌ای از یک بیماری مدیکال ویژه باشد که درمان خاص خود را بطلبد و نیازمند مشاوره در زمینه‌های ژنتیک، بررسی خطرات احتمالی و ناباروری باشد. هزینه‌اثربخشی رویکردهای مختلف تشخیصی، میزان پذیرش این روش‌ها از سوی بیماران و تاثیرگذاری آن‌ها بر روی پیامدهای بیماری نامشخص است؛ و استراتژی‌های تشخیصی مختلفی که از سوی متخصصان مختلف به کار گرفته می‌شود مؤید همین ابهام است (۴).

بیماران مبتلا به هیپرسوتیسم به منظور تعیین اتیولوژی و به دست آوردن مبنایی اولیه برای مقایسه‌های بعدی تحت بررسی قرار می‌گیرند. تصویر شماره ۲ رویکردی به بررسی تشخیصی هایپراندرورژنیسم را نشان می‌دهد که بر پایه‌ی ارزیابی شدت هیپرسوتیسم و شناسایی عوامل خطر بیماری‌هایی همچون PCOS، اختلالات virilizing، داروهای آندروژنیک و سایر اندوکرینوپاتی‌ها استوار است.

تصمیم‌گیری در مورد این که چه زمانی نیاز به بررسی بیشتر برای افزایش آندروژن وجود دارد بستگی به میزان احتمال آن در بیمار مبتلا به هیپرسوتیسم دارد. احتمال افزایش تولید آندروژن در اکثر زنانی که دچار هیپرسوتیسم خفیف هستند و دوره‌ی ماهانه‌ی منظم دارند و شواهدی به نفع دلایل ثانویه‌ی هیپرسوتیسم (نظیر عدم پاسخ به درمان در طول زمان) ندارند (۴) بسیار پایین است. البته باید توجه داشت که به دلیل تفاوت رویش مو در نژادهای مختلف، حتی یک هیپرسوتیسم خفیف در زنان آسیایی نیز می‌تواند نشانه‌ای از افزایش تولید آندروژن باشد (۲۲). در مقابل، آن دسته از بیمارانی که دچار هیپرسوتیسم 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 هیپرسوتیسم، پیشرفت هیپرسوتیسم 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 (۴).

از آنجا که داروهای آندروژنیک مانند استروئیدهای آنابولیک با آزمایش‌های استاندارد قابل شناسایی نیستند، سابقه‌ی مصرف چنین داروهایی باید توسط پزشک بویژه در ورزشکاران و بیماران مبتلا به اندومتیوزیس و یا اختلال عملکرد جنسی پرسیده شود. اسید والپروئیک تنها داروی ضدتشنجی است که سطح پلاسمایی تستوسترون را افزایش می‌دهد. شیوع بالای PCOS به عنوان علت هیپرسوتیسم و خطرهای مدیکال ناشی از آن، ایجاب 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 (۲۳).
 - چاقی مرکزی
 - اختلال در متابولیسم کربوهیدرات و چربی
 - آکانتوزیس نیگریکانس
 - سابقه‌ی فامیلی دیابت تیپ ۲
- در صورت وجود نشانه‌هایی مانند نامنظمی قاعدگی، حتی یک هیپرسوتیسم خفیف و موضعی نیز معمولاً با هایپراآندروژنی همراه است (۲۴).
- اگرچه محتمل‌ترین تشخیص برای بیماری با هیپرسوتیسم 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 آدرنال، و اندوکرینوپاتی‌ها) توسط پزشک ضرورت دارد. استراتژی‌های مختلفی بدین منظور توسط متخصصان مختلف به کار گرفته می‌شود (۱۷، ۲۵-۲۷). به طور 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 هایپرپرولاکتینمی
 - اندازه‌گیری سطح DHEA-S و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون اول صبح، برای رد هایپراآندروژنیسم با منشأ آدرنال
 - اگر نشانه‌های 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 علایم عدم تخمک‌گذاری و یا تخمدان پلی‌کیستیک پرکننده‌ی معیارهای تشخیصی PCOS است (۲۸-۳۰). چنین بررسی تشخیصی البته رد کننده‌ی بیماری‌های هایپراآندروژنیک نادرتر نمی‌باشد. بررسی تشخیصی بیشتر برای تعیین منبع تولید آندروژن نیز ممکنست انجام شود مانند: بررسی سطح سایر واسطه‌های استروئیدی مثل androstenedione، سی تی اسکن در صورت شک به تومور آدرنال، تست داینامیک پاسخ به کوزین تروپین، دگزامتازون و یا آگونیست GnRH، تعیین ژنوتیپ CYP۲۱A۲؛ و بررسی پاسخ به درمان هورمونی. این رویکرد تشخیصی مشابه رویکرد گروه‌های دیگر نظیر American Society of Reproductive Medicine است (۳۱).

ارزش‌ها و ترجیح‌ها

علت انجام آزمایشات در بررسی هایپراآندروژنیسم در بیماران با خطر بالا، به دلیل یافتن علل قابل درمان زمینه‌ای است. علت عدم ضرورت انجام آزمایش برای بررسی هایپراآندروژنیسم در بیماران با خطر پایین (هیپرسوتیسم خفیف به تنهایی بدون علایم همراه) اجتناب از موارد مثبت کاذب، کاهش هزینه‌های پزشکی مرتبط و کاهش موارد تشخیص موارد هایپراآندروژنی بی‌اهمیتی است که تأثیری بر درمان و پیامد بیماری نخواهد داشت. اگر روش‌های قابل اطمینان اندازه‌گیری سطوح آزاد و یا bioavailable تستوسترون در دسترس‌تر و کم هزینه‌تر می‌بودند، و اگر استفاده از چنین روش‌هایی باعث بهبود پیامد بیماران می‌شد (به طوری 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 هایپراندروژنیسم در زنان مبتلا به هیرسوتیسم را می‌گجانندیم.

ملاحظات:

برای بررسی آزمایشگاهی افزایش سطوح آندروژن‌ها، ما اندازه‌گیری سطح تستوسترون تام در نمونه‌ی پلاسمای صبحگاهی را به عنوان اولین تست پیشنهاد می‌کنیم. اگر علی‌رغم وجود شواهد هایپراندروژنیسم و یا پیشرفت هیرسوتیسم علی‌رغم درمان مناسب، سطح تستوسترون تام پلاسمای نرمال گزارش شد، اندازه‌گیری سطوح تام و آزاد تستوسترون در نمونه‌ی پلاسمای صبحگاهی در یک آزمایشگاه تخصصی معتبر توصیه می‌شود. در بیماران با احتمال بالای هایپرپلازی مادرزادی آدرنال [سابقه‌ی فامیلی مثبت، گروه‌های قومی با ریسک بالا مانند یهودیان اشکنازی (شیوع ۱ در ۲۷)، Hispanics (شیوع ۱ در ۴۰) و یا Slavs (شیوع ۱ در ۵۰)] اندازه‌گیری سطح ۱۷-هیدروکسی پروژسترون صبحگاهی در فاز فولیکولار پیشنهاد می‌شود.

درمان

اصلاح سبک زندگی

بر اساس شواهد موجود، در زنان چاق مبتلا به PCOs^۷، رعایت رژیم غذایی با کاهش ۵۰۰ کیلو کالری در روز و انجام فعالیت بدنی به صورت روزانه و به مدت ۳۰ دقیقه، سبب کاهش ۵۰ درصدی FAI^۸ و افزایش ۱۲۲ درصدی SHBG^۹ می‌شود (۳۲).

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).

درمان‌های دارویی

توصیه‌های مربوط به درمان تک دارویی

- به اکثر زنان برای درمان هیرسوتیسم از قرصهای ضد بارداری خوراکی پیشنهاد می‌شود (B1)، با توجه به اثرات داروهای آنتی آندروژن، تک درمانی با این داروها توصیه نمی‌شود مگر اینکه روش جلوگیری از بارداری مطمئن به کار برده شود. (A1)

7 Poly cystic ovarian syndrome

8 Free Androgen Index

9 Sex Hormone Binding Globulin

- در زنانی که نمی‌توانند یا نمی‌خواهند باردار شوند، استفاده از قرص‌های ضدبارداری یا آنتی آندروژن پیشنهاد می‌شود. انتخاب بین این دو گزینه بستگی به اولویت‌های بیمار در خصوص اثر بخشی، عوارض و هزینه‌های درمان دارد (B1).
- درمان با فلوتامید پیشنهاد نمی‌شود. (B1)
- استفاده از آنتی آندروژنهای موضعی برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود. (B1)
- استفاده از داروهای کاهنده انسولین برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود. (B1)
- در زنان مبتلا با هیرسوتیسم ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال غیرکلاسیک، در موارد زیر درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پیشنهاد می‌شود (B1):
 - الف) عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری و یا آنتی آندروژن‌ها
 - ب) عدم تحمل داروهای فوق
 - ج) خواهان تحریک تخمک گذاری به قصد بارداری
- استفاده از آگونیست‌های GnRH برای درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود (B1) مگر در موارد زیر:
 - الف) زنان مبتلا به هایپرآندروژنیا شدید مانند هایپرتکوزیس تخمدان
 - ب) عدم پاسخ کافی به قرص‌های ضدبارداری خوراکی و آنتی آندروژن‌ها
- برای همه 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

تک دارویی: قرص‌های ضد بارداری خوراکی

درمان با قرص‌های ضد بارداری خوراکی با چند مکانیسم هایپر آندروژنیسم را کاهش می‌دهد (۳۳). از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. توقف ترشح LH و در نتیجه ترشح آندروژن تخمدان
۲. تحریک تولید کبدی SHBG و در نتیجه افزایش غلظت آندروژن باند شده و کاهش آندروژن آزاد در سرم
۳. کاهش خفیف در میزان ترشح آندروژن آدرنال
۴. مهار اتصال آندروژن‌ها به گیرنده‌های آنها

یکی دیگر از فواید قرص‌های ضد بارداری خوراکی عبارت است از کنترل خونریزی و پیشگیری از بارداری. نکته قابل توجه این‌که تاثیر انواع مختلف قرص‌های ضد بارداری خوراکی در درمان هیرسوتیسم مشابه بوده و هیچ یک بر دیگری ارجحیت ندارد (۳۴).

در این زمینه مطالعه متآنالیزی انجام شده است که نتایج آن نشان می‌دهد درمان هیرسوتیسم با قرص‌های ضد بارداری خوراکی به مدت شش ماه سبب کاهش ۲۷ درصدی امتیاز Ferriman- Gallwey (FG) می‌شود (۳۵).

از عوارض جانبی این دسته دارویی می‌توان به افزایش وزن، حالت تهوع، افزایش فشارخون، تشدید میگرن و اختلالات انعقادی از جمله ترومبوز وریدهای عمقی اشاره کرد.

- **ملاحظات:** در صورت بروز علائم مشکوک DVT¹⁰، بلافاصله دارو قطع شده و بیمار به اورژانس ارجاع گردد.

جدول ۱. قرص‌های ضد بارداری خوراکی مورد استفاده در درمان هیپرسوتیسم موجود در ایران

نام دارو	نوع استروژن	دوز استروژن (میکروگرم)	نوع پروژستروژن	دوز پروژستروژن (میلی گرم)
OCP- HD	اتینیل استرادیول	۵۰- مونوفازیک	لئونورژسترون	۰/۲۵
OCP- LD	اتینیل استرادیول	۳۰- مونوفازیک	لئونورژسترون	۰/۱۵
سیپروترون کامپاند	اتینیل استرادیول	۳۵- مونوفازیک	سیپروترون استات	۲
Marvelon	اتینیل استرادیول	۳۰- مونوفازیک	دزوژسترون	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

همه داروهای فوق از روز ۱ یا ۵ قاعدگی تجویز و به مدت ۲۱ روز ادامه داده می‌شود به جز Yaz که به طور مداوم تجویز می‌شود.

تک دارویی: آنتی آندروژن‌ها^{۱۱}

یک مطالعه کارآزمایی بالینی که به منظور بررسی اثر آنتی آندروژن‌ها صورت گرفته است نشان می‌دهد که امتیاز FG در زنان تحت درمان با آنتی آندروژن (اسپیرونولاکتون، فلوتاماید، فیناستراید) در مقایسه با گروهی که داروفا دریافت می‌کردند، به میزان ۳/۹٪ کاهش داشت (2.3 TO -5.4, 95% CI, -3.9). به علاوه نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که بین اثر این سه نوع آنتی آندروژن در کاهش امتیاز FG تفاوت معنی داری مشاهده نشد (۳۶).

• اسپرونولاکتون

اسپیرونولاکتون به عنوان یک آنتاگونیست آلدوسترون موجب مهار رقابتی وابسته به دوز گیرنده آندروژن شده و فعالیت 5a ردوکتاز را مهار می‌کند (۳۷). در این زمینه یک مطالعه مرور نظام مند شامل دو مطالعه کارآزمایی بالینی به منظور مقایسه دریافت روزانه ۱۰۰ میلی گرم اسپرونولاکتون با داروفا نشان داد که در گروه مداخله امتیاز FG کاهش چشمگیری داشت (2.2 to -7.4, 95% CI, -4.8) (۳۶). عوارض جانبی عبارتند از (۳۸):

- اختلال قاعدگی
- هیپرکالمی
- افت فشارخون وضعیتی
- گیجی
- هرمافرودیت کاذب در جنین مذکر

10 Deep Vein Thrombosis

۱۱- در صورت بروز بارداری ناخواسته بایستی داروهای این دسته قطع شده و بیمار به متخصص زنان ارجاع شود.

ملاحظات: در ویزیت بعدی کراتینین و پتاسیم بیمار اندازه گیری شود. در صورت افزایش پتاسیم بالاتر از محدوده نرمال، دارو قطع شود و بیمار به متخصص ارجاع شود.

● **سیپروترون استات**

یک پروژستین است که فعالیت آنتی آندروژن دارد و گیرنده‌های آندروژن و با درجات کمتر 5a ردوکتاز را مهار می‌کند. به علاوه سطح آندروژن و گنادوتروپین را در سرم را کاهش می‌دهد.

● **فیناستراید**

فیناستراید موجب مهار فعالیت 5a ردوکتاز نوع ۲ می‌شود. نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه حاکی از آن است که فیناستراید، ۳۰ تا ۶۰ درصد امتیاز FG را کاهش می‌دهد (۳۹). از عوارض این دارو می‌توان به تورم سینه‌ها، ناباروری، کاهش میل جنسی و راش پوستی اشاره کرد.

● **فلوتاماید**

فلوتاماید به عنوان یک آنتی آندروژن خالص، گیرنده آندروژن را به صورت وابسته به دوز مهار می‌کند (۴۰). مطالعات کارآزمایی بالینی متعدد انجام شده نشان می‌دهد که اثر دوز روزانه ۷۵۰-۲۵۰ میلی گرم فلوتاماید با دوز ۱۰۰ میلی گرم اسپرونولاکتون و ۵ میلی گرم فیناستراید مشابه بکدیگر هستند (۴۱-۴۷). 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 (۳۴).

جدول ۲. قرص‌های آنتی آندروژن مورد استفاده در درمان هیروسوتیسم موجود در ایران

نام دارو	متوسط دوز تجویزی
اسپرونولاکتون	۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز (به صورت دو بار در روز)
سیپروترون استات فیناستراید	۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در روز در ۱۰ روز نخست سیکل قاعدگی ۲/۵ تا ۵ میلی گرم در روز

تک دارویی: کاهنده انسولین

کاهش میزان انسولین سبب کاهش هیپرانسولینمیا و هیپرآندروژنمیا می‌شود. از این دسته داروها می‌توان به بیگوانید و تیازولیدینون‌ها اشاره کرد. نتایج یک مطالعه مرور نظام مند در این زمینه که شامل ۹ کارآزمایی بالینی می‌شود، حاکی از تاثیر اندک داروهای کاهنده انسولین در درمان هیروسوتیسم است (۲.۸- تا -۱.۵، 95% CI، -) (۴۸).

● **بیگوانید**

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:

۱. اختلالات گوارشی
۲. ندرتاً هیپوگلیسمی
۳. کمبود ویتامین B12

ملاحظات: در صورت افزایش کراتینین به بیش از ۱/۴ یا GFR کمتر از ۳۰، دارو قطع شده و بیمار به متخصص ارجاع شود. (ارجاع فوری)

● **تیازولیدیون (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 دسته دارویی برای درمان هیرسوتیسم توصیه نمی‌شود (۴۹).
عوارض جانبی عبارتند از:

۱. افزایش آنزیم‌های کبدی
۲. اختلالات گوارشی
۳. ادم و افزایش وزن
۴. آمی

ملاحظات: در صورت افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از دو برابر ۳۰، دارو قطع شده و بیمار به متخصص ارجاع شود. (ارجاع فوری)

تک دارویی: گلوکوکورتیکوئید

گلوکوکورتیکوئیدها به منظور مهار ترشح آندروژن‌های آدرنال در زنان مبتلا به هایپرپلازی مادرزادی آدرنال مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این بیماران، گلوکوکورتیکوئید نه تنها به پیشگیری یا درمان هیرسوتیسم کمک می‌کند بلکه برای حفظ سیکل تخمک گذاری نرمال نیز مفید است. لازم به ذکر است که در بیماران مبتلا به هایپرپلازی مادرزادی آدرنال غیرکلاسیک اگرچه گلوکوکورتیکوئید در تخمک گذاری موثر است، اما نقش آن در درمان هیرسوتیسم روشن نیست.

در زنان مبتلا به هایپرآندروژنیسم آدرنال با وجود اینکه گلوکوکورتیکوئیدها، هیرسوتیسم را بهبود می‌بخشند ولی قرص‌های جلوگیری از بارداری و یا آنتی آندروژن‌ها موثرتر عمل می‌کنند. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که به منظور مقایسه دو روش درمان هیرسوتیسم انجام شد، نتیجه مطالعه نشان داد که زنانی که تحت درمان با قرص‌های جلوگیری از بارداری خوراکی بودند ۶۱٪ و گروه تحت درمان با دکزامتازون، ۳۱٪ کاهش در میزان هیرسوتیسم داشتند.

عوارض جانبی: ممکن است علائم و عوارض سندروم کوشینگ اگزوزن ایجاد شود.

ملاحظات: در صورت نیاز به تجویز استروئید، بیمار بایستی به متخصص غدد ارجاع شود.

جدول ۳. قرص‌های گلوکوکورتیکوئید مورد استفاده در درمان هیرسوتیسم موجود در ایران (رفرنس)

نام دارو	دوز تجویزی
هیدروکورتیزون	۱۰ تا ۲۰ میلی گرم دو بار در روز
پردنیزون	۲/۵ تا ۵ میلی گرم هنگام شب
دگزامتازون	۰/۲۵ تا ۰/۵۰ میلی گرم هنگام شب

تک دارویی: آگونیست GnRH

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

۱. مهار ترشح LH و به میزان کمتر FSH
۲. کاهش تولید آندروژن‌های تخمدان

شواهد حاکی از آن است که درمان هیرسوتیسم با آگونیست GnRH هیچ گونه مزیتی بر قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری و آنتی آندروژن‌ها ندارد (۳۴).

عوارض جانبی عبارتند از:

۱. هزینه بالا
 ۲. نیاز به تزریق
 ۳. کاهش شدید سطح استروژن و بروز علائم یائسگی از جمله گرگرفتگی و کاهش تراکم استخوانی
- تجویز این دسته دارویی جهت درمان هیرسوتیسم پیشنهاد نمی‌شود. حتی در هایپرآندروژنیسم شدید نیز قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری و آنتی آندروژن‌ها خط اول درمان محسوب می‌شوند.
- در صورت بروز هایپرآندروژنیسم شدید درمان با آگونیست GnRH ممکن است مورد استفاده قرار گیرد (۳۴).
- ملاحظات:** در صورت نیاز به استفاده از این دارو، بیمار بایستی به متخصص غدد ارجاع شود.

توصیه‌های مربوط به درمان ترکیبی

۲,۲,۲,۱ در زنان مبتلا به هیرسوتیسم در صورتی که پس از گذشت شش ماه یا بیشتر از درمان تک دارویی با قرص‌های خوراکی ضد بارداری، همچنان علائم بیماری پابرجا بود، یک داروی آنتی آندروژن به رژیم دارویی قبلی اضافه می‌شود. (B1)

شواهد موجود

۱. درمان ترکیبی: قرص‌های ضد بارداری خوراکی و آنتی آندروژن‌ها

نتایج یک مطالعه مرور نظام مند متشکل از ۵ کارآزمایی بالینی گویای آن است که در درمان هیرسوتیسم با ترکیب قرص‌های ضد بارداری خوراکی و آنتی آندروژن‌ها در مقایسه با قرص‌های ضد بارداری خوراکی به تنهایی تفاوت معنی داری با هم ندارند (-2.3 to 0.7, 95% CI, -0.8) (۳۶). با این وجود زمانی که فیناستراید یا اسپرونولاکتون به قرص‌های ضد بارداری خوراکی افزوده می‌شود، در مقایسه با مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی به تنهایی در درمان هیرسوتیسم موثرترند.

۲. درمان ترکیبی: متفورمین و آنتی آندروژن‌ها

نتایج مطالعه کارآزمایی بالینی که به منظور مقایسه اثر درمانی ترکیب متفورمین همراه با فلوتاماید و فلوتاماید به تنهایی انجام شده است نشان می‌دهد که هیچ تفاوتی در نتیجه درمان هیرسوتیسم با این دو روش وجود ندارد. (0.9, 95% CI, -0.4 to 2.2) (۳۶).

۳. درمان ترکیبی: گلوکوکورتیکوئیدها و آنتی آندروژن‌ها

علیرغم کاهش میزان آندروژن در گروه دریافت کننده دگزامتازون، تفاوتی در کاهش میزان FG پس از درمان ترکیبی اسپرونولاکتون و دگزامتازون در مقایسه با اسپرونولاکتون به تنهایی مشاهده نشد (۵۰).

ملاحظات: در صورت نیاز به استفاده از این درمان ترکیبی، بیمار بایستی به متخصص غدد ارجاع شود.

۴. 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 (۵۱-۵۲). به علاوه با توجه به نتایج کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، ترکیب آگونیست GnRH با دوز بالای استروژن (قرص‌های خوراکی ضد بارداری) نسبت به درمان با آگونیست GnRH به تنهایی تفاوتی در

کاهش امتیاز FG نداشته است (۵۳-۵۴).
ملاحظات: در صورت نیاز به استفاده از این درمان ترکیبی، بیمار بایستی به متخصص غدد ارجاع شود.

روش‌های موضعی برداشت مو

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

شواهد موجود

روش‌های موقتی برداشت مو

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

 ۱. درد و ناراحتی
 ۲. اسکار
 ۳. فولیکولیت
 ۴. هیپر پیگمانتاسیون

● روش دیپلایسیون:

روش‌هایی مانند تراشیدن مو منجر به برداشتن مو از سطح پوست می‌شود که پس از مدت زمان کوتاهی شاهد رویش مجدد مو خواهیم بود. این روش در تسریع یا طول مدت فاز آناتژن مو تأثیری ندارد. از روش‌های دیگر این گروه می‌توان به استفاده از مواد شیمیایی نظیر کرم‌های مو بر اشاره کرد که عارضه احتمالی آن درماتیت تحریکی است. هرچند دکلره کردن جزء روش‌های برداشت مو نیست اما گاهی به منظور پنهان کردن موهای زائد به خصوص 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 هیپرسوتیسم (۵۵)، مطالعات اندکی در این زمینه انجام شده است. اگرچه از مزایای روش الکترولیز می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. مقرون به صرفه
۲. قابلیت استفاده برای هر نوع پوست و رنگ مویی
۳. استفاده از این روش دارای معایبی نظیر وقت گیر بودن، قرمزی پوست، تغییرات در رنگ پوست پس از التهاب، اسکار و درد (برای کاهش درد، می‌توان از کرم‌های بی‌حسی استفاده کرد) می‌باشد.

● فتوایپیلایسیون (لیزر و IPL)

با وجود اینکه فتوایپیلایسیون، روش دائمی برداشت مو نیست اما منجر به کاهش ۳۰ درصدی رشد موهای زائد

در یک بازه زمانی چهار تا دوازده ماهه می‌شود. از معایب لیزر می‌توان به درد و نیاز به درمان‌های چندگانه، خطر بروز اسکار و پیگمانتاسیون اشاره کرد. بهترین افراد برای انجام لیزر، زنانی هستند که پوست روشن و موی تیره دارند. در مجموع می‌توان گفت که بر اساس مطالعات انجام شده، درمان با هر دو روش IPL و لیزر در کوتاه مدت (حداکثر شش ماه) موثر بوده و شواهدی دال بر اثر طولانی این روش‌های درمانی وجود ندارد.

● **مقایسه روش الکترولیز با لیزر**

در مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده به منظور مقایسه 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 هزینه بیشتر درمان با روش لیزر، اما درد ناشی از این روش، کمتر و سرعت انجام کار شصت برابر بیشتر است (۵۶).

● **روش‌های موضعی برداشت مو**

کرم eflornithine مهارکننده غیر قابل برگشت آنزیم ارنیتین دکربوکسیلاز^{۱۲} آنزیمی ضروری برای سنتز پلی آمین فولیکول‌ها که برای رشد مو است. هرچند کرم eflornithine اثری در برداشت مو ندارد، ولی میزان رشد مو را کاهش می‌دهد (۵۷). طول درمان با این کرم شش تا هشت هفته می‌باشد. می‌توان از این روش مکانیکی سریع به تنهایی یا در ترکیب با لیزر و IPL استفاده کرد. از عوارض آن می‌توان به تحریک (در صورت استفاده بیش از حد مجاز) (۵۸)، خارش و خشکی پوست اشاره کرد.

جدول ۴. خلاصه درمان هیپرسوتیسم

خلاصه درمان هیپرسوتیسم	
داروهای دارویی درمان سرکوبگر	<ul style="list-style-type: none"> ● داروهای ضدبارداری خوراکی (۳۵ میکروگرم روزانه) ● گلوکوکورتیکوئیدها (دگزامتازون، ۰/۲۵ میلیگرم هنگام خواب) ● گنادوتروپین- آنالوگ‌های آزادکننده هورمون (لوپراید، ۳/۷۵ میلیگرم در ماه)
آنتی آندروژن‌ها	<ul style="list-style-type: none"> ● اسپرونولاکتون (۱۰۰-۲۰۰ میلی گرم در روز) ● سیپروترون استات (۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در ده روز نخست قاعدگی)
ردوکتازا مهارکننده	<ul style="list-style-type: none"> ● فیناستراید (۵-۲/۵ میلی گرم در روز)
داروهای کاهنده انسولین	<ul style="list-style-type: none"> ● متفورمین (۲۰۰۰-۱۵۰۰ میلی گرم در روز) ● پیوگلیتازون (۳۰-۱۰۰ میلی گرم در روز)
روش‌های مکانیکی	<ul style="list-style-type: none"> ● لیزر ● الکترولیز ● eflornithine (دو بار در روز ، موضعی)

منابع

1. Watts NB BJ, Camacho PM, Harris DW, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010 Nov-Dec; 16(Suppl 3):1-37.
2. Claman P, Graves GR, Kredentser JV, Sagle MA, Tan S, Tummon I, et al. SOGC clinical practice guidelines. Hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynaecol Can. [Guideline Practice Guideline]*. 2002 Jan;24(1):62-73, 7-9.
3. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical gynecological endocrinology and infertility*. 6 ed: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999.
4. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]*. 2005 Dec 15;353(24):2578-88.
5. Council NHR. Prevalence of non communicable disease in Nepal 2010.
6. Akhiani M, DaneshPazhouh M, Barzegari M, Ghandi N, Ghiasi M, Chenari Z, et al. Frequency of Hirsutism in Medical Students in Tehran. *Iranian Journal of Dermatology*. 2006;9:242-9.
7. Barth JH. How hairy are hirsute women? *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Review]. 1997 Sep;47(3):255-60.
8. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]*. 1998 Sep;83(9):3078-82.
9. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI, Salahuddin M. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):674-8.
10. Noorbala M, Kefae P. The Prevalence of Hirsutism in Adolescent Girls in Yazd, Central Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2010;12(2):111-7.
11. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961 Nov;21:1440-7.
12. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]*. 1981 Aug 1;140(7):815-30.
13. Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005 Dec;10(3):205-8.
14. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(12):1223-36.
15. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):157-62.
16. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):453-62.
17. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):2-6.
18. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in

- the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2634-43.
19. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol.* 1987 Feb;123(2):209-12.
 20. Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Ranney GB, Givens JR. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1983 Jul 15;146(6):602-6.
 21. 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 Aug;57(2):393-7.
 22. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1807-12.
 23. Joseph-Horne R, Mason H, Batty S, White D, Hillier S, Urquhart M, et al. Luteal phase progesterone excretion in ovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1459-63.
 24. Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Dec;191(6):1914-20.
 25. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: number 41, December 2002. *Obstet Gynecol.* 2002 Dec;100(6):1389-402.
 26. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Sep;34(3):677-705, x.
 27. Goodman NE, Bledsoe MB, Cobin RH, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract.* [Guideline Review]. 2001 Mar-Apr;7(2):120-34.
 28. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* [Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Jan;81(1):19-25.
 29. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* [Guideline]. 2006 Nov;91(11):4237-45.
 30. Zawadzki J, Dunaif A. *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach* Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications 1992.
 31. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril.* [Practice Guideline Review]. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S241-7.
 32. Legro RS. Impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women: do we need a new drug? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;93(11):4218-20.
 33. 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.* [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Jun;71(6):1079-84.
 34. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal

- women: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1105-20.
35. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 May;68(5):800-5.
 36. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1153-60.
 37. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril*. 1985 Feb;43(2):200-5.
 38. 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 Feb 24;92(8):360-6.
 39. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):1070-3.
 40. Simard J, Luthy I, Guay J, Belanger A, Labrie F. Characteristics of interaction of the antiandrogen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. *Mol Cell Endocrinol*. 1986 Mar;44(3):261-70.
 41. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 1994 Feb;61(2):281-7.
 42. 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 Aug;11(4):251-7.
 43. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril*. 1999 Mar;71(3):445-51.
 44. Grigoriou O, Papadias C, Konidaris S, Antoniou G, Karakitsos P, Giannikos L. Comparison of flutamide and cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 1996 Apr;10(2):119-23.
 45. 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 Dec;84(6):1693-7.
 46. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, 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 Jan;85(1):89-94.
 47. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1304-10.
 48. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, 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 Apr;93(4):1135-42.
 49. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. 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.

50. Devoto CE, Aravena CL, Ríos SR. Tratamiento del hirsutismo con espironolactona y con espironolactona más dexametasona. *Revista médica de Chile*. 2000;128(8):868-75.
51. Carmina E, Janni A, Lobo RA. Physiological estrogen replacement may enhance the effectiveness of the gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of hirsutism. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1994;49(6):409-11.
52. 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. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1995;50(2):121-4.
53. Magon N. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(4):261.
54. Vegetti W, Testa G, Maggioni P, Motta T, Falsetti L, Crosignani P. 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. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2010;41(4):260-8.
55. Richards RN, Meharg GE. Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(4):662-6.
56. Görgü M, Aslan G, Aköz T, Erdoğan B. Comparison of alexandrite laser and electrolysis for hair removal. *Dermatologic surgery*. 2000;26(1):37-41.
57. Wolf JE, Shander D, Huber F, Jackson J, Lin CS, Mathes BM, 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. *International journal of dermatology*. 2007;46(1):94-8.
58. Wanitphakdeedecha R, Alster TS. Physical means of treating unwanted hair. *Dermatologic therapy*. 2008;21(5):392-401.

