

## مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله امتیاز بازآموزی تعلق میگیرد.

## هیرسوتیسم

نویسندگان: دکتر باقر لاریجانی<sup>۱</sup> - دکتر زاهدی<sup>۲</sup>

<sup>(۱)</sup> دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران  
<sup>(۲)</sup> محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خ. ب. د تهران

هیرسوتیسم بعد از گواتر اندمیک، دومین علت مراجعه خانمها به متخصصین غدد درون ریز می باشد (۶۶).  
بطور کلی نژاد و قومیت، تأثیر زیادی بر نمای رشد مو داشته و واکنش اجتماعی به این مسئله نیز متفاوت می باشد (۱ و ۲). بطوریکه موهای وابسته به اندروژن - شامل زهار و زیر بغل - در ۵ درصد زنان قبل از منوپاز دیده میشود ولی در زنان قفقازی همین مسئله غیر طبیعی قلمداد میگردد (۱). از سوی دیگر در بعضی گروههای قومی مثل اسکیموها و ناحیه مدیترانه، وجود موهای جنسی در مناطق دیگر به عنوان نرمال در نظر گرفته می شود (۱).

❑ **بیولوژی رشد مو:**

فولیکول مو به عنوان مشتقی از اپیدرم، حوالی هفته ۱۰ - ۸ لقاح رشد می نماید. کل فولیکولهای موی هر فرد در مرحله اولیه - حاملگی ۲۲ هفتهگی - بوجود آمده و بعد از آن هیچ فولیکول جدیدی ایجاد نمی گردد (۲).

تومورهای مولد اندروژن با منشأ تخمدان یا آدرنال می باشد (۲ و ۴).  
هیرسوتیسم باید از هیپرتریکوز (*Hypertrichosis*) افتراق داده شود. هیپرتریکوز افزایش ژنرالیزه مو، خصوصاً در مناطق غیر جنسی مانند تنه و اندامها، بصورت غیر وابسته به اندروژن، میباشد (۳ و ۲) که ممکن است علامتی از یک بیماری مادرزادی اتوزومال غالب بوده و یا در اثر داروها - از قبیل فنی توئین، مینوکسیدیل، سیکلوسپورین، دیازوکساید - بعضی بیماریهای متابولیک - مانند بی اشتغالی عصبی هیپرتیروئیدی، پورفیری کوانتانا تاردا - و نیز بدخیمیها ایجاد گردد (۱ و ۲).

❑ **ایدیوپاتی:**

هیرسوتیسم از بیماریهای شایع اندوکراین میباشد که تقریباً در ۱۰ درصد از زنان در ایالات متحده آمریکا دیده میشود (۵). شیوع کلی (*Overall Prevalence*) هیرسوتیسم مشخص نیست. طبق بررسی صورت گرفته در تهران،

هیرسوتیسم، نه تنها بعنوان یک بیماری درگیرکننده جسم، بلکه به علت وجود نگرشهای اجتماعی متفاوت نسبت به آن و اثر بر بُعد روانی زندگی فرد حائز اهمیت می باشد. روشهای دقیق تشخیص و نیز درمانهای قاطع و در عین حال بدون عوارض جدی، مهمترین زمینه های پژوهش در حیطه هیرسوتیسم را شامل می گردند.

❑ **تعریف:**

رشد موهای انتهائی - وابسته به اندروژن - در نواحی غیر طبیعی بدن خانمها، اصطلاحاً هیرسوتیسم (*Hirsutism*) نامیده می شود (۱). هر چند بسیاری آن را به عنوان علامت یک بیماری تلقی می نمایند تا خود بیماری. چنانچه هیرسوتیسم با علائم دیگر افزایش اندروژنها مانند: بزرگی کلیتورس، کلفت شدن صدا، طاسی سر و تغییر فرم بدن - الگوی مردانه - همراه باشد، ویریلیسم (*Virilization*) خوانده میشود که معمولاً به علت هیپرپلازی آدرنال یا

پراکندگی فولیکولها در هر واحد سطح پوست، بطور خام در دو جنس متفاوت نمی باشد اما بین نژادها و گروههای قومی متفاوت است.

(اروپای شمالی > مدیترانه، آسیای شرقی > آفغزای). علاوه بر اینکه فعالیت ۵ - آلفاردوکتاز در فولیکول موی نیز، نیز نژادهای مختلف، یکسان نمی باشد (۲).

در جریان صدمات وارد به اپی تلیال پوست، در صورت حفظ پاپیلای درمال (*dermal papilla*) فولیکول مو مجدداً رزنده شده و مو رشد پیدا میکند اما صدمه به پاپیلای درمال یا دژنراسانس آن باعث از بین رفتن موها به صورت دائمی می گردد (۲).

موهای بدن را از جهتی می توان به دو دسته عمده تقسیم نمود:

۱- موهای انتهائی (*Terminal*) - موهای دراز، ضخیم و پیگمانته هستند که رویش آنها در ناحیه مژه، ابرو، و جمجمه، غیر وابسته به اندروژن و در نواحی زیر بغل، زهار، صورت، سینه، شکم، سطح داخلی ران و بازو، وابسته به آندروژن می باشد. موهای انتهائی وابسته به اندروژن در بدن خانمها بطور معمول فقط در ناحیه زیر بغل و مثلث تحتانی پوبیس وجود دارند (۲، ۶، ۸، ۹). موهای جنسی موهایی هستند که به استروئیدهای جنسی پاسخ می دهند. تحت تأثیر آندروژن این موها افزایش یافته درازتر و پیگمانته تر می گردد. مشخصات نهائی مو در هر ناحیه از بدن حتی در صورت فقدان آندروژن ثابت می ماند (۲).

۲- موهای کرکی (*vellus*) موهایی ظریف، نرم، غیر پیگمانته و غیر وابسته به اندروژن هستند که در بچه ها و سنین متوسط عمر در هر دو جنس دیده شده و در پیری ناپدید میشوند. این نوع مو،

بخش اعظم بدن خانمها را پوشانیده است. تبدیل این نوع مو به موهای ترمینال در نواحی مانند صورت، سینه، شکم و پشت ایجاد هیرسوتیسم می نماید (۲، ۶، ۸، ۹).

در دوران جنینی، موهایی ظریف تر سطح بدن را پوشانیده که بعد از تولد بسرعت می ریزد و جای خود را به موهای ویلوس میدهد، این نوع مو لانگو (*Lanugo*) نامیده می شود (۲).

نمای رشد موها در هر فرد بطور ژنتیکی مشخص می گردد. رشد مو بصورت مداوم صورت نگرفته بلکه طی سیکل های مشخص با مراحل فعالیت و عدم فعالیت، انجام می شود. مراحل مختلف سیکل رشد مو عبارتند از (۲):

۱- مرحله رشد یا *Anagen phase*

۲- مرحله پیچیدگی سریع یا *Catagen phase*

۳- مرحله خاموشی یا استراحت یا *Telogen phase*

در فاز تلوزن، مو کوتاه و سست می باشد. با شروع رشد - مرحله آنژن - سلولهای ماتریکس اپی تلیال شروع به پرولیفراسیون و گسترش به سمت درم می نماید و ستون اپی تلیال نسبت به مرحله استراحت ۶-۴ برابر طولانی تر می گردد. با کامل شدن رشد، اتصال های ظریف مو شکسته شده و مو ریزش می یابد. رشد مو تا زمانی که میتوز فعال در سلولهای ماتریکس بازال وجود دارد ادامه یافته و بعد از اتمام آن - فاز کاتازن - ستون چروکیده شده، بولب چین می خورد و مجدداً فاز استراحت فرا می رسد (۲).

طول مو، با توجه به طول مدت رشد، تعیین می گردد. موی جمجمه، مرحله رشدی به مدت ۳ سال دارد و فقط مدت نسبتاً کوتاهی در فاز

استراحت می ماند. وجود فاز آنژن کوتاه و تلوزن طولانی، باعث ایجاد موی کوتاه با طول ثابت می گردد (۲).

اثرات هورمونها بر رشد موها را می توان بصورت ذیل بیان نمود (۲):

۱- آندروژنها - بویژه تستوسترون - سبب آغاز رشد مو و پر رنگ شدن ستون کراتینی مو و ضخیم شدن آن می شوند.

۲- استروژنها - موجب تأخیر در آغاز رشد مو و نیز نازک شدن و کم رنگی و کندی رشد آن می گردند.

۳- پروژستین ها - اثر بسیار کمی بر رشد مو دارند.

۴- حاملگی - که با افزایش استروژن و پروژسترون همراه است - ممکن است سبب افزایش رشد همزمان مو شود و در نتیجه دوره هایی از رشد یکدست و یا ریزش مو را همراه آورد.

اگر اخته کردن (*Casteration*) قبل از بلوغ رخ دهد، محاسن مرد - ریش - رشد نمی کند اما اگر بعد از بلوغ و پس از رشد محاسن و موهای جنسی، صورت گیرد، موها به رشد خود، البته کندتر و با قطر کمتر، ادامه می دهند (۲). گوناگونی فرم ظاهری هیرسوتیسم، نتیجه نهائی چند عامل می باشد (۲):

۱- تعداد فولیکولهای موی موجود (زنان ژاپنی دچار تومورهای مولد آندروژن، بندرت دچار هیرسوتیسم می گردند که این امر ناشی از تراکم کم فولیکولهای مو، در هر واحد از سطح بدن، می باشد).

۲- میزان تبدیل موی ویلوس به موی بالغ ترمینال در اثر آندروژن.

۳- نسبت فاز رشد به فاز استراحت در



اثر افزایش تولید آندروژن در سلول هدف ایجاد می‌گردد (۶). میزان تولید تستوسترون در یک زن طبیعی بطور متوسط  $0.2-0.3mg$  / روزانه می‌باشد. حدود ۵۰ درصد تستوسترون از تبدیل محیطی آندروستندیون مشتق شده و نیمه دیگر تقریباً بطور مساوی (۲۵ درصد) توسط غده آدرنال و تخمدان تولید می‌گردد. جزء تخمدانی تستوسترون در نیمه سیکل ماهیانه ۱۵-۱۰ درصد افزایش می‌یابد (۲) (تصویر ۳). در زنان هیرسوت فقط ۲۵ درصد تستوسترون در گردش از تبدیل محیطی بدست آمده و بیشتر ناشی از ترشح مستقیم بافتی می‌باشد. اطلاعات موجود بطور غالبی تخمدان را به عنوان منشأ اصلی افزایش تستوسترون و آندروستندیون در زنان دچار هیرسوتیسم، مطرح می‌نماید (۲).

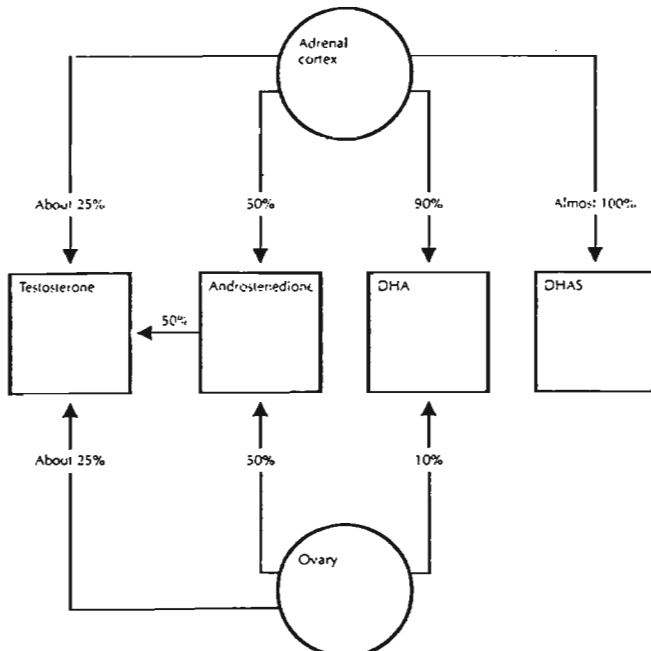
آندروژنها (تستوسترون و آندروستندیون) در بیوسنتز استروژنها (استرادیول و استرون) واسطه‌های الزامی هستند. آندروژنها توسط هر دو غده آدرنال و تخمدان، در پاسخ به تأثیر اختصاصی هورمونهای *ACTH* و *LH* ترشح می‌گردند؛ به همین علت تغییرات دو مرحله‌ای (*Two-Fold*)، ناگهانی، روزانه و دوره‌ای دارند (۹)، (تصویر ۲).

هیرسوتیسم معمولاً در اثر افزایش تولید آندروژنها با منشأ تخمدان یا آدرنال و بندرت در

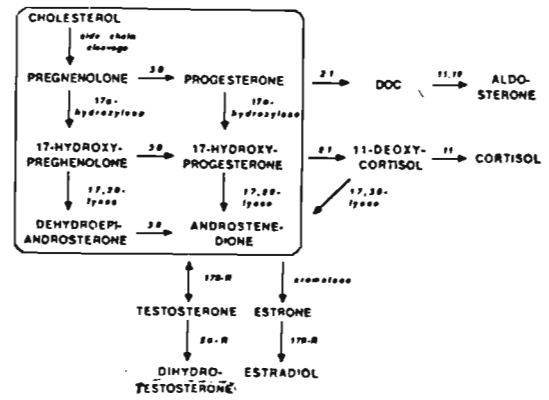
فولیکولهای موی درگیر.  
۴- همزمانی سیکل رشد در تجمع فولیکولهای مو.  
۵- ضخامت و درجه پیگمانتاسیون موی هر فرد.

**باتوفیزبولوژی هیرسوتیسم**

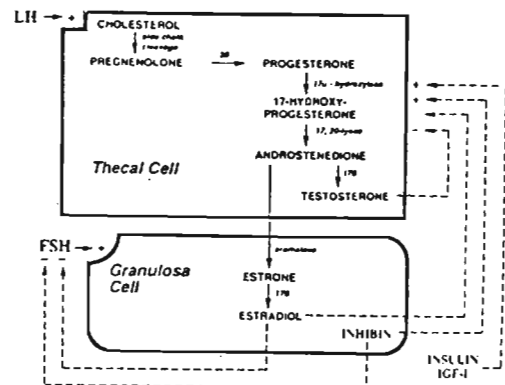
هسته اصلی بیوسنتز تمام هورمونهای استروئیدی در تخمدان و آدرنال، از تبدیل کلسترول به پروگننولون توسط آنزیم *P450scc* شروع می‌شود (۹)، (تصویر ۱).



تصویر ۳- میزان ترشح آندروژنها توسط تخمدان و آدرنال (۲).



تصویر ۱- مسیرهای اصلی بیوسنتز استروئید (۹).



تصویر ۲- فاکتورهای اصلی تنظیم کننده بیوسنتز استروژن و آندروژن (۹).

هیرسوتیسم مشخص یا مردانه شدن فرم بدن (*Musculinization*) افزایش اثرات آندروژن را مطرح می‌سازد و بطور قابل اعتمادی می‌توان علائم هیپراندرونیسم همراه با سطح نرمال تستوسترون کل را، با کاهش ظرفیت اتصال و افزایش تستوسترون آزاد، توجیه نمود (۲).

در خون  $DHA - S$  و  $DHEA$  و آندرستندیون (*A*) بطور واضح به پروتئین اتصال نداشته و بررسی این هورمون‌ها به روش *RIA* بصورت معمول، میزان فعالیت بیولوژیکی آن را نمایان می‌سازد (۲).

تستوسترون جهت اعمال اثرات بیولوژیک خود در بسیاری از بافتها، باید به متابولیت فعال خود، دهیدروتستوسترون (*DHT*) تبدیل گردد که این عمل توسط آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز انجام می‌پذیرد (۱).

در موارد از هیرسوتیسم، افزایش فعالیت آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز وجود دارد که تولید بیشتر *DHT* را بدنبال دارد (۲). افزایش فعالیت ۵-آلفا ردوکتاز یک پدیده موضعی (*Localized phenomenon*) می‌باشد و افزایش ژنرالیزه در این خانم‌ها وجود ندارد (۱۰). دهیدروتستوسترون از تستوسترون قویتر می‌باشد چرا که تمایل بیشتری به رسپتور آندروژنی داشته و کندتر از آن جدا می‌شود (۱). در بسیاری از بافتها از جمله فولیکولهای مو و واحد پیلوسباسه در پوست، *DHT* آندروژن اصلی می‌باشد (۲).

۳-آلفا آندروستندیون، متابولیت محیطی *DHT* بوده و گلوکوکورونید آن ( $3\alpha-AG$ ) به عنوان شاخص فعالیت سلولی بافت هدف در نظر گرفته می‌شود. میزان  $3\alpha-AG$  بطور خاص با میزان فعالیت ۵-آلفا ردوکتاز در پوست مرتبط می‌باشد و اندازه‌گیری آن، این نکته را مشخص نموده

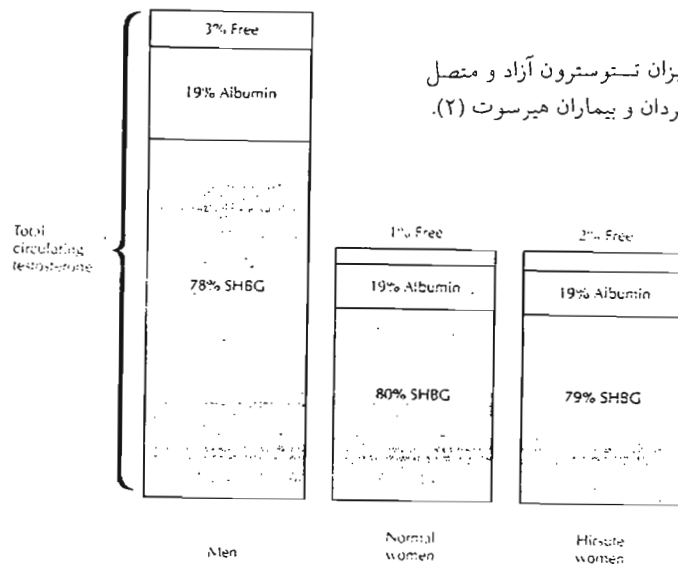
دارد. *SHBG* همچنین تحت تأثیر استروژنها و هورمونهای تیروئید افزایش می‌یابد (۲). لذا در موارد وجود مقادیر بالای استروژن مانند حاملگی، فاز لوتئال سیکل ماهیانه و نیز استروژن تراپی (از جمله مصرف *OC*)، جزء آزاد تستوسترون کاهش نشان میدهد. کاهش تستوسترون آزاد همچنین در هیپرتیروئیدی و سیروز کبدی دیده میشود (۱ و ۲).

از سوی دیگر درمانهای آندروژنی (مانند دانازول، *Progestational agents*)، بیماریهای آندروژنیک (*PCOs* سندرم کوشینگ)، گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون رشد، پرولاکتین، انسولین و چاقی، سطح *SHBG* را کاهش می‌دهند (۱ و ۲).

آندروژنها، تستوسترون آزاد و فعال را همچون میزان کلیرانس متابولیک تستوسترون،

دی‌هیدرواپی‌اندرسترون سولفات (*DHEA-S*) تقریباً بطور کامل از غده آدرنال منشأ می‌گیرد. همچنین ۹۰ درصد تولید دی‌هیدرواپی‌اندرسترون (*DHEA*) از منشأ آدرنال می‌باشد (۲). بطور طبیعی، حوالی سن ۸ سالگی، با شروع آدرناک، *DHEA-S* و *DHEA* افزایش بارز پیدا می‌کنند، درحالیکه قبل از آن سطح آندروژن پائین می‌باشد (۱). تقریباً ۸۰ درصد تستوسترون در گردش، به بتاگلوبولینی *Sex hormone binding (SHBG)* نام اتصال می‌یابد. در زنان حدود ۱۹ درصد به آلبومین متصل و ۱ درصد بصورت غیرمتصل باقی می‌ماند (۲). قدرت آندروژنی (*Androgenicity*) عمدتاً به تستوسترون غیرمتصل (آزاد) و قسمتی نیز به جزء متصل به آلبومین، مربوط می‌باشد (۲)، (نمودار ۱-).

نمودار ۱- میزان تستوسترون آزاد و متصل در زنان و مردان و بیماران هیرسوت (۲).



افزایش می‌دهند. لذا تستوسترون کل در زنان دچار هیرسوتیسم می‌تواند در حد نرمال باشد (۲). در هر حال نیاز کلینیکی برای اندازه‌گیری تستوسترون آزاد وجود ندارد (۲). وجود

تولید *SHBG* در کبد صورت گرفته و توسط آندروژنها کاهش می‌یابد. از اینرو ظرفیت اتصال در مردان نسبت به زنان کمتر بوده و ۲-۳ درصد تستوسترون به فرم آزاد و فعال در خون جریان

است که هیرسوتیسم ایدیوپاتیک حقیقی وجود نداشته یا خیلی نادر است (۲). ارتباط بسیار خوبی بین سطح سرمی  $3\alpha\text{-AG}$  و علائم کلینیکی هیپراندرژیسم وجود دارد (۲ و ۱۱)، هر چند بعضی مطالعات این مسئله را مورد تردید قرار داده‌اند (۱۲). در صورت وجود علائم آزمایشگاهی طبیعی، افزایش میزان  $3\alpha\text{-AG}$  افزایش فعالیت ۵-آلفاردوکتاز را در فستهای محیطی نمایان می‌سازد (۲).  $3\alpha\text{-AG}$ ، فعالیت کونژوگاسیون کبدی و نیز اثر پرکورسورهای اصلی که از غده آدرنال مشتق شده و منشأ محیطی ندارند را نیز مشخص می‌نماید. بنابراین  $3\alpha\text{-AG}$  صرفاً معیاری برای متابولیسم پوستی آندروژن نمی‌باشد (۲).

نیمه عمر  $DHEA$  آزاد بسیار کوتاه - حدود ۳۰ دقیقه - می‌باشد اما با سولفات شده نیمه عمر آن طولانی می‌شود (۱ و ۲). میزان  $DHEA$  با استرس مرتبط و با سن نسبت عکس دارد (۲).

قدرت آندروژنی آندروژنها به ترتیب زیر می‌باشد (۱):

$$DHT:300 > T:100 > A:10 > DHEAS:5$$

### اتیولوژی

علل ایجاد هیرسوتیسم را می‌توان در چهار گروه کلی جای داد: افزایش آندروژن، داروها، الگوهای فامیلی و هیرسوتیسم ایدیوپاتیک (۱۳). البته تشخیص‌های افتراقی هیرسوتیسم با یا بدون ویریلیسم تا حدودی قابل تفکیک می‌باشد.

علل افزایش آندروژن در خانم‌ها عبارتند از (۹):

۱. هیپراندرژیسم فانکشنال آدرنال (FAH)

- آدرنالک زودرس

- اختلالات تنظیمی / آدرنالک تشدید شده

- هیپریلازی مادرزادی آدرنال (CAH):

-- فقدان ۲۱-هیدروکسیلاز

-- فقدان ۱۱-هیدروکسیلاز

-- فقدان ۳-بتا هیدروکسی

استروئید دهیدروژناز

- سندرم کوشینگ

- هیپرپرولاکتینمی

- فعالیت و متابولیسم غیرطبیعی

کورتیزول

۲. هیپراندرژیسم فانکشنال گنادال (FGH)

- هیپراندرژیسم فانکشنال

- تخمدانی (FOH) / سندرم تخمدان

پلی‌کیستیک (PCOS)

-- آترزی فولیکولار و توقف مراحل

رسیدگی

-- افزایش آندروژن خارج

تخمدانی

-- بلوک استروئیدوژنیک تخمدانی

-- اختلال تنظیم ۱۷-

هیدروکسیلاز / ۲۰ و ۱۷-لیاز

• افزایش LH

• سندرم مقاومت به انسولین

- هرمافرودیتم حقیقی

- هیپراندرژیسم مزمن وابسته به

گنادوتروپین

۳. افزایش تولید محیطی آندروژن

- چاقی

- ایدیوپاتیک ؟

۴. هیپراندرژیسم تومورال (۸):

- نئوپلاسم آدرنال

- آدنومای آدرنال

- کارسینومای آدرنال

- نئوپلاسم تخمدانی (۱۳)

- Arrhenoblastoma (تومور

سلول سرتولی-لیدیگ)

- Hilus cell tumor

- Granulosa-theca cell tumor

داروهای ایجاد کننده هیرسوتیسم

شامل موارد زیر می‌باشند (۹ و ۱۴):

فنی‌توین، دیازوکساید، هگزاکلوروبنزن،

پروژستین‌های آندروژنیک (مثل قرص

ضدبارداری Norgestrel)، ACTH آندروژنها و

داروهای آنابولیک مثل Nilevar و Anavar،

متیراپون، گلوکوکورتیکوئیدها، دانازول،

تاموکسیفن، فنوتیازین‌ها، مینوکسیدیل، پورالن،

سیکلوسپورین، مترونیدازول.

بلوغ، حاملگی و منوپاز می‌توانند علل

فیزیولوژیک هیرسوتیسم باشند. همچنین

بعضی سندرم‌های ژنتیکی و مادرزادی مثل

Trisomy E, De lange's syn., Hurler's syn.

و نیز سندرم‌های Achard - Their و Hiar

AN می‌توانند همزمان با هیرسوتیسم، موجود

باشند که مورد بحث ما نمی‌باشد.

بعضی بیماریهای آندوکراین نیز بر رشد موهای

جنسی و غیر جنسی تأثیر می‌گذارند. آکرومگالی

در ۱۵ - ۱۰ درصد موارد با هیرسوتیسم همراه

می‌باشد (۲).

ضایعات CNS از قبیل اسکروز متعدد (MS)،

ترومای جمجمه، انسفالیت و نیز Hyperostosis

Frontalis Interna میتواند ایجاد هیرسوتیسم

نمایند (۲).

رشد موها با عوامل غیر هورمونی مانند

درجه حرارت موضعی پوست، جریان خون و

ادم تحت تأثیر قرار می‌گیرد. چنانچه رشد موها در تابستان نسبت به زمستان سریعتر می‌باشد (۲).

### هیرسوتیسم ایدیوپاتیک:

به مواردی اطلاق میگردد که هیرسوتیسم به تنهایی، بدون سایر علائم کلینیکی خصوصاً نامنظمی خونریزی رحمی موجود باشد (۶). این بیماران تخمک‌گذاری منظم دارند (۲). هیرسوتیسم ایدیوپاتیک بیشتر در مناطق جغرافیایی و اقوام خاصی دیده میشود (۲). افزایش حساسیت اجزاء پوست نسبت به سطح نرمال آندروژن که در اثر افزایش فعالیت ۵-آلفاردوکتاز صورت میگیرد، احتمالاً عامل پرموئی در این افراد است (۲ و ۹).

آندروژن سرم در این بیماران افزایش یافته ولی در محدوده طبیعی است (۶). این دسته از بیماران بخوبی به مهار تخمدان توسط قرص‌های ترکیبی پیشگیری از بارداری پاسخ میدهند (۲). از نظر بالینی پاسخ به درمان به میزان  $3\alpha - AG$  در خون بستگی دارد و این نکته تأییدکننده این مطلب است که مشکل حقیقتاً در عضو هدف فولیکول مو وجود دارد. درمان در این بیماران بیشتر به علت حفظ زیبایی (Cosmetic) صورت میگیرد (۲).

هیرسوتیسم ایدیوپاتیک شایعترین علت پرموئی در خانمها می‌باشد (۶ و ۹). در مطالعه انجام شده در انگلستان ۳۰ درصد موارد هیرسوتیسم را بیماران  $PCOS$  و ۲/۳ درصد را سایر بیماریهای اندوکرین تشکیل می‌دهند و تقریباً بقیه موارد، هیرسوتیسم ایدیوپاتیک داشته‌اند (۶).

البته اصطلاح هیرسوتیسم ایدیوپاتیک یا *racial* قبل از انجام بررسی‌های کافی جهت آشکار

نمودن بیماریهای زمینه‌ای دیگر، نباید اطلاق گردد (۱۵).

### سندرم تخمدان پلی‌کیستیک:

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یا *Stein - leventhal syn.* یا انسیدانس حدود ۳ درصد در جامعه نوجوانان و بالغین (۹)، شایعترین علت ایجاد علائم هیپراندروژنیک در خانمها میباشد (۶).  $PCO$  مجموعه‌ای از علائم کلینیکی و پاراکلینیکی می‌باشد. از لحاظ کلینیکی  $PCOS$  مشتمل بر وجود چهار علامت: الیگومنوره (یا آمنوره)، نازائی، هیرسوتیسم و چاقی می‌باشد؛ هر چند، گاه یک یا بیشتر آنها وجود ندارند. در یک تعریف دیگر مشخصات تشخیصی  $PCOS$  شامل هیپراندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن، همراه با رد علل ثانویه مثل نئوپلاسم، هیپرپلازی دیورس آدرنال و هیپرپرولاکتینمی می‌باشد (۱، ۶، ۹).

وجود هیرسوتیسم در بیماران  $PCO$  متغیر میباشد؛ بعنوان مثال در حالیکه در امریکا ۷۰ درصد بیماران  $PCOS$  دچار هیرسوتیسم هستند، در ژاپن ۲۰ - ۱۰ درصد این بیماران هیرسوتیسم دارند. این اختلاف احتمالاً مرتبط به تفاوت ژنتیکی فعالیت ۵-آلفاردوکتاز می‌باشد (۱).

چاقی بطور کلاسیک از مشخصات این بیماران بوده (۲)، ولی در بررسی‌ها فقط در ۴۰ درصد بیماران موجود می‌باشد (۹).

در بیماران  $PCOS$ ، علائم هیپراندروژنیسم تخمدانی بطور تپیک در حدود زمان منارک آغاز گشته و بیماری معمولاً حوالی بلوغ تشخیص داده میشود (۶ و ۹). در ۹۰ - ۸۰ درصد این بیماران،  $LH$  و نیز نسبت  $LH$  به  $FSH$  افزایش دارد (۱ و ۲). مکانیسم پاتوژنیک مرکزی، اختلال تنظیم سیتوکروم  $P450c17$  (آنزیم

سازنده آندروژن در آدرنال و تخمدان) میباشد. با این وجود  $DHEA$  فقط در ۵۰ درصد بیماران، افزایش نشان میدهد. افزایش تستوسترون معمولاً بیش از ۲ برابر نرمال نخواهد بود (۱).

در پاتولوژی ماکروسکوپی، تخمدانها ۵ - ۲ برابر معمول و همراه با ضخیم شدن *Tunica Albuginea* و هیپرپلازی تکال بوده و فولیکولهای ساب کپسولار به تعداد ۲۰ یا بیشتر با قطر حدودی ۱۵ - ۱ میلی متر یافت می‌گردند (۹). تشخیص  $PCOS$  با مشکلاتی همراه است (۹):

اولاً- تمام بیماران سندرم کلینیکی تپیک را نشان نمی‌دهند.

ثانیاً- زنان دچار  $PCOS$  ممکن است بطور کلینیکی از سایر بیماریهای همراه با هیپراندروژنیسم (مثلاً  $CAH$ ) قابل افتراق نباشند.

ثالثاً- بیماران  $PCOS$  ناشی از هیپر تکوز - که بنظر می‌رسد شدیدترین فرم سندرم باشد - افزایش  $LH$  و تخمدانهای پلی‌کیستیک ندارند.

هیپراندروژنیسم فانکشنال تخمدانی در خانمها با نتایج کاترینزاسیون ورید تخمدانی، تست وقفه‌ای دگزامتازون، تجویز طولی‌المدت آگونیستهای  $GnRH$  و اخیراً پاسخ استروئیدوژنیک حاد تخمدانی به تجویز آگونیستهای  $GnRH$  مشخص و تأیید میگردد (۹).

### ارزایی بیماران هیرسوت

#### شرح حال بیمار

شرح حال دقیق، میتواند علل نادر هیرسوتیسم را رد نموده و تشخیص نهائی را سریعتر مسلط سازد. یک نکته مهم در تاریخچه بیمار، سرعت پیشرفت هیرسوتیسم میباشد (۲). سن شروع، سرعت پیشرفت و هر نوع تغییری در آن در اثر

درمان یا تغییر وزن بیمار، باید مد نظر قرار گیرد (۴). بطور کلی شروع بیماری در دهه سوم زندگی یا بعد از آن و پیشرفت سریع علائم، احتمال وجود تومور آدرنال یا تخمدان را قویتر می‌سازد (۴). خانمی که بعد از سن ۲۵ سالگی دچار هیرسوتیسم شده و سریعاً - طی چند ماه - علائم ویریلیسم یا تغییر فرم مردانه پیدا کرده، معمولاً یک تومور آندروژنیک دارد (۲). هیرسوتیسم در سنین کودکی اغلب ناشی از هیپرپلازی آدرنال (CAH)، تومورهای تولید کننده آندروژن و یا مسائل ژنتیک می‌باشد (۲). سابقه خانوادگی هیرسوتیسم، آکنه، اختلالات قاعدگی، نازایی، بیماریهای قلبی - عروقی زودرس و چاقی باید مورد سؤال قرار گیرد. سابقه فامیلی خصوصاً در تشخیص PCOS، هیپرپلازی دیورس آدرنال و هیرسوتیسم ایدپاتیک اهمیت دارد (۴). شایعترین مشکل زنان دچار هیرسوتیسم، اختلالات قاعدگی می‌باشد (۲). لذا در گرفتن شرح حال مهمترین سوال تعیین وضعیت قاعدگی می‌باشد. مواردی چون سن منارک، نظم سیکلهای ماهیانه، حاملگی، مصرف OCP، علائم ناشی از تخمک گذاری چون دل درد و تندرست پستان باید پرسیده شود (۴). حدود ۷۰ درصد از زنان دچار عدم تخمک گذاری، به هیرسوتیسم دچار می‌گردند (۲). از سوی دیگر، بیمارانی که دوره‌های منظم قاعدگی با علائم تخمک گذاری دارند، احتمالاً افزایش آندروژن قابل ملاحظه‌ای ندارند (۴). آکنه و افزایش چربی پوست، نشانه‌ای از افزایش آندروژن می‌باشد (۲). خانمهای دچار آکنه که مقادیر آندروژن نرمال دارند در ۶۰ درصد موارد افزایش فعالیت ۵ - آلفا ردوکتاز را در واحد پیلوسباسه نشان میدهند (۲).

آلپسی خصوصاً نوع آندروژنیک - ریزش موی ناحیه فرونتال - باید مورد دقت قرار گیرد. در صورت مشاهده هیرسوتیسم در یک خانم حامله، باید به فکر لوتئوم و کیستهای تکا - لوتئینه بود. لوتئوم یک تومور حقیقی نبوده اما پاسخ استروهای تخمدان به گنادوتروپین‌های جفتی را افزایش میدهد. تنها خطر لوتئوما، تغییر مردانه فرم بدن (Masculinization) در جنین مؤث می‌باشد. کیستهای تکالوتئینی در تترهای بالای HCG - بیماریهای تروفوبلاستیک - و همراه با حاملگی چند قلو دیده می‌شوند. سونوگرافی لگن در این موارد، بسیار کمک کننده می‌باشد (۲). سابقه مصرف داروها، در زنان هیرسوت باید پرسیده شود.

#### معاینه فیزیکی

در معاینه فیزیکی بیمار هیرسوت نکات زیر باید مورد دقت بیشتری قرار گیرد:  
- فرم فیزیکی بدن بیمار: چگونگی توزیع چربی دقت شود. چاقی تنه‌ای و Buffalo - hump و چربی سوپراکلاویکل، سندرم کوشینگ را مطرح می‌سازد. خانمهای چاق دارای آندروژن زیاد و سرعت کلیرانس بالایی هستند که این امر تشدید کننده هیرسوتیسم، خصوصاً در صورت وجود PCOS می‌باشد (۴).

- پوست بیمار: محل و شدت رویش موهای انتهائی در مناطق ۹ گانه، آکنه، پوست چرب، طاسی تمپورال و نیز علائم پوستی سندرم کوشینگ (bruising stria) باید جستجو شود (۴). در معاینه پوست بیماران، وجود Acanthosis Nigricans شاخص قابل اعتمادی برای وجود مقاومت به انسولین و هیرانسولینمی می‌باشد. معمولاً این علامت، بصورت تغییر رنگ خاکستری - قهوه‌ای مخملی

پوست، اغلب در ناحیه گردن، کشاله ران و زیر بغل نمایان می‌باشد اما در زنان دچار هیرسوتیسم، ناحیه ولو محل شایع می‌باشد (۲).  
- علائم ویریلیسم: آکنه، کلفت شدن صدا، طاسی فرونتال یا مغز سر، افزایش توده عضلانی و کلیتورومگالی نشانگر افزایش آندروژن سرم می‌باشد (۴). ۴۰ درصد موارد آلپسی منتشر، هیرسوتیسم دارند (۲).

تعیین Clitoral Index بطور نرمال  $2 \text{ mm}^2$  - ۳۵ - ۹ کمک کننده است. بزرگی واضح کلیتورال ( $2 \text{ mm}^2 > 100$ ) هیپرآندروژنیسم شدید را مطرح می‌سازد که در مواردی چون PCOS، CAH یا IH کمتر دیده میشود.

- گلاکتوره: وجود ترشح پستان بطور خودبخود یا در اثر فشار، پیشنهاد کننده وجود هیپرپرولاکتیمی است لذا حتی در صورت منظم بودن قاعدگی، باید پرولاکتین سرم اندازه گیری شود (۴).

- معاینه شکم و لگن: ضایعات فضاگیر که احتمالاً تومور مترشحه آندروژن است، ممکن است در معاینه لمس گردد (۴).

#### روش درجه بندی پرموئی

در سال ۱۹۶۱، یک روش درجه بندی هیرسوتیسم، توسط Gallway, Ferrimann پیشنهاد گردید. طبق این روش که مورد استفاده اکثر محققین می‌باشد، موهای حساس به آندروژن در ۹ منطقه بدن با درجات بین ۰ (صفر) تا ۴، ارزیابی می‌گردند (۱). طبق F. & G. Scoring درجه بیش از ۸ به عنوان هیرسوتیسم تلقی میگردد (۱). مناطق نه گانه شامل لب فوقانی، چانه، سینه، بالای پشت، پائین پشت، بالای شکم، پائین شکم، بالای بازو و ران

جدول ۱ - مقادیر نرمال آندروژنهای سرم (۱).

Serum Androgens	
Testosterone	20 - 80 ng/dl
Free testosterone	0.3 - 1.9 ng/dl
Androstenedione	20 - 250 ng/dl
Dehydroepiandrosterone sulfate	100 - 350 µg/dl
17-hydroxprogesterone (follicular phase)	30 - 200 ng/dl

\* May vary among different laboratories.

- میباشند (۳). اگر چند موی پراکنده در هر نقطه موجود باشد درجه ۱ و اگر پوشش کاملی از مو وجود داشته باشد در درجه ۴ قرار میگیرد که بدین ترتیب حداکثر پرموئی نمره ۳۶ و حداکثر نرمال نیز نمره ۷ محسوب میگردد (۱۹). درجه هیرسوتیسم خفیف ۱۲ - ۸، متوسط ۱۸ - ۱۳ و شدید، بیشتر از ۱۹، می باشد.
- با توجه به تأثیر واضح نژاد بر درجه پرموئی، وضعیت نرمال در جوامع مختلف، یکسان نمی باشد. طبق مطالعه صورت گرفته در دانشگاه علوم پزشکی گیلان، زنان و دختران دانشجوی در اکثریت موارد، موی قابل ملاحظه ای - درجه ۱ و ۲ - در هر یک از نواحی ۹ گانه داشتند (۶۷).
- سیتم درجه بندی F. & G. در سال ۱۹۸۱ توسط Hatch و همکاران تعدیل گردید، بدین صورت که: رشد موها در ۱۱ منطقه حساس به آندروژن از صفر تا ۴ درجه بندی میگردد و درجه بیشتر یا مساوی ۱۰ در این سیستم به عنوان غیر طبیعی، در نظر گرفته میشود (۵ و ۲۱).
- اقدامات تشخیصی**
- اولین تستهای آزمایشگاهی جهت بررسی هیرسوتیسم عبارتند از (۱ و ۲)، (تصویر - ۴):
- ۱- تستوسترون سرم
- ۲- اندازه گیری DHEA-S - دهیدرواپی آندروسترون سولفات
- ۳- اندازه گیری 17-OHP - ۱۷ هیدروکسی پرژسترون (جدول ۱)
- در صورت وجود الیگومنوره یا عدم تخمک گذاری، اندازه گیری FSH- LH، پرولاکتین و تستهای تیروئید (۱ و ۲)، در بررسی اولیه کمک کننده میباشد.
- در گذشته، اندازه گیری - ترکیبات آندروژنی مثل 3α & AG و آندروسترون گلوکوکروئید (AOG) به عنوان شاخص فعالیت ۵ - آلفاردوکتاز، صورت میگرفت ولی در حال حاضر معمول نمی باشد (۱)
- چرا که: اولاً در ۲۰۰ درصد زنان هیرسوت، طبیعی است.
- ثانیاً - تشخیص نهائی و درمان با این تست تحت تأثیر قرار نمی گیرد (۲).
- تشخیص سندرم کوشینگ**
- سندرم کوشینگ، یکی از شایعترین تشخیص های ارجاعی در بیماران هیرسوتیسم می باشد، اما در تشخیص نهائی کمترین شیوع را دارد. در صورت شک به این سندرم، بررسی های لازم باید صورت گیرد (۲).
- سندرم کوشینگ عبارتست از افزایش ترشح کورتیزول که می تواند به علل مختلف رخ دهد:
- ۱- افزایش تولید ACTH توسط هیپوفیز (بیماری کوشینگ) ۲- افزایش تولید ACTH اکتوپیک توسط تومورها
- ۳- تومورهای مترشحه کورتیزول بصورت خودبخودی در آدرنال و یا تخمدان
- ۴- ترشح CRH توسط یک تومور (نادر)
- ۵- باتروژنیک
- مفیدترین روش اندازه گیری در ابتدا، تعیین میزان ترشح کورتیزول آزاد در ادرار ۲۴ ساعته (۲۰۱) - بطور طبیعی ۹۰-۱۰۰ µg (۲۵۰-۲۸۰) - می باشد. اندازه گیری ترشح ۱۷ - کتوستروئید (17 - ks) و ۱۷ - هیدروکسی استروئید (17-HS) و در اندازه گیری سطح کورتیزول پلاسما هنگام صبح و بعد از ظهر، کمتر قابل اعتماد میباشد چرا که در بیماران و افراد سالم Overlap دارند (۲). تست ارزشمند دیگر، تست مهاری دگزامتازون شبانه می باشد - Overnight Dex Supp. Test - که نتایج کاذب کمی دارد (۱ و ۳). در این تست، ۱mg دگزامتازون هنگام خواب بصورت خوراکی مصرف گردیده و کورتیزول پلاسما در ساعت ۸ صبح روز بعد، اندازه گیری میگردد. اگر کورتیزول پلاسما کمتر از



۵  $\mu\text{g/dl}$  ( $140\text{ nmol/l}$ ) باشد، سندرم کوشینگ رد میشود و در مقادیر بین  $10 - 50 \mu\text{g/dl}$  ( $280 - 140 \text{ nmol/l}$ ) سندرم کوشینگ محتمل می باشد. مقادیر بالاتر بطور قطع پرکاری آدرنال را مطرح می سازند. موارد منفی کاذب، قابل اغماض می باشند ( $<1\%$ ). در بیماران چاق، موارد مثبت کاذب میزان بالایی ( $13\%$ ) دارد. (۲) در صورت مختل بودن تست مهارای شبانه، تست مهارای با دوز کم انجام می شود. در این تست، دگزامتازون به میزان  $0.5\text{mg}$  هر ۶ ساعت طی دو روز متوالی مصرف شده و سپس  $17\text{-HS}$  و کورتیزول (در ادرار ۲۴ ساعته) اندازه گیری می گردد. مقادیر  $17\text{-HS} < 2\text{mg}$  و کورتیزول کمتر از  $20\mu\text{g}$  ( $55\text{nmol}$ ) در روز دوم تست، تشخیص کوشینگ را رد می نماید (۲). در صورتی که کورتیزول آزاد در ادرار ۲۴ ساعته، بیشتر از  $250\mu\text{g}$  ( $700\text{nmol}$ ) باشد، تشخیص سندرم کوشینگ قطعی است. کورتیزول آزاد بیش از  $200\mu\text{g}$ ،  $90\%$  دقت تشخیصی دارد (۲). ترکیب دو تست کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته و تست مهارای با دوز پائین، تشخیص سندرم کوشینگ را مسجل می نماید.

اتیلوژی سندرم کوشینگ توسط دو تست دگزامتازون با دوز بالا و اندازه گیری سطح پایه  $ACTH$  خون قابل بررسی می باشد (۲).

تصویربرداری -  $Imaging$  - در تشخیص تومورهای ناحیه لگن و شکم، خصوصاً تومورهای آدرنال بسیار دقیق و قابل اعتماد می باشد.

### مقاومت به انسولین

افزایش آندروژن و هیپرانسولینمی بطور

شایعی همراه با هیرسوتیسم می باشند. به علت شباهت بین رسته‌های انسولین و فاکتور رشد مشابه انسولین -  $I$  ( $IGF-I$ )، هیپرانسولینمی می تواند تولید آندروژن در سلولهای تکا را تشدید نماید. از سوی دیگر انسولین، سنتز کبدی  $SHBG$  و  $IGF$  binding protein -  $I$  را مهار نموده و باعث افزایش سطح تستوسترون آزاد در خون می گردد (۲). نسبت قند خون ناشتا\* ( $FBS$ ) به انسولین ناشتا، در صورتی که کمتر از  $3^3$  باشد، می تواند هیپرانسولینمی واضح را شناسایی نماید. مطالعات اخیر درمان طبی هیپرانسولینمی را مثلاً توسط متفورمین مورد بررسی قرار داده اند (۲). در حال حاضر تنها درمان مؤثر هیپرانسولینمی، کاهش وزن می باشد. با هر ۱۰ کیلوگرم کاهش وزن، سطح انسولین  $40\%$  و نیز سطح تستوسترون  $25\%$  کاهش خواهد یافت (۱). بررسی بیماران هیرسوت از نظر هیپرانسولینمی، در تمام بیماران چاق (چاقی آندروئید =  $WHR$ ) و نیز افرادی که از سالهای نوجوانی تخمک گذاری نداشته اند، توصیه می گردد (۲). وجود  $Acanthosis Nigricans$  در معاینه پوست زنان هیرسوت، راهنمای تشخیص خواهد بود. در زنان دچار مقاومت شدید به انسولین گاه سندرم  $Hair-AN$  پیشرفت می نماید که شامل: هیپراندرژیسم، مقاومت به انسولین و آکاتوزنیگریکانس می باشد. این بیماران اغلب تستوسترون بالای  $105\text{ng/ml}$  انسولین ناشتای بالای  $25\mu\text{g/ml}$  (نرمال: کمتر از  $20\mu\text{g/ml}$ ) و ماکزیمم پاسخ انسولین سرم به گلوکز بالای  $300\mu\text{g/ml}$  (نرمال کمتر از  $150$ ) دارند (۱).

### سطح خونی دهیدرواپی آندروسترون سولفات

### ( $DHEA-S$ )

$DHEA-S$  به عنوان پیش هورمون در فولیکولهای مو عمل نموده و به همین دلیل، افزایش آن منجر به ایجاد هیرسوتیسم می گردد. این ماده تقریباً تماماً از غده آدرنال مشتق می گردد لذا نماینده فعالیت آندروژنی آدرنال می باشد که بطور کلینیکی با میزان  $17-KS$  ادرار، مرتبط است (۲). با توجه به نیمه عمر نسبتاً طولانی فرم سولفات  $DHEA-S$  و نیز غلظت بالای گردش آن، یک نمونه تصادفی جهت بررسی هیرسوتیسم کفایت می نماید (۱ و ۲). بعد از سن ۲۰ سالگی غلظت خونی  $DHEA-S$  کاهش می یابد (۲ و ۴) و بعد از سن منوپاز این کاهش شتاب می گیرد. معمولاً بعد از ۷۰ سالگی،  $DHEA-S$  غیر قابل سنجش می باشد (۲). هیپرپرولاکتینمی میزان  $17-KS$  و  $DHEA-S$  را افزایش میدهد که پس از مهار پرولاکتین با دارهای آگونیست دوپامین، به سطح نرمال برمی گردند (۲).

در صورت نرمال بودن غلظت خونی  $DHEA-S$  بیماری آدرنال در اکثر موارد رد می شود البته موارد نادری از تومورهای آدرنال با سطح نرمال  $DHEA-S$  همراه می باشد که بررسی اینگونه موارد در صورت وجود غلظت بسیار بالای تستوسترون، لزوم می یابد. نوع دیزرس هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نیز معمولاً با افزایش  $DHEA-S$  همراه نبوده و تشخیص آن بر اساس اندازه گیری  $17-OH$  صورت می گیرد (۲). افزایش متوسط سطح  $DHEA-S$  در بیماران  $PCOS$  یافته شایعی می باشد (۱ و ۲) و در بسیاری موارد با عدم تخمک گذاری همراه



می‌باشد (۲). گاه تومورهای تخمدان نیز با مقادیر بالای  $DHEA-S$  همراهند (۱). مقادیر مساوی یا بیشتر از  $70.0 \mu\text{g/dl}$  ( $2.0 \text{ nmol/l}$ ) به عنوان شاخص عملکرد غیرطبیعی آدرنال مورد قبول بوده و مطرح کننده وجود تومور آدرنال می‌باشد (۱ و ۲). نادر بودن این مقادیر بسیار بالای  $DHEA-S$  ارزش اندازه‌گیری آن را زیر سؤال برده است. بنظر می‌رسد تصویربرداری از غده آدرنال از اندازه‌گیری  $DHEA-S$  در زنان هیرسوت، ارزشمندتر باشد (۲).

طی استرس شدید، کمبود کورتیزول داشته باشند که البته این نکته بصورت کلینیکی مورد تأیید نمی‌باشد. فرم خفیف هیپرپلازی آدرنال، در ۵-۱ درصد زنان دچار هیرسوتیسم وجود دارد و فراوانی نسبی بالای نوع دیررس هیپرپلازی آدرنال، لزوم غربالگری این بیماران از طریق اندازه‌گیری  $17-OHP$  را لازم می‌سازد (۲).

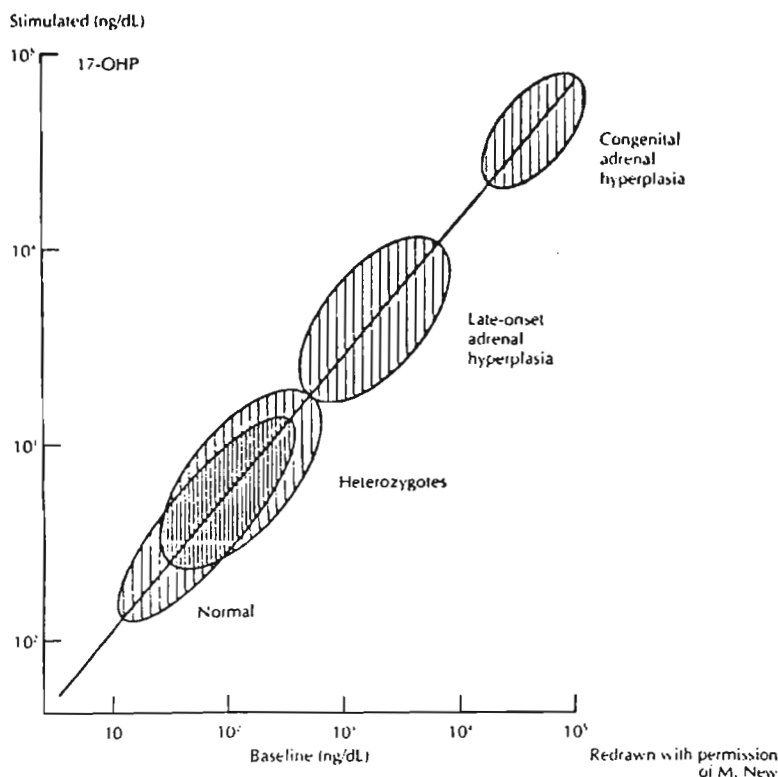
طی استرس شدید، کمبود کورتیزول داشته باشند که البته این نکته بصورت کلینیکی مورد تأیید نمی‌باشد. فرم خفیف هیپرپلازی آدرنال، در ۵-۱ درصد زنان دچار هیرسوتیسم وجود دارد و فراوانی نسبی بالای نوع دیررس هیپرپلازی آدرنال، لزوم غربالگری این بیماران از طریق اندازه‌گیری  $17-OHP$  را لازم می‌سازد (۲).

فرم خفیف هیپرپلازی آدرنال، در ۵-۱ درصد زنان دچار هیرسوتیسم وجود دارد و فراوانی نسبی بالای نوع دیررس هیپرپلازی آدرنال، لزوم غربالگری این بیماران از طریق اندازه‌گیری  $17-OHP$  را لازم می‌سازد (۲).

### سطح خونی ۱۷-هیدروکسی پروژسترون ( $17-OHP$ )

اندازه‌گیری  $17-OHP$  هنگام صبح (۲) و طی فاز فولیکولر تخمدانی (۱) صورت می‌گیرد و میزان آن کمتر از  $20.0 \text{ ng/dl}$  ( $6 \text{ nmol/L}$ )

نوموگرام برده می‌شود (۲) نمودار (۲-). در ناقلین هتروزیگوت نقص ۲۱-هیدروکسیلاز، بعد از تحریک  $ACTH$ ، سطح  $17-OHP$  حداکثر



نمودار ۲- نوموگرام میزان پاسخ  $17-OHP$  به تزریق  $ACTH$  سنتتیک (۲).

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال به علت وجود نقص آنزیمی، باعث افزایش تولید آندروژن می‌گردد. در موارد شدید، بیماری بصورت اتونوم مغلوب منتقل و در دوران *prenatal* مشخص می‌گردد. فرم خفیف بیماری دیرتر آشکار گردیده (*late-onset*) و هیپرپلازی اکتسابی آدرنال نامیده می‌شود (۲). شایعترین فرم فقدان آنزیم در این بیماری عبارتند از (۲):

### هیپرپلازی دیررس آدرنال

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال به علت وجود نقص آنزیمی، باعث افزایش تولید آندروژن می‌گردد. در موارد شدید، بیماری بصورت اتونوم مغلوب منتقل و در دوران *prenatal* مشخص می‌گردد. فرم خفیف بیماری دیرتر آشکار گردیده (*late-onset*) و هیپرپلازی اکتسابی آدرنال نامیده می‌شود (۲). شایعترین فرم فقدان آنزیم در این بیماری عبارتند از (۲):

۲۱- هیدروکسیلاز ( $p450c21$ )

۱۱- بتا- هیدروکسیلاز ( $p450c11$ )

۳- بتا- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز

حداقل به سه دلیل باید این بیماران مورد جستجو قرار گیرند (۲):

۱- چون بیماری ممکن است طولانی باشد، درمان دقیق ضرورت دارد

۲- در زنان حامله، مشاوره ژنتیک برای تشخیص *prenatal* درمان فرم مادرزادی لزوم می‌یابد. بررسی خواهر و برادران بدون علامت نیز باید صورت گیرد.

۳- از لحاظ تنوری، این بیماران ممکن است در

تا  $100.0 \text{ ng/dl}$  ( $3.0 \text{ nmol/l}$ ) افزایش می‌یابد ولی در بیماران با هیپرپلازی دیررس آدرنال مقادیر بالای  $120.0 \text{ ng/dl}$  خواهیم داشت (۲). برای تشخیص فقدان ۳-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، تست تحریکی *ACTH* با اندازه‌گیری *17-OHP* و *17* - هیدروکسی پروگنولون صورت می‌گیرد. وجود نسبت غیر طبیعی *17-HP* به *17-OHP* ( $>6$ ) مؤید این بیماری می‌باشد. در این نوع بیماری افزایش واضح *DHAS* با وجود تستوسترون نرمال یا مختصر بالا وجود دارد (۲).

در فقدان ۱۱-بتا هیدروکسیلاز میزان ۱۱-داکسی کورتیزول بالا رفته که در نقص ۲۱-هیدروکسیلاز نرمال می‌باشد (۲).

#### غده آدرنال و عدم تخمک‌گذاری

دخالت آدرنال در سندرم عدم تخمک‌گذاری و هیرسوتیسم، از مدتها قبل مشخص گردیده است. به عنوان مثال مهار آدرنال، با قاعدگی نرمال و تخمک‌گذاری در بعضی بیماران همراه خواهد بود (۲) در این مورد فرضیه‌هایی مورد بررسی قرار گرفته است. تلاش‌های قابل توجهی برای اثبات اثر استروژن بر ترشح آندروژن آدرنال صورت پذیرفته که تاکنون نتایج قطعی در پی نداشته است. مطالعات نشان داده که سطح پائین فعالیت ۳-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و ترشح بالای *DHA-S* توسط کورتکس آدرنال جنینی، از استروژن ناشی می‌شود. از سوی دیگر واقعیت این است که سطح *ACTH* در زنان بالغ دچار عدم تخمک‌گذاری افزایش نمی‌یابد. این نکته می‌تواند عمل متفاوت استروئیدها بخصوص استروژن را در لایه‌های مختلف

کورتکس آدرنال بدون تغییر *ACTH*، نمایان سازد. جهت روشن شدن این مسئله، از مهار فانکشن تخمدان توسط درمان با آگونیست‌های *GnRH* استفاده می‌شود. مهار کوتاه مدت (۳-۶ ماهه) بر میزان تولید آندروژن آدرنال، تأثیری نداشته است، البته این مطالعات زنان با مقادیر بالای *DHA-S* را شامل نمی‌شود. در این دسته از زنان، افزایش *DHA-S* بعد از حداقل هفت ماه درمان، مهار می‌گردد (۲).

زنان دچار عدم تخمک‌گذاری، بسته به وزن، تغذیه، نژاد و فاکتورهای محیطی دیگر در  $\frac{1}{3}$  الی  $\frac{2}{3}$  موارد، فعالیت آندروژنی بالاتر از معمول نشان داده و تقریباً در ۷۰٪ موارد نیز دچار هیرانسولینمی می‌باشند (۲).

#### سطح خونی تستوسترون

تستوسترون پلازما در اکثریت زنان دچار هیرسوتیسم با عدم تخمک‌گذاری (۷۰٪ بیماران) افزایش می‌یابد. به علت تغییر ظرفیت اتصال تستوسترون به *SHBG*، تفاوت در افراد زیاد است. از آنجا که آندروژنها و انسولین می‌توانند گلوبولین اتصالی را کاهش دهند، غلظت تستوسترون کل می‌تواند در یک خانم هیرسوت در محدوده طبیعی باشد، هرچند درصد تستوسترون غیر متصل و فعال بالاست (۱ و ۲).

در زنان دچار عدم تخمک‌گذاری و *PCOS*، تستوسترون آزاد حدود ۲ برابر نرمال بوده (۲) و تستوسترون کل نیز زیر  $150 \text{ ng/dl}$  ( $5/2 \text{ nmol/L}$ ) می‌باشد (۴). در عین حال بررسی تستوسترون کل در غربالگری تومورهای مترشحه تستوسترون کفایت می‌کند و با توجه به مشکلات تکنیکی و گران بودن بررسی نیاز به

اندازه‌گیری تستوسترون آزاد نمی‌باشد (۲). تومورهای مترشحه آندروژن، مقادیر تستوسترون در حد مردان دارند. بطور کلی اگر تستوسترون خون بالاتر از  $200 \text{ ng/dl}$  ( $7 \text{ nmol/L}$ ) باشد، تشخیص احتمالی تومور مولد آندروژن مطرح می‌گردد (۱ و ۲). البته این نکته نباید کاملاً قطعی تلقی گردد، چرا که همه تومورهای تولیدکننده آندروژن این اندازه فعال نبوده و از سوی دیگر بعضی زنان دچار *PCOS* (خصوصاً هیپر تکوز) مقادیر تستوسترون بیش از  $200 \text{ ng/dl}$  دارند (۲). با این وجود، سرعت پیشرفت هیرسوتیسم، معاینه لگن و میزان تستوسترون، در تمام موارد تشخیص دقیق را معلوم خواهد نمود. در یک بیمار با علائم ویریلیسم حاد و سریع، بررسی کامل به منظور یافتن یک تومور مولد آندروژن، ضرورت دارد حتی اگر غلظت تستوسترون و *DHA-S* کمتر از مقادیر فوق باشد (۲). سطح آندروژن در خانم‌های پس از منوپاز، پائین تر بوده لذا سطح تستوسترون بالای  $100 \text{ ng/dl}$  ( $3 \text{ nmol/L}$ ) و *DHAS* بالای  $400 \text{ ng/dl}$  ( $13 \text{ nmol/L}$ ) احتمال تومور را مطرح می‌نماید (۲).

#### تومورهای تولیدکننده آندروژن

دو یافته، پزیشک را به حدس وجود تومور مولد آندروژن، راهنمایی خواهد نمود: یکی سابقه سریع پیشرونده و ظهور علائم ویریلیسم و دوم تستوسترون بالاتر از  $200 \text{ ng/dl}$ . این تومورها علیرغم اینکه فوق‌العاده نادرند ولی بسیار مورد بحث می‌باشند (۲). تقریباً همگی تومورهای فانکشنال تخمدانی، قابل لمس می‌باشند و مانند هر توده تخمدانی

دیگر، باید سریعاً لاپاروتومی شده و از طریق جراحی برداشته شوند. مشکل عمده زمانی است که در معاینه بیمار، توده قابل لمسی یافت نگردد، آزمایشات مهاری یا تحریکی اغلب پزشک را به اشتباه انداخته، بصورتی که گاه به برداشتن تخمدان منجر گردیده، در حالیکه منشأ بیماری در آدرنال بوده است. انجام آنژیوگرافی انتخابی، به علت مشکلات تکنیکی کاترگذاری دو طرفه تخمدانها و نیز ترشح نوسانی استروئیدها و خطرات کار، خالی از اشکال نمی باشد. لذا این تکنیک باید توسط فردی مجرب صورت گیرد. در صورت منفی بودن آنژیوگرافی، برداشت جراحی دو طرفه تخمدانها ممکن است ضرورت یابد (۲).

در زنان پس از منوپاز، درمانهای جراحی با شدت عمل بیشتر، ترجیح دارد، هر چند که هیپرانسولینمی در سالهای بعد از منوپاز، هیپرتکوز را تحریک نموده و میتواند علائم بالینی تومور را تقلید نماید. درمان این بیماران با آگونیست *GnRH* میتواند از جراحی جلوگیری نماید، چراکه فعالیت استروئیدوزنیک تولید شده و بوسیله انسولین در تخمدان، وابسته به *LH* می باشد (۲). در بیماران مشکوک، تصویر برداری از تخمدانها و آدرنال، در زمانی که توده قابل لمسی موجود نباشد، ضروری است.

بدخیمی اولیه آدرنال معمولاً با افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژنها همراه است. احتمال بدخیمی با قطر ضایعه متناسب است بگونه ای که ضایعه ۲ سانتی متری شانس ۲۰ درصد و ضایعه ۸ سانتی متری، احتمال ۸۰ درصد بدخیمی دارد. ضایعات دو طرفه کمتر از ۳

سانتی متری، معمولاً به بیماری متاستاتیک مربوطند. معمول آنست که توده ای یکطرفه اگر قطر بیشتر از ۳ سانتی متر داشته باشند، مورد عمل جراحی قرار می گیرند (۲). *FNA* نیز برای ضایعات یکطرفه توصیه میشود. برای پیگیری یک توده، تصویر برداری باید طی ماههای ۳، ۹ و ۱۸ صورت گیرد. هر توده ای که بعد از ۱۸ ماه ثابت باشد میتواند به حال خود گذارده شود (۲). تومورهای تصادفی آدرنال، نیازمند بررسی فانکشن بیوشیمیائی هستند. تستهای غربالگری برای فئوکروموسیتوم، هیپرآلدوسترونیزم و سندرم کوشینگ و نیز هیپرپلازی آدرنال، باید صورت گیرد (۲).

#### افتراق علل تخمدانی هیپرآندروژنیسم

طی سالهای اخیر جهت افتراق علل تخمدانی هیپرآندروژنیسم، مطالعاتی صورت گرفته است. آگونیستهای *GnRH* بطور انتخابی، تولید استروئیدهای تخمدانی را در زنان هیرسوت مهار می نمایند و به همین علت، علاوه بر استفاده از آنها در درمان هیرسوتیسم، بکارگیری آنها به عنوان تست افتراق علل تخمدانی نیز مطرح گردیده است.

توسط *Sultan* و همکاران، استفاده از تست تحریکی *LH* در افتراق *PCOS* و هیپرآندروژنیسم فانکشنال تخمدانی، در دختران بالغ جوان دچار آندروژنیسم ذکر گردیده است (۱۷). وی طی مقاله ای افزایش سطح پلاسمائی آندروژنها و *LH* نسبت به تست تحریکی *GnRH* را، از نظر بیولوژیک مشخصه سندرم *PCO* دانسته است.

بسیاری از مطالعات، بر مبنای پاسخ

استروئیدوزنیک به آگونیست *GnRH*، استوار میباشد. از جمله: Rosenfield, Ehrmann از تست آگونیستهای *GnRH* به عنوان تست تشخیصی نامبرده و سطح سرمی *17-OHP* بالاتر از  $224 \text{ ng/dl}$  ( $6 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) در پاسخ به تزریق زیر جلدی  $100 \text{ } \mu\text{g}$  نافارلین - *Nafarelin* را تأییدی بر تشخیص *PCOS* دانسته اند (۱۹). ضمناً تأکید شده است که اکثر موارد هیپرآندروژنیسم ایدیوپاتیک، ممکن است به سمت تشخیص *PCOS* سوق داده شود.

مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۲ توسط *Ehrmann* و همکاران جهت بررسی کاربرد تست نافارلین جهت افتراق علل تخمدانی هیپرآندروژنیسم انجام گردید. این مطالعه بر روی ۴۰ خانم ۳۹ - ۱۷ سال با شواهد افزایش آندروژن (الیگومنوره، هیرسوتیسم و آکنه) با تستوسترون آزاد حداقل  $1 \text{ ng/dl}$  صورت پذیرفت (۲۲).

پاسخ *17-OHP* به نافارلین در ۲۳ بیمار (۵۸٪)، بالاتر از نرمال بود. پاسخ آندروژن پلاسما به کورتیکوتروپین نیز در ۲۳ بیمار افزایش یافته و در ۱۳ بیمار هر دو تست غیر طبیعی بود. از بین ۲۳ بیمار با تست نافارلین مثبت، فقط ۱۱ بیمار (۴۸ درصد) سطح *LH* بالایی داشتند. از ۱۳ بیمار با پاسخ غیر طبیعی نافارلین که تحت سونوگرافی واقع شدند، ۷ بیمار (۵۷ درصد) تخمدانهای پلی کیستیک داشتند. قله غلظت *17-OHP* پلاسما بعد از تجویز نافارلین با غلظت تستوسترون آزاد پلاسما پس از تجویز دگزامتازون رابطه نزدیکی داشت ( $r=0.75$ ) ( $P<0.001$ ) که این نکته بیانگر این است که هر دو تست جزء غیر آدرنالی (تخمدانی) ترشح



هیرسونیسم

علامت کلینیکی سندرم کوشینگ

تاریخچه، شرح حال و معاینه فیزیکی

وجود الیگومنوره یا عدم تخمک گذاری

اندازه گیری کورتیزول آزاد در ادار ۲۴ ساعته

بررسی آزمايشگاهي تستسترون (T) 17-OHP, DHAS

وجود اندازه گیری LH, FSH پرولاکتین (PRL) و تستهای تیروئید

T = NL or ↑ کورتیزول آزاد

T ↑↑↑

DHAS ↑↑↑

DHAS = NL

17-OHP ↑↑

17-OHP ↑↑

DHAS ↑↑

LH ↑

PRL ↑

DHAS ↑ or ↑↑↑

DHAS = NI

DHAS ↑↑↑

17-OHP = NL

17-OHP ↑↑

17-OHP ↑↑

DHAS ↑↑

LH, FSH ↑

PRL ↓

تومور تخمکدانی مولد آندروزن تست و قهقارهای دیگر آندروزن شبانه

تومور تخمکدانی مولد آندروزن تست و قهقارهای دیگر آندروزن شبانه

تومور آدرنال

رد بیماری آدرنال

رد هیپرپلازی آدرنال

هیپرپلازی آدرنال - ۲۱ - هیدروکسیلاز

سندرم تخمکدانیهای پلی کیستیکی PCOs

بررسی هیپرپرولاکتینمی

کورتیزول سرم

نوده پلورس

در معاینه

در معاینه

در معاینه

در معاینه

در معاینه

کورتیزول > 250ug

کورتیزول < 20ug

لاابزوسی

Imaging

Imaging

Imaging

Imaging

Imaging

تشخیص قطعی کوشینگ

17-HS < 4mg

17-OHP = NL

17-OHP = NL

17-OHP = NL

17-OHP = NL

17-OHP = NL

17-OHP = NL

بررسی عمل

رد کوشینگ

بررسی عمل

بررسی عمل

بررسی عمل

بررسی عمل

بررسی عمل

بررسی عمل

هیرسونیسم

ایدیوپاتیکی

ACTH

اندازه گیری 17-OHP

17-OHP

17-OHP

17-OHP

17-OHP



تصویر ۴- نحوه ارزیابی تشخیصی بیماران هیرسونیسم

آندروژن را اندازه می‌گیرد. در مقایسه پاسخ مثبت بیماران به تست تحریکی کورتیکوتروپین (۵۸٪) و نیز تعداد بیمارانی که هر دو تست آنها مثبت بود (۳۲٪)، نتیجه گرفته شد که افزایش ترشح آدرنالی و تخمدانی آندروژن در زنان دچار هیپراندرژیسم شایع است (۲۲، ۲۳).

*Ambrosi* و همکاران نیز در مطالعه دیگری ارزشمندی تست *buserelin* (آگونست هورمون مترشحه گنادوتروپین) را در زنان هیرسوت مورد بررسی قرار دارند. این مطالعه بر روی ۳۳ خانم دچار هیرسوتیسم صورت گرفت. هدف مطالعه، تعیین شیوع *FOH* با بررسی *OHP-17* در پاسخ به آگونست *GnRH*، ارتباط این پاسخهای غیر طبیعی به پارامترهای مطرح کننده *PCOS* و بررسی منشأ احتمالی آدرنال برای هیپراندرژیسم بود. لذا هورمونهای سرم قبل و بعد از تجویز *buserelin-0.5mg* زیر جلدی - و (*ACTH Tetracosactide* ۰/۲۵ میلی گرم داخل ورید) اندازه گیری شدند. در نتیجه پاسخ غیر طبیعی به یک یا هر دو تست تحریکی در ۵۷٪ موارد مشاهده شد؛ منشأ آدرنالی برای هیرسوتیسم در ۱۵٪ یافت گردید، منشأ ترکیبی آدرنال و تخمدان در ۹٪ و علت تخمدانی تنها در ۳۳٪ وجود داشت. در این مطالعه نتیجه گرفته شد که تست *buserelin* یک وسیله اندازه گیری مفید به منظور آشکار نمودن وجود *FOH* می‌باشد (۲۴).

طی مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶، *Ghizzoni* و همکارانش نیز ضمن تأکید بر این مطلب که بسیاری از موارد بیماری هیپرپلازی مادرزادی آدرنال دچار *FOH* هستند، از تست *Leuprolide*

*Acetate* - جهت تشخیص این دسته بیماران استفاده نموده‌اند. در این مطالعه پاسخ - *OHP* به تست لئوپرولاید در بیماران دچار *CAH* همراه با الیگومنوره، کاملاً مشابه بود با گروه کنترل که دچار *FOH* بودند. پاسخ - *OHP* به تست لئوپرولاید در سایر بیماران *CAH*، نرمال بود (۲۵). قابل ذکر است که طبق گزارشی از *Rosenfield* و همکاران، *Leuprolide* با دوز ۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم، به جای ۱۰۰ میکروگرم نافارلین، بطور مؤثری در تست محور هیپوفیز-گنادها در زنان و مردان می‌تواند بکار برده شود (۲۶).

#### سایر بررسیهای پاراکلینیک

اندازه‌گیری پرولاکتین سرم، باید جهت افتراق علل هیپرپرولاکتینمی (ناشی از بیماری هیپوتالاموس یا تومور هیپوفیز) صورت گیرد. در صورت وجود افزایش متوسط پرولاکتین، تصویربرداری از منطقه هیپوتالاموس - هیپوفیز لازم می‌باشد (۴).

هورمون محرک فولیکول (*FSH*)، در صورت شک به کاهش استروژن تخمدانی مثلاً دوره‌های آمنوره یا علائم منوپاز اندازه‌گیری میگردد. پائین بودن کاهش استروژن خون یا کاهش تولید *SHBG* باعث افزایش تستوسترون آزاد و افزایش رشد موها میگردد (۴).

اندازه‌گیری *LH* سرم نیز در بیماران مشکوک به *PCOS* صورت می‌گیرد (۴).

اولتراسونوگرافی با روش ترانس واژینال، می‌تواند توده‌های تخمدانی با قطر ۵ - ۳ میلی متر را مشخص نماید. این روش، جهت یافتن تومورهای تخمدانی، روشی مؤثر و بدون خطر

می‌باشد. سونوگرافی لگنی در بیماران *PCOS* نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴). در موارد افزایش شدید آندروژنهای سرم و شک به تومور و نیز جهت بررسی هیپرپلازی آندومتر - در بیماران *PCOS* نیز سونوگرافی لگن ضرورت دارد (۴). وجود تخمدان بزرگ و پلی کیستیک، همیشه بیانگر وجود عدم تخمک گذاری یا ترشح آندروژن تخمدانی نبوده بلکه میتواند با بیما - آدرنال یا مصرف اندروژن آگزوژن همراه باشد (۲).

تصویر برداری از آدرنال با استفاده از *CT* و *MRI*، در صورت وجود غلظت بالای *DHEA-S* در خون، جهت افتراق تومور آدرنال، توصیه میگردد (۴).

تستهای رادیولوژیک بطور روتین ضرورت ندارد (۴). لاپاروسکوپی یا لاپاروتومی و بیوپسی تخمدان، در بررسی هیرسوتیسم ضروری نمی‌باشد (۲) ولی این بررسی‌ها در خانم

هیرسوتی که اختلالات قاعدگی داشته، غلظت تستوسترون سرم او بالای  $200 \text{ ng/dl}$  ( $20 \text{ nmol/l}$ ) بوده و شواهدی از تومور آدرنال ندارد، باید مورد توجه قرار گیرد (۴). چنین بیماری ممکن است یک تومور کوچک تخمدانی، خصوصاً *hilus-cell Tumor* داشته باشد.

نمونه برداری از ورید تخمدانی و آدرنالی، در موارد بسیار محدود صورت گرفته و نتایج آن نیز به مهارت رادیولوژیست وابسته است (۴).

#### درمان

درمان بیمار بسته به عامل ایجاد کننده، از درمانهای غیر دارویی تا جراحی متفاوت است (جدول - ۲).

Treatment of Hirsutism - جدول ۲ - (۱)

Treatment Category	Specific Regimens
<i>Weight loss</i>	
<i>Hormonal suppression</i>	Oral contraceptives Medroxyprogesterone Gonadotropin - releasing hormone analogs Glucocorticoids
<i>Steroidogenic enzyme inhibitors</i>	Ketoconazole
<i>5-a-reductase inhibitors</i>	Finasteride
<i>Antiandrogens</i>	Spironolactone Cyproterone acetate Flutamide
<i>Mechanical</i>	Temporary Permanent (electrolysis)

درمان غیر دارویی

در بیماران دچار هیرسوتیسم خفیف که اختلالات قاعدگی یا مشکلات دیگری ندارند، روشهای فیزیکی برداشت موها، مؤثر می باشد (۲۰). در بیماران تحت درمان دارویی، معمولاً پاسخ به درمان کند بوده و حداقل ۶ ماه جهت کاهش قابل رؤیت رشد موها، زمان لازم میباشد. لذا طی این مدت استفاده موقت از روشهای فیزیکی جهت بر طرف نمودن موها در القاء امیدواری به بیمار، مثر تر خواهد بود از سوی دیگر اثر درمان (پیشگیری از رشد موهای جدید) واضح نخواهد گشت مگر اینکه موهای رشد نموده قبلی برداشته شوند (۲).

متدهای فیزیکی برداشت موها (۱، ۷، ۲۰) - برداشت پیگمانهای مو شامل:

نمی دهد (۱) و متدی بدون عارضه و مؤثر می باشد (۲۰).

- اپیلاسیون (*Epilation*): در این متد مو برداشته شده ولی باز هم فولیکول مو سالم باقی می ماند. اثر این روش از دیپلاسیون، طولانی تر است (۷). شامل:

• *Plucking* - در صورت انجام مکرر، ممکن است باعث التهاب و صدمه به فولیکولهای مو گردد (۱).

• *Waxing* - روش بسیار مؤثری است (۲۰) که نتیجه آن طولانی (تا ۶ هفته) میباشد (۱).  
۳- برداشت دائمی مو

این روش با تخریب فولیکولهای مو همراه است. - الکترولیز (*Electrolysis*) - توسط جریان الکتریکی صورت میگیرد (۷). میزان رشد مجدد موها در این روش ۵۰ - ۱۵ درصد می باشد (۱).

*Bleaching* (دکلره یا بیرنگ کردن مو) که با استفاده از محلول پراکسید هیدروژن ۶ درصد صورت گرفته و مو بدون رنگ و نرمتر میشود. این روش بطور شایعی با اختلالات رنگ مو، تحریک پوستی و عدم تأثیر همراه است.

۲- برداشت موقت

- دیپلاسیون (*depilation*): در این روش قسمتی از مو برداشته شده ولی فولیکول مو دست نخورده باقی میماند (۷). شامل:

• *Depilatory Creams* - موها را با هیدرولیز باندهای دی سولفید بر طرف میکنند (۱). این روش باعث ایجاد درماتیت تماسی میگردد که جهت جلوگیری از آن، میتوان کورتیکواستروئید موضعی بکار برد (۱).

• *Hair removal gloves*

• *Shaving* - این روش بر خلاف عقیده موجود، کمیت و کیفیت و قوام موها را تغییر

Treatment	Dose	Action	Approximate Cost/Month	Side Effect
<i>Central suppression</i> Oral contraceptive	Low-Dose combination	Gonadotropin suppression, blocks DHT receptor, increases SHBG	Triphasil \$26	Fluid retention, thrombosis, ↑ LDL, ↓ HDL
Medroxyprogesterone acetate	150-250 mg IM q2-4 wk	Gonadotropin suppression	Depo-Provera \$200	Fluid retention, thrombosis, ???
Nafarelin acetate	≈ 800 µg/day	Down-regulation of Gn-RH receptor	Synarel \$324	Hypoestrogenic state - hot flashes, atrophic vagina, osteopenia
Leuprolide acetate	1 mg/day SC	Down-regulation of Gn-RH receptor	Lupron \$530	Hypoestrogenic state - hot flashes, atrophic vagina, osteopenia
Goserelin acetate	36 mg implant per mo	Down-regulation of Gn-RH receptor	Zoladex \$346	Hypoestrogenic state - hot flashes, atrophic vagina, osteopenia
<i>Androgen receptor blockade</i> Spironolactone	75-200 mg/day	Blocks DHT receptor, inhibits 5α-reductase, inhibits cytochrome P-450	Generic \$21-45	Variable menses, orthostasis, headache, male fetus feminization, gastrointestinal symptoms
Cyproterone acetate	25-100 mg day 5-15 of cycle	Blocks DHT receptor; higher doses - gonadotropin suppression	Not available in U.S.	Gastrointestinal symptoms, abnormal LFTs, ↑ LDL, ↓ HDL, depression, weight gain
Flutamide	250 mg b.i.d.-t.i.d.	Blocks DHT receptor	\$260	Diarrhea, male fetus feminization
<i>Inhibition of androgen synthesis</i> Ketoconazole	400-1,200 mg/day	Inhibits P-450 dependent enzymes	Nizoral \$300	Hepatic toxicity, pruritus, gastrointestinal distress, fatigue
Dexamethasone	0.25-0.75 mg every day at bedtime	Suppresses adrenal androgen synthesis	Generic \$8-20	Cushing's syndrome with overtreatment, blunted steroid stress response
<i>5α-reductase inhibitors</i> Finasteride	5 mg/day	Blocks T→DHT conversion	Proscar \$61	
<i>Other</i> Bromocriptine	2.5-10 mg/day	Suppresses prolactin production	Parlodel \$90	Gastrointestinal symptoms, headache, fatigue

DHT = dihydrotestosterone; Gn-RH = gonadotropin-releasing hormone; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LFTs = liver function tests; SHBG = sex hormone-binding globulin; T = testosterone.

جدول ۳- اقدامات دارویی در هیرسوتیسم (۷).

ترمولیز (Thermolysis) - توسط الکتروکوتر انجام می‌گردد (۷). مشکلات این روش عبارتند: از درد، اسکار، پیگماتاسیون و نیز گران بودن آن (۱).

وزن باعث تصحیح یا کاهش سطح آندوژن می‌گردد (۷)، لذا می‌تواند رشد موها را تخفیف داده و نیز اختلال قاعدگی را اصلاح نماید (۲۰).

**درمان دارویی**

در کنار این روشها از نکاتی که می‌تواند تأثیر مشخصی داشته باشد کاهش وزن است. کاهش وزن باعث تصحیح یا کاهش سطح آندوژن می‌گردد (۷)، لذا می‌تواند رشد موها را تخفیف داده و نیز اختلال قاعدگی را اصلاح نماید (۲۰).

قبل از شروع هر نوع دارو، معاینه دقیق پوست و درجه بندی هیرسوتیسم بیمار ضروری است تا بعداً در سنجش پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد. به تمام بیماران باید آگاهی داد که بدلیل طول عمر طولانی فولیکولهای مو، نتیجه درمان حداقل پس از ۶ - ۳ ماه ظاهر میشود. نتیجه درمان با بهبود درجه هیرسوتیسم ارزیابی شده و نیازی به پیگیری تستهای





هورمونی بیمار نیست مگر اینکه در مورد علت پاتولوژیک هیرسوتیسم، سؤالی موجود باشد (۲۰).

مکانیسم اثر اکثر داروها از طرق زیر می باشد:

۱- وقفه مرکزی

۲- بلوک رسپتور آندروژن

۳- مهار سنتز آندروژن

۴- مهار ۵- آلفاردوکتاز (جدول ۳)

**قرصهای خوراکی ضد بارداری (OCP)**

قرصهای ضد بارداری باعث کاهش رشد موها در ۱۰۰ - ۶۰ درصد زنان دچار هیپراندرژیسم می گردد (۲۰ و ۲۷). این دارو برای زنان جوانی که تمایل به حاملگی ندارند، بهترین داروست (۵). درمان با OCP از مزایای زیر برخوردار میباشد:

۱- ترکیب پروژستین، باعث وقفه ترشح LH گردیده و در نتیجه تولید آندروژن تخمدانی را کاهش میدهد (۱، ۲، ۲۰)

۲- استروژن میزان تولید SHBG را افزوده لذا غلظت تستوسترون آزاد، کاهش می یابد (۱، ۲۰).

۳- سطح آندروژن در گردش را می کاهد (۱).

۴- تبدیل تستوسترون به دهیدروتستوسترون در پوست، در اثر استروژنها کاهش می یابد (با مهار ۵- آلفاردوکتاز) (۱، ۲).

۵- ترشح آندروژن آدرنال کاهش می یابد (۱، ۲۰). تأثیر OC با دوز پایین در کاهش تستوسترون آزاد، با دوز بالای آن قابل میقایسه بوده و در بهبود هیرسوتیسم و آکنه به همان میزان مؤثر است (۱، ۲، ۲۸). شروع درمان بهتر

است با قرصهای حاوی دوز پائین استروژن (LD) و پروژستینهای غیر آندروژنیک باشد و از مصرف قرصهای دارای Norgestrel و Levonorgestrel خودداری گردد. در خانمهای لاغر، قرص ضد حاملگی با دوز کم مانند +Ethinyloestradiol-EE-35mg) Modicon

در (Norethindrone 0.5mg) توصیه می شود. در بعض موارد، دوزهای بالاتر استروژن یا ترکیبات متفاوت به منظور مهار کافی تولید آندروژن، کند کردن رشد موها و کاهش میزان آندروژن در دسترس جهت تبدیل محیطی به استروژن و

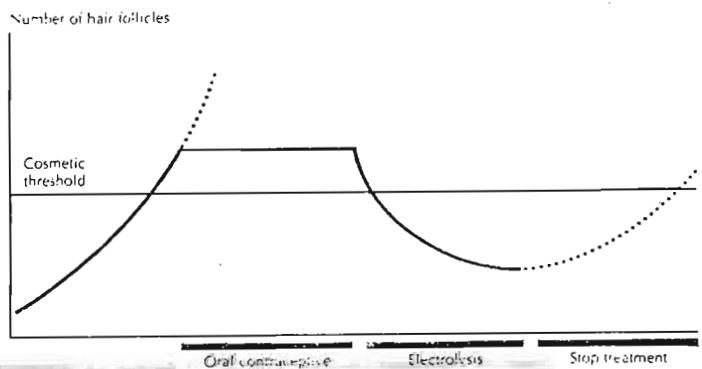
نیز پیشگیری از خونریزی ریزشی رحم (Breakthrough Bleeding)، لازم می گردد. در زنان چاق ممکن است قرص با دوز بیشتر (شامل Nerethindrone 1mg+EE-35mg) ضرورت داشته باشد. اگر لکه بینی یا آمنوره در ماههای اول مصرف قرص ایجاد شد، قرص دارای استروژن بیشتر مانند Demulen (حاوی Ethyriodiol diacetate+EE-35mg) کمک کننده خواهد بود (۲۰).

تمام قرصهای کنتراستپتیو با دوز کم استروژن (LD)، ترکیبهای منوفازیک یا مولتی فازیک بنظر می رسد اثرات یکسانی بر روی تستوسترون سرم داشته باشند (۲ و ۲۰). پروژستینهای جدید مانند gestodene، norgestimate و desogestrel اثرات آندروژنیک کمتری در زمینه چربی (Lipid profiles) داشته و بنظر می رسد در درمان هیرسوتیسم مؤثرتر باشند (۲ و ۲۰)، اما این مطلب هنوز با مطالعات کلینیکی در دست بررسی است.

پیشگیری از حاملگی، کنترل خونریزیهای دیس فانکشنال رحم، کنترل فقر آهن و دیسمنوره، کاهش ریسک PID و کانسر تخمدان و رحم، از سایر مزایای استفاده از OCP می باشد (۱). موارد منع مصرف OC عبارتند از: میگرن، بیماریهای ترمبولیتیک، کانسر پستان یا رحم (۲۰). نمودار ۳- بیانگر اثرات OCP بر تعداد فولیکولهای مو می باشد.

**مدروکسی پروژسترون استات**

در بیمارانی که مصرف OCP در آنها ممنوع



نمودار ۳- تأثیر OCP و الکترولیز بر تعداد فولیکولهای مو (۲).

یا مایل به مصرف این دارو نمی‌باشند، مصرف مدروکسی پروژسترون استات می‌تواند نتایج خوبی در پی داشته باشد (۲). این دارو مستقیماً بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز اثر نموده و باعث کاهش تولید *GnRH* و ترشح گنادوتروپین خصوصاً *LH* شده و سطح سرمی تستوسترون و استروژن را پایین می‌آورد (۱ و ۲). این دارو همچنین با تشدید فعالیت آنزیمی کبد، کلیرانس تستوسترون از جریان خون را افزایش میدهد (۳). عوارض جانبی این دارو عبارتند از: کاهش پروژسترون استات، از میزان *SHBG* در خون می‌کاهد اما مهار تولید تستوسترون کل به حدی است که در نهایت تستوسترون آزاد کاهش خواهد داشت (۲).

دوز خوراکی پیشنهادی  $40\text{mg}$  -  $20\text{mg}$  روزانه در دوزهای منقسم و یا  $150\text{mg}$  عضلانی هر ۶ هفته تا ۳ ماه یکبار می‌باشد (۱ و ۲). با این درمان ۹۵ درصد بیماران کاهش رشد موها را ذکر می‌نمایند (۱).

عوارض جانبی این دارو عبارتند از: آمنوره، سردرد، احتباس مایع و افزایش وزن، اختلال فعالیت کبد و افسردگی (۱)

### اسپیرونولاکتون

این دارو آنتاگونیست اختصاصی آلدوسترون می‌باشد (۱، ۲، ۵ و ۲۰) که بطور رقابتی به رسپتورهای آلدوسترون در ناحیه توبولهای دیستال کلیه اتصال می‌یابد. اسپرونولاکتون با مکانیسم‌های زیر در درمان هیرسوتیسم عمل می‌نماید:

۱- رقابت با دهیدروتستوسترون در اتصال به رسپتور فولیکول مو، مهم‌ترین مکانیسم تلقی می‌گردد. شاید به همین دلیل در درمان با اسپرونولاکتون، میزان کورتیزول *DHA* و *DHA-S* تغییر واضحی نمی‌یابند. اگرچه آندروستندیون کاهش می‌یابد (۲).

۲- مهار بیوسنتز تستوسترون تخمدان و آدرنال از طریق اثر بر سیستم سیتوکروم *p450* (۱ و ۲).

۳- افزایش کاتابولیسم آندروژن با افزایش تبدیل محیطی تستوسترون به استرادیول (*E2*) (۱).

۴- مهار مستقیم فعالیت ۵-آلفا هیدروکسیلاز در پوست (۱ و ۲)

این دارو در ۷۰-۶۰ درصد بیماران مؤثر بوده و دوز معمول آن ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز می‌باشد (۲۰). بهبود متوسط هیرسوتیسم در ۸۰-۷۰ درصد زنانی که حداقل  $100\text{mg}$  در روز اسپرونولاکتون بمدت ۶ ماه مصرف نموده‌اند، گزارش گردیده است (۱). پاسخ بیماران به دارو نسبتاً کند بوده (۲) و حداکثر تأثیر روی رشد مو بین ۳-۶ ماه پدیدار گشته است (۱ و ۲). اکثر مؤلفین معتقدند که اسپرونولاکتون، میزان رشد خطی روزانه موهای جنسی را کاهش داده، از قطر تنه موها می‌کاهد و حجم موی تولیدی روزانه را کم می‌کند (۱). اسپرونولاکتون همچنین بصورت موضعی (کرم ۵-۲ درصد) بطور مؤثری در درمان آکنه بکار رفته است (۲ و ۲۹).

نکته مهم این است که با مهار ترشح آندروژن

می‌تواند تخمک‌گذاری روی دهد. از سوی دیگر بطور ثنوری، اسپرونولاکتون می‌تواند در جنین مذکر، زنانه شدن (*feminization*) ایجاد نماید. لذا طی مدت درمان با این دارو، بیماران باید از روش‌های پیشگیری از حاملگی استفاده نمایند (۱ و ۲). درمان ترکیبی اسپرونولاکتون با *OCP*، ضمن ایجاد اثرات کلینیکی بهتر در درمان هیرسوتیسم، از اختلاف قاعدگی (شایعترین عارضه جانبی) جلوگیری نموده و پیشگیری از حاملگی را نیز تأمین می‌نماید (۲). عوارض جانبی اسپرونولاکتون عبارتند از: اختلالات عادت ماهیانه، هیپرکالمی، ناراحتی‌های دستگاه گوارش، کبیر، دردپستان، از دست دادن موی مجمه، تهوع و استفراغ در دوزهای بالا (۱ و ۲). اندازه‌گیری متناوب پتاسیم و کراتینین در این بیماران لازم می‌باشد (۱).

### سیپروترون استات

سیپروترون استات یک پروژستین صناعی قوی است که فعالیت آنتی آندروژنیک و آنتی‌گنادوتروپیک دارد (۱ و ۲). مکانیسم اولیه آن، مهار رقابتی تستوسترون و دهیدروتستوسترون در سطح رسپتورهای آندروژن می‌باشد (۱ و ۲). این دارو همچنین آنزیم‌های کبدی را تشدید و ممکن است سرعت کلیرانس آندروژنهای پلاسما را افزایش دهد. در بسیاری از نقاط جهان از ترکیب سیپروترون استات با اتینیل استرادیول (*EE*) تحت عنوان *Diane (CPA 2μg + EE 50 mg)* و *Dianette (EE 35μg + CPA 2mg)* استفاده شده است.

تجویز CPA در یک متد درمانی تحت عنوان: *revers sequential regimen* در روزهای ۱۴-۵ سیکل قاعدگی و *EE-30-50 mg/day* طی روزهای ۲۵-۵ سیکل ماهیانه) باعث عادت ماهیانه منظم پیشگیری موفق از حاملگی و درمان مؤثر هیرسوتیسم حتی در موارد شدید و نیز آکنه گردیده است (۱ و ۲ و ۳۰). مقبولیت، تحمل و اثرات دارو بر کیفیت زندگی بیماران تحت درمان با CPA همراه با استرادیول در مطالعه‌ای بررسی گردیده که با بهبود واضح موقعیت روحی همراه بوده است (۳۱). شایعترین عوارض جانبی عبارتند از: خستگی، ادم، فقدان میل جنسی، افزایش وزن، دردپستان و خونریزی نامنظم ماهیانه (۱ و ۲)، که در صورت مصرف همراه با EE از عوارض کاسته می‌شود (۱). در مقایسه CPA با اسپرونولاکتون (۳۲)، اسپرونولاکتون با دوز  $100\text{mg}$  روزانه همراه با OCP منوفازیک با ۲۰٪ پایین، به حد CPA مؤثر بوده و نیز اسپرونولاکتون با همان دوز همراه با OCP مولتی‌فازیک با دوز پایین، به حد رژیم *reverse sequential (CPA+EE)* تأثیر داشته است (۲).

### دگزامتازون

این دارو در بیمارانی که هیپراندرژیسم مخلوط (آدرنالی - تخمدانی) یا آدرنالی دارند، استفاده می‌شود (۱). به منظور بدست آوردن حداکثر مهار سیستم عصبی مرکزی - محور آدرنال، که طی خواب به قله خود می‌رسد، دگزامتازون بصورت شبانه از دوز  $25\text{mg}$  شروع می‌شود (۱)

تا سطح *DHEA-S* به کمتر از  $400\text{ng/ml}$  برسد (۲). اگر این درمان سطح کورتیزول پلاسما را هنگام صبح به کمتر از  $2\mu\text{g/dl}$  ( $60\text{nmol/l}$ ) برساند، جهت جلوگیری از عدم توانایی واکنش در استرس‌ها، دوز باید کاسته شود (۲). دوز روزانه بالای  $0.5\text{mg}$  نباید مورد تجویز قرار گیرد و سطح کورتیزول سرم نیز مرتباً باید مانیتور گردد (۱). بیماران دچار هیپرپلازی آدرنال ممکن است دوزهای بالاتری برای نرمال کردن سطح استروئید خون، لازم داشته باشند (۱). با دوزهای بالاتر، درمان یک شب در میان (۱)، می‌تواند بدون اثر بر ترشح کورتیزول بطور واضحی آندروژن آدرنال را مهار نماید (۲) باید تأکید گردد که افزایش متوسط *DHA-S* در بیماران هیرسوت به معنای این نیست که از درمان دگزامتازون سود خواهد برد (۲). در زمینه اثرات دگزامتازون مطالعاتی نیز صورت گرفته است (۲۳ و ۲۴).

### آگونیست‌های هورمون مترشحه گنادوتروپین (*GnRH-a*)

آگونیست‌های هورمون مترشحه گنادوتروپین، با مهار هیپوفیز، در نهایت توقف ترشح آندروژنهای تخمدانی را ایجاد خواهد نمود (۱ و ۲ و ۲۰). تجویز این دسته داروها، می‌تواند بین آندروژن تولیدی از منشأ آدرنال با تخمدان، افتراق را مقدور سازد (۱). نتایج ضد و نقیض در مطالعات صورت گرفته بیانگر این است که میزان پاسخ بیمار بستگی به کفایت دوز مصرفی داشته لذا مانیتورینگ دوز دارو و پاسخ

بیمار توصیه می‌گردد (۲). با توجه به عوارض ناشی از کمبود استروژن - خصوصاً آتروفی ژنیتال، *hotflashes bone loss* و خطر بیماریهای قلبی - اضافه نمودن ترکیب استروژنی جهت پیشگیری توصیه گردیده است (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲). طبق بررسیهای صورت گرفته (۱ و ۲ و ۳۵) *Leuprolide acetate* با دوز  $3/75\text{mg}$  هر ۲۸ روز - *IM* - هیرسوتیسم و قطر موها را در *PCOS* و هیرسوتیسم ایدیوپاتیک کاهش داده و سبب بهبود واضح سطح آندروژنهای تخمدانی می‌گردد. طی مطالعاتی، اثرات درمان با لئوپرولاید همراه با ترکیب استروژنی، با درمان استاندارد *OCP*، مقایسه گردیده است (۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹). نتایج نشانگر این است که این درمان، بهبودی سریعتر و احتمالاً بیشتری ایجاد می‌نماید.

همچنین مطالعاتی نیز که با استفاده از سایر آگونیست‌های *GnRH* مانند *Nafarelin* (۴۰) و *Tryptorelin* (۴۱ و ۴۲) و *Decapeptyl* (۴۳) و *Goserelin* (۴۴) صورت گرفته، مؤثر بودن این دسته دارویی را تأیید می‌نماید. توصیه می‌گردد این درمان، تنها در موارد متوسط و شدید هیپراندرژیسم تخمدانی که به درمانهای دیگر پاسخ نداده‌اند، استفاده گردد، چراکه این روش گران بوده در حالیکه شاید مؤثرتر نیز نباشد (۲ و ۲۰). با توجه به عوارض زیاد دارو، درمان حداکثر تا ۶ ماه توصیه می‌گردد (۲۰).

### فلوتامید

فلوتامید (*Flutamide*)، یک آنتی آندروژن غیر

۴۰۰mg در روز بوده (۲) هر چند تجویز دوز پایین آن ۲۰۰mg در روز نیز توصیه شده است (۱).

اثرات دارو بر هیرسوتیسم چشمگیر بوده ولی به علت عوارض جانبی خصوصاً ایجاد تغییرات آنزیم‌های کبدی، بهتر است استفاده از دارو برای موارد خاصی نگه داشته شود (۵۹و۲). در صورت مصرف دارو، فانکشن کبد، مکرراً باید مورد بررسی قرار گیرد (۲).

#### سایر درمانها

از داروهای خوراکی دیگری که در درمان هیرسوتیسم نامبرده شده‌اند، می‌توان از مینوکسیدیل نام برد (۲).

در برخی از مطالعات استفاده از کرم پوستی حاوی پروژسترون مؤثر گزارش شده است (۲). این دارو باید متناوباً مصرف شود و از سوی دیگر اثر آن محدود به منطقه مورد استعمال می‌باشد (۲). مطالعاتی *Invivo*- به منظور بررسی آنتی‌آندروژنهای موضعی همچون RU58841 و مشابهات آن نیز صورت گرفته است (۶۰و۶۱).

روش درمانی *Ovarian wedge Resection* در درمان برخی از موارد PCOS مطرح بوده است. این روش حدود ۱۶٪ کاهش رشد موها را در پی داشته است (۱). در زنان مسن‌تری که از نظر تولید مثل در آینده مشکلی نخواهند داشت، خصوصاً در صورت پیشرفت هیرسوتیسم، هیستروکتومی و برداشت تخمدان و لوله‌های دو

(۲۰)، هر چند بعضی مطالعات بر تحمل خوب و بدون عارضه جدی بودن آن تأکید دارند (۵۱و۵۲).

#### سایمتیدین

آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامینی است که اثر آنتی‌آندروژن ضعیفی دارد (۲) و با دوز ۳۰۰mg چهار بار در روز در درمان هیرسوتیسم استفاده شده است. مطالعات کلینیکی انجام شده تاکنون اثرات مفیدی را نشان نداده است (۹و۲).

#### فاینستراید

این دارو - *Finasteride* - مهارکننده اختصاصی فعالیت آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز می‌باشد که در مقایسه با اسپرونولاکتون اثرات مشابه یا ضعیف‌تری دارد (۱و۲۰). درمان سه ماهه هیرسوتیسم با دوز روزانه ۵mg خوراکی، باعث کاهش معنی‌دار دی‌هیدروتستوسترون و نیز کاهش درجه هیرسوتیسم گردیده است (۵۶). در مطالعه‌ای اثرات درمانی فاینستراید (۵mg روزانه) با اسپرونولاکتون (۱۰۰mg روزانه) مورد بررسی قرار گرفته که هر دو دارو بهبود مشابهی در درجه هیرسوتیسم ایجاد نموده اما اثرات متفاوتی بر سطح آندروژنها داشته‌اند (۱و۵۷). بنظر می‌رسد این دارو بخوبی تحمل شده و بتواند وسیله خوبی در درمان هیرسوتیسم ایدیوپاتیک باشد (۵۸).

#### کتوکونازول

کتوکونازول از طریق مهار سیستم سیتوکروم P450 اعمال اثر می‌نماید (۱و۲). دوز مصرفی

استروئیدی است که بطور اختصاصی، رسپتورهای آندروژن را بلوک می‌نماید (۲۰،۲۰۱). همچنین این دارو، یک مهارکننده ضعیف بیوستنز تستوسترون می‌باشد (۴۷،۲).

دوز مصرفی معمول ۲۵۰mg دو یا سه بار در روز می‌باشد. در یک پیگیری ۸ ماهه بیماران تحت درمان با فلوتامید (۲۵۰mg دو بار در روز) همراه با OCP با دوز پایین، بهبود واضح هیرسوتیسم در بیمارانی که به OCP به تنهایی پاسخ نداده بودند، مشاهده گردید (۴۸،۲). اکثر مطالعات نشان دهنده تأثیر خوب این دارو در درمان هیرسوتیسم می‌باشند (۴۹،۵۰،۵۱،۵۲). در گزارش دیگری تأثیر و بدون عارضه بودن درمان با فلوتامید با دوز پایین (۱۲۵mg دو بار در روز) به تنهایی و همراه با OCP تری‌فازیک مقایسه گردیده است (۲۱و۵۳). درمان به مدت ۱۲ ماه صورت گرفته و بیماران هر سه ماه از جهت بهبود کلینیکی و هورمونی ارزیابی شدند. کاهش چشمگیر درجه هیرسوتیسم بعد از ۳ ماه مشاهده گردید (۲۱). در مقایسه این دارو با اسپرونولاکتون، اثرات مشابه (۵۴) و یا حتی بهتری (۵۵) گزارش شده است.

همچون سایر آنتی‌آندروژنها، درمان با فلوتامید باید با یک روش پیشگیری از حاملگی همراه گردد (۱و۲۰). عوارض جانبی عبارتند از: پوست خشک، *hot flashes* افزایش اشتها، سردرد، خستگی، سرگیجه، کاهش میل جنسی و تندرین پستان. این دارو می‌تواند هپاتوتوکسیک باشد لذا مصرف روتین آن توصیه نمی‌شود

عارضه‌تر مرجح است. در کسانی که بنا دارند حاملگی داشته باشند ترجیح آن است که درمان را پس از ختم حاملگی در صورت ضرورت شروع نمایند (۲۰). در مواردی که با هیرسوتیسم با شدت بالا و سرعت سریع و همراه با ویریلیسم رویرو باشیم باید به یک پروسه مهم که هیرسوتیسم نشانه آن است فکر کرد و علت را جستجو نمود.

به نظر می‌رسد در بسیاری از مواقع با توجه به طبیعی بودن تعداد اندکی مو ( $score=7$ ) در محل‌های وابسته به آندروژن، انجام آزمایشات زیاد و درمان طولانی ضرورتی ندارد. انجام آزمایشات و بررسی‌ها را باید در مواقع ضروری با حداقل ممکن شروع و حسب ضرورت ادامه داد. دادن اطلاعات و آramش به بیماران و اتخاذ متدهای غیر دارویی و مصرف داروهای کم

طرفه ممکن است مطرح شود (۲). بیماران دچار هیپرتریکوز نیز کمتر به درمان دارویی جواب داده و اغلب مواقع، شیوه مناسب در این دسته، درمان جراحی می‌باشد (۲). در این گروه بیماران که مورد عمل جراحی قرار می‌گیرند، برنامه هورمونی بعد از عمل توصیه می‌گردد (۲).

## References:

- Hershlag A, Peterson CM, Endocrine Disorders, In: Novak's Gynecology, 12th Ed., Maryland, Williams and Wilkins, 1996, 833-886.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 5th Ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1994, 483-513.
- Mckenna TJ, Hirsutism and polycystic ovary syndrome, In: clinical Endocrinology. first Ed., London, Blackwell scientific publications, 1992, 691-712.
- Taylor A: Evaluation of women with hirsutism. Uptodate in Medicine (617), 1996.
- Griffing G, Melby J: Hirsutism causes and treatments. Hospital practice: 43-58: 1991.
- Taylor A: Pathogenesis and causes of Hirsutism. Uptodate in Medicine (617), 1996.
- Carpenter PC, Turk DM, Hirsutism. In: Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. 5th Ed., USA, Mosby-year book, Inc., 1994, 237-241.
- Bruce R CARR, Disorders of the ovary and female reproductive tract, In: William's textbook of Endocrinology. 8th Ed., Philadelphia, Saunders, 1992, 776-787.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Hyperandrogenism, Hirsutism and the polycystic ovary syndrome, In: Degroot LJ, Endocrinology. 3th Ed., Philadelphia, saunders, 1995, 2093-2112.
- Rittmaster RS: clinical relevance of testosterone and dihydro- testosterone metabolism in women. AM J Med 98 (1A): 175-215, 1995.
- Carmina E, Stanczyk FZ, Gentzchein E, Ioblo RA: Time-dependent changes in serum 3 alpha-androstane diol glucuronide correlate with hirsutism scores after ovarian suppression. Gynecol Endocrinol 9(3): 215-20, 1995.
- Moses RG, theile H, colagiuri S: the clinical usefulness of 3 alpha-androstane diol glucuronide in premenopausal woman with hirsutism. Aust N Z J obstet gynaecol 34(2): 208-10, 1994.
- Alex NH: Hirsutism and virilization, In: Endocrine secrets. Philadelphia, Hanley and Belfus, Inc., 1995, 244-8.
- Tosi A, Miscialic, Piraccini BM, Peluso AM, Barduzzi F: Drug-Induced

- hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. Drug saf 10(4): 310-7, 1994.
15. Catee OB, AL-Attia HM, Salama IA: Hirsutism in the united Arab Emirates: A hospital study. Postgrad Med J 72(845): 168-71, 1995.
16. Rodmond GP, et al: Menstrual dysfunction in hirsute women. J AM Acad Dermatol 22(1): 76-8, 1990.
17. Sultan ch, Medlej R, chevalier C, Lobaccaro JM: Management of Hyperandrogenism in adolescent girls. Horm Res 36: 160-4, 1991.
18. Lobo RA: Hirsutism, alopecia and acne. In: Becker KL (eds.), principles and practice of Endocrinology and metabolism. first Ed., philadelphia, J.B. Lippincolt company, 1990, 834-848.
19. Ehrmann DA, Rosenfield RL: clinical review 10: An endocrinology approach to the patient with hirsutism. Jour clin Endo Metab 71(1): 1-4, 1990.
20. Taylor A: Treatment of hirsutism. Uptodate in Medicine (617), 1996.
21. Dodin S, et al: clinical efficacy and safety of low-dose flutamide alone and combind with an oral contraceptive for the treatment of idiopathic hirsutism. Clin Endocrinol oxf 43: 573-82, 1995.
22. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, sheikh Z: Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. New Engl Jour Med 327: 157-62, 1992.
23. Rittmaster RS: Hyperandrogenism- What is normal? New Engl Jour Med 327: 194-5, 1992.
24. Ambrosi B, Re T, Passini E, Bochicchie D, Ferrario R: Value of buserelin testing in the evaluation of hirsute women. J Endocrinol Invest 19(4): 204-9, 1996.
25. Ghizzoni, et al: Pituitary-ovarian responses to leuprolide acetate testing in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J clin Endocrinol Metab 81(2): 601-6, 1996.
26. Rosenfield RL, Perovic N, Ehrmann DA, Barnes RB: Acute hormonal responses to the gonadotropin relating hormone agonist leuprolide: dose-response studies and comparison to nafarelin--a clinical research center study. J clin Endocrinol Metab 81(9): 3408-11, 1996.
27. Burkman Rt Jr: The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. AM J Med 98(1A): 1305-1365, 1995.
28. Yamamoto T, okada H: Clinical usefulness of low-dose oral contraceptives for the treatment of adolescent hyperandrogenemia. Asia Oceania J Obstet Gynecol 20(3): 225-30, 1994.
29. Shaw JC: Spironolactone in dermatologic therapy. JAM Acad Dermatol 24(2): 236-43, 1991.
30. Van-Wayjen R RG, Van-den Ende A: Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects. Exp clin Endocrinol Diabetes 103(4): 241-51, 1995.
31. Consoli SM, Vexiau P, consoli SG, Abramovici Y: [ Acceptability, tolerance and quality of life impact of cyproterone acetate treatment in female hirsutism. Comparison of 2 protocols in combination with oral or transdermal estradiol]. Contracept Fertl sex 22(12): 783-7, 1994.



32. Erenus M, Yucelten D, Gurbuz O; Durmusoglu F, Pekin S: Comparison of spironolactone-oral contraceptive versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 66(2): 216-9, 1996.
33. Rittmaster RS, thompson DL: Effect of leuprolide and dexamethasone on hair growth and hormone levels in hirsute women: the relative importance of the ovary and the adrenal in the pathogenesis of hirsutism. *J clin Endocrinol Metab* 70(4): 1096-102, 1990.
34. Redmond GP, et al: Treatment of androgenic disorders with dexamethasone: Dose-response relationship for suppression of dehydroepianrosterone sulfate. *J AM Acad Dermatol* 22(1): 91-3, 1990.
35. Elkind Hirsch KE, Anania C, Mac M, Malinak R: combination gonadotropin-releasing hormone agonist and oral contraceptive therapy improves treatment of hirsute women with ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 63(5): 970-8, 1995.
36. Azziz R, et al: leuprolide and estrogen versus oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism: A prospective randomized study. *Clin Endocrinol Metab* 80(12): 3406-11, 1995.
37. Carr BR, et al: oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study. *J clin Endocrinol Metab* 80(4): 1169-78, 1995.
38. Falsetti L, Pasinetti E: Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 61(5): 817-22, 1994.
39. Morcos RN, Abdul Malak ME, shikora E: Treatment of hirsutism with a gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen replacement therapy. *Fertil Steril* 61(3): 427-31, 1994.
40. Heiner JS, et al: comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J clin Endocrinol Metab* 80(12): 3412-7, 1995.
41. Cipolla L, Zagni R, Ferrante B, Giannetta G, Soliani A: [ Treatment with GnRH-analogs in polycystic ovarian disease. A collaborative multicenter study. The preliminary results]. *Minerva Ginecol* 46(3): 85-9, 1994.
42. Gastelo Branco C, Martinez-de-osaba MJ, Martinez S, Fortuny A: Effects of a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog on the pituitary-ovarian-adrenal axis in women with severe hirsutism. *Metabolism* 45(1): 24-7, 1996.
43. Goni M, Markussis V, Tolis G: Efficacy of chronic therapy with the gonadotrophin releasing hormone agonist decapeptyl in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 9(6): 1048-52, 1994.
44. Tiitinen A, Simberg N, stenman UH, Ylikorkala O: Estrogen replacement dose not potentiate gonadotropin-releasing hormone agonist-induced androgen suppression in treatment of hirsutism. *J clin Endocrinol Metab* 79(2): 447-51, 1994.
45. Corenblum B, Kwan T, Gee S, Wong NC: Bedside assessment of skin-fold thickness. A useful measurement for distinguishing cushing's disease from other causes of

- hirsutism and oligomenorrhea. Arch Intern Med 154(7): 777-81, 1994.
46. Lemay A, Faure N: sequential estrogen-progestin addition to gonadotropin-releasing hormone agonist suppression for the chronic treatment of ovarian hyperandrogenism: a pilot study. J clin Endocrinol Metab 76(6): 1716-22, 1994.
47. Marugo M, et al: the use of flutamide in the management of hirsutism. J Endocrinol Invest 17(3): 195-9, 1994.
48. Ciotta L, et al: Treatment of hirsutism with flutamide and a low-dosage oral contraceptive in polycystic ovarian disease patients. Fertil steril 62(6): 1129-35, 1994.
49. Cesure V, Kamel N, Uysal AR, Erdogan G, Baskal N: The use of antiandrogen flutamide in the treatment of hirsutism. Endocrinol J 41(5): 573-7, 1994.
50. Howe RS, chow RP, stevens cl: use of flutamide for self-induced androgen excess. A case report. J Reprod Med 39(10): 838-40, 1994.
51. Grigoriou, et al: comparison of flutamide and cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. Gynecol Endocrinol 10(2): 119-23, 1996.
52. Pucci E, et al: Prolonged treatment of hirsutism with flutamide alone in patients affected by polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 9(3): 221-8, 1995.
53. Muderris II, et al: The efficacy of 250 mg/day flutamide in the treatment of patients with hirsutism. Fertil steril 66(2): 220-2, 1996.
54. Evenus M, Gurbuz O, Durmusoglu F, Demircay Z, Pekin S, Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. Fertil steril 61(4): 613-6, 1994.
55. Ousan 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 61(2): 281-7, 1994.
56. Fruzzetti F, de-Lorenzo D, Parrini D, Ricci C: Effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. J clin Endocrinol Metab 79(3): 831-5, 1994.
57. Wong IL, et al: A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. J clin Endocrinol Metab 80(1): 233-8, 1995.
58. Moghetti P, et al: clinical and hormonal effects of the 5 alpha reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. J clin Endocrinol Metab 79(4): 1115-21, 1994.
59. Vidal-puig AJ, et al: Ketoconazole therapy: hormonal and clinical effects in non-tumoral hyperandrogenism. Eur J Endocrinol 130(4): 333-8, 1994.
60. Battmann T, et al: RU 58841, a new specific topical antiandrogen: candidate of choice for the treatment of acne, androgenetic alopecia and hirsutism. J steroid Biochem Biol 48(1): 55-60, 1994.
61. Teutsch G, et al: Non-steroidal antiandrogens: synthesis and biological profile of high-affinity ligands for the androgen receptor. J steroid Biochem Mol Biol 48(1): 111-9, 1994.
62. Arnold HL, Odom RB, James WD, Andrews' Disease of the skin, clinical dermatology. 8th Ed., philadelphia, saunders, 1990, 998-901.
63. Rittmaster RS, Hirsutism, In: Cecil



- textbook of medicine. 20th Ed., Philadelphia, Saunders, 1996, 1315-1317.
64. Scheele F, et al: The GnRH challenge test: a quantitative measure of pituitary desensitization during GnRH agonist administration. Clin Endocrinol Oxf 44(5): 581-6, 1996.
65. Carel JC, Hay F, Coutant R, Rodrigue D, chaussain J-C: Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with constitutional short stature and normal pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 81(9): 3318-22, 1996.
۶۶. عزیزی، فریدون: «۱۰۵۸ خانم با زیادی مو، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی و نتایج درمان» در: چهارمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران (۲۸ لغایت ۳۰ اردیبهشت ماه)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۲.
۶۷. سدادی، فرشته و هدایتی‌امامی، محمدحسن: «طرح رویش موی بدن در دختران و زنان دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی گیلان» در: سومین کنگره بین‌المللی غدد درون‌ریز و متابولیسم (۱۳ تا ۱۷ شهریور ماه)، خلاصه مقالات، تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۴.
۶۸. جزایری، منوچهر: «هیرسوتیسم». دارو و درمان، ۱۳۷۲، ۱۱۳، ۵۴-۵۱.

## پرسشهای مربوط به مقاله خود آموزی

### هیرسوتیسم

- ۱- قدرت آندروژنی کدامیک از آندروژنهای زیر بیشتر است؟  
الف) دهیدرواپی اندروسترون سولفات (*DHEA - S*) (ب) دهیدروتستوسترون  
ج) تستوسترون (د) آندروستندیون
- ۲- کدامیک از داروهای زیر در ایجاد هیرسوتیسم دخالتی ندارند؟  
الف) پروژستینهای آندروژنیک (ب) مترونیدازول  
ج) تاموکسی فن (د) متیمازول
- ۳- در بیماران دچار هیرسوتیسم ایدیوپاتیک؟  
الف) اختلالات تخمک گذاری وجود دارند. (ب) سطح سرمی آندروژنیک کمی بالا از نرمال است.  
ج) ربطی به منطقه جغرافیایی و نژاد ندارد. (د) افزایش حساسیت نسبت به سطح نرمال آندروژن وجود دارد.
- ۴- در تنوع فرم ظاهری رویش مو در بیماران دچار هیرسوتیسم کدام عامل مؤثر نمی باشد؟  
الف) میزان موی ویلوس موجود در هر منطقه بدن (ب) تعداد فولیکولهای موجود در هر فرد  
ج) ضخامت و درجه پیگمانتاسیون موی شخص (د) نسبت فاز رشد به فاز استراحت در فولیکولهای موی درگیر
- ۵- ترشح دهیدرواپی آندروسترون سولفات (*DHEA - S*) توسط کدام عضو صورت می گیرد؟  
الف) فقط تخمدان (ب) فقط آدرنال  
ج) بطور مساوی از تخمدان و آدرنال (د) در بافت محیطی تولید می گردد.
- ۶- در مورد فعالیت آندروژنها کدام جمله صحیح است؟  
الف) قدرت آندروژنی آنها عمدتاً مربوط به قسمت متصل به گلوبولین (*SHBG*) می باشد.  
ب) با شروع آدرنارک، فعالیت آندروژنی کاهش می یابد.  
ج) در هیپرتیروئیدی به دلیل افزایش (*SHBG*)، فعالیت آندروژنی کاهش می یابد.  
د) حاملگی و استروژن تراپی، فعالیت آندروژنها را افزایش می دهند.
- ۷- تبدیل تستوسترون به متابولیک فعال در پوست توسط کدام آنزیم صورت می گیرد؟  
الف) *P450ScC* (ب) ۱۷ و ۲۰ - لیاز  
ج) ۱۷ - آلفا هیدروکسیلاز (د) ۵ - آلفاردوکتاز
- ۸- شایعترین علت ایجاد هیرسوتیسم در خانمها کدام است؟  
الف) سندرم تخمدان پلی کیستیک (*PCOs*) (ب) هیرسوتیسم ایدیوپاتیک  
ج) تومورهای تخمدانی (د) هیپوکسم

- ۹- کدام علائم به نفع وجود علت تومورال در ایجاد هیرسوتیسم می‌باشد؟  
 الف) شروع بیماری در دهه سوم زندگی یا بعد از آن (ب) وجود ویریلیسم  
 ج) پیشرفت سریع و حاد علائم (د) تمام موارد
- ۱۰- هیرسوتیسم در دوران کودکی اغلب در اثر کدام عامل است؟  
 الف) هیپرپلازی آدرنال (ب) تومورهای مواد آندروژن  
 ج) بیماریهای ژنتیک (د) تمام موارد جمعاً صحیح است.
- ۱۱- وجود هیرسوتیسم در یک خانم حامله مطرح کننده کدام تشخیص است؟  
 الف) لوتئوما (ب) تومور تخمدان  
 ج) اختلالات کروموزومی جنین (د) تومور آدرنال
- ۱۲) در بیماران هیرسوت، وجود کدام علامت پوستی، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین را تأیید می‌نماید؟  
 الف) استریای شکمی (ب) ضایعات قارچی لابلائی انگشتان  
 ج) تغییر رنگ بنفش رنگ در ناحیه کشاله ران (د) آکانتوز نیگریکانس
- ۱۳) حداکثر نرمال درجه پرموئی طبق درجه بندی فریمن-گالوی چقدر است؟  
 الف) از صفر تا ۴ (ب) حداکثر ۳۶  
 ج) ۸-۱۲ (د)  $< 7$
- ۱۴) در بیمار مشکوک به کوشینگ که جهت بررسی علت هیرسوتیسم مراجعه نموده است انجام چه تستی در مرحله اول الزامی است؟  
 الف) اندازه گیری  $FSH$  و  $LH$  (ب) کورتیزول آزاد در ادرار ۲۴ ساعته  
 ج) کورتیزول سرم (د) پرولاکتین سرم
- ۱۵) در مورد تست مهار دگزامتازون شبانه کدام جمله صحیح نیست؟  
 الف) نتایج کاذب کمی دارد. (ب) کورتیزول سرم بالاتر از ۵، سندرم کوشینگ را رد می‌کند.  
 ج) در بیماران چاق، موارد مثبت کاذب بالاست. (د) در بررسی اتیلوژی سندرم کوشینگ استفاده می‌شود.
- ۱۶) در مورد اندازه گیری  $17-OHP$  (۱۷- هیدروکسی پروژسترون) کدام نکته صحیح است؟  
 الف) در تومورهای تخمدان افزایش می‌یابد. (ب) لزومی نیست در بیماران هیرسوتیسم اندازه گیری شود.  
 ج) در صورت بالا بودن  $17-OHP$  هیپرپلازی آدرنال رد می‌شود.  
 د) اندازه گیری آن هنگام صبح و طی فاز فولیکولر تخمدانی باید صورت گیرد.

- ۱۷) در مورد روشهای برداشت موها کدام نکته صحیح نیست؟  
الف) در اپیلاسیون تمام برداشته شده ولی فولیکول مو سالم می ماند.  
ب) در اپیلاسیون تمام مو برداشته شده و فولیکول مو نیز تخریب می گردد.  
ج) در روش الکترولیز فولیکولهای مو تخریب می گردند. (د) اپیلاسیون از روشهای برداشت موقت مو می باشد.
- ۱۸) کدام جزو اثرات قرصهای ضدبارداری خوراکی (OCP) که در درمان هیرسوتیسم بکار می روند، نمی باشد؟  
الف) مهار ۵-آلفا دوهیدروکتاز  
ب) وقفه ترشح LH و مهار تولید آندروژن تخمدانی  
ج) افزایش میزان SHBG  
د) افزایش تستوسترون آزاد سرم
- ۱۹) مصرف کدام دارو در درمان هیرسوتیسم، حتماً باید با کنتراسپتو همراه شود؟  
الف) مدروکسی پروژسترون استات  
ب) اسپرونولاکتون  
ج) آگونیست های محرک GnRH  
د) سایمتیدین
- ۲۰) در بیماران دچار هیرسوتیسم ایدیوپاتیک در ابتدا چه درمانی را توصیه می کنید؟  
الف) فلوتامید  
ب) درمان لازم نیست.  
ج) متدهای غیردارویی و مصرف OCP  
د) اسپرونولاکتون

امام صادق (ع):  
به خداوند امیدوار باش به قسمی که امیدت تو را بر معصیت او  
جری نکند و از خدا ترس به نحوی که ترست تو را از رحمت او  
مایوس نکند.