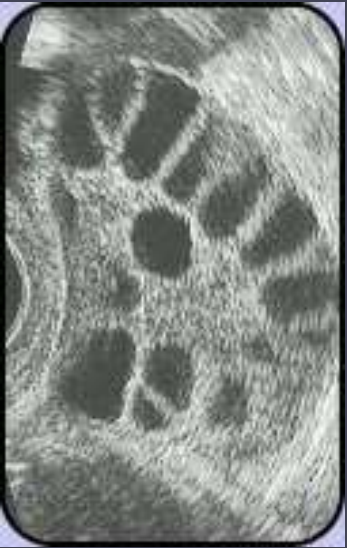




PCOS-HİRSUTİZM TEDAVİSİ



DR. MUAMMER DOĞAN
ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

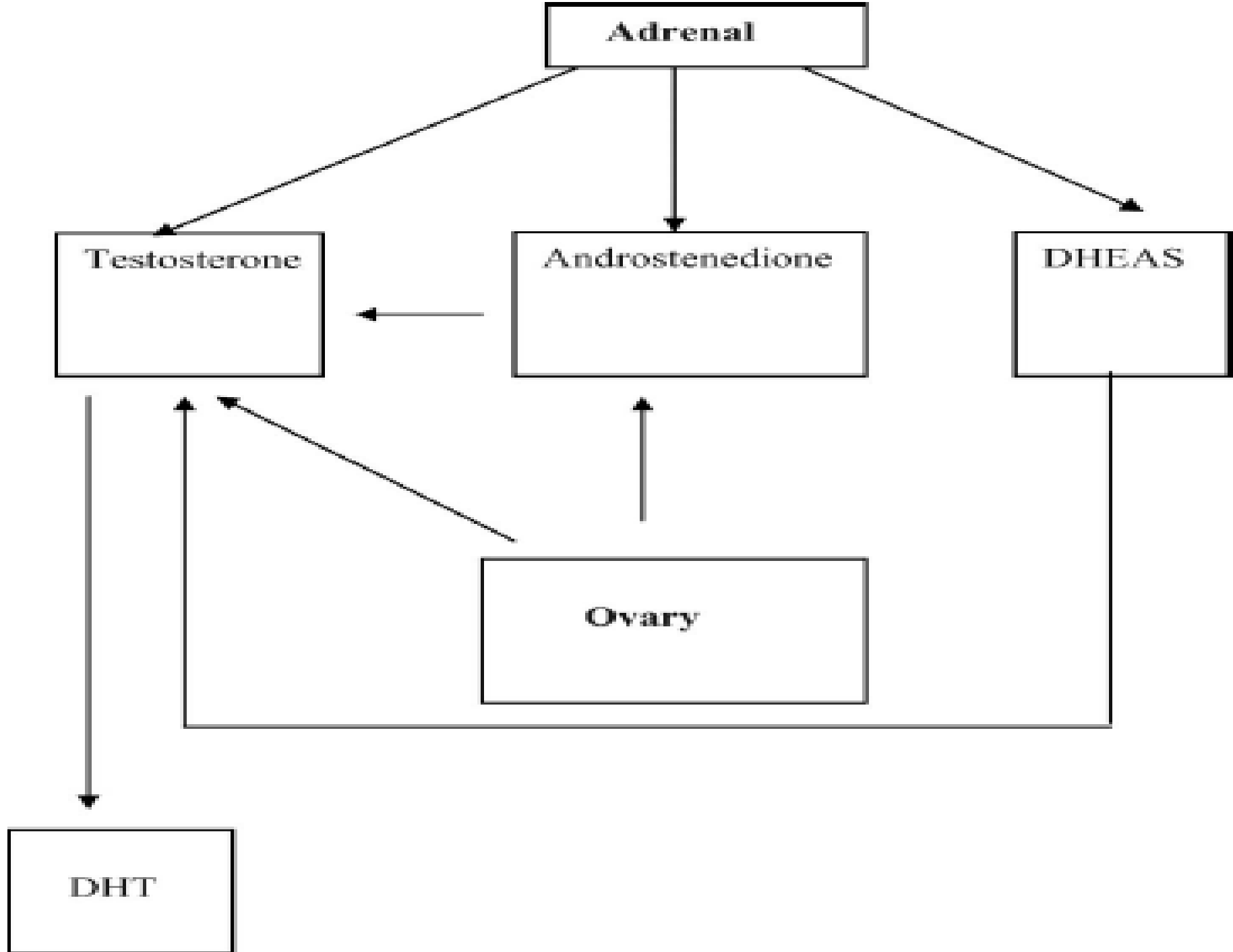
HİRSUTİZM

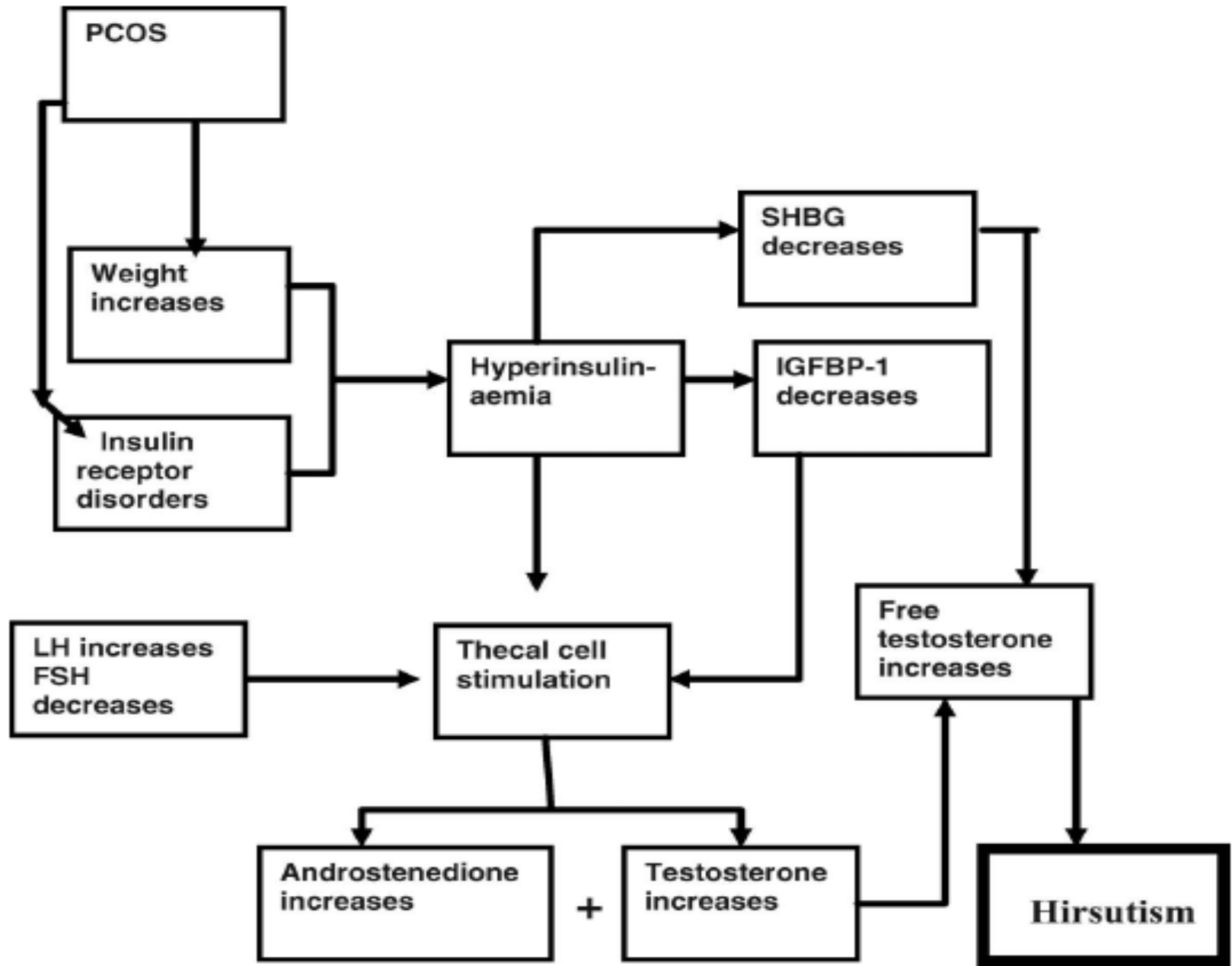
Artmış androjen yapımı ve/veya biyokullanımı nedeniyle, normalde erkekte görülen seksüel kıllanma özelliklerinin kadında görülmesidir.



HİRSUTİZM

Serum androjen düzeyleri normal bile olsa, kıllanma artışı tipik erkek bölgelerinde ise, neden androjen kaynaklıdır. Tersine; uzun ince tüylerin ön kol ve bel gibi bölgeler dahil diffüz artışı androjen kaynaklı değildir.





HİRSUTİZM / VİRİLİZASYON

Hirsutizm genellikle benign etyolojik nedenlidir ve virilizasyondan (kılınma artışı, libido ve kas yapısında artma, meme atrofisi, clitoromegali, ve seste kalınlaşma) ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Virilizasyonun daha ciddi incelenmesi gerekir ve genellikle sirküle eden androjen düzeylerinde ani artışa yol açan durumlarla birlikte (ör, androjen salgılayan tm, androjenik ilaç kullanımı).

Genel Bilgi

vellus kıl- nonpigmente, yumuşak; tüm vücudu kaplar

terminal kıl- pigmente, kalın; çoğunlukla baş, axilla, pubik bölge, extremiteler

Hirsutism- ↑ Kadında terminal kıl - yüz, göğüs, bel, alt abdomen ve uyluğun iç kısmı

virilizasyon- Erkek özellikte gelişim ile birlikte kliteromegali, meme atrofisi, erkek vücut habitusu, saç dökülmesi; yüksek doz androjen veya intra uterin maruziyet gerektirir.

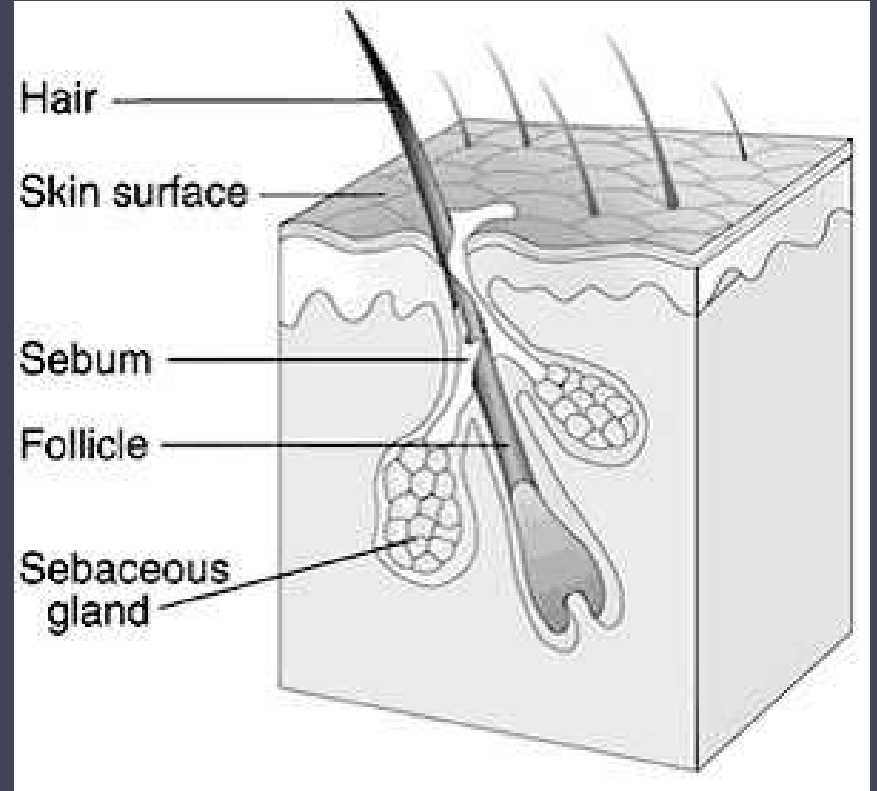
Mekanizma

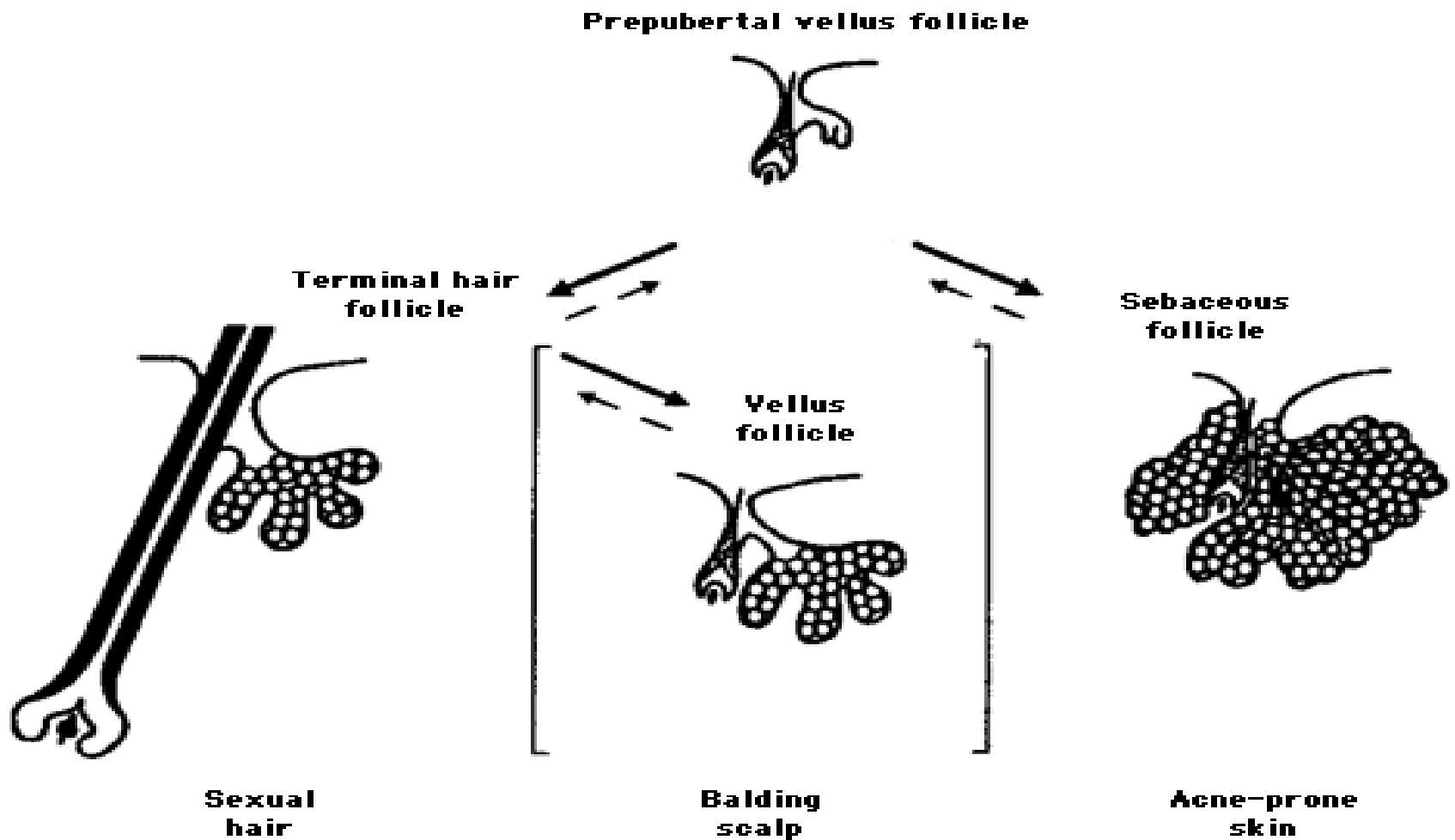
Pilosebace Unite (PSU)

Diferansiyasyon [vellus kıl follikülü immatür sebace bez] → [terminal kıl follikülü-immatür sebace bez] **veya** [vellus kıl follikülü-matür sebace bez]

dihidrotestosteron (DHT) etkisi.

DHT kan düzeyi şiddet ile korelasyon göstermez.





Androgens in the development of the pilosebaceous unit

Solid lines indicate effects of androgens; dotted lines indicate effects of antiandrogens. Hairs are depicted only in the anagen (growing) phase of the growth cycle. In balding scalp (bracketed area), terminal hairs not previously dependent on androgen regress to vellus hairs under the influence of androgen. Reproduced with permission from: Rosenfield, RL, Deplewski, D. The role of androgens in the development of biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med* 1995; 98:80S. Copyright © 1995 Excerpta Media, Inc.

Table 1 Principal factors that can contribute to hirsutism.

- Increased ovarian androgen production
- Increased adrenal androgen production
- Reduced sex hormone-binding globulin levels—increased free androgen
- Increased body mass index
- Hyperinsulinaemia
- Increased 5α -reductase activity in the hair follicle
- Racial and genetic predisposition

Hirsutism

```
graph TD; H[Hirsutism] --> O[Ovarian]; H --> A[Adrenal]; H --> I[Idrogenic]; H --> ID[Idiopathic]; O --> O1["- PCOS<br>- Hyperthecosis<br>- Ovarian neoplasm"]; A --> A1["- Cushing's syndrome<br>- Congenital Adrenal hyperplasia<br>- Adrenal neoplasm"]; I --> I1["- Testosterone<br>- Danazol<br>- Glucocorticoids"]; ID --> ID1["- Testosterone<br>- Danazol<br>- Glucocorticoids"];
```

Ovarian

- PCOS
- Hyperthecosis
- Ovarian neoplasm

Adrenal

- Cushing's syndrome
- Congenital Adrenal hyperplasia
- Adrenal neoplasm

Idrogenic

- Testosterone
- Danazol
- Glucocorticoids

Idiopathic

- Testosterone
- Danazol
- Glucocorticoids

Medications that may cause (iatrogenic) hirsutism

Testosterone

Danazol

Metoclopramide

Anabolic steroids

Alpha methyldopa

Phenothiazines

Reserpine

Progestins

PCOS

Hirsutizmin en sık nedenidir.

Vücut ve yüzdeki tüylenme artışı izole veya ; siklus düzensizliği, akne, ve/veya erkek tipi kellik ile birlikte olabilir. Sıklıkla görülen obezite ve hiperinsülinemi klinik semptomları daha da arttırır.

PCOS

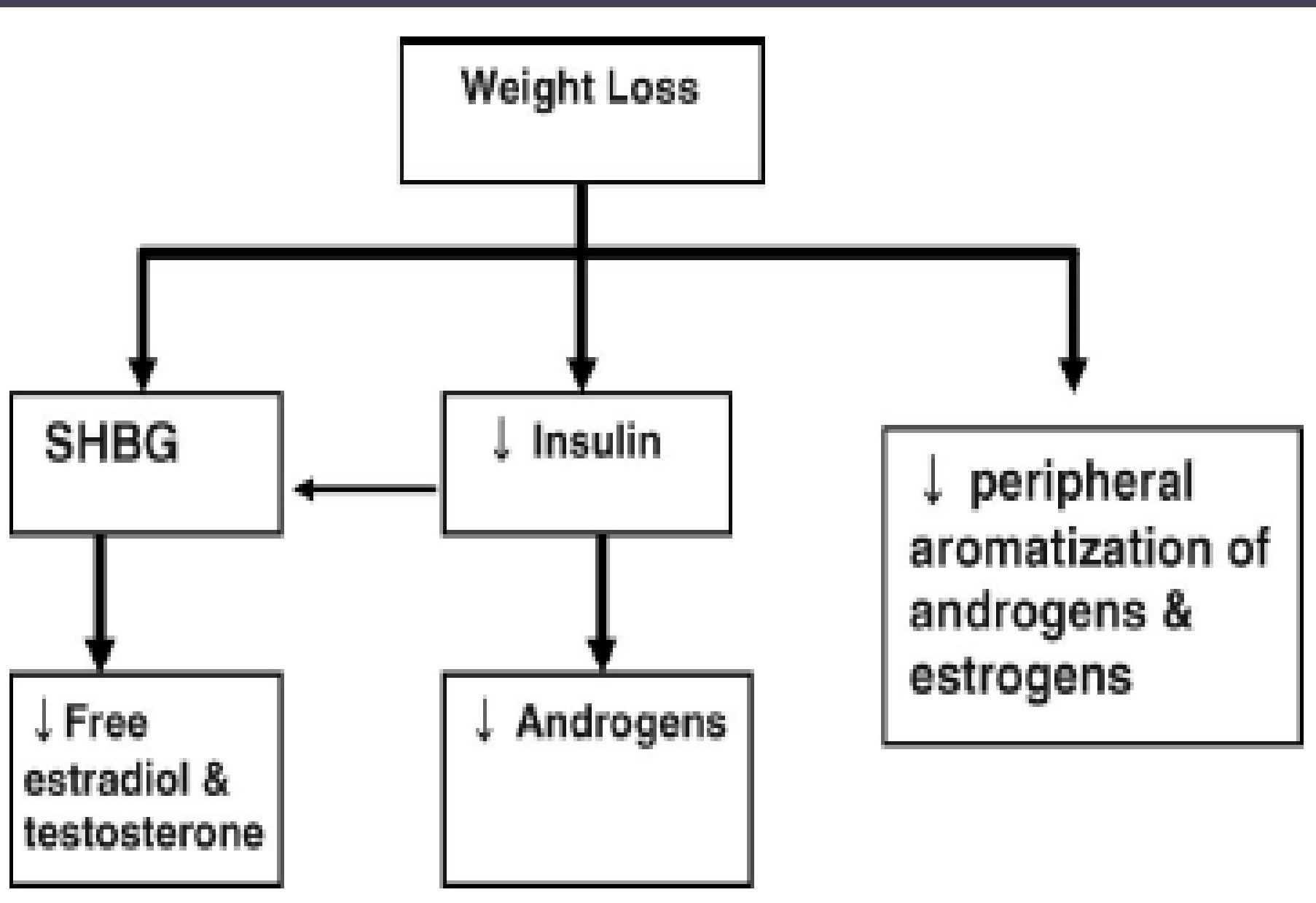
İnsülin LH uyarılı ovaryan androjen üretimini arttırır, hepatik SHBG sentezini azaltır, ve kıl follikülü büyümesini indükler. Ayrıca artmış BMI; SHBG düzeylerini azaltırken, serbest androjen düzeylerini arttırdığından, **obez hiperinsülinemik PCOS' lu kadınlar hirsutizme daha eğilimlidirler.**

Obezite hirsutizmin şiddetini anlamlı derecede arttırır. Bu nedenle kilo verme

(BMI > 25 kg/m²) tedavinin başarısı için çok önemlidir. Kilo verimi ile insülin ve testosteron düzeylerindeki düşüş hızlanır.

Obez PCOS' lu kadının
başlangıç kilosundaki
% 5 azalma bile;
testosteronda azalma,
SHBG de artma ve
Ferriman – Gallway
skorunda iyileşme ile
sonuçlanmaktadır.





PCOS-Hirsutizm

Androjen artışı adrenal değil over kaynaklı olduğu için, FSH ve LH' nin supresyonuna yönelik tedaviden daha fazla yarar sağlanır.

Hirsut kadınlardaki androjen yapımı genellikle LH bağımlıdır. Ovaryan steroidogenezin supresyonu LH'nin supresyon derecesine bağlıdır.

HİRSUTİZM - TEDAVİ

Tedavi primer olarak medikaldir. Çoğu kadın tedavi başlar başlamaz tüylenmede azalma bekler. Ama bunun tedavi başladıktan genellikle 3-6 ay sonra olacağı konusunda hasta uyarılmalıdır. Terminal kıllarına alınması gibi kozmetik girişimlere de tedavi boyunca devam edilmelidir.

HİRSUTİZM TEDAVİSİ

Yeni kıl gelişimini engelleyen
ovaryan supresyon ile birlikte,
eski kılların elektro-laser
epilasyon ile alınması
hirsutizmin en etkili tedavisidir.

HİRSUTİZM TEDAVİSİ

En etkili tedavi; kombine ilaç (androjen supresyonu ve periferik androjen blokajı) ve/veya girişimsel (mekanik ve kozmetik) işlemler birlikte uygulandığında sağlanmaktadır. Medikal tedavinin ana amacı ; istenmeyen tüylerin mekanik olarak alınabileceği zamana ulaşmayı mümkün olduğunca kısaltmak olmalıdır.

HİRSUTİZM TEDAVİSİ

Hirsutizm genelde over ve adrenal supresyonundansa, androjen blokajı tedavisine daha iyi yanıt verir. Hirsutizm kabul edilebilir düzeye indirildikten sonra, anti-androjen dozu hirsutizmde artışa yol açmayacak minimal doza indirilir. Anti - androjen tedavisindeki PCOS' lu kadınlarda, ovaryan androjen sekresyonu da suprese edilirse, yanıt daha da iyi olacaktır.

Table 3 Drugs used to treat hirsutism

- Inhibitors of androgen production
 - Ovarian suppression
 - Combined oral contraceptive pill
 - Gonadotrophin-releasing hormone agonists
 - Adrenal suppression
 - Glucocorticoids
 - P450 enzyme inhibitors
 - Ketoconazole
- Peripheral androgen blockers
 - Androgen receptor antagonists
 - Cyproterone acetate
 - Spiroinolactone
 - Flutamide
 - 5 α -Reductase inhibitors
 - Finasteride
- Insulin-sensitising agents
 - Metformin
- 4. Topical agents
 - Eflornithine



Ovaryan veya Adrenal Androjen Blokajı Anti-androjenler

Kombine OCP

GnRH-a

Glukokortikoidler

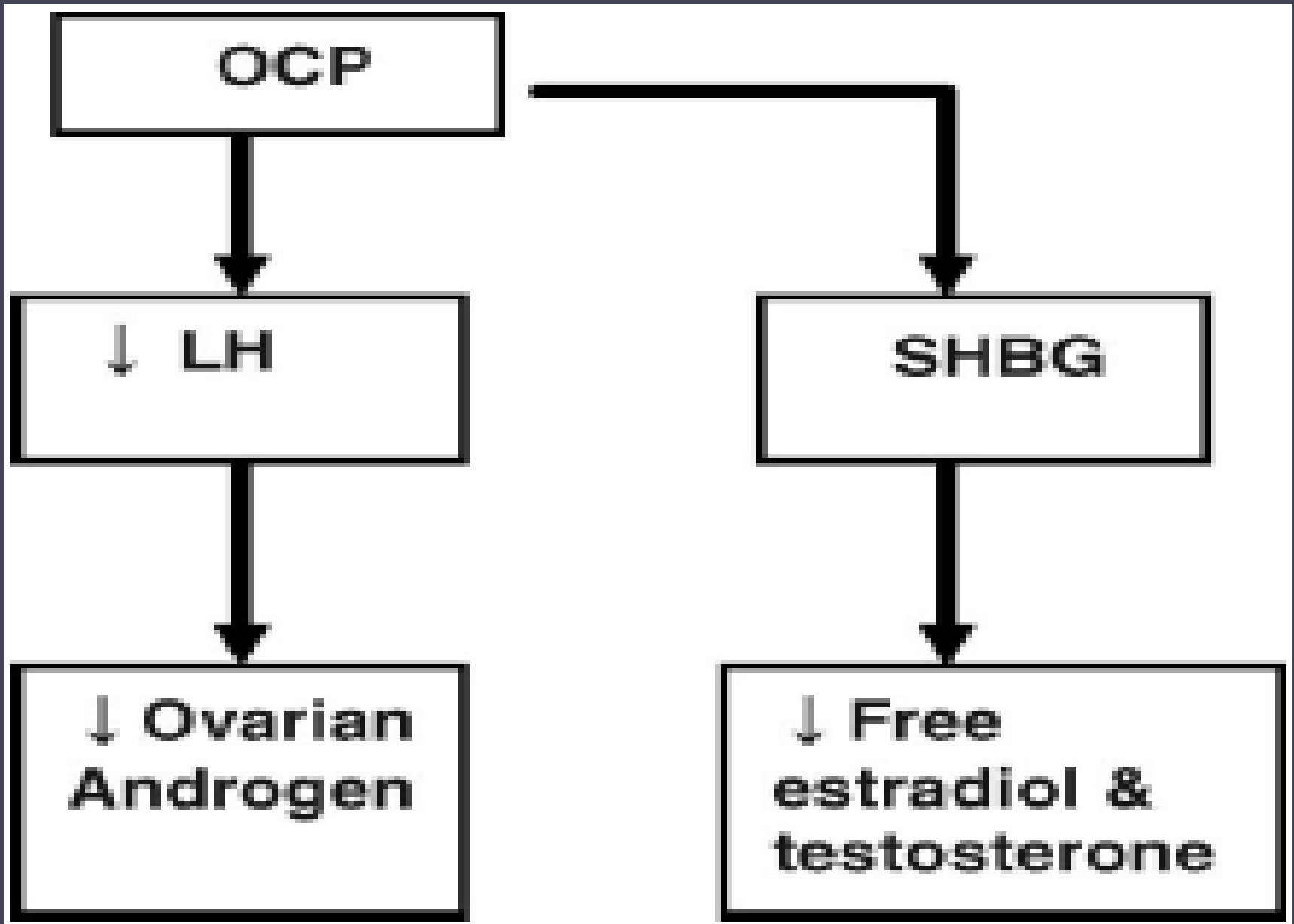
Ketoconazole

OCP

Anti-androjen cyproterone acetate içeren veya içermeyen OCP' ler, hafif ve orta hirsutizmin en iyi ilk tedavi seçeneğidirler.

Hipofizer FSH ve LH supresyonu (Öz; P) yaparak ovaryan androjen üretimini azaltır. Karaciğerden SHBG yapımı uyarılır (E2).

Progesteronlar 5α redüktaz aktivitesini inhibe ederek androjen reseptörü düzeyinde antagonistik etki yaparlarken, testosteron ve DHT' nun metabolik klirens hızını da arttırmaktadırlar.



OCP

P içeriği tartışılabilir. Desogestrel ve gestodene en az androjeniktirler ama tromboemboli riskinde artış görülebilir.

Pratikte en iyi seđim OCP Diane gibi görölmektedir.

(Cyproterone acetate 2 mg-en az terapötik doz, EE 35 µg)

OCP

% 60-80 olguda etkilidir

LH inhibisyonu

SHBG yapımının arttırılması

Düşük doz estrogen

Androjenik aktivitesi düşük projestinler

norethindron, desogestrel, norgestimate

OCP (Drospirenone-Yasmin)

Drospirenone, 17 α -spironolactone derivesi bir progestindir.

Antiandrojen aktivitesi-reseptör blokajı yanında, ovaryan androjen yapımını inhibe etmektedir.

Aldosterone antagonisti olarak diüretik etki ile premenstrüel semptomları da azaltabilir.

MPA

OCP kontrendike ise kullanılabilir.

150 mg her 3 ayda bir IM (Depo-Provera) veya oral

10-20 mg / gün kullanıldığında; hirsutizme karşı etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

GnRH-a

Ovaryen androjen üretiminin komplet suprese ederler. Klinik pratikte kullanım oranları çok azdır. Pahalı oluşları ve hipoöstrojenik yan etkileri kullanımlarını sınırlar.

GnRH-a

Ciddi androjenize veya hiperinsülinemik hastalarda kullanılabilirler. Premenapozal dönemde genellikle OCP veya androjen reseptör blokörleri ile kombine kullanılırlar. Tedavi en az 3 ay sürdürülmelidir.

Postmenopozal kadınlarda ise; bilateral oofektomi öncesi, oofektominin hirsutizm üzerine yararını ölçmek için medikal oofektomi amaçlı kullanılabilir.

GnRH-a

GnRH-a ve yüksek doz CPA eşit tedavi etkinliğine sahiplerse de, agonist tedavisi sonrası remisyon süresi daha uzundur.

Glukokortikoidler

ACTH kökenli adrenal sekresyonu suprese olur. Hirsutizmde adrenal komponent varlığında (ör; late-onset CAH) periferik androjen blokörü cyproterone acetate' tan daha az etkin olsalar da, bu tip hastalarda 2. tercih tedavi ajanı olarak seçilebilirler. **Dexamethasone 0.25–5.0 mg** veya **prednisolone 2.5–5.0 mg** gece yatarken alma, sabahki ACTH pikini ve adrenal androjen üretimini suprese eden efektif dozlardır. Hastalar kilo alımı açısından takip edilmelidir.

Ketoconazole

(Nizoral, Ketoral, Fungoral 200 mg tab.)

Cytochrome P450 bağımlı enzimleri inhibe eden sentetik imidazole derivativesidir. Over ve adrenal kaynaklı steroidogenezi bloke eder. Klinik olarak etkin olsa da; bulantı, halsizlik, alopesi ve az da olsa hepatotoksisite gibi yan etkileri vardır. Bu nedenle tedavi sırasında KC fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Periferik Androjen Blokürleri

Cyproterone Acetate (Diane, Androcur)

Spirolactone

(Aldactone 25,100mg, Aldactazide 25,50 mg tab)

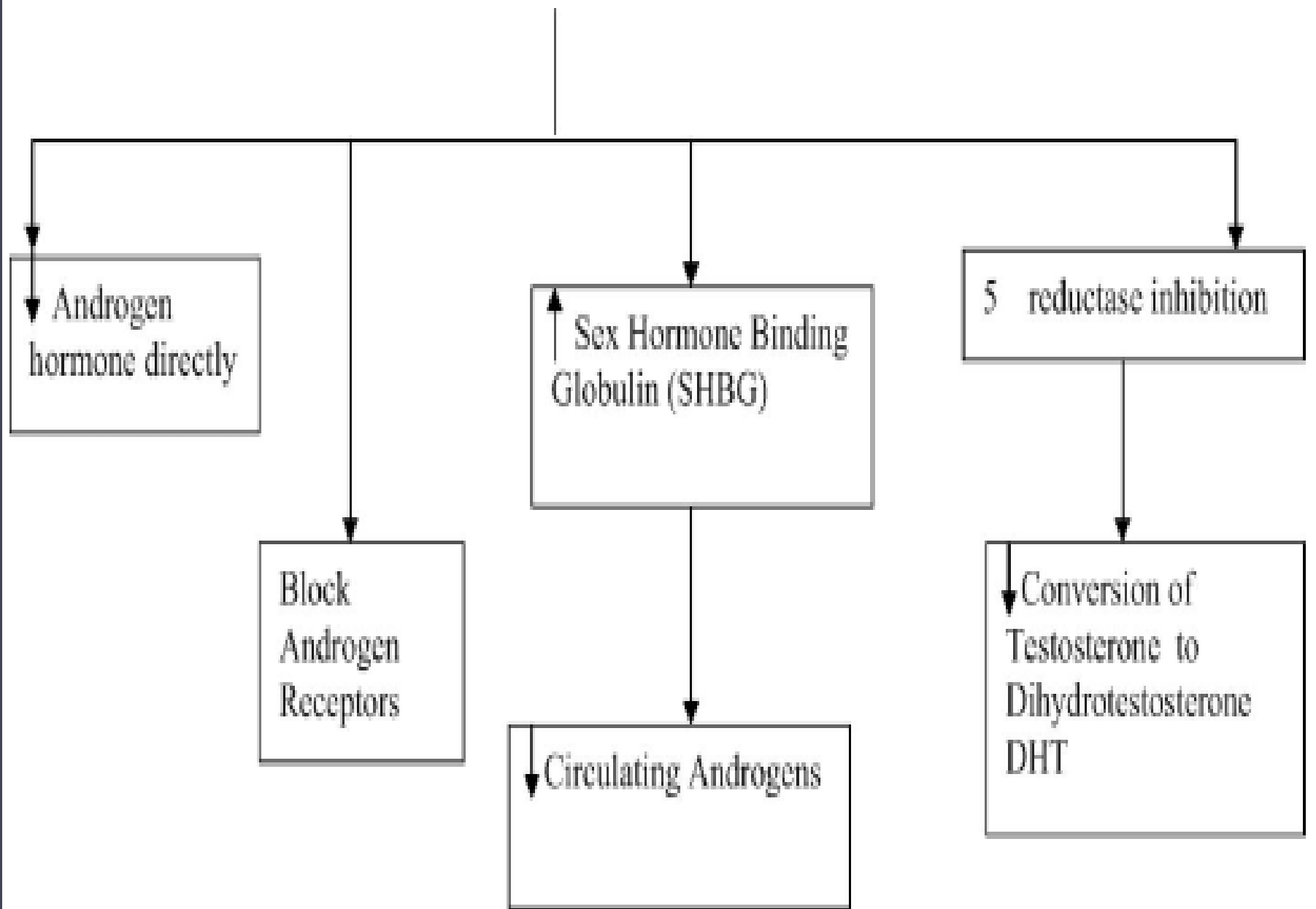
Flutamide

(Flutamide Gador , Andraxan, Eulexin 250 mg tab)

Finasteride (Proscar 5 mg, Propecia 1 mg tab)

Tüm ilaçlar androjen aktivitesi blokajı ile benzer etki sağlarlar. Bu nedenle ilaç seçimi; primer olarak yan etki ve tolerabiliteye göre yapılır.

Bu ilaçların etki mekanizmaları OCP' ler de dahil farklı olsa da, genellikle iki ilacın kombinasyonu tedaviye yanıtı arttırmaktadır.



Cyproterone Acetate-CPA

Kıl follikülünde **testosteron ve 5 α - dihidro testosteronun androjen reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.**

Kuvvetli bir progestajen olduğundan, **LH' u azaltarak** ,T ve Androstenedion düzeylerini de azaltır.

İngiltere' de hirsutizm tedavisinde en fazla tercih edilen (düşük-yüksek doz,1. basamak tedavi) ilaçtır.

CPA

CPA ile plasebo karşılaştıran bir çalışma yokken, OCP formunda CPA ile E2 kombinasyonunun plaseboya göre kıl gelişimini anlamlı azalttığı saptanmıştır.

CPA

Diane (CPA 2 mg-EE 35 µg)

Hafif ve orta hirsutizmde % 50 olguda semptomlarda gerileme saptanmaktadır. Yüksek doz tedavilerden yanıt alındığında, idame tedavisi olarak da kullanılabilir.

Daha ciddi hirsutizm olgularında 25-100 mg dozda (**Androcur 100 tab**), Diane veya 30 mg EE (21 gün) ile kombine edilerek verilebilir. Bu tedavi ile 1 yılda % 70 olguda semptomlarda iyileşme görülebilmektedir.

CPA-Yan etki

Depresyon, yorgunluk, davranış değişiklikleri, kilo alımı, hepatotoksisite (nadir-uzun kullanımda kc fonk. takibi), adrenal yetmezliği, libido kaybı.

2-3 gün menses gecikmesi (yalnız OCP kullanımına göre).

Amenore (Uzun etki süresi, potent progestajen-uzun tedavi ve OCP ilk 10 günden fazla kullanım). Bu nedenle 21 günlük E siklusunun ilk 10 günü kullanımı önerilir.
(reversed sequential rejim)

Plasentayı geçer. Kesiminden sonra 3 ay etkinin sürmesi nedeniyle, kullanımı ve sonrasında kontrasepsiyon gerekir. Gebelikte kullanımda erkek fetüste feminizasyon yapabilir.

CPA

50-100 mg/g CPA 35 µg EE ile kombine preparat, spironolactone (100mg/g) ile OCP kombinasyonu kadar etkilidir.

Hirsutizmin azaltılmasında; OCP (2mg CPA+35 µg EE)' nin OCP (2mg CPA+35 µg EE) + 20 veya 100mg/g ilk 10 gün CPA' kadar etkilidir.

Kontraseptif dozda E' i tolere edemeyen post menopozal veya 40 yaş üstü kadınlarda CPA, HRT dozu E2 ile kombine edilebilir.

Spironolactone

Kıl follikülünde testosteron ve 5α - dihidro testosteron ile androjen reseptörüne kompetisyonu vardır. 5α -reductase aktivitesini direkt inhibe eder. Ovaryan ve adrenal androjen sentezini inhibe eder.

Aldosteron antagonisti olup, potent androjen reseptör blokajı aktivitesine sahiptir. CPA kadar etkili olsa da, ör; İngiltere' de ilaç Güvenlik Komitesi uzun süre kullanımını önermediği için, nadiren kullanılmaktadır.

Spironolactone-Yan etki

Polidipsi, poliüri, bulantı, başağrısı, halsizlik, ovulatuvar disfonksiyon

En sık yan etkisi sık **menstrüel kanama**dır. OCP kullanmayan kadınların % 20-25' inde, 2 hafta aralarla kanamalar görülebilir. COC eklenmeli veya SL dozu azaltılmalıdır. Diüretik olduğu için **hiperkalemi** görülebilir.

Gastrit/dispepsi, cilt kuruması yapabilir.
Yemekle birlikte alınmalıdır.

Spironolactone-Yan etki

25 mg/g başlangıç dozu, 1-2 hft periyotlarda arttırılmalıdır. Tedavi başlandıktan 2-4 hafta sonra elektrolit düzeyleri ve KB bakılmalıdır. Çoğu yan etki geçicidir.

Zayıf hastalarda günlük 100 mg doz yeterliyken, ciddi hirsutizm ve obez olgularda 200-300 mg günlük doz gerekebilir. Maksimum yarar için 6 ay verilmelidir. Daha sonra doz günlük 25-100 mg' a düşürülebilir.

Kontrendikasyonlar: Renal yetmezlik, hiperkalemi, gebelik, anormal uterin kanama.

Rat deneylerinde **malign meme tümörü gelişimi** gözleendiğinden, meme Ca predispozisyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Flutamide

Nonsteroidal anti-androjen olup, androjen reseptörlerine bağlanarak direkt kıl gelişimini önler.

CPA' ın tolere edilemediği durumlarda kullanılabilen 2. tercih anti-androjendir.

Genellikle OCP ile kombine ve 250 mg günlük dozda kullanılırsa da, tek olarak da kullanılabilir.

125 mg hatta **52.5 mg** gibi düşük günlük dozlarda da, benzer etkinliğin sağlanabildiği saptanmıştır. Böylece gider ve yan etki azalmıştır.

Flutamide

F-G skoru 6 ay tedavi ile % 64, 12 ay tedavi ile % 71 azalır.

Gerçekte 500 mg dan daha az günlük dozda ciddi hepatotoksisite bildirilmemiş olsa da, tedavi sırasında düzenli KC fonksiyonlarının takibi gerekir.

Ayrıca cilt kuruluğu, idrarda hafif yeşile boyanma görülebilir.

Finasteride

Non-steroidal 5 α - redüktaz kompetitif inhibitörüdür.

Kıl follikülünde T' nun en aktif androjen olan dihidrotestosterona dönüşümünü inhibe eder.

5mg günlük doz en az yan etki görülen dozdur.

Etkinlik olarak günlük **5 mg finasteride, 100 mg spironolactone**, ve **250 mg flutamide** ile benzerdir.

2.5 mg günlük dozla da, aynı etkinliğin sağlanabildiği gösterilmiştir.

Finasteride

Teratojenite nedeni olabilir. Erkek fetusta feminizasyon riski vardır. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kullanımda kontrasepsiyon (**bırakma sonrası 3 ay sonrasına dek**) gerekir.

Yan Etkiler: Minimal Gİ yakınmaları, baş ağrısı, cilt kuruluğu, libidoda azalma.

İnsülin Sensitize Edici Ajanlar

Serum insülin ve testosteron düzeylerini azaltarak, hiperinsülinemik PCOS' lu hastalardaki hirsutizm tedavisinde yarar sağlarlar. DM tedavisinde kullanılan biguanide grubu ilaçlardır. Hirsutizm tedavisinde önerilen günlük doz; 2X850 mg veya 3X500 mg dır.

İnsülin Sensitize Edici Ajanlar

Metformin ile anti-androjenleri

(spironolactone ve flutamide) karşılaştıran meta-analizlerde; anti-androjen grubunda metformine göre hirsutizm skorlarının anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Daha sonraki meta-analiz sonuçları da; **flutamide ve metformin** kombinasyonunun sadece **metformin** grubuna göre hirsutizm skorunun daha az olduğunu göstermiştir.

Topikal Eflornithine Hydrochloride % 13.9 Krem (Vaniqua)

FDA yüzdeki tüylenme tedavisindeki kullanımını onaylamıştır. Kıl gelişiminde rol alan **ornithine decarboxylase** enziminin irreversibl inhibitörüdür. Tüylenen yerlere günde 2 kez uygulanır. Eflornithine ve lazer epilasyonun kombine kullanımı, sadece lazer epilasyona göre daha hızlı kür sağlamaktadır.

6 ay kullanım sonrası plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme sağlamıştır. (2 çok merkezli RKÇ-596 olgu)

Topikal Eflornithine Hydrochloride % 13.9 Krem (Vaniqua)

Yararlı etki geçicidir. Tedavi kesiminden sonraki 8 hafta içinde kıl gelişimi tedavi öncesi düzeylere geri döner.

Seyrek olarak lokal cilt eritemi (% 2), yanma, batma ve karıncalanma (%15) gibi yan etkiler görülebilir.

Cerrahi Tedavi

Hirsutizm tedavisinde yeri kısıtlıdır. **LOD** sonrası, androjen düzeylerinde hızlı ve anlamlı bir düşme olur. Sadece anovulatuvar infertilite tedavisinde yeri vardır.

BSO (+TAH) doğurganlık dönemi dışındaki, uzun süreli tedavi istemeyen veya medikal problemi olan olgularda seçilebilir. Öncesinde yapılacak kısa süreli GnRH-a tedavisi, cerrahi tedaviden alınacak yararı belirlemede kullanılabilir.

Kozmetik Tedavi

Mekanik metodlar; ağartma, traşlama, kopartma, ağda, kıl dökücü krem kullanımı, ve elektrolizdir.

Traşlama hirsutizm artışına neden olmaz ve yüzdeki kılama için kısa süreli iyi bir çözümdür.

(Folikülit-pseudofolikülit)



Elektroliz

Elektroliz, dermal papillada kalıcı hasar yaratır. Etkatif olsa da, pahalı ve zaman isteyen bir tedavidir.

Elektrolizin en etkili formu, elektroliz ve termolizin kombine edildiđi “blend tekniđi” dir.



Fototermoliz

Kıl follikülünün **elektif fototermolizi**, normal mod **ruby** veya **Nd-YAG** lazer kullanılarak yapılır. Etkili, elektrolize göre daha fazla alana, daha kısa zamanda ve minimal rahatsızlık ve skar riski ile tedavi olanağı veren, bir tekniktir. Lazer tedavisinde hedef bölgeye çevre dokulardan daha fazla optik absorpsiyonun sağlanması gerekir. Bu; açık renkli kadınlarda koyu renkli kıllar seçilerek veya, hedefin spesifik boylarla **işaretlenmesi** ile yapılabilir. Tedavinin tekrarı gerekir, ve kalıcı tedavi zor sağlanır.

KAYNAKLAR

References

1. Mofid A, Ahmad S, Alinaghi S, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract* 2008;62:433–443.
2. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:174–182.
3. Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:393–397.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–47.
6. Kazer RR, Kessel B, Yen SSC. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:233–236.
7. Futterweit MD, Dunaif A, Yeh H-C, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:831–836.
8. Oláh KS. The modern management of hirsutism. *Rev Gynecol Pract* 2004;4:211–220.
9. Hawkins LA, Chasalow FI, Blethen SL. The role of adrenocorticotropin testing in evaluating girls with premature adrenarche and hirsutism/oligomenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:248–253.
10. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocrinol Rev* 2000;21:347–362.
11. Hassa H, Mete Tanir H, Yildirim A, Senses T, Eskalen M, Mutlu FS. The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril* 2005;84:778–780.
12. Ferriman D, Galiwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440–1447.
13. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:177–191.
14. Sahin Y, Kelestimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online* 2004;8:538–546.
15. Koulianos G. Treatment of acne with oral contraceptives: criteria for pill selection. *Cutis* 2000;66:281–286.
16. Harper JC. Antiandrogen therapy for skin and hair disease. *Dermatol Clin* 2006;24:137–143.
17. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:38–44.
18. Vincenzo D, Giuseppe M, Paola P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:113–117.
19. Cem B, Ipek M. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in long term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436–440.
20. Dinger JC, Heinemann LA, Habich DK. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344–354.
21. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1153–1160.
22. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001125.
23. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000194.
24. Beigi A, Sobhi A, Zarrinkoub F. Finasteride versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:29–33.
25. Sahin Y, Bayram F, Kelestimur F, Muderris I. Comparison of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1998;21:348–352.
26. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:800–805.
27. Harbome L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4116–4123.
28. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:221–234.
29. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995–1007.