

# Hirsutizm Tedavisinde Diane/Androcur ve Spironolakton/Oral Kontraseptif Kullanımının Karşılaştırılması\*

Melahat KESİM, Mürvet HAKYEMEZ, Figen TAŞER, Fahri İNAN

Şişli Etfal Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

## ÖZET

**AMAÇ:** Hirsutizm olgularının tedavisinde anitandrojen ajanlar olan siproteron asetat ve spironolaktonun klinik ve laboratuvar etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**MATERYAL VE METOD:** Hirsutizimli 43 kadın klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirildikten sonra randomize olarak iki gruba ayrıldı: 24 olguya siklusun 1-10. günleri arasında 100 mgr/gün siproteron asetat ve siklusun 5.-25. günleri arasında 2 mgr/gün siproteron asetat 0.035 mgr/gün etinil östradiol verildi. 19 olguya 100 mgr/gün spironolakton ve trifazik oral kontraseptif verildi. Her iki tedavi rejimi 6 aylık süre sonunda klinik, laboratuvar ve yan etkileri yönünden değerlendirildi.

**BULGULAR:** Siproteron asetat ve spironolaktonun 6 ay süreyle kullanımı sonucu her iki tedavi grubunda Ferriman-Gallway skorları anlamlı olarak azaldı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Siproteron asetatı kullanan olgularda serbest testosteron, androstenedion ve DHEA-S seviyeleri anlamlı olarak düşerken FSH, LH seviyelerinin değişmediği, SHBG seviyelerinin anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p<0.01$ ). Spironolakton kullanan olgularda serbest testosteron seviyesinin anlamlı olarak düştüğü, androstenedion, DHEA-S, FSH, LH seviyelerinin değişmediği, SHBG seviyelerinin anlamlı olarak arttığı belirlendi (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p<0.01$ ). Her iki gruptaki olgularda tedaviyi kesmeyi gerektirecek önemli bir yan etki gözlenmedi.

**SONUÇ:** Spironolakton ve siproteron asetatın hirsutizm tedavisinde halen etkili ve güvenilir ilaçlar olduğu kanıtına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hirsutizm, siproteron asetat, spironolakton.

## SUMMARY

**Diane/Androcur and Spironolactone / Oral Contraceptive in the Treatment Of Hirsutism. A Comparative Study**

**OBJECTIVE:** Clinical and biochemical effect of antiandrogen agents, siproteron acetate and spironolactone, in the treatment of hirsutism were studied.

**STUDY DESIGN:** Forty-three hirsutic women were clinically and biochemically evaluated and randomly divided in to two groups: Twenty four patients in the first group, siproteron acetate 100 mg/day during the first ten days of the menstrual cycle and siproteron acetate 2 mg/ay and ethynl estradiol 0,035 mg/day on the 5th to 25th days of the menstrual cycle were administered. The remaining 19 patients spinolactone 100 mg/day and a triphasic oral contraceptive were administered. Both treatment groups were evaluated clinically, biochemically and adverse drug reactions were evaluated.

**RESULTS:** There were significant decrease in Ferriman-Gallway scores after 6 months treatment with both siproteron acetate and spironolactone ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). Free testosterone, androstenedion and DHEA-S levels were decreased in patients who were administered siproteron acetate but FSH and LH levels were unchanged. SHGB levels were increased ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p<0.01$ ). In those cases who were administered spinolactone, free testosterone levels were decreased, androstenedion, DHEA-S, FSH and LH levels were unchanged, SHGB levels were increased ( $p<0.01$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p>0.05$ ,  $p<0.01$ ). There were no adverse reactions in both treatment protocols.

**CONCLUSION:** We concluded that both siproteron acetate and spironolactone are still effective and reliable drugs in the treatment of hirsutism.

**Key Words:** Hirsutism, siproteron acetate, spironolactone.

## GİRİŞ

Hirsutismus kadınlarda normalde bulunmayan vücut bölgelerinde (yüz, göğüs, linea alba, kalça, sırt vb)

kılların çıkmasıdır. Kıl miktarı ve dağılımı ailesel ve etnik zeminde değişiklik gösterir. Örneğin Uzak Doğulular'da azalmış Akdeniz bölgelerinde artmış olarak gözlenir. Hirsutizm kadınlarda sadece kozmetik bir sorun değil, aynı zamanda olguların % 90'a yakın bir kısmında androjenlerin bir yada bir kaçında yükselme görülen hormonal bir problemdir. Hirsutizm derecesini göstermek için çeşitli skorlama yöntemleri öne sürülmüştür. En fonksiyonel ve en yay-

\* Uluslararası reproduktif endokrinolojide yenilikler kongresinde sunulmuştur. Ekim 9-12, 1994, Kemer, Antalya.

gın kullanılan yöntem kıl büyümesini vücudun 9 alanında semikantitatif derecelendiren Ferriman-Gallway skalasıdır (1, 2, 3). Hirsutizm skorlamasında 8'i aşan değer hirsutizm olarak değerlendirilir.

Antiandrojen droglar olan siproteron asetat ve spironolakton hirsutizm tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Spironolakton bir antiandrojen olarak periferde 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesini inhibe ederek ve dihidrotestosteron ve onun intrasellüler reseptörü ile etkileşime girerek kıl büyümesini azaltır. Aynı zamanda testosteron üretimini de inhibe eder. Spironolakton yüksek dozlarda sitokrom p-450 enzimini inhibe ederek androjen sentezini bozabilir (5, 6, 7).

Siproteron asetat güçlü bir antiandrojen steroiddir. Testosteron ve DHT reseptörleri ile yarışmalı inhibisyona girer. Sentetik progesteron olarak gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek ovaryan androjen üretimini baskılar (4, 5, 8).

Bu çalışmamızda hirsutizm olgularının tedavisinde antiandrojen ajanlar olan siproteron asetat ve spironolaktonun klinik ve laboratuvar etkilerini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Ocak 1993 - Aralık 1993 tarihleri arasında Şişli Etfal Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde hirsutizm şikayeti ile başvuran ve verilen tedaviyi tamamlayan 43 olgu çalışma kapsamına alındı.

Yaşları 16 - 42 arasında değişen (ortalama 24.72 $\pm$ 4.27) olgular anamnez, fizik muayene, jinekolojik muayene ve pelvik ultrasonografilerine göre

değerlendirildi. Anamnezde infertilite, hirsutizm süresi, adet düzensizliği olup olmadığı, kronik bir hastalığı veya ilaç kullanımı olup olmadığı araştırıldı. Fizik muayenede olguların hirsutizm derecesi semikantitatif bir metod olan Ferriman-Gallway skoruna göre değerlendirildi. Olgularda virilizm belirtileri (akne, kliteromegali, vs) araştırıldı. Ultrasonografi ile overlerin yapısı, boyutları ve ilave pelvik patoloji olup olmadığı değerlendirildi. Tüm olgularda (siklusun foliküler fazında) kanda FSH, LH, prolaktin, serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S, 17-hidroksiprogesteron ve SHBG seviyelerine bakıldı.

Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. 24 olguyu kapsayan birinci gruba siklusun 1-10. günleri arasında 100 mgr/gün siproteron asetat (androcure) ve buna ilaveten siklusun 5-25. günleri arasında 2 mgr siproteron asetat + 0.035 mgr etinil estradiol (Diane-35), 19 olguyu kapsayan 2. gruba ise 100 mgr/gün spironolakton sürekli ve siklusun 5-25. günleri arasında levonorgestrel + etinil estradiol içeren trifazik oral kontraseptif verildi. Her iki tedavi rejiminde olgular 6 aylık süre sonunda klinik, hormonal ve yan etkileri yönünden tekrar değerlendirildi. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde "eşli t testi" kullanıldı.

## BULGULAR

Tablo 1'de çalışma grubundaki olguların özellikleri (yaş ortalaması, ağırlık ortalaması, parite, menstrüel düzen, hirsutizm süresi, galaktore ve akne varlığı) gösterilmiştir. Her iki grubtaki yaş ve kilo ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Yaşlar için p>0.05, kilo için p>0.05).

Tablo: 1 Çalışma grubuna alınan olguların özellikleri

Özellik	1. Grup (n=24)	2. Grup (n=19)
Yaş (yıl)	24.58 $\pm$ 5.24	24.96 $\pm$ 6.55
Kilo (kg)	58.84 $\pm$ 9.59	61.25 $\pm$ 8.91
Parite		
Multipar	14 (% 58.33)	11 (% 57.8)
Nullipar	10 (% 41.67)	8 (% 42.2)
Adet düzeni		
Oligomenore	11 (% 45.83)	7 (% 36.8)
Eumenore	13 (% 54.17)	12 (% 63.2)
Hirsutizm süresi (yıl)	3.2 $\pm$ 1.8	3.4 $\pm$ 2.1
Galaktore varlığı	3 (% 12.5)	2 (% 10.5)
Akne varlığı	5 (% 20.8)	3 (% 15.7)

Olguların klinik laboratuvar sonuçları Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir. Tedaviyi takiben her iki gruptaki olgularda kıllanmada gerilemeye paralel olarak birinci grupta başlangıçta  $18.3 \pm 2.64$  olan Ferriman-Gallway skoru ortalaması tedavi sonunda  $8.42 \pm 2.63$  olarak bulundu. İkinci grupta tedavi öncesi  $17.16 \pm 3.21$  olan skor ortalaması tedavi sonrası  $7.53 \pm 2.43$  olarak bulundu. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası Ferriman-Gallway skorları karşılaştırıldığında iki ajan kullanımında da skorlarda anlamlı olarak azalma görüldü (sırasıyla  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası sonuçları birbiriyle kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmedi (tedavi öncesi  $p > 0.05$ , tedavi sonrası  $p > 0.05$ ).

Diane/Androcur kullanan olgularda serbest testosteron androstenedion ve DHEA-S seviyeleri anlamlı olarak düşerken FSH, LH seviyelerinin değişmediği, SHBG seviyelerinin anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) Spironolakton/ Trifazik oral kontraseptif kullanan olgularda serbest testosteron seviyesinin anlamlı olarak düştüğü androstenedion, DHEA-S, FSH, LH seviyelerinin değişmediği, SHBG seviyelerinin anlamlı olarak arttığı belirlendi (sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ,  $p < 0.01$ ).

**Tablo 2: Siproteron asetat kullanan olguların tedavi öncesi ve sonrası klinik skorları ve hormon düzeyi ortalamaları**

Klinik skor ve hormonal durum	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Ferriman-Gallway skoru	$18.3 \pm 2.64$	$8.42 \pm 2.63$	$p < 0.001$
Serbest testosteron (pg/ml)	$4.26 \pm 3.46$	$2.19 \pm 0.99$	$< 0.01$
PRL (ng/ml)	$14.3 \pm 4.6$	$13.3 \pm 4.29$	$> 0.05$
FHS (mIU/ml)	$7 \pm 3.67$	$8.62 \pm 4.6$	$> 0.05$
LH (mIU/ml)	$9.8 \pm 9.7$	$6.3 \pm 3.8$	$> 0.05$
DHEA-S (mcg/dl)	$330.9 \pm 18.2$	$228.2 \pm 52.1$	$< 0.001$
Androstenedion (ng/ml)	$4.17 \pm 2.42$	$2.46 \pm 0.76$	$< 0.001$
SHBG (nmol/l)	$46.7 \pm 46.1$	$76.9 \pm 25.6$	$< 0.01$

**Tablo 3: Spironolakton kullanan olgularda tedavi öncesi ve sonrası klinik skorları ve hormon düzeyi ortalamaları**

Klinik skor ve hormonal durum	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Ferriman-Gallway skoru	$17.16 \pm 3.2$	$7.53 \pm 2.43$	$< 0.01$
Serbest testosteron (pg/ml)	$3.91 \pm 2.31$	$2.24 \pm 0.89$	$< 0.01$
PRL (ng/ml)	$13.24 \pm 4.44$	$11.04 \pm 3.85$	$> 0.05$
FHS (mIU/ml)	$6.82 \pm 4.18$	$6.42 \pm 3.37$	$> 0.05$
LH (mIU/ml)	$8.18 \pm 5.73$	$6.97 \pm 3.5$	$> 0.05$
DHEA-S (mcg/dl)	$379.33 \pm 132.36$	$369.12 \pm 110.99$	$> 0.05$
Androstenedion (ng/ml)	$4.19 \pm 1.88$	$3.73 \pm 1.43$	$> 0.05$
SHBG (nmol/l)	$40.03 \pm 14.9$	$82.8 \pm 19.2$	$< 0.001$

Tedavi süresince birinci grupta 2 olguda libido azalması, 5 olguda göğüs hassasiyeti; 2. grupta 7 olguda göğüs hassasiyeti şikayeti kaydedildi, ancak hiçbir olguda şikayetler tedaviyi kesecek düzeyde değildi.

## TARTIŞMA

Kıl foliküllerinde androjen etkisinin artmasının hirsutizme neden olduğu bilinmektedir. Bu etki glandüler veya ekstrasglandüler androjen sentezinin veya 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesinin artması ile olabildiği gibi reseptör cevabındaki artma nedeniyle de ortaya çıkmaktadır (1, 3). Yapılan çalışmalarda spironolakton ve siproteron asetatın hirsutizmde etkili oldukları gösterilmiştir (4, 6, 7, 9). Ancak her iki ilacın tek başına kullanıldığı çalışma sayısı çok azdır. Her iki ajanın kullanımında oral kontraseptif ile kombine edilmeleri uygun bir tedavi rejimidir (4). Çünkü hirsutismuslu olgular genellikle, genç seksüel yönden aktif kadınlardır. Antiandrojen tedavi esnasında konsepsiyondan kaçma önemlidir. Ayrıca her iki ajanın kullanımında sık bir yan etki olarak görülen menstrüel düzensizlik oral kontraseptif kullanımıyla düzeltilir (8, 10).

Hirsutizm tedavisine oral kontraseptif ilave edilmesi teorik olarak avantajlıdır. Çünkü östrojenler SHBG seviyelerini artırır ve serbest androjen seviyelerini azaltır (10). Bizim çalışmamızda da SHBG seviyeleri tedavi sonunda anlamlı olarak yükselmiştir.

Siproteron asetat ve spironolakton plazma testosteron seviyelerini benzer olarak azaltırlar. Spironolakton DHEA-S seviyelerini daha önce rapor edildiği gibi daha az düşürürken, siproteron asetat ise bariz olarak azaltır (11). Bunun nedeni siproteron asetatın glukokortikoid benzeri etki ile ACTH supresyonu yapması ve sonuçta DHEA-S'in azalmasıdır (1, 5). Biz de çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik. Ancak ajanların DHEA-S düzeyine etkilerindeki farklılık onların klinik etkilerine yansımamıştır. Her iki grupta Ferriman-Gallway skorları anlamlı olarak azalmıştır.

Libido kaybı ve göğüs hassasiyeti östrojen tedavisinin sık görülen yan etkileri olarak bildirilmiştir (1, 4, 5, 10). Bizim çalışmamızda da her iki ajanın kullanımında bu yan etkiler görüldü. Ancak yan etkiler hiçbir olguda tedaviyi kesecek düzeyde olmadı.

Menstrüel düzensizlik siproteron asetat ve spironolaktonun sık bir yan etkisi olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda bu yan etki birlikte siklik oral kontraseptif kullanımıyla azalmıştır.

Bu çalışma siproteron asetat ve spironolaktonun hirsutismus tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için yapılmıştır. Her iki ajan klinik ve yan etkileri bakımından benzer olarak değerlendirilmiş, ancak siproteron asetat özellikle DHEA-S seviyelerini anlamlı derecede düşürmüştür (4). Sonuç olarak siproteron asetat ve spironolaktonun hirsutismus tedavisinde etkili ve güvenilir antiandrojen olduğu sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Bernhisel M.A., Hammond C.B., Androgen excess. In Scott J.R., DiSaia P.J., Hammond C.B. (eds). Danforth's Obstetrics and Gynecology. Sixth edition, Lippincott Company Pennsylvania, USA, 1990, 773-786.
- Ferriman D., Gallway J.D.: Clinical assesment of body hair growth in women. J. Clin Endocrinol Metab. 21: 1440-1447, 1961.
- Kessel B., Liu J.: Clinica and Laboratory evaluation of hirsutism. Clin Obstetrics and Gynecology, 34: 805-816, 1991.
- O'Brien R.C., Cooper M.E., Murray R.M.L., et al: Comparison of sequential cyproterone acetate/Estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 72: 1008-1013, 1991.
- Schriock E.A., Schriock E.D.: Treatment of hirsutism. Clin Obstetrics and Gynecology 34: 852-663, 1991.
- Aydoğdu İ., Özkan H., Aral Y. et al: Hirsutismuslu olgularda siproteron asetat ve bromokriptin tedavisi. Jinekoloji Obstetrik 2: 133-138, 1992.
- Cumming D.C., Yang J.C., Rebar R.W. et al: Treatment of hirsutism with spironolactone. JAMA 247: 1295-1298, 1982.
- Coney P: Drug therapy for hirsutism. In Rayburn W.F., Zuspan F.P (eds). Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology Third edition Mosby Company St. louis 1992, 518-525.
- Jones K.R., Katz M., Keyzer C., Gordon W: Effect of cyproterone acetate on rate of hair growth in hirsute females. Br J Dermatol 105: 695-699, 1981.
- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G.: Hirsutism in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Forth edition Williams and Wilkins Company Baltimore. 1989, 233-264.
- Serrafini P., Lobo R.A.: The effects of spironolactone on adrenal steroidogenesis in hirsute women. Fertil Steril 44: 595-599, 1985.