

Hirsutismus'lu Olgularda Siproteron Asetat, Spironolakton ve Bromokriptin Tedavisi

CYPROTERONE ACETATE, SPIRONOLACTONE AND BROMOCRIPTINE
TREATMENT IN PATIENTS WITH HIRSUTISMUS

Dr.Jsmet AYDOĞDU, Dr.Hasan ÖZKAN,

Doç.Dr.Yalçın ARAL, Prof.Dr.Cemal N.TANSI, Dr.Fatih YALÇIN

S.B Ankara Hastanesi 2.İç Hastalıklar ve Endokrinoloji Kliniği

ÖZET

Çalışma Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları bölümüne hirsutismus şikayeti ile başvuran 55 hasta üzerinde yapıldı.

Hastalarda bazal, tedavinin 3. ayında ve 6. ayında hormon, biokimya ve klinik olarak kıl ka-rekterindeki değişimler gözlemlendi. Hastalar androjen hormonların sekresyon özelliğine göre 3 gruba ayrı-larak; hiperprolaktinemi olan 8 hastada bromokrip-tin 5 mg/gün, Serbest testosteronu yüksek 26 hasta-da cyproterone acetat 2 mg/gün, ethinylestrodiol 0.035 mg/gün (Diane^s 35 tb), serbest testosteronu ve DHEA-S'ı bidikte yüksek bulunan 13 hastada Diane^s 35 tb'e ilaveten Spironolakton 200 mg/gün şeklinde uygulandı. Hirsutismus olmayan 11 normal kadın kontrol grubuna alındı.

Hiperprolaktinemi hastalarda tedavi ile prolak-tin düşük ($p<0.001$), serbest testostere ise anlamlı olarak düşük ($p>0.1$) değişti.

Serbest testosteronu yüksek olan hastalarda te-davi ile prolaktin ($p<0.05$), serbest testostere ($p<0.001$) ve DHEA-S ($P<0.01$) anlamlı olarak düşük bulutu.

Serbest testosteronu ve DHEA-S birlikte yüksek bulunan hastalarda tedavi ile serbest testostere ($p<0.01$), DHEA-S ($p<0.05$) anlamlı olarak düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm, Siproteron asetat, Spironolakton, Bromokriptin

T Klin Jinekoloj Obst 1992,2:133-138

Geliş Tarihi: 10.12.1991

Kabul Tarihi: 11.1.1992

Yazışma Adresi: Dr.Hasan ÖZKAN
S.B.Ankara Hastanesi, Dahiliye Kliniği,
Cebeci - ANKARA

SUMMARY

This study was performed on 55 patients with hirsutismus who applied to Ankara Hospital Endocri-nology and Metabolism clinic. The changes in the body hair character, hormone levels, blood chemistry were observed in the 3rd ve 6th months of basal treat-ment. The patients were divided into three groups ac-cording to the secretion of androgen hormones 8 patients who have hiperprolactinemia were given bro-mocriptine 5 mg/day, 26 patients whose free testest-erone level were elevated were given cyproterone ace-tate 2 mg/day, and ethinylestradiol 0.035 mg/day (Diane^s 35 tb), 13 patients whose free testosterone and DHEA-S were both elevated were given Diane^s tab plus spironolactone 200 mg/day.

Eleven normal females who haven't got hirsutis-mus were chosen as the control group.

The prolactine level after the treatment was low in patients with hiperprolactinemia ($p<0.001$) but the decrease in the free testestorene level was not statistically significant ($p>0.1$). The levels of pro-lactine ($p<0.05$), free testosterone ($p<0.01$) and DHEA-S ($p<0.05$) were low in patients with high free testosterone level after the treatment and these results were statistically significant.

Free testosterone ($p<0.01$) and DHEA-S levels ($p<0.05$) were statistically significantly low after the treatment in patients whose free testosterone and DHEA-S were both high.

KeyWords: Hirsutismus, Cyproterone acetate, Spironolactone, Bromocriptine

Anatolian J Gyencol 1992,2:133-138

Hirsutismus kadınlarda sadece kozmetik bir sorun olmayıp, överler ve adrenallerden fazla andro- jen salınımı ile ilgili hormonal bir problemdir (1). Hirsutismuslu kadınlarda yüz, göğüs, karın, sırt ve

kalçalarda terminal kıl örneği gözlenir (Şekil 1), (2). Kadınlarda kıl miktarı ve dağılımı ailesel ve etnik zeminde geniş değişiklikler gösterir. Örneğin Uzakdoğulularda azalmış, Akdeniz bölgesindekilerde artmış olarak gözlenir.

Birçok hirsutismuslu hastada basit incelemelerle bile yükselmiş androjen düzeyleri gösterilebilir. Hirsutismuslu hastaların yaklaşık %40'ında total plazma testosteronu yüksek bulunur (3). Eğer androjenik prehoffnon ve hormonların (testosterone, dihidrotestosterone, andro ten-edirone, dehidroepiandrosteronesölfat, 17-hidroksiprogesterone) tespiti yapılırsa, hirsutismuslu kadınların %90'ında bu hormonların biri veya birden fazlası yüksek bulunur (4). Tek başına plazma serbest testosteronun hirsutismuslu olguların %85*inde yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (5). Bir kısım hastada da hiperproiaktineminin hirsutismusa yol açtığı bildirilmektedir. Galaktore ve amenoresi olan kadınlarda sık olarak rastlanan hirsutismusun, hiperproiaktineminin androjen üretimini artırması ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir (6). Hirsutismusla gözlenen bu hormona! değişiklikler dikkate alınarak tedavide oral kontraseptifler, bromokriptin, Cyproterone acetat ve spironolaktone kullanılmaktadır.



Şekil 1. Hirsutismuslu bir hasta.

Bizde bu çalışmamızda; hastaları androjen hormonlarının sekresyonu özelliğine göre üç gruba ayırdık. Hastaların yüksek bulunan hormon düzeyleri üzerinde bromokriptin, Cyproterone acetat ve ethinylestradiol kombinasyonu ve spironolaktunun etkisini inceledik. Bulgularımızı literatür bilgileri ışığında değerlendirdik.

MATERYAL VE METOD

Çalışma hirsutismus şikayeti ile Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran 55 hasta üzerinde yapıldı. Olgularımızda hirsutismus araştırılırken Ferriman ve Gallwey'in kriterleri göz önüne alındı (Şekil 2),(7). Hastalarda hirsutismus ile birlikte virilizasyon bulgularının olup olmadığı araştırıldı.

Bu amaçla temporal kellik, klitoromegali, ses kalınlaşması ve erkek tipi kas yapısı yönünden araştırıldı. Hastaların öyküsü alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra hirsutismusla ilgili hormonal tetkikleri için hasta serumları folliküler fazda alınmaya dikkat edildi. Hirsutismus olmayan 11 vaka kontrol grubu olarak alındı. Hastalarda Total testosteron, serbest testosteron, DHEA S, 17-OHPG, Plazma kortizol, prolaktin, LH, FSH, estradiol, pro-



Şekil 2.

gesteron, ACTH ve aldosteron düzeyleri RİA yöntemi ile tesbit edildi. Radyodiagnostik bölümünde tüm hasta ve kontrol grubunda pelvik ve adrenal ultrasonografileri yapıldı.

Hastalar androjen hormonlarının gösterdiği sekresyon özelliğine dayanılarak üç tedavi grubuna alındı. Serbest testesteronu yüksek bulunan gruba Siproteron asetat (2 mg) ve ethinylestradiol (0.035 mg) kombinasyonu (Diane 35 tb), Serbest testesteronu ve DHEA-S'ı birlikte yüksek olan gruba Diane 35 tb'e ilaveten spironolaktone 200 mg/gün, Prolaktini yüksek olan gruba Bromokriptin 5 mg/güti verilerek izlendi. Diane 35 tb menstrüasyonun 5.gününden itibaren başlanarak, Spironolaktone mens trüasyonun 5. ve 14. günleri arasında 200 mg/gün şeklinde verildi.

Hastalarda ilaçların sistemik yan etkilerinin olup olmadığını araştırmak amacıyla kan şekeri, AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, LDH, kan bilirubinleri, kolesterol, lipid, trigliserid, üre, kreatinin ve serum elektrolitleri bakıldı. Hastalarımızda bazal hormon tesbitinden sonra tedavinin 3. ve 6. aylarında ilaçları kesilerek hormonal ve biokimyasal tetkikleri tekrarlandı. Hastaların bazal ve tedavi süresindeki hormon değerleri kontrol grubunun ortalamaları ile karşılaştırıldı.

Sonuçların istatistik olarak değerlendirilmesinde "Student t" testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastalarımızın %47 (26)*sı Diane 35 tb, %15 (8)'i Bromokriptin, %23 (13)*ü spironolaktone ve Diane 35 tb kombinasyonu, %15 (8)'i ise tedavi almadı. Bunların üçünde CAH tesbit edildi. Beş vaka ise kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Evli olan 17 hastanın, 1 Finin çocuğu olmasına rağmen, 6'sının çocuğu yoktu. 32 hastada düzenli, 13 hastada düzensiz menstrüasyon, 2 hastada da amenore tesbit edildi. Hastalarda yapılan pelvik ve sürrenal sonografi ile 11 hastada Polikistik över, 6 hastada ise över kapsülünde kalınlaşma tesbit edildi.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 27.55 ± 1.65 olup, yaşları 21-41 arasında değişiyordu. Hastalarımızın yaş ortalaması 22.2 ± 0.696 olup, yaşları 11-35 arasında değişiyordu.

Bromokriptin tedavisi alan hasta grubunda bazal prolaktin ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Bazal serbest teste-

sterone ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). DHEA-S ve 17-OHPG düzeylerinde kontrol grubu ile anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.2$). Tedavinin 3. ayındaki prolaktin ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek değildi ($p > 0.1$). Tedavinin 6. ayındaki prolaktin ortalaması bazal değerlere göre anlamlı olarak düşmüştü ($p < 0.001$). Serbest testesterone ortalamasına göre anlamlı olarak düşük değildi ($p > 0.1$). Kontrol grubuna göre ise anlamlı olarak yüksek değildi ($p < 0.05$). 6. aydaki DHEA-S ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek değildi ($p > 0.2$), (Tablo 1).

R

Diane 35 tb alan hastalarda bazal prolaktin ile kontrol grubu ortalamalarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.1$). 6. aydaki prolaktin ortalaması bazal değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$).

Serbest testesterone kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Tedavinin 3. ayında Serbest testesterone kontrol grubuna göre ($p < 0.05$)di, 6. ayında bazal değerine göre ($p < 0.01$) anlamlı olarak düşük tesbit edildi

Bazal DHEA-S kontrol grubuna göre yüksek ($P < 0.001$), 6. ayda bazal değerlere göre anlamlı olarak tesbit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Spironolaktone ve Diane* 35 kombinasyonu kullanan hastalarda bazal prolaktin ($p > 0.2$), Plazma kortizol ($p < 0.2$), 17-OHPG ($p > 0.2$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek değildi. Bazal serbest testesterone kontrol grubuna göre yüksek ($p < 0.001$), tedavinin 3. ve 6. aylarında bazal değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$). DHEA-S bazal değerleri kontrol grubuna göre yüksek ($p < 0.001$), tedavinin 3. ve 6. ayındaki değerler kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Tedavinin 6. ayındaki DHEA-S bazal değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Diane* 35 kullanılan hastaların 5 (%19)'sinde Serbest testesteron, 3 (%12)'inde DHEA-S, 2 haftada hem DHEA-S hemde Serbest testesterone düzeyleri tedaviye rağmen yüksek bulundu. Diane 35 ve spironolaktone kombinasyonu kullanılan hastaların 3 (%23)'ünde Serbest testesterone, 1 (%7)'inde DHEA-S ve 2 (%14) hastada hem DHEA-S hemde serbest testesterone düzeyleri yüksek bulundu.

Tablo 1. Bromokriptin tedavisi gören olgularda bazal ve tedavi sonrası hormon değerleri

	Prolaktin		S.Testesteron		DHEA-S	
	Bazal	Tedavi	Bazal	Tedavi	Bazal	Tedavi
n	8	8	8	8	8	8
X	34.37	15.06	3.1	2.634	188.6	199.6
Sx	5.01	4.09	0.423	0.476	33.1	42.3
t	3.854		1.101		0.332	
	p<0.001		p>0.2		p>0.5	

Tablo 2. Diane^R 35 tb tedavisi gören olgularda bazal ve tedavi sonrası hormon değerleri

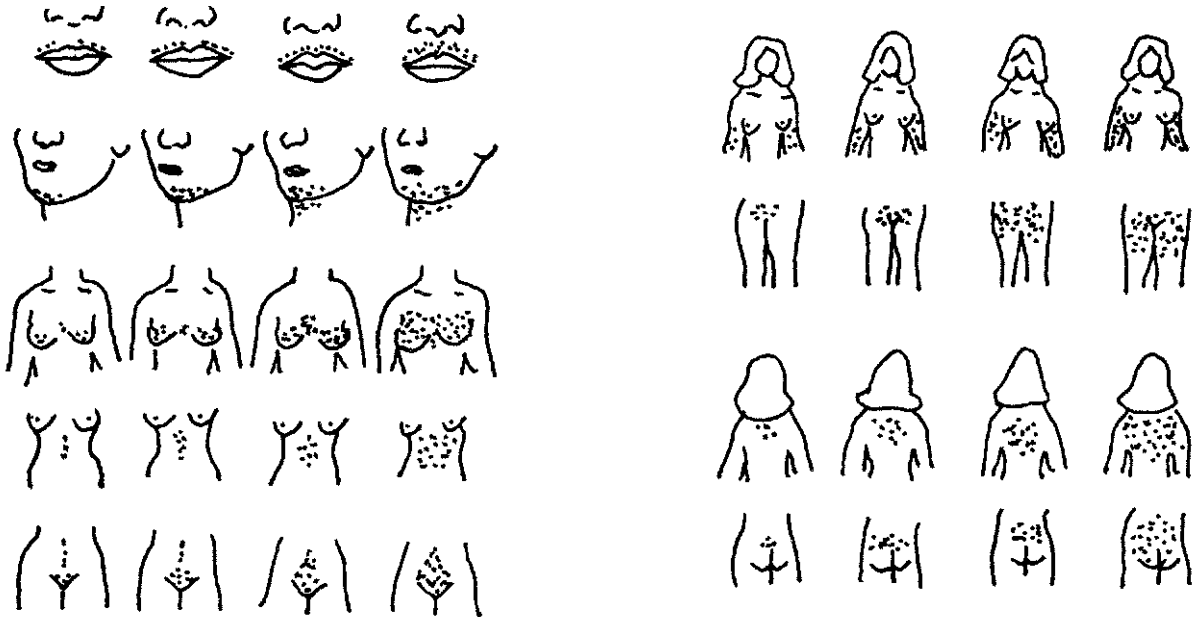
	Prolaktin		S.Testesteron		DHBA-S	
	Bazal	Tedavi	Bazal	Tedavi	Bazal	Tedavi
n	26	26	26	26	26	26
X	1898	1521	3.556	2.271	252.9	196
Sx	14	1.27	0.336	0.284	20.3	16.8
t	2.692		3.824		2.802	
	p<0.05		p<0.01		p<0.05	

Hastalarımızda tedaviyi kesmemizi gerektirecek, biokimyasal ve klinik yan etki gözlenmedi. Sadece spironolakton kullanılan hastalarımızda başlangıçta geçici diürez tesbit edildi.

Hastalarımızda tedavi sonunda klinik gözlem olarak yeni çıkan kılların renginde açılma, çapında inceleme tesbit edildi.

TARTIŞMA

Artmış prolaktin konsantrasyonunun adrenal korteksi etkileyerek androjen üretimini artırabileceği belirtilmiştir. Galaktore-amenoreli kadınlarda sık olarak rastlanan hirsutismus ve sebore, hiperprolaktineminin androjen üretimini artırması ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir. J.N. Carter ve arka-

**Şekil 3.** Hirsutizmde kıl dağılımı bölgeleri ve derecelendirilmesi.

ckşlan perprolaktinemi, arnenore ve galaktoreli 35 hastada; bazal prolaktin ve DHEA-S düzeylerinin bromokriptin tedavisi ile anlamlı olarak düştüğünü, serbest testosterone düzeylerinin değişmediğini tesbit etmişlerdir (6). Giusti ve arkadaşlarında 10 hiperprolaktinemili hastada DHEA-S düzeylerinin 15 normal olguya göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir (8).

Çalışmamızda 8 hastada bazal prolaktin ve serbest testesterone düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. DHEA-S düzeyinin ise anlamlı olarak yüksekliği tesbit edilemedi. Bu hastalara verilen bromokriptin tedavisi ile prolaktin düzeylerinin anlamlı olarak düşmesine rağmen, serbest testesterone ve DHEA-S düzeylerinde anlamlı düşme tesbit edilemedi.

Hiperprolaktinemili bireylerde testesterone salgısı genellikle över kaynaklı olduğundan bromokriptin tedavisi ile düzelen prolaktin düzeyleri ve buna sekonder etkilenen FSH, LH düzeyleri doğal olarak "sürrenal kaynaklı DHEA-S'ı" etkilemeyecektir. Bu nedenle eğer bromokriptinin sürrenal gland hücreleri üzerine direk etkisi yoksa DHEA-S düzeylerinde de bir değişikliğe neden olması beklenmez. Bromokriptin tedavisi ile DHEA-S düzeylerinde azalma tesbit ettiği belirtilen çalışmalarda elde edilen sonuçların gerçekten bromokriptinden kaynaklandığını ispatlayabilmek için izole hücre kültürü ortamında prolaktin ve bromokriptinin DHEA-S'ı etkileyip etkilemediğinin gösterilmesi gerekir. Bu ve benzeri çalışmalarda prolaktinin gonadlardaki ve dolayısı ile sürrenal glandlarda kolesterol esterlerinin birikimini artırdığı ve bu yolla hiperandrojeniye yol açtığı ve yine bu mekanizma ile bromokriptin tedavisi ile prolaktine paralel olarak DHEA-S düzeylerinde düştüğü bildirilmektedir. Bu glandlarda kolesterol esterlerinin depolanmasının artışına

bağlı steroid sentezi artışları doğal olarak diğer glukokortikoid ve mineralokortikoidlere yansiyacaktır. Bu artışlarda doğal feedback çalışılacağından ACTH'm uyardığı steroid sentezi normal sınırlar içinde seyredecektir. Çalışmamızda glukokortikoid ve mineralokortikoidlere değişiklik gözlemediğimiz gibi tedavi sırasında bunların etkilenmediğini tesbit ettik. Steroid prekürsörlerinin artmasına bağlanan androjen artışı yine aynı prekürsörlerden kaynaklanan steroid hormonların normal kalması ile aynı mekanizmanın yorumu açısından çelişki teşkil ediyor gibi görünmektedir. Bu nedenle daha ayrıntılı ve izole çalışmalara ihtiyaç vardır.

Seks hormonlarına cevap veren kıl follikülünde anrojenler vellüs tipi kılların terminal tip kıllara dönüşümünü uyarır. Pubertede yükselen testesterone ve onun follikül içinde dihidrotestesterone dönüşümü ile transformasyon başlar. Androjenler, özellikle testesteron, büyümeyi başlatır, kıl çapını ve pigmentasyonunu artırır ve muhtemelen saçlar hariç, matriksin hücre mitozisini artırarak etkisini gösterir. Estrojenler büyümenin başlamasını ve hızını baskılayarak, ince, az pigmente ve yavaş büyüyen kıllar meydana getirirler (9). Cyproterone acetat; Avrupa'da hirsutismus tedavisinde kullanılan potent bir antiandrojen ilaçtır. Menstrüel düzensizlikten korunmak için ethinyl estrodiol ile kombine edilir. Överlerde androjen biosentezini azaltır ve androjen reseptörleri ile kompetitif yarışa girerek etki gösterir (10).

Cyproterone acetat ile yapılan antiandrojen tedavi hirsutismusta %60-80 etkili bulmuştur (11). Devvhurst ve arkadaşlarının 14 hastada yaptıkları çalışmada %70 (12), Hammerstein ve Cııpcıancu'nun 49 hasta grubunda yaptıkları çalışmada %15 (13), Harold Frey ve Asbjorn Aakvaag 10 hasta gru-

Tablo 3. Spironolaktone ve Diane 35 tb tedavisi alan olgularda bazal ve tedavi sonrası hormon değerleri

	Prolaktin		S.Testesteron		DHEA-S	
	Bazal	Tedavi	Bazal	Tedavi	Bazal	Tedavi
n	13	13	13	13	13	13
X	21.72	14.81	5.323	3.162	376	298.8
Sx	2.67	1.82	0.592	0.291	30.2	34.9
t	2.588		3.650		2.556	
	p<0.05		p<0.01		p<0.05	

bunda 6 aylık tedavi süresi sonunda %80 başarı elde etmişlerdir (14). Çalışmamızda hastalara standart olarak 2 mg cyproterone acetat, 0.035 mg ethinyl estradiol bulunan "DIANE 35 tb" siklik olarak 26 hastaya 6 ay süre ile verilmiştir. Tedavinin sonunda serbest testesterone anlamlı olarak düşük bulundu ve %77 hastada başarı elde edildi. Diane^e 35 tb ile yapılan tedavide önemli olmasa da bir miktar prolaktin yükselmesi rapor edilmiştir (15).

Çalışmamızda prolaktin seviyeleri tedavi sonrasında bazal değerlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hasta grubumuzda hormon kontrollerini tedavi almadıkları menstüasyonun folliküler fazında yaptığımız için ethinylestradiole sekonder prolaktin yükselmesi görülmemiştir.

Spironolaktone bir aldosteron antagonistidir ve geleneksel şekilde diüretik olarak kullanılır. Buna ilaveten sitokrom P-450 enzimini inhibe ederek, gonada! ve adrenal steroid sentezleyen hücrelerin biosentezini bozarak antiandrojenik özelliği vardır. Testosteronun androjenik davranışını sitosol ve nükleer reseptörlerin bağlanma bölgelerini işgal ederek engeller. Cumming ve arkadaşları 39 hastada yaptıkları çalışmada spironolaktoneun hayli etkili olduğunu bildirmişlerdir (16). Correnblum ve arkadaşları çalışmalarında 584 başarı elde etmişlerdir (17).

Çalışmamızda serbest testesteronu ve DHEA-S'ı birlikte yüksek bulunan 13 hastaya DIANE^e 35 tb'e ilaveten menstüasyonun 5-19 günleri arasında 200 mg/gün spironolaktone verilmiştir. Hastalarımızın %62'sinde serbest testesterone ve DHEA-S anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim tedavi oranımızın düşüklüğü düşük doz uygulamasına ve daha az süre kullanılmasına bağlanabilir.

KAYNAKLAR

- Hatch et, al. Hirsutismus; Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; *AgfLst* 1:815-30.
- Natrajan PK. Hirsutism and the endocrine system In: Greenblatt RB, Mallesh VB, Gabrell RD: The cause and management of hirsutism. New Jersey: The Parthenon Publishing 1987; 45-60.
- Rosenfield RL. Plasma testesterone binding globulin and indexes of the concentration of unbound androgens in normal and hirsute subjects. *J Clin Endocrinol metab* 1971, *32*:717.
- Maroulis GB, Manlimos FS, and Abraham GE. Comparison between urinary 17-Ketosteroids and serum androgens in hirsute patients. *Obstet Gynecol* 1977; *49*:454.
- Venneulen A, Stoica T and Verdonck F. The apparent free testesterone concentration, an index of androgenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; *33*:759.
- Carter JN, Tysoy JE, Warne GL, Mc Neilly AS, Faiman J and Friesen HG. Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; *45*:973-80.
- Feniman D and Gallwey JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; *21*:1440-7.
- Giusti G, Bassi F, Borsi L, Caltanco S, Gianotti P, Lanza L, Pazzagli M, Vigiani C and Serio M. Effects of prolactin on the human adrenal cortex; Plasma dehydroepiandrosterone sulhyate in women affected by amenorrhoea with hyperprolactinemia. In: Crosignani PG, and Robyn C. Prolactin and human Reproduction. New York: Academic Press 1977; 239.
- Breuer I. androgen production in women. In: Hammersstein L, Lachnit-Fixon U, Neumann F, and Plewig G: Androgens in Women: Acne, Seborrhoea, Androgenic Alopecia and Hirsutism. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980; 21-39.
- Hammerstein J. Cyproterone Acetate-The European Experience. In: Greenblatt RB, Mallesh VB, and Gambrell RD: The Cause and Management of Hirsutism. New Jersey: The Parthenon Publishing 1987: 147-59.
- Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Maitz L, and Zielske F. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975; *6*:827-36.
- Dewhurst CJ, et al. The treatment of hirsutism with cyproterone acetate (an anti-androgen). *British J of obstetrics and gynecology* 1977, February 119-123.
- Hammerstein J, and Cupeancu B. The treatment of hirsutism with cyproterone acetate. *German Med Monthly* 1969; *14*:599-602.
- Frey H, and Aakvaag A. The treatment of essential hirsutism in women with cyproterone acetate and ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; *60*:295-300.
- Valenti G, Vescovi PP, Gerra G, Rastelli G, and Butturini U. Activation of PRL secretion by Combined treatment with cyproterone acetate and ethinylestradiol *J Endocrinol Invest* 1985; *8*:269-72.
- Cumming DC, Yang YC, and Rebar RW. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982; *247*:1295-8.
- Correnblum B, Rosengarten A, and Taylor PJ: The use of salivary testesterone in assesing and spironolactone in treating women with hirsutism. *Infertility* 1985, *8*:47.