

Hirsutizm Tedavisinde Siproteron Asetat ve Spironolakton Etkisinin Karşılaştırılması

A COMPARATIVE STUDY OF CYPROTERONE ACETATE AND SPIRONOLACTONE IN THE TREATMENT OF HIRSUTISM

Hakan KAYA*, Baha ORAL*, Aliye BAŞARAN SARI**, M.Okan ÖZKAYA***

* Yrd.Doç.Dr.,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Arş.Gör.Dr.,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

*** Arş.Gör.Dr.,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSPARTA

Özet

Amaç:Siproteron asetat (CPA) ve spironolaktonun (SP) kıl büyümesi üzerine olan etkileri 138 hirsutizimli kadından oluşan randomize prospektif bir çalışmada karşılaştırıldı.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı

Materyal ve Metod: Diane (siproteron asetat 2 mg+ethinil estradiol 0,05 mg) ile 78 kadın, 6 ay süreyle ve 60 kadın 100 mg/gün dozunda SP ile 6 ay süreyle tedavi edildiler.

Bulgular: CPA ile toplam kıl çapı, yüz bölgesinde %38,6 ve alt karın bölgesinde %23,9 azaldı ($p<0.0001$, $p<0.001$). SP ile yüz bölgesinde %29,8 ve alt karın bölgesinde %16,4 azaldı($p<0.001$, $p<0.001$). CPA ve SP medüller çapı toplam kıl çapından daha fazla azalttı, iki ilaç arasında toplam ve medullar kıl çapı üzerine olan etkileri yönünden anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$, $p<0.001$). Tedavi etkinliğini sübjektif değerlendirdiğimizde tedavi öncesi ve sonrasında üç kıl parametresifkıl büyümesinin azalması, yeni kıl oluşumu, yumuşak kıla dönüşüm) kullanıldı ve CPA ve SP tedavi gruplarının her ikisinde de kıl parametrelerinde anlamlı ilerlemeler gözlemlendi(sırasıyla %>72 ve %50). CPA tedavisi alan 4 vakada ve SP alan 2 vakada yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi görüldü. CPA tedavisi grubunda 4 kadın ve SP tedavisi grubunda 1 kadın hirsutizm üzerine istenilen etki olmadığından tedaviyi tamamlamadılar.

Sonuç: Bizim çalışmamız hirsutizm tedavisinde hem CPA' nin hem de SP' nin her ikisinin de hirsutizm tedavisinde etkili olduklarını doğrulamasına karşın, CPA kıl parametreleri ve kıl çapları üzerine daha iyi klinik etkilere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm, Siproteron asetat, Spironolakton

T Klin Jinekoloj Obst 1999, 9:122-126

Geliş Tarihi: 20.04.1998

Yazışma Adresi: Dr.Hakan KAYA
Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
32040 İSPARTA

Summary

Objective: The effects of cyproterone acetate (CPA) and spironolactone (SP) on hair growth were compared in a randomized prospective study consisting 138 women with hirsutism.

Institution: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Süleyman Demirel.

Material and Method: Seventy eight women have completed 6 months therapy with Diane® (cyproterone acetate 2 mg+ethinyl estradiol 0,05 mg) and 60 women have completed 6 months therapy with SP in a dose of 100 mg/day.

Findings: Total hair diameter fell by 38.6% with CPA for the face and by 23.9% for the lower abdominal region($p<0.0001$, $p<0.001$). It was reduced 29.8% with SP for the face and 16.4% for the lower abdominal region($p<0.001$, $p<0.001$). CPA and SP reduced medullary diameter much less than total hair diameter. There was a significant difference between the two drugs with respect to their effects on total and medullary hair diameter($p<0.05$, $p<0.001$). When we consider the subjective assessment of treatment success, three hair parameters (reduced hair growth, formation of new hair and a change to softer hair) were used before and after treatment and significant improvements in the hair parameters were observed both in the CPA and SP treatment groups(72% and 50%, respectively). Cessation of treatment in 4 subjects taking CPA and 2 subjects taking SP was seen because of side effects. Four women in the CPA treatment group and one woman in the SP treatment group discontinued treatment because lack of any desired effectiveness on hirsutism.

Results: Our study confirms that both CPA and SP are effective agents in the treatment of hirsutism but CPA has better clinical effects on the hair parameters and hair diameters.

Key Words: Hirsutism, Cyproterone acetate, Spironolactone

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:122-126

Hirsutizm kıl folliküllerinin artmış androjen stimülasyonu sonucu oluşur. Fiziopatolojide androjen üretiminin artması, androjen klirensinin azalması, kıl folliküllerinin dolaşımdaki androjenlere duyarlılığının artması sorumlu tutulmaktadır.

CPA ve SP hirsutizm tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır (1-3). CPA testosteron ve dihidrotestosteron' un hücre içinde reseptöre bağlanmasını engeller, testosteronun metabolik klirensini artırır ve idrarda konjüge testosteron, 5 α -androstano-3 α ,17 β -diol ekskresyonunu artırır. CPA' nın yanlanma ömrü uzundur ve yan etkileri progesteron ve diğer antiandrojen droglara benzer (4,5).

SP aldosteron antagonisti olmasına rağmen testosteron yapımını sitokrom P-450 enzimine bağlı biyosentez yolunu bloke ederek azaltır (5,6). Testosteronun östradiole dönüşümünü arttırdığı ve hedef hücrede dihidrotestosteron ile kompetitif antagonizmaya girdiği gösterilmiştir (7,8). İştahsızlık, kusma, kas krampları, hafif hiperkalemi yapabilir ve ratlarda yüksek dozlarda karaciğer tümörü riskini arttırdığı gösterilmiştir. Hirsutizmle beraber hipertansiyon ya da obesite varlığında daha çok kullanılmıştır (4). Bu çalışmamızda CPA ve SP'un hirsutizmdeki etkisini objektif ve subjektif olarak karşılaştırmayı planladık.

Materyel ve Metod

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları polikliniğine Ekim 1996-Aralık 1997 tarihleri arasında kılınma şikayeti ile başvuran 138 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümünün ayrıntılı anamnezleri alınarak jinekolojik muayeneleri, laboratuvar ve ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Bütün hastalarda serum LH, FSH, serbest testosteron, DHEA-S, prolaktin düzeyleri belirlendi. Fakat çalışma sürdürülürken SDÜ Tıp Fakültesi Biokimya Laboratuvarında hormonal çalışma yöntemi ve normal değer aralıklarının değişmesi nedeniyle çalışmaya alınmadı. Sadece hastaların tek tek hiperandrojenemi, hiperprolaktinemi ve LH/FSH oranlarının belirlenmesinde kullanıldı. Virilizasyon bulguları olan bir hasta çalışmaya alınmadı. Hastaların 121'inde idiopatik hirsutizm, 17'sinde polikistik over sendromu (PKOS) mevcuttu. Hirsutismuslu bir kadında nedeni açıklayacak hormonal yada ultrasonografik bir patolojinin olmadığı idiopatik hirsutizm, gerek klinik gerekse LH/FSH oranının 2'den fazla olması ve overlerde ultrasonografi ile çok sayıda subkapsüler follüküller içeren büyük overlerin saptanması PKOS olarak değerlendirildi. PKOS mevcut olan hastaların 9 tanesi bir tedavi grubuna, 8'i ise diğer tedavi grubuna sırayla alındı. Diğer 121 hasta rast-

Tablo 1. CPA ve SP gruplarının klinik özellikleri.

	CPA	SP
Hasta sayısı (n)	78	60
Tedavinin tamamlandığı hasta sayısı (n)	70	57
Yaş (ortalama±SD)	28.2±6.1	27.1±5.7
PKO sendromlu hasta sayısı (n)	9	8
Tedavinin başlangıcında hirsutizm skoru (Ferr-Gal) (ortalama±SD)	17.5±5.0	17.1±5.9

gele iki tedavi grubuna ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında hirsutizm değerlendirilmesi Ferriman-Galvey skorlama sistemine göre yapıldı (4). CPA grubunda 8 hasta ve SP grubunda 3 hasta yan etki nedeniyle veya kendi istekleri doğrultusunda tedaviyi yarıda bıraktıklarından çalışmadan çıkarıldılar. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

CPA grubundaki 70 hastaya adetlerinin 1-21. günleri arasında Diane tablet 1x1 olarak verildi. Tedavi bitiminde 7 gün ara vermek suretiyle bu tedavi altı ay sürdürüldü. SP grubundaki 57 hastaya ise 6 ay süreyle Aldacton 100 mg/gün olarak verildi. Bu grupta tedavinin başında ve daha sonra her iki ayda bir serum elektrolitleri ve karaciğer enzimleri kontrolü yapıldı. Hiçbir hastada karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenmedi.

Hirsutizm değerlendirilmesinde Bart ve arkadaşlarının tanımladığı kıl gövdesi ve çapı ölçümlerine dayalı objektif yöntem kullanıldı (3). Her hastadan tedavi öncesinde ve sonrasında yüz ve karın bölgesinden kıl örneği alındı. Her kıl örneğinin üç kez mikroskop altında mikrometre yardımıyla toplam gövde ve medulla çap ölçümleri yapıldı. Bu şekilde yüzde ve karında ayrı ayrı 10 kıl örneğinin ortalama değerleri saptandı. Ölçümler aynı kişi tarafından ve hangi gruptan alındığı bilinmeden yapıldı.

Grup içindeki ve gruplar arasındaki kıl çapı karşılaştırmaları için Student t testi kullanıldı. CPA ve SP gruplarının subjektif değerlendirilmesinde %² testi uygulandı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

CPA ile tedavi sonunda toplam kıl çapı yüzde %38.6 (p<0.0001), karın bölgesinde ise %23.9

($p<0.001$) azaldı. Kıl medulla çapı ise yüzde %66.7 ($0X0.0001$), karın bölgesinde ise %64.9 ($p<0.0001$) azaldı. SP ile tedavi sonunda toplam kıl çapı yüzde %29.8 ($p<0.001$), karın bölgesinde ise %16.4 ($p<0.01$) azaldı. Kıl medullasında ise %41.4 ($pO.OO1$), karın bölgesinde %43.1 ($p<0.001$) azalma oldu (Tablo 2).

Gerek CPA ve gerekse SP toplam kıl çapı yönünden yüzde, karm bölgesine göre daha fazla bir azalma sağladı ($p<0.05$). CPA, SP'a göre toplam kıl çapında daha fazla bir incelmeye gerçekleştirdi ($p<0.05$). Medulla çapında ise CPA, SP'a göre yüz ve karm bölgelerinin ikisinde birden daha fazla bir incelmeye sağladı ($p<0.01$). Tedavi sonunda CPA

grubundaki 70 hastanın 48'i (%68.5) kıl parametreleri yönünden bir düzelme, 18'i (%25.7) değişiklik olmadığını ve 4'ü (%5.7) ise daha kötü olduğunu ifade ederken bu oranlar SP grubundaki 57 hastada sırasıyla 28 (%49.1), 22 (%38.6) ve 7 (%12.2) şeklinde gerçekleşti. Sübjektif değerlendirme açısından ise CPA grubunda SP grubuna göre kıl parametreleri yönünden anlamlı ölçüde daha fazla bir düzelme gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 3).

CPA tedavisinde önce ve sonra yüzde ve alt batın bölgesindeki kıl örnekleri Şekil 1 ve 2'de, SP tedavisinden önce ve sonraki yüz ve alt batındaki kıl örnekleri ise Şekil 3 ve 4'de görülmektedir.

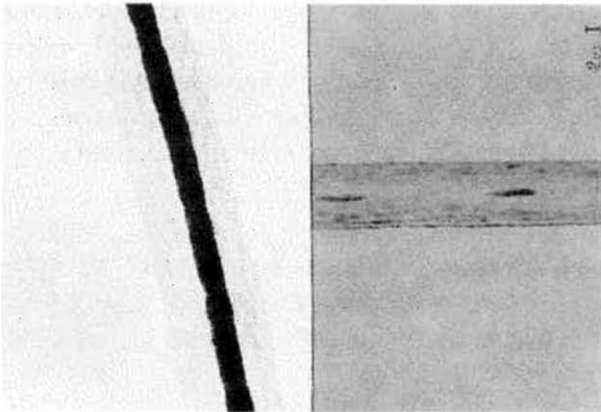
Tablo 2. CPA ve SP tedavisiyle yüzde ve alt batında toplam kıl çapı ve kıl medulla çapı değişiklikleri

	Önce		Sonra		Değişiklik (%)		p (t testi)	
	Yüz	Batın	Yüz	Batın	Yüz	Batın	Yüz	Batın
Toplam kıl çapı								
CPA	192±10.4	218±12.8	118±9.4	166±8.8	38.6	23.9	0.0001	0.001
SP	188±14.2	214±9.3	132±8.9	179±13.2	29.8	16.4	0.001	0.01
Kıl medulla çapı								
CPA	60±6.6	74±5.0	22±4.3	26±3.9	66.7	64.9	0.0001	0.0001
SP	58±6.1	72±4.2	34±5.0	41±5.2	41.4	43.1	0.001	0.001

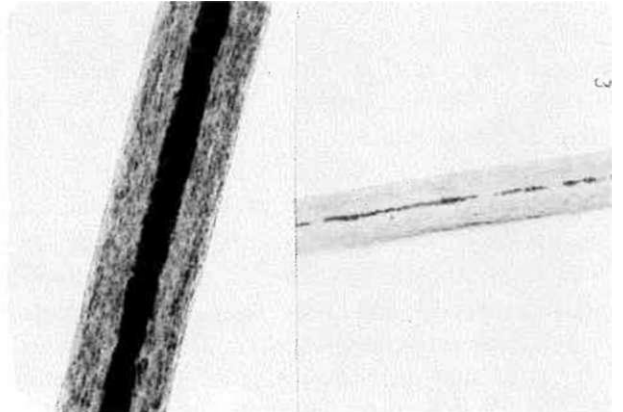
Tablo 3. CPA ve SP'un kıl büyümesi üzerine etkisinin sübjektif değerlendirilmesi

	Daha kötü	Değişiklik yok	Daha iyi	Toplam
CPA	4 (%5.7)	18 (%25.7)	48 (%68.5)*	70
SP	7 (%12.2)	22 (%38.6)	28 (%49.1)*	57

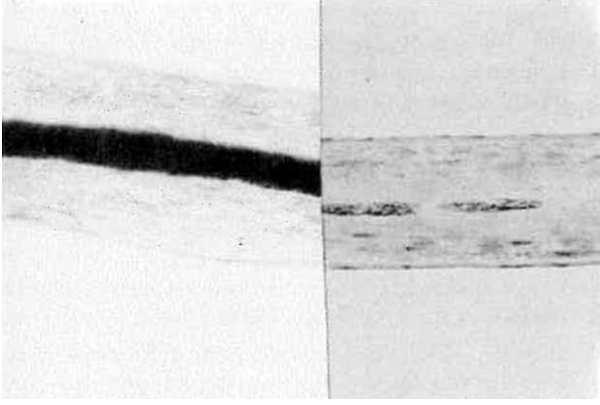
* $p<0.05$ (χ^2 testi)



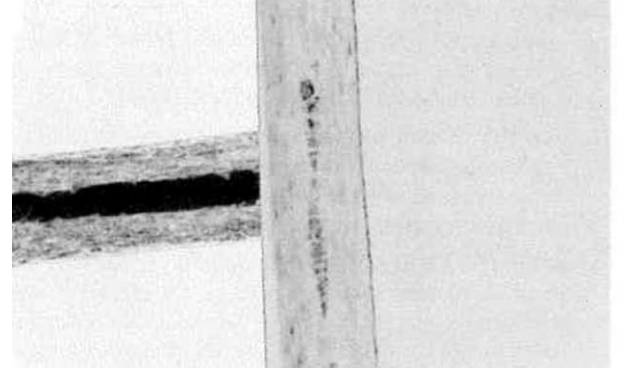
Şekil 1. CPA tedavisinden önce ve sonra yüzde kıl örnekleri (Büyütme 100X)



Şekil 2. CPA tedavisinden önce ve sonra alt batında kıl örnekleri (Büyütme 100X)



Şekil 3. SP tedavisinden önce ve sonra yüzde kıl örnekleri (Büyütme 200X)



Şekil 4. SP tedavisinden önce ve sonra alt batında kıl örnekleri (Büyütme 100X)

Tartışma

CPA ve SP'uru hirsutizmde kullanılması konusunda yapılan çalışmalarda objektif değerlendirme yönteminin kullanımı sayıca azdır (5,9-11). Biz bu çalışmamızda hem objektif yöntemi (toplam kıl çapı ve kıl medulla çapı), hem de sübjektif yöntemi kullandık. Hastaların gruplara dağılımı randomize olarak gerçekleştirildi. Yalnız PKO sendromlu hastalar eşit olarak dağıtıldı. Ayrıca çalışmanın başlangıcında hastaların tümünde hirsutismusun derecesi Ferriman-Gallvey skorlama sistemine göre belirlendi. Bu açıdan her iki grup arasında anlamlı bir fark mevcut değildi.

Hem CPA hem de SP toplam kıl çapı ve kıl medulla çapında anlamlı düzelmeye sağladı. Her iki tedavi ile kıl medullasında toplam kıl çapına oranla daha fazla azalma görüldü. CPA tedavisinde SP' a göre hem kıl medullasında hem de toplam kıl çapında her iki grupta daha fazla azalma sağlandı ($p<0.01$, $p<0.01$). Bu fark kıl medulla çapında daha fazla olarak saptandı.

Tedavi sonunda kıl parametreleri üzerinde sübjektif değerlendirme yapıldığında CPA grubundaki hastaların %68.5'i, SP grubunda ise %49.1'i düzelmeye olduğunu ifade ettiler. SP grubundaki hastaların yaklaşık %50'si şikayetlerinde herhangi bir değişiklik olmadığını, tedaviden sonra daha kötü olduğunu ifade etmesine rağmen, bu grupta kıl parametrelerinde belirgin bir düzelmeye dikkat çekmektedir. Literatürde sübjektif kriterler kullanılarak yapılan çalışmalar ile semiobjektif kriterler kullanılarak yapılan çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar verilmiştir (12-14).

İdeal bir hirsutismus tedavisi patolojik kıl büyümesinde hızlı düzelmeye, varsa menstrual bozukluğun düzelmesi ve en az yan etki gibi kriterleri içermelidir. Bizim çalışmamızda CPA tedavisi sırasında 3 hastada baş ağrısı ve bir hastada çok sık bulantı ve kusma oluşması nedeniyle tedavi kesildi. SP grubunda ise 1 hastada aşırı kusma ve 2 hastada ise dispne görülmesi üzerine tedaviye son verildi. Her iki grupta yan etki sıklığı az bulundu. Literatürde her iki tedaviye bağlı olarak libido kaybı sık olarak bildirilmiştir (5,9,14). Tedavi sırasında hastalarımız arasında bu tür bir şikayete rastlanmadı. Az sayıda hasta ise bu tür sorulara cevaplandırmaktan kaçındı.

Kanda testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeyinin belirlendiği literatürdeki çalışmalarda CPA'nın androjen düzeylerini düşürdüğü, SP'un ise belirgin etkisi olmadığı belirtilmiştir (5,9,11,12,14). Biz çalışmamızın asıl amacım hirsutizmde kıl çapı değişiklikleri ve sübjektif yöntemlerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması olarak belirlediğimizden ve hormonal parametreleri çalışmamıza dahil etmediğimizden bu konuda literatür karşılaştırması yapamadık.

Sonuç olarak, hirsutizmde CPA'nın SA'a göre kıl çapı değişiklikleri yönünden daha etkili olmasına rağmen her iki tedavi yönteminde etkili bulunmuştur. Ayrıca tedavi etkinliğinin belirlenmesinde semi-objektif ve sübjektif değerlendirilmelerin her zaman gösterge olamayacağı ve objektif yöntemlerle saptanan düzelmelerin sübjektif değerlendirilmeye tam yansımadağı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Dewhurst CJ, Underhill R, Goldmann S, Mansfield M. The treatment of hirsutism with cyproterone acetate (an antiandrogen). *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:119-23.
2. Jones DB, Ibrahan I, Edwards CRW. Hair growth androgen responses in hirsute women treated with continuous cyproterone acetate and cyclical ethinyl oestradiol. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1987; 116:497-501.
3. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowaka F, Dawber RR. Spironolactone is an effective and well tolerated systemic anti-androgen therapy for hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:966-70.
4. Atasü T. *Reprodüktif Endokrinoloji* İstanbul 1990, sayfa 277-313.
5. Ottar L, Ole D. A comparative study of aldactone and diane in the treatment of hirsutism. *J Steroid Biochem* 1987;28:161-5.
6. Menard R, Bartter FC, Gillette JR. Spironolactone and cytochrome P-450 impairment of steroid 21-hydroxilation in the adrenal cortex. *Archs Biochem Biophys* 1976; 173:395-402.
7. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GIT. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecostasia. *Ann Intern Med* 1977;87:397-403.
8. Rifha SM, Pita JC, Vigersky RA, Wilson YA, Loriavix DL. Interaction of digitalis and spironolactone with human sex steroid receptors. *J Clin Endocr Metab* 1977;46:338-44.
9. O'Brien RC, Cooper ME, Murray RML, Seeman E, et al. Comparison of sequential cyproterone acetate / estrogen versus spironolactone / oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *J of Clin Endoc and Metab* 1991;72:1008-13.
10. Dorrington-Ward P, Mc Cartney ACE, Holland S. The effect of spironolactone on hirsutism and female androgen metabolism. *Clin Endocrinol* 1985;23:161-7.
11. Lobo RA, Shapire D, Serafmi P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;43:200-5.
12. Garner PR, Poznanski N. Treatment of severe hirsutism resulting from hyperandrogenism with the reverse sequential cyproterone acetate regimen. *J Reprod Med* 1984; 29:232-6.
13. Evans DJ, Burke CW. Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *J R Soc Med* 1986;79:451-3.
14. Mc Lellan AR, Rentoul J, Mac Kie R, Mc Innes GT. Lack of effect of spironolactone on hair shaft diameter in hirsute females. *Postgraduate Med Jour* 1989;65:459-62.