

Hirsutizm'de Ketokonazol Tedavisinin Hormonal ve Klinik Etkileri

CLINICAL AND HORMONAL EFFECTS OF KETOCONAZOLE THERAPY ON HIRSUTISM

Dr. İzzet MARAL*, Dr. Yiğit ÖZGENÇ**, Dr. Ugur SÖZEN*, Dr. Erdinç BALIK*

SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, *3.Servis, **2.Servis, İZMİR

ÖZET

Ketokonazol oral olarak kullanılan antimikotik bir ajandır. Gonadal ve adrenal steroid sentezi üzerine çeşitli sitokrom p-450 enzimlerini bloke etmek suretiyle inhibitör etki yapar. Düşük dozlarda 11-alfa hidroksilaz ve 17-20 lyase üzerine olan selektif inhibisyonu ile androjen sentezini engellemekte ve hirsüt kadınlarda kullanılmaktadır.

Bu çalışmada; ketokonazol'ü 1 ay 1000 mg/gün yüksek dozda, 2 ay 400 mg/gün düşük dozda kullanarak, 37 hirsüt kadında hormonal ve klinik etkilerini inceledik. Hastalarımızın 317 feda viyi tamamladı. 3 ay sonunda Free Testosteron'un 7.6 ± 3.0 (ort. \pm SD) pg/ml'den 4.3 ± 1.9 pg/ml'ye ($p < 0.01$), DHEA-S'nin 343.6 ± 174.8 mg/dl'den 244.3 ± 119.8 mg/dl'ye ($p < 0.05$); FERRIMAN-GALLWAY İndeksinin 20.54 ± 4.55 'den 16.84 ± 4.98 'e ($p < 0.01$) düştüğü tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm, Ketokonazol

T Klin Jinekoloj Obst 1992, 2:205-208

Hirsutizm, normal kadında kıllanma görülmeyen yerlerde (yüz, göğüs, linea alba, kalça, intergenitokrural bölge vb.) kılların çıkmasıdır. Önemli diğer bir noktada her hirsutizmin hiperandrojenemi nedeni değildir. Hirsutizm derecesini göstermek için klinisyenler tarafından çeşitli semikantitatif skalalar önerilmiştir. En popülerleri 1961 yılında Ferriman ile Gallway'in önerdikleri skaldır (1,2). Bu scala da ırklara göre ufak değişiklikler göstermekle beraber hirsutizm derecesi hakkında yeterli bilgi verebilmektedir. Vücudun 11 ayrı bölgesindeki kıllar değerlendirilerek ağırlık derecesine göre 1'den 4'e kadar puan verilmektedir. Skora bakıldığında

Geliş Tarihi: 14.1.1992

Kabul Tarihi: 28.5.1992

Yazışma Adresi: Dr. İzzet MARAL

SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi 3. Servis, İZMİR

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2

SUMMARY

Ketoconazole is an orally active antimycotic drug and a potent inhibitor of gonadal and adrenal steroid synthesis by blocking several cytochrome p-450 enzymes. By virtue of its selective action on androgen synthesis at low doses by inhibition of 17-alpha hydroxylase and 17-20 lyase, this could be of potential therapeutic utility in hirsutism.

In this study; we evaluated the hormonal and clinical effects of a high dose regimen (1000 mg/day) for 1 month plus low dose regimen (400 mg/day) for 2 months in 37 women with a spectrum of disorders from idiopathic hirsutism to polycystic ovary syndrome. Thirtyone of them completed 3-months treatment. Free testosterone decreased from 7.6 ± 3.0 (mean \pm SD) to 4.3 ± 1.9 pg/ml ($p < 0.01$); DHEA-S from 343.6 ± 174.8 to 244.3 ± 119.8 mg/dl ($p < 0.05$) and FERRIMAN GALLWAY scores from 20.54 ± 4.55 to 16.84 ± 4.98 ($p < 0.01$).

Key Words: Hirsutism, Ketoconazole

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:205-208

11 bölgede toplam değer 44'dir. Genellikle toplumlara göre 8-13 arası değerler normal kabul edilmektedir. Ferriman Gallway skoru Türk toplumunda 10-14 bulunmuştur.

Antifungal etkili bir imidazol derivesi olan ketokonazol testiküler ve adrenal dokularda steroid biyosentezini, sitokrom P-450 enzimlerini bloke ederek, azaltan bir etkiye sahiptir (3,4). Kortizol ve androjen sentezi üzerindeki inhibitör etkisiyle Cushing sendromunun ve prostatik karsinomun tedavisinde kullanılmaktadır (5).

Aynı zamanda leydig hücre hiperfonksiyonuna bağlı puberte prekoks'lu çocuklarda uzun süreli ketokonazol tedavisi uygulanmaktadır (6). Son yıllarda literatürde ketokonazol'ün hirsutizm üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (7,8,9). Özellikle, Cushing hastalığı ve polikistik overle beraber olan hirsutizm'de kullanıldığı zaman, etkisi tedavinin 2. ayından itibaren gözlenmiştir.

205

Ketokonazol hirsut kadınlarda genellikle över orijinli, daha az da adrenal orijinli, yüksek serum androjen konsantrasyonları üzerinde etkilidir (10). Bu etkisini düşük dozlarda 17-alfa hidroksilaz ve C17-20 lyase enzimlerini inhibe ederek yapmaktadır (11,12).

Bu çalışmada 1 aylık yüksek doz (1000 mg/gün), takiben 2 ay düşük doz (400 mg/gün) ketokonazol tedavisinin, idiopatik hirsutizmde polikistik övere kadar, hirsutizm bulunan kadınlardaki hormonal ve klinik etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Ocak 1991-Temmuz 1991 tarihleri arasında, SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesine hirsutizm yakınması ile başvuran 37 hasta çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara, jinekolojik muayene ve Ultrasonografi yapıldı, Ferriman Gallvay skorlamasına göre puanlamaları yapıldıktan sonra idiopatik hirsutizm'den polikistik övere kadar geniş bir spektrum oluşturan hirsut hastalar, çalışmaya dahil edildi ve serum free testosteron, DHEA-S, PRL, FSH, LH, E2 düzeyleri tesbit edildi. Kronik bir hastalığa veya ilaca bağlı hirsutizm'i olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara ilk 1 ay 1000 mg/gün indüksiyon, sonraki 2 ay 400 mg/gün olmak üzere, toplam 3 ay ketokonazol tedavisi uygulandı. Hastaların yaşları, kiloları, adet düzenleri, parite durumları ile tedavi başlangıcındaki ve 3 ay sonundaki Ferriman Gallvay skorları, serum free testosteron, DHEA-S, FSH, LH, E2, PRL değerleri kaydedildi. Hormon tetkikleri için kanlar saat 9-10 arası alındı.

Hastalar tedavi süresince, yan etkiler ve karaciğer üzerine ilacın toksik etkileri yönünden SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz takipleri ile izlendiler. 37 hastadan 31'i tedaviyi tamamladı. İki hasta, karaciğer fonksiyon testlerinin normalin üç katına yükselmesi üzerine, çalışmadan çıkarıldı. Dört hasta kendi istekleri ile tedaviyi yarım bıraktılar, istatistiki değerlerin hesaplanmasında t student test kullanıldı.

SONUÇLAR

Tablo 2'de çalışma grubundaki hastaların özellikleri (Yaş ortalaması, ağırlık ortalaması, parite, menstruel

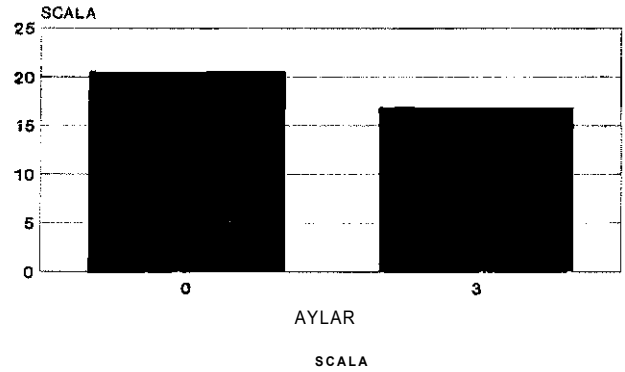
Tablo 1. Çalışma grubuna alınan hastaların özellikleri

Özellik	
Yaş ortalaması (yıl)	25.41± 5.82
Ağırlık ortalaması (kg)	65.49± 11.24
Parite	
Nullipar	%54.05
Multipar	%45.95
Menstruel düzen	
Oligomenore	%43.24
Eumenore	%56.76

Tablo 2. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik skorları ve hormon düzeyi ortalamaları

Klinik skor ve hormonal durum	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ferriman-Gallway indeksi	20.54± 4.55	16.83± 4.98	<0.01
Free Testosteron (pg/ml)	7.69± 3.0	4.38± 1.94	<0.01
DHEA-S (mg/dl)	343.6± 174.8	244.3± 119.8	<0.01
PRL (ng/ml)	17.54± 7.78	14.29± 7.71	<0.05
FSH (mIU/ml)	8.66± 4.06	10.76± 12.82	>0.05
LH (mIU/ml)	4.25± 2.91	4.15± 3.44	>0.05
E2 (pg/ml)	105.9± 97.8	73.2± 66.5	>0.05

FERRIMAN-GALLWAY SCALASI

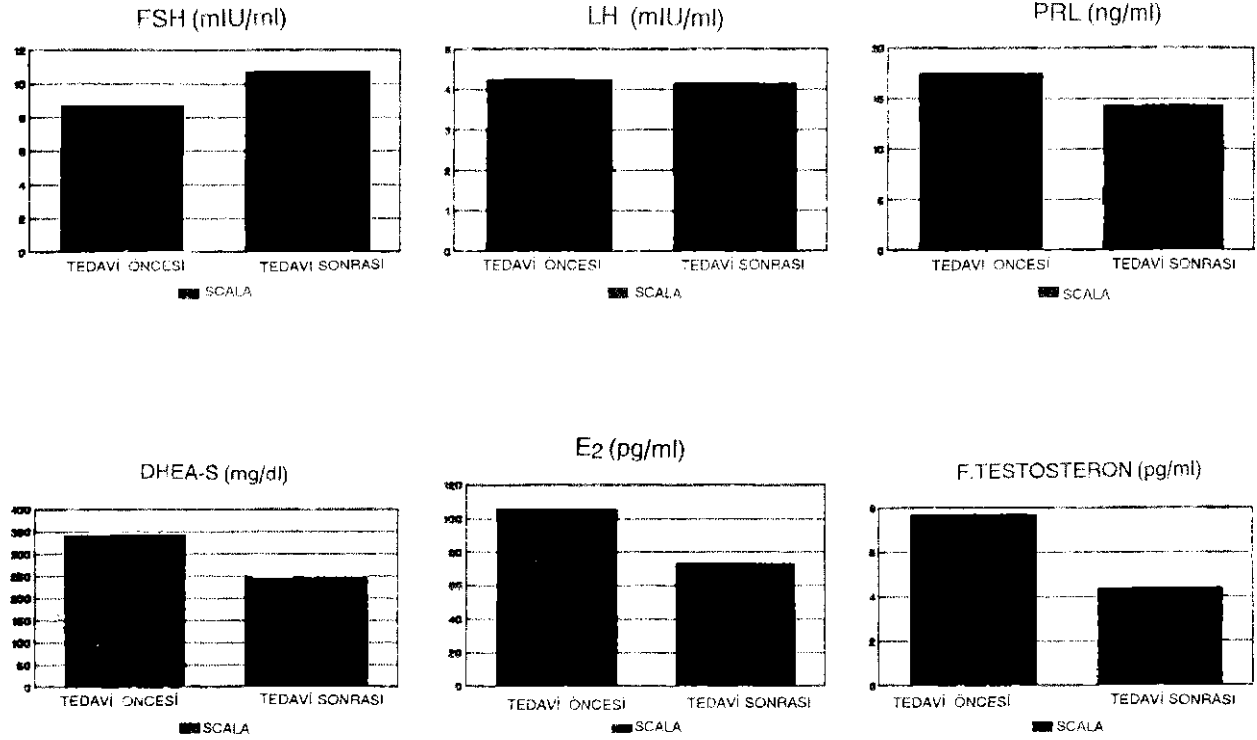


Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki Ferriman-Gallvay skoru.

düzen) gösterilmiş olup, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik skor ve hormonal düzeyleri ortalamaları, Tablo 2, Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Klinik olarak tedaviyi takiben bütün hastalarda kılara olan bölgelerde hirsutizm'in ilerlemesindeki durma ve gerilemeye paralel olarak başlangıçta 20.54 ± 4.55 olan Ferriman Gallvay skoru ortalaması; tedavi sonucunda 16.83 ± 4.98'e düştü. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (p<0.01). Serum free testosteron, serum DHEA-S, düzeylerinin, tedavi öncesi ve sonrasındaki farkları, istatistiki olarak anlamlı bulunurken, Serum PRL ve Serum E2 düzeyinde fark yoktu. Serum FSH ve LH düzeylerinde de farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 3'de verilen, Ketokonazol'un karaciğer üzerine toksik etkisi yönünden, takipleri yapılan karaciğer fonksiyon testlerinin, tedavi öncesi ve sonrasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunurken, Tablo 4'de verilen ve tedavi esnasında görülen yan etkiler arasında, en fazla abdominal ağrı ve kaşıntıya rastlanılmıştır.



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrasındaki hormonal durum.

Tablo 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri değerleri

Karaciğer Fonksiyon testleri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
SGOT (U/L)	16.021 ± 5.10	25.48 ± 12.96	<0.01
SGFT (U/L)	16.73 ± 8.35	27.36 ± 11.84	<0.01
Alkalen fosfataz (U/L)	115.62 ± 51.41	140.21 ± 50.69	<0.01

Tablo 4. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler

Yan Etki	Hasta Sayısı	Yüzde
Kaşıntı	5	15.15
Abdominal ağrı	6	18.18
Bulanti	3	9.09
Ağızda kuruma	3	9.09
Baş ağrısı	1	3.03
Vajinal kanama	3	9.09
Yok	12	36.36

TARTIŞMA

Kil folliküllerine, androjen etkisinin artmasının hirsutizme neden olduğu bilinmektedir. Bu etki glandüler ve/veya ekzaglandüler androjen sentezinin artması ile, 5 alfa redüktaz aktivitesinin artması nedeniyle veya reseptör eevabındaki artma nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Ketokonazol enzim inhibisyonu yaparak, hirsutizm üzerine etki gösteren bir ilaçtır. Ayrıca reseptör düzeyinde kompetitif olduğu, karaciğerde SHBG sentezini artırdığı bildirilmektedir (13,14). Ketokonazol'un endokrin etkileri daha çok erkekler üzerinde araştırılmış, kadınlar üzerinde daha az çalışma yapılmıştır.

Çalışmamızda, ilk bir ay yüksek doz indüksiyon, daha sonra ise düşük doz, 3 aylık tedaviyi takiben hastalarımızın hepsinde klinik ve hormonal düzelme saptadık. Martikainen ve ark. yüksek doz ve düşük doz kullanılarak iki grup hirsut kadında ketokonazolün etkisini araştırmışlardır (14). Her iki grupta testosteron düzeyleri düşmüş, DHEA-S düzeyi ise düşük doz grubunda etkilanmemiştir. Bu da ketokonazolün en önemli hedef organının över olduğunu göstermektedir. De Pedrini ve Sonino'da düşük doz ve 3 ay süreyle ketokonazol kullanılarak yaptıkları çalışmada testosteron ve DHEA-S düzeylerinde belirgin düşme bildirdiler (15,16). Bizim bulgularımızda, literatüre uygundur. Tüm hastalarımızda 3. ayın sonunda, özellikle testosteronda olmak üzere; DHEA-S'de belirgin düşme meydana geldi. Ketokonazolün 200-400 mg/gün dozlarda 17-20 lyase enzimini inhibe ederek, 17-OH progesteron'un testosteron, Androstenedion ve DHEA-S'ye dönüşümünü in vit-ro ve in vivo olarak engellediği bildirilmiştir (8). Daha yüksek dozlarda ise androjen metabolizmasında rol oynayan diğer enzimleride bloke etmektedir.

Hormonal durumdaki bu iyileşmeye paralel olarak 1. aydan itibaren, hastalarımızın subjektif yakınmalarında azalma meydana geldi. Tüm hastalarda kıllanma olan bölgelerde, kılların büyüme hızındaki yavaşlama, kıllarda yumuşama ve kıl diplerinde hipopigmentasyon tespit ettik. 3. ay sonunda bu düzelmeye devam ettiğimiz ve Ferriman-Gallway skorunda, düşme olduğu gözlemlendi. Klinik bulgularımız, De Pedrininin bulgularına uygundur. Buna karşılık, Martikainen 3 aylık tedavi ile klinik sonuçların iyi olmadığı, ancak 6 aylık tedavi sonunda düzelmeye meydana geldiğini bildirmiştir (14).

Ayrıca yüksek doz ketokonazol kullanılmasıyla, doza bağımlı olarak klinik düzelmeye daha çabuk gözlemlendi, ancak yan etkilerin daha çok görüldüğü bildirilmiştir (14,17).

Çalışmamızda; LH, FSH, PRL ve E2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Literatürde ketokonazol tedavisinde, hiperandrojenemik kadınlarda, FSH düzeyinin değişmediği, LH düzeyinde artmanın meydana geldiği bildirilmektedir (14). LH değişikliği gonadal steroidlerinde değişme nedeniyle, meydana gelebilir. Hipofize ketokonazolün direk etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17). Bu FSH ve LH'nin feed back mekanizmalarının farklı olduğunu düşündürmektedir (18). Ayrıca testosteronun LH sekresyonu üzerine negatif feed back etkisinin olduğu bildirilmiştir (11,18). Karpas ve Sonino ise yüksek androjen düzeylerinin normale dönmesinin, hiperandrojenemik kadınlarda LH düzeyini azalttığını bildirmişlerdir (16,19).

Yüksek doz ketokonazol tedavisi ile daha başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, polimenore ve mastodynia gibi yan etkilerin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (15). Yüksek doz ketokonazolün klinik ve hormonal etkisinden faydalanmak ve yan etkileri mümkün olduğu kadar azaltmak için; indüksiyon dozunu sadece 1 ay kullandık. Buna rağmen, 3 aylık tedavinin sonunda hastalarımızın bazılarında yan etkiler gözlemlendi. Bu yan etkiler genellikle geçici ve hafif seyretti ve tedaviden sonra kayboldu. Yine karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hastalarımızın çoğunda ortaya çıktı. Normalin 2 kat üzerine çıkmayanlarda, tedaviye 2 hafta ara verdik ve yüksek protein diyetine alarak takip ettik. Daha sonraki takiplerde patolojinin devamlılık göstermemesi bize ketokonazolün kullanılabilirliği yönünden ümit verdi.

Hirsutizm tedavisinde; bugün hala tam olarak etkili bir ilaç bulunmuş değildir. Bu konuda kullanılan bir çok ilaç vardır, ancak hiçbiri yeterli değildir (14,16).

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre; yeni bir alternatif olarak düşük doz, kısa süreli ketokonazol tedavisinin; hirsutizm tedavisinde kullanılabileceği, ancak metabolik yan etkiler nedeniyle; tedavi esnasında çok dikkatli olunması gerektiği, karaciğer fonksiyon testlerinin rutin 2 haftada bir kontrol edilmesi zorunluluğunun gerekliliğinin vurgulanması görüşüne vardık.

KAYNAKLAR

1. Ferriman D, Gallway CD. Clinical assesment of bodyhair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21:1440-7.
2. Morris DV. Hirsutism. Clin Obstet Gynaecol 1985; 12:649.
3. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. Endoc Rev 1986; 7:409.
4. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrom p-450 dependent enzymes. Clin Invest 1983; 71:1495.
5. Sanlino N, Bascaro M, et al. Prolonged treatment of Cushing's disease by ketoconazole. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61:718.
6. Holland FJ, Fishman L, Baily JD, Fazekas TA. Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LH-RH analogue therapy. N Engl J Med 1985; 312:1028.
7. Carvalho D, Pignatelli D, Resende C. Ketoconazole for hirsutism. Lancet 1985; 2:560.
8. Contreras P, Patas A, Biagini L, et al. Regression of metastatic adrenal carcinoma during paliative ketoconazole treatment. Lancet 1985; 2:151.
9. Biffigandi P, Massucchetti C, Molinatti GM. Female hirsutism: Pathophysiological considerations and therapeutic implications. Endoc Rev 1984; 5:498.
10. Rajfer J, Sikka SC, Rivera F, Haldelsman DJ. Mechanisms of inhibition of human testicular steroidogenesis by oral ketoconazole. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:1193.
11. DiMattina M, Lariaux DL, et al. Ketoconazole inhibits multiple steroidogenic enzymes involved in androgen biosynthesis in the human ovary. Fert Steril 1988; 49:62.
12. Santen RJ, Van den Bossche H, Symoens J, et al. Sites of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:732.
13. Pont A, Trachtenberg J. Hormonal changes in patients of chronic high dose ketoconazole therapy. Clin Res 1984; 32:271.
14. Martikainen H, Heikkinen J, Ruokonen A, Kauppila A. Hormonal and clinical effects of ketoconazole in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66:987.
15. De Pedrini P, Tommaselli A, Spano G, Montemurro G. Clinical and hormonal effects of ketoconazole on hirsutism in women. Int JTiss Reac 1988; 3:193-8.
16. Sonino N, Scaroni A, et al. Low-dose ketoconazole treatment in hirsute women. J Endocrinol Invest 1990; 13:35-4fJ.
17. Bhasin S et al. Hormonal effects of ketoconazole in vivo in the male rat mechanisms of action. Endocrinol 1986; 118:1229.
18. Slerafini P, Silva PD, Paulson RJ, et al. Acute modulation of the hypothalamic pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1288.
19. Karpas AE, Rodriguez-Rigau U, Smith KD, et al. Effect of acute and chronic androgen suppression by glucocorticoids on gonadotropin levels in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59:780.