

HİRSUTİSMUS TEDAVİSİNDE SPİRONOLACTONE

Dr. Kemal Eyiceoğlu (x)
Dr. Tahsin Gümüşburun (xx)
Dr. M. Akif Gökceoğlu (xx)
Dr. Nevres Okyar (xx)
Dr. Timur Bournaon (xx)

ÖZET:

17 Hastada hirsutismus tedavisi için 6 aydan fazla bir süre her menstrüel sıklıste, 25 gün 140 mg. Spironolacton verildi. Bir hastada bulantı, birinde de po limenore nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. 15 hastanın 10'unda kıl büyümesinde önemli bir azalma vardı. Tüm hastaların endokrin parametlerindeki önemli değişiklik, serum testosteron seviyesindeki azalmaydı.

ANAHTAR KELİMELER:

Hirsutism, spironolactone, endokrin değişiklikler.

GİRİŞ:

Kadında erkek tipi kıllanma diye tanımlanabilen hirsutismus, klinikcinin karşısına bir tanı ve tedavi sorunu olarak çıkmaktadır. Vücutta kılın miktar ve dağılımı, genetik, irksal, hormonal etkenlere bağlıysa da kadınlarda saçlı deri, kaş, kirpik, pubis, aksilla, bacaklar ve ön kol dışındaki bölgelerde terminal kılların bulunması durumunda hirsutismden bahsedilmektedir (3.11).

Yağ bezleri ve kıl folikülleri deride pilosebase ünitesini yaparlar. Androjenlere oldukça hassas olan kıl foliküllerinin uyarılması sonucunda hirsutismus gelişir (3). Androjenlerin kıl foliküllerine etkisi hücre düzeyinde olmaktadır. Testosteron (T) ve dihidrotestosteron (DHT) hücre çekirdeği üzerinde doğrudan etkilidir.

(x): Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı
(xx): Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Diğer androjenler T ve DHT'a çevrilebilir. T ve DHT sitoplazmada bir reseptöre bağlanır, "messenger RNA" yapılır, bu da ribozomal RNA aracılığıyla protein sentezini başlatır ve kıl büyür (3,10,11). Hirsutizm'li kadınların çoğunda artmış bir androgen düzeyleri saptanabilir. Bunun için, 17-Ketosteroidler (dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sulfat, androstenedion) ve 17 betahidroksisteroidlerin (testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion) düzeyleri ölçülmelidir.(3,10).

Gebe olmayan kadında androjenler adrenal ve overden salgılanır. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) başlıca adrenallerden, diğerleri hem adrenallerden hem overlerden salgılanır. Androjen sekresyonu, hipofiz hormonları, adrenal androjen sekresyonu ise adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından uyarılır. Ayrıca prolaktin (PRL) adrenal androjen sekresyonunu uyarıcı bir faktör olduğunu ileri sürenler de vardır. Prolaktinomaların çıkartılmasından sonra ve bromokriptin tedavisi ile PRL düzeyinin azalması, kortizol düzeyi düşmesinden DHEAS,T ve DHT düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır. Fakat hiperprolaktinemi her zaman artmış androjen düzeyleri ile birlikte değildir. Ani PRL artışlarının androjen düzeyleri üzerine etkisi yoktur (3,1011).

Androjenlerin adrenalde başlıca zona retikularisten salgılandığı sanılmakla birlikte, DHEAS,T, DHT ve A (Androsetedionun) hem zona retikulariste, hem de zona fasikülatada önemli konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir. Overde ise androjenler stroma, teka ve granuloza hücrelerinden salgılanır. (1,3). Rutianen K ve arkadaşları (9), hirsutisli kadınların çoğunda aşırı androjen yapımını göstermişler, en yaygın sebebin ise polikistik overler olduğunu bildirmişlerdir. Smith ve arkadaşları (1). polikistik ovaryumlu hastaların, kalınlaşmış over kapsüllerinin hirsutisli hastalarda artmış androjen yapımı ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.

Overlerden androjen sekresyonu başlıca LH olmak üzere gonadotropinler tarafından uyarılır. Direkt sekresyon dışındaki androjenlerin önemli bir kısmı periferik bir konversiyon ile başlıca karaciğer, deri ve akciğerlerde yapılır. Testosteronun % 98 'i (başlıca TEBG'e) bağlıdır. Dolaşımdaki T'un % 50 si veya daha azı over ve adrenalden salgılanır. Gerisi A'un periferde T'a dönüşmesi ile ortaya çıkar. Androstenedionin çoğu, doğrudan adrenal ve overlerden eşit oranda salgılanır. . 10'ise başlıca DHEA'un periferik konversiyonu ile oluşur. DHEA'un %60-70'i doğrudan adrenalde, % 10-25 'i overlerden salgılanır. Geri kalan DHEAS ın periferde hidrolizi sonucu oluşur. DHEAS ise, doğrudan salgılanma ve DHEA'un periferik konversiyonu ile hemen hemen yalnız adrenallerde üretilir. Androstenediol zayıf bir androgendir. Başlıca adrenallerden salgılanır, ve periferik konversiyon sonucu oluşur (1,3,10,11).

Başlıca hirsutizm nedenleri:

- 1— Familial,
- 2— İdiopatik,
- 3— Ovarial,
 - a— Androgen üreten tümörler,
 - b— Polikistik ovarium,
 - c— Hilus hücre hiperplazisi, hiperthecosis, stroma lütenizasyonu
- 4— Adrenal,
 - a— Konjenital adrenal hiperplazi,
 - b— Konjenital olmayan adrenal hiperplazi (Cushing Sendrom'u)
 - c— Virilizan adenomlar ve karsinomlar,
- 5— Hypophyzer,
 - a— Cushing Synd.
 - b— Akromegali,
 - c— Hyperprolaktinemi,
- 6— Serebral ve hipotalamik orjinli,
 - a— Encephlitis,
 - b— Multipl sclerosis
 - c— Hyperostosis frontalis interna,
- 7— Ekstresek faktörler,
 - a— Lokal travma,
 - b— Çeşitli ilaçlar (dilantin, danazol, ... v.s.) (10,11).

Wayne Meikle , A ve arkadaşları (12) birkadında hiperandrogenizmin çeşitli nedenlerinin olduğunu ifade etmişlerdir. Bazı kadınlarda ACTH'a cevap olarak aşırı adrenal androjen yapımı veya kortikal androgen stimüle edici hormon gibi diğer bir hormonla olur. Bazı kadınlarda konjenital adrenal hiperplazinin hafif formları vardır. Diğer bir kısmında ise ovaryum fonksiyonunu etkileyen bir bozukluk veya ovaryum ve adrenallerin kombine disfonksiyonu sonucu olur. Yine aynı araştırmacılar yaptıkları çalışmada hirsutizmli bazı kadınlarda fizyolojik ACTH dozuna aşırı cevap olduğunu gözlemişlerdir.

Hirsutismusta tanı konurken, anemnez, ilaç alımı, fizik ve psikolojik stresler, nörolojik problemler, hirsutismusun başlangıç zamanı üzerinde durulmalı, fizik ve pelvik muayene yapılarak, serbest ve total androgenlerin tayini yapılarak, DHEA, DHEAS, T, DHT, androstenedion, idrarda 17 ketosteroidleri ölçülebilir. Androgen düzeyinde yükseklik saptanırsa kaynağı araştırılır. Ayrıca, ultrasonog-

rafi, 1.V.P., bilgisayarlı sürrenal tomografisi... gibi, bunlardan sonuç elde edilmezse adrenal ve over venlerinin ayrı ayrı katerizasyonu ile alınan örneklerden ayrı ayrı androgen tayini , selektif adrenal venöz angiografisi yapılabilir. Yine sonuç alınmazsa laparotomiye baş vurulur (3,11).

Androgenler yüksek fakat tümör düzeyinde değilse androgen kaynağı supresyon ve stimulasyon testleri ile araştırılır. Ayrıca serum prolaktin düzeyi de tayin edilir (3).

Hirsutismus tedavisinde, hafif olgularda androgen miktarları normal ise kıl-ların kozmetik olarak giderilmesi, depliatuvar yöntemler tavsiye edilir. Eğer bir adrenal veya ovarial tümör saptanırsa, cerrahi olarak çıkarılır. Tümörün yayılma durumuna göre kemoterapi veya radyoterapi yapılabilir. Eğer hirsutismus Cushing sendromuna bağlı ortaya çıkıyorsa uygun tedavi yapılabilir. Konjenital adrenal hiperplazi olgularının haffif tiplerinde tedavi gece yatarken 0,5-1 mg. dexamethasone' alınır. Obez şahıslar zayıflatılır. Hiperprolaktinemi varsa tedavi edilir. Bunlar dışında kalan, hirsutismusi ve yüksek androgen düzeyi olan kadınlarda androgen kaynağı overlerse bu hastalar antiandrogen tedavisinden yararlanabilirler (Cyproterone acetate, simetidin, spironolakton...v.s.) (1,3,10,11).

Son yıllarda hiperandrogemi durumlarında, ovarial androgen üretimini azaltmada diğer bir tedavi yolu da gonadotropin inhibisyonu yapan GnRH analogunun kullanılmasıdır(2). Chang ve arkadaşları (2) Polikistik overli 5 kadında 28 gün 100 mikrogram/gün D- Trp6 analogu vermişler, androstenedion ve testosteron konsantrasyonlarında bariz bir düşme olmuş fakat adrenal androgen olan DHAS'ın serum konsantrasyonlarında değişmediğini bildirmişlerdir. Booth ve arkadaşları da (2) PCO sendromlu 9 hastada 6 ay D-His6 tatbik etmişler sonuçta, testosteron ve androstenedion seviyelerinde bariz bir düşme, yine hirsutismuste subjektif bir düzelme not ettiklerini belirtmişlerdir. Andreykone ve arkadaşları da (2) hirsutismuslu 6 kadında nasal spray olarak 6 ay 800 mikrogram/gün nafarelin uygulamışlar, hastaların testosteron ve androstenedion konsantrasyonlarında bariz olarak bir azalma olduğunu, ayrıca tüm hastaların kıl büyümesinde bariz bir düzelme gözlediklerini belirtmişlerdir.

MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma 1.10.1986-1.5.1987 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine kılınma şikayeti ile başvuran 17 olguyu kapsamaktadır.

Olgularımıza, anamnez, fizik, pelvik muayene ve rutin biyokimik tetkikler yapıldı. Daha sonra olgularımıza proliferasyon döneminde serumda, FSH, LH, PRL, T, DHEAS, P, E2, Kortizol, RIA yöntemleri ile araştırıldı. Bu hormonlar, Diagnostic Products Corporation (DPC) nın asırasıyla, KFSDI, KLHDI, TKPRI, TKPGI, TKTTI, TKDSI, TKEZI, TKCOI-, katoloğ nolu kitleri kullanarak yapıldı.

BULGULAR:

Olgularımız, 17-35 yaşlar arasında olup, yaş ortalaması 23'dür. Tüm olguların 6'sı bekar (% 35,2), 11'i (%64,8)'i evli olup, evli olgulardan 5 inde infertilite sorunu vardı.

Tüm olguların esas şikayeti, yüz ve vücudunda kıllanma olup, olguların kıllanma dağılımı incelendiğinde tümünde yüz, karın cildi, bacaklarda ve göğüslerde orta-ileri derecede kıllanma mevcuttu.

Toplam olgulardan 11'inde (%64,7), oligo-amenore tarzında adet bozukluğu mevcuttu. Ayrıca olguların 3'ünde (%17,6) galaktore mevcuttu.

Aşırı kıllanma nedeniyle müracaat eden hastalara siklusun proliferasyon fazında RIA yöntemiyle, FSH, LH, PRL, T, DHEAS, P, E2, Kortizol, bakıldı. Sonra olgulara siklusun 25 günü, günde 150 mg. spironolactone tab. oral olarak verildi. 6 ay sonra tüm hastalarda hormonlar tekrarlandı. Sonuç Tablo-1 de görülmektedir. Sonuçlara T testi yapıldı.

Tablo-1: Günlük 150 mg. Spironolaton'la yapılan 6 aylık hirsutismus tedavisinden önceki ve sonraki hormonal değişiklikler:

Hormonlar: o	Tedavi Öncesi:	Tedavi sonrası:	
T ng/dl	124,3±35,9	64,8±15,2	P>0,05
DHAS mg/dl	368,1±337,7	355,2±336,9	NS
PRL ng/ml	27,6±26,7	15,7±17,7	NS
P ng/dl	4,18±3,36	2,9±2,6	NS
FSH mIU/ml	11,8±3,9	9,5±1,17	NS
LH mIU/ml	28,1±16,3	17,6±9,4	NS
E2 pg/ml	92,7±34,7	65,±18,6	NS
Kortizol g/ml	14,7±6,9	13,4±5,7	NS

Olguların birinde polimenore, birisinde de aşırı bulantı olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Olgularımızın 15'nin 10 tanesinde kıl büyümesinde önemli bir duraklama ve azalma vardı. Yine olgularımızdan 6 tanesinin bozur olan adetlerinde düzelme dikkati çekti. Endokrin parametredeki önemli değişiklik serum testosteron seviyesindeki azalmaydı. P< 0,05

TARTIŞMA:

Bir aldosterone antagonisti olan sipironolactone geçmişte uzun süre diüretik olarak kullanıldığı zaman antiandrojenik etkisi anlaşıldı. (Erkeklerde jinekomasti ve empotans) Hayvanlardaki çalışmalar sipir onolactonu 17-alfa hydroxylase aktivitesini azaltarak, plazma testosteron yapımını azalttığı ve reseptörlere androjen

bağlanmasını inhibe ettiği fikrini verdi (3, 5). Aynı zamanda T ve /veya DHT'nin prostat, adrenal, cilt ve diğer hedef organların doku cytosol ve nükleer androgen reseptörlerine bağlanmada ilk basamağı inhibe eder. Spironolactone'un potent bir antiandrogen etkisi, 1-Testosterona giden biyolojik yolun supresyonu, 2-T'nun estradiolle periferik konversiyonun artması, 3-DHT'nin intraselüller reseptörlere bağlanmasının kompetitif inhibisyonuydur (11)b.

Spirinolactonu çeşitli otörler siklusun 5-21,4-22. veya 25 gün süreyle 50-200 mg. 6-12 aylık tedavi olarak önermektedirler. (4,5,6,7,). Biz olgularımıza siklusun 1-25. günlerinde, günde 150 mg. verdik.

Spirinolactonun komplikasyonu ise, hiponatremi, hiperkalemi, uyuşukluk, mental konfüzyon, gastrointestinal rahatsızlıklar, adet düzensizliği, cilt belirtileri, hiperglisemi yapabileceği belirtilmiştir (5,7,11). Bizim bir olgumuzda şiddetli adet bozukluğu, birisinde ise gastrointestinal rahatsızlık nedeniyle çalışmadışı bırakıldı.

Hirsutismus tedavisinde bazı farmakolojik yaklaşımlar vardır. Fakat yan etkisi olmadan tedavi geliştirilmesi hala önemli bir konudur. Anti androgen olan Cyproterone acetate yaygın kullanılmaktadır. Fakat, letarji, meme hassasiyeti ve libido azalması.. gibi yan etkileri görülmüştür. CA-ethinyl estradiolle kombine verildiği zaman, tedavi daha etkili olmaya başlamıştır. Fakat bu da, östrojenli oral kontraseptifler n yan etkilerine benzer etkiler yapmıştır. Spironolactonenin böyle bir yan etkisi yoktur. Hele doğum kontrol haplarını ve progesteron tedavisini kabul etmeyen hastalar için iyi bir seçenektir (5,8).

Chapman, MG ve arkadaşları (5) günde 100 mg. spironolactone ile her menstrüel siklusun 25 günü, 6 ayı aşkın bir süre ile 35 hirsutismuslu hastalara kullanmışlar. 5 hasta ilacın yan etkisi nedeniyle tedavi dışı bırakılmış, geri ülan 30 hastanın 17 sinde kıllarda azalma dikkati çekmiş, endrokrin incelemede ise en önemli değişikliğin testosteron değerinde düşme olduğunu ifade etmişlerdir.

Shapiro ve Evron (7) çoğu polikistik overli ve hirsut hastalarda 6-13 ay süre ile siklusun 4-22. günlerinde 2x100 mg. spironolactone vererek terapötik etkilerini çalıştılar. Tedavi sonucunda 3.5 aylarda tüylerde azalma, Testosteron seviyesinin 6-9 aylık tedaviyi takiben % 80 düştüğünü bildirmişlerdir.

Boiselle ve Tremblay (7) , hirsut kadınlarda 2x25 mg. dozunda spironolactone kullanmışlar, üriner 17-ketosteroid seviyesinde % 50 oranında düşme, 6 aylık tedavi sonucunda ise testosteron yapım hızında belirgin birdüşme, kıllanmada da azalma dikkati çektiğini belirtmişlerdir.

Evron ve arkadaşları (6), hirsut kadınlarda 6 siklus boyunca siklusun 5-21. günler nde 100-150 mg/gün spironolacton vermişler, sonuçta LH, T ve üriner 17- ketosteroid seviyelerinde düşme olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim 17 olgumuzdan, ikisi tedavi dışında kalmış, geri kalan 15 olgudan 10 unda bariz bir şekilde kıllanmada azalma gözlemlendi. Bu 14 olgudan 13 ünde (%86,6) oranında testosteronda düşme meydana gelmiş olup, bir olgumuzda ise 3 yıllık sekonder infertilite +hirsutismus tanısı ile tedavi edilip gebe kaldı.

Cumming ve arkadaşları (5) polikistik overe bağlı oligomenoreli bazı kadınların, spironolactone ile durumlarının düzeldiğini, Chapman ve arkadaşları ise (1) 35 hastalık çalışma grubunda spironolacton ile 4'ünde adetlerinde düzelme görüldüğünü ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise 6 olgumuzun adetlerinde düzelme olduğu görüldü.

Çeşitli otörler, kombine tedavi ile gerek spironolacton'un etkisini artırmak ve gerekse yat etkilerini düşürmek için denemişlerdir. Bunun için hiperprolaktinemi hirsutismuslu hastalarda spironolacton+Bromocriptine kullanmışlardır(7).

Bize olgularımızın 5 inde hirsutismus yanında hiperprolaktinemi beraberdi. Bu olgulara 5-7,5 mg/gün bromocriptine ve 150 mg./gün spironolacton 6 ay kadar süre ile verildi ve başarılı sonuç alındı.

SONUÇ:

Çalışmamızda, bir mineralocorticoid antagonisti olan Spironolactone 17-alfa hydroxylase aktivitesini azaltarak, plazma testosteronu etkileyerek ve hedef dokularda DHT reseptörleri ile yarışmaya girerek hirsutismus tedavisinde etkili olduğunu, ayrıca olgularımızda başarılı sonuç aldığımızı gördük. Konu ile ilgili literatürler karşılaştırıldı.

SPİRONOLACTONE IN THE TREATMENT OF HİRSUTİSM

SUMMARY:

Spironolactone (150mg.) for 25 da0s in each menstrual cycle was assessed over 6 month treatment of hirsutism in 17 patients.

One patient withdrew due to gastric problems and one patient withdrew due to polymenorrhea . Of 15 patients, 10 had a significant reduction change in the endocrine parameters of adll ypatients was a reductiona in serum testosteron.

KEY WORDS :

Hirsutism, spironolactone, endocrine charges.

KAYNAKLAR

- 1- Amirika, H., Savoy-Moore, R., Sundareson, A.S., at el., The effect of long trem androgen treatment on the ovary. *Fertility and sterility*, 45: 202-208, 1986.
- 2- Andreyko, J.L., Marshall, L.M., Dumesic, D.A., and Jjffee, R.B.: TherapeutiJe uses of gonadotropin releasing hormoneasing hormone analogs. *Obstet and Gynecol. Survey*, 42/1,1-16, 1987.
- 3- Buryy, K.A.: Hirsutism. (In) Sciarra's Gynecology and Obstetrics. Revised Philadelphia, Harper Row Publishers. 1984, Vol: 5, Chap: 28.
- 4- Champan MC., Dowsett, M., Dewhurst, C.J., Jeffcote S.L.: Spironolactone intçombination with an oral contraceptive an laternative treatment of hirsutism Br. J. Obstet Gynecol. 1985. 92, 983-985.
- 5- Chapman, M.G., Katz, M., Dowsett M., at al. Spironolactone in the treatment ofhirsutism. *Acta obstet. Gynecol, Scan*, 65:349-350, 1986.
- 6- Evron, S. Shapiro, G., Diamant, YZ.: İnduction of ovulation with spironolactone (Aldactone) in anovulatory oligomonorrhic and hyperandrogenic women. *Fertil Steril*, 1981, 36: 468-41.
- 7- Köse, MF., Gürgüç., Söplemez, F.: Polikistik Over Hastalığı Tedavisi K. Doğum Dergisi, 2/1:33-41, 1986.
- 8- Maroulis, G.B. : Evaluation of hisutism and hyperandrogenemia. *Fertil Ste Ol* 36: 273-305, 1981.
- 9- Rutianen, K. , Erkkola, R., Kaihola, HL., et al.: The grade of hirsutism correlated to serum androgen levels and hormonal indices. *Acta Obstet, Gynecol Scan*, 64: 6299-633, 1985.
- 10- Talbert, LM. : Polycytic Ovarian Diease, (in) Sciarra'ssynecology and obstetrics, Revised ed. Philadelphia Harper Row publishers, 1984, Vol: 5, Chap: 27.
- 11- Uysal, A.R.: Hirsutismus. *Kadın Doğum Dergisi*, 1/4: 20-8-14214.
- 12- Wayne M A., Odell W. : Effect of short and long term dexamethasone on 3 alfa androstanidiol glucuronide in hisrsute women *Fertil steril*, 46: 2277-231, 1986.