

HİRSUTİZM VAKALARINDA HORMONAL DEĞERLER VE TEDAVİ

Dr. Melahat E .DÖNMEZ*
Dr. Bahadır YILMAZ**

ÖZET : Erciyes Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran 28 hirsüt hasta klinik, hormonal, ultrasonografik yönlerden incelendi. 3 ay süre ile verilen oral kontraseptif + spironolakton tedavisinden sonra olgular tekrar değerlendirildi. Hirsütizm skorlarında çok anlamlı bir azalma gözlenmemesine karşın, serum FSH, LH ve total testosteron değerleri belirgin baskılandı.

THE HORMONAL VALUES AND TREATMENT OF HİRSUTİSM

SUMMARY : Twentyeight hirsute patients, admitted to Erciyes University Hospital Obstetrics and Gynecology Dept., were evaluated clinically, hormonally and ultrasonographically. After oral contraceptive + spironolactone administration for three months, subjects were reevaluated. Although a significant decrease in hirsutism scores couldn't be observed, serum FSH, LH and total testosterone values were suppressed significantly.

KEY WORDS. hirsutism, oral contraceptive, testosteron

Hirsütizm, kadında terminal tüylerin androjen - sensitif bölgelerde artımıdır (2, 11). Etkilenen bölgeler; üst dudak, yanaklar, çene, sırt, kalçalar, kolların üst kısımları, göğsün orta kısmı ve karnın alt bölgeleridir. Hirsütizm birçok kez menstrüel irregülarite, infertilite, obezite gibi androjen metabolizması bozukluğunun diğer göstergeleri ile birlikte (3, 11). Yani hirsütizm kadın için kozmetik bir handikap olmanın ötesinde artmış androjenik steroid üretimine bağlı bir hormonal problemdir (2, 3, 11).

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

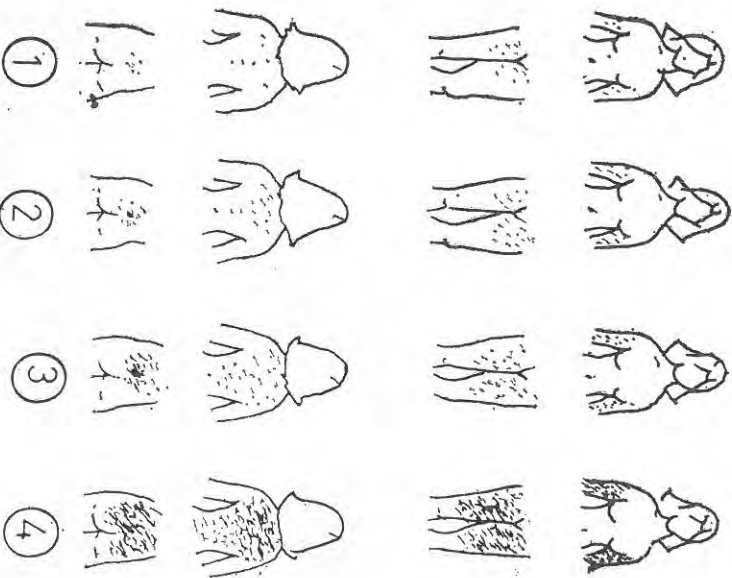
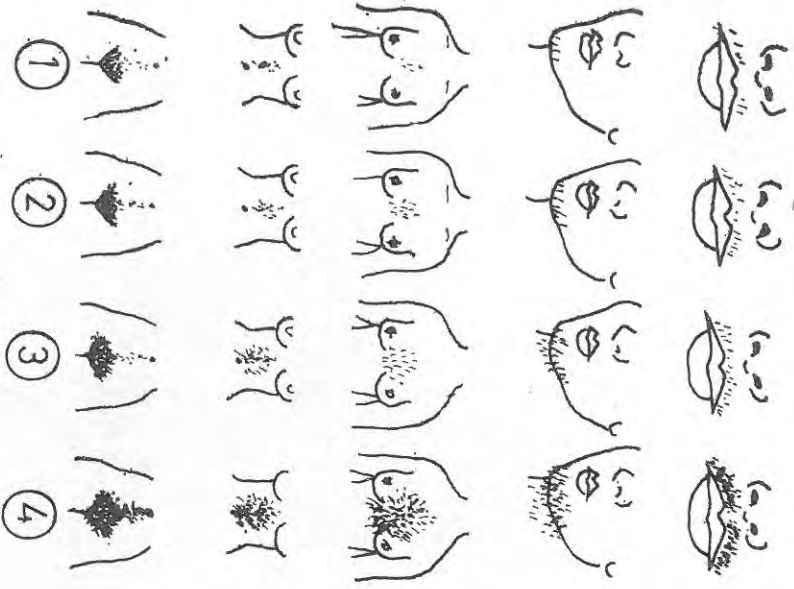
Hirsutizm etyolojisinde herediteye, serebral korteks ve hipotalamusa ait nedenler, pituitar, adrenal, ovaryal faktörler ve bazı ilaçlar rol almaktadır (9). Polikistik overleri bulunan ve hirsutizmleri buna bağlanabilecek bazı hastalarda aynı zamanda hipofizer tümör bulunabildiği gösterilmiştir (7).

Bu çalışmanın amacı, hirsutizm yakınması ile başvuran hastaların genel bir değerlendirilmesinin yapılması ve kısa süreli anti - androjenik tedavi sonuçlarının gözden geçirilmesidir.

MATERYAL VE METOD : Anormal tüylenme yakınması ile başvuran ve yaşları 14 ile 36 arasında değişen (ortalama 22.78) 28 kadın çalışmaya dahil edildi. Tanıyı objektifleştirmek için Ferriman ve Gallwey (6) tarafından ortaya konulan hirsutizm skoru (Şekil : 1) tüm hastalara uygulandı. Hastaların ilk başvurusunda sabah 08 - 10 arasında ve aç karnına alınan kan örneklerinde FSH LH, prolaktin, testesteron (T) tayinleri yapıldı. Tüm olgularda 24 saatlik idrarda 17 - KS düzeyleri saptandı. Fizik ve pelvik muayeneden sonra bütün olgularda pelvik ultrasonografi yapıldı. Bu saptamalardan sonra hastalara 3 ay süre ile antiandrojenik etki sağlamak amacı ile ethinodyol diacetate ethinyl estradiol içeren oral kontraseptif tabletlerle (siklusun 5 - 25. günleri arası günde bir tane) günde 100 miligram spironolakton verildi. 3 aylık tedaviden sonra ilk değerlendirmeyi yapan doktor tarafından bütün olgular tekrar muayene edildi, hirsutizm skorları yenilendi, kan ve idrarda hormonal incelemeler tekrarlandı.

BULGULAR : Anormal tüylenme şikayeti ile başvuran olguların Ferriman - Gallwey hirsutizm skorları 9 ile 23 arasında değişiyordu ve skor ortalaması 15.76 idi (Tablo I). 28 olgunun 13 tanesi (% 46.4) normal menstrüel fonksiyon öyküsü verirken, 11 hasta (% 39.2) oligomenoreden, 2 hasta (% 7.1) hipomenoreden, 2 hastada (% 7.1) amenoreden, şikayet etmekte idi. Olgularımızın hiçbirinde galaktore yoktu, hiçbir hastada klitoris hipertrofisi ve diğer virilizasyon belirtilerine rastlanmadı. Bütün hastalarda sella turcicanın radyolojik incelemesi yapıldı ve sellar deformite hiçbir olguda görülmedi.

İlk başvurduklarında yapılan hormonal değerlendirmelere göre olgularda kan FSH düzeyi ortalaması 6.71 mIU/ml, LH düzeyi 13.39 mIU/ml, prolaktin düzeyi 12.79 ng/ml, total T düzeyi % 97.76 ng, 24 saatlik idrarda 17 - KS düzeyi % 6.82 mg idi (Tablo I).



Şekil 1 : Geçili vücut alanlarında minimal hirsutizmden belirgin virilizasyona kadar giden bir spektrumda yer alan hirsutizm skorlaması (Ferriman - Gallwey ve Lorenzodan (11) alınmıştır).

Serum total T düzeyi 8 hastada (% 28.57) normalin üstündeydi. (normali 15 - 110 ng/100 ml). Düzeyleri çok yüksek olan 2 hastada (% 417 ng ve % 266.2 ng) yapılan laparoskopik inceleme ovaryal tümör olasılığını ekarte etti.

Olgularımızın tümünde ultrasonografik inceleme yapıldı. Buna göre 7 olguda (% 25.0) unilateral ovaryal kist, 3 olguda (% 10.71) ise bilateral kistik over mevcuttu. Diğer olgularda ise ultrasonografi normal olarak değerlendirildi.

Olgulara verilen 3 aylık oral kontraseptif + spironolakton tedavisinden sonra muayene ve hormonal tetkikler yinelenildi. Hirsutizm skorunda 15.76 dan 13.25 e bir gerileme vardı, ancak bu azalma istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p > 0.01$). Bununla birlikte hastaların hiçbirinde hirsutizm puanlarında artma yoktu. 10 hasta (% 35.71) subjektif olarak tüylenmenin azaldığını hissediyorlardı.

Olgularda prolaktin ve 17 - KS düzeylerinde bir değişiklik görülmedi ($p > 0.01$). Asıl anlamlı değişiklikler FSH, LH ve total T düzeylerinde görüldü. FSH düzeyi 6.71 mIU/ml den 2.28 mIU/ml ye ($p < 0.01$); LH düzeyi 13.39 mIU/ml den 3.97 mIU/ml ye ($p < 0.01$); total T düzeyi ise % 97.76 ng'dan % 41.62 ng'a ($p < 0.01$) düşmüştü. Bu bulgular Tablo I de gösterilmiştir.

TARTIŞMA: Hirsutizm, hemen her zaman bir hiperandrogenemi belirtisidir (2, 11). Aslında benign bir kondüsyon olmakla birlikte kozmetik yakınlara neden olmasının yanında acil önem kazandığı taraf muhtemel endokrin bozukluklara dair ipuçları vermesidir.

TABLO I : Hirsutizm Vakalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik ve Hormonal Olarak Değerlendirilmesi.

	ORTALAMA DEĞERLER		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P Değeri
Skor	15.76	13.25	$P > 0.01$
FSH (mIU/ml)	6.71	2.28	$P < 0.01$
LH (mIU/ml)	13.39	3.97	$P < 0.01$
Prolaktin (ng/ml)	12.79	10.86	$P > 0.01$
Testosteron (ng/100 ml)	97.76	41.62	$P < 0.01$
17 - KS (mg/24 saat) (İdrar)	6.82	6.87	$P > 0.01$

Kadınlarda androgenik steroid yapımı yalnız adrenal ve overlerde gerçekleşir (2). Ektopik neoplastik kaynaklar bilinmemektedir. DHEA, DHEA - S, Androstenedione gibi 17 - KS ler kadınlarda en fazla miktarlarda salgılanan androgenlerdir, ancak bunların androgenik potensi zayıftır ve androgenik etkileri daha çok 17 - β hidroksisteroidlere dönüşebilmeleri nedeni ile söz konusu edilmektedir (2, 3, 9, 11). 17 - β hidroksisteroidler güçlü androgenlerdir ve 17 - KS lerden tek bir enzimatik aşama ile oluşurlar. Bunlar; androstenediol, testosteron, dihidrotestosteron ve androstenediolüdür. Testosteron dolaşımdaki en önemli androgendir ve oldukça biopotenttir (11).

Adrenal sekresyonu dolaşımdaki 17 - KS lerin büyük çoğunluğunu oluşturur (2, 11). Yani 17 - KS lerin yüksek olduğu vakalarda hirsutizm kaynağının sürrenal olmasi kuvvetle muhtemeldir. Bizim olgularımızda ortalama 17 - KS düzeyi kadınlar için normal sınırlardadır (% 6.82 mg). Serum testosteron düzeyinin yüksekliği hiperandrogenemi kaynağı olarak daha çok overleri düşündürmektedir. Bununla birlikte total testosteron ölçümleri olguların ancak % 40 kadarında yüksek bulunmaktadır (11). Nitekim çalışmamızda sadece 8 olguda (% 28.57) yüksek serum testosteron seviyeleri bulunmuştur. Hirsutizmden muzdarip kadınlarda sex hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri düşük bulunmaktadır (2, 3, 11). Sonuçta total testosteron düzeyi normal bulunsa bile bu olgularda serumda serbest dolaşan T düzeyi artmaktadır. Bizim serbest T ve SHBG ölçümleri yapabilecek olanağımız olmadığı için hirsutizimli kadınların ancak 1/4 kadarında yüksek T seviyelerini ortaya çıkarabildik.

Olgularımızda prolaktin seviyeleri büyük çoğunlukla normal düzeylerde bulunmuştur. 2 olgumuzda ılımlı bir prolaktin yüksekliği gözlenmiştir. Prolaktinin adrenal androgen sekresyonu üzerinde etki yaparak hiperandrogenemi yapabileceği üzerinde durulmuştur (4, 11). Bununla birlikte bu hastalarımızda galaktore mevcut değildi, menstrüel fonksiyonları normaldi ve üriner 17 - KS düzeyleri yükselmemişti. Ayrıca bu hastalarımıza bromokriptin değil sadece antiandrogen tedavi vermemize karşın 3 ay sonraki kontrolde hem androgenlerin düzeyi düşürülmüştü, hem de prolaktin bu kez normal seviyelerde bulunmuştu.

FSH ve LH düzeyleri bu olgularımızın çoğunda normal düzeyde idi. Bir kısım olguda absolut veya relatif LH yüksekliği gözlenmiştir. Bu bulgu bilindiği gibi polikistik overlerin varlığında gözlenen bir bulgudur (10). 3 aylık kontraseptif steroid ve spironolakton tedavisinden sonra hem LH hem de FSH önemli ölçüde baskılanmıştır.

Ultrasonografik incelemede olgularımızın üçünde (% 10.71) tipik polikistik overler tanınmıştır. Hiperandrogenemi durumlarında androgen kaynağı % 85 - 90 overlerdir (11, 12). Overyal sebeplerin başında da polikistik over sendromu (PCO) gelmektedir. Ultrasonografik incelemelerinde PCO sendromuna sahip kadınların yalnızca % 36.13 ünde tipik polikistik overler görülmüştür (14). Bu nedenle pelvik ultrasonografi tanıda fazla yardımcı olanamaktadır.

Olgularımızda tanıyı objektifleştirmek için Ferriman ve Gallwey tarafından ortaya atılan puanlama yöntemini uyguladık. Bu puanlamaya göre 8 ve üstünde puan alan kadınlarda hemen daima hiperandrogenemik bir durum olduğu ortaya konmaktadır (6). Halbuki tetkiklerimizin çoğunda hiperandrogenemik kondüsyon ortaya konamamıştır. Spesifik etyolojik bir tanıya varılamayan durumlarda idiopatik hirsutizm tanısı konur (16). Ancak son yıllarda idiopatik hirsutizmin aslında ortaya çıkarılamamış overyal androgen hipersekresyonu nedeni ile olduğu söylenmektedir (12). Bovalouche ve arkadaşları idiopatik hirsutizm tanısı konulan 31 hastada yaptıkları dinamik testler aracılığı ile bu olguların bir kısmında ovaryal ve adrenal kaynaklı hiperandrogenemiyi ortaya çıkarmışlardır (1). Hirsutizmin medikal tedavilerinden başlıcası oral kontraseptif tedavisidir. Bu ilaçlar antigonadotropik etki ile ovaryal steroidogenezi azaltırlar. Aynı zamanda SHBG seviyelerini artırırlar (2, 3, 11, 16). Bizde bu nedenle olgularımıza bu tedaviyi verdik. İlaç seçerken progesteron komponenti olarak en az androgenik aktivite taşıdığı için ethinodiol diacetate içeren tabletleri tercih ettik.

Oral kontraseptiflerin yanında esasen bir antiandrogen olan ancak aynı zamanda hem androgen sentezini azaltan hem de periferde antiandrogenik özellikler gösteren spironolakton önerilmiştir (8, 13). Bizde 3 ay süre ile oral kontraseptif + spironolakton

tedavisini uyguladık. Aynı tedavi Chapman ve arkadaşları tarafından verilmiş ve oldukça başarılı bulunmuştur (5). Çalışmamızda olguların hirsutizm skorlarında bir azalma gözlemekle beraber bu azalma istatistiksel olarak bir anlam arzetmemektedir. Ancak tedavi FSH, LH ve testosteron düzeylerini anlamlı bir şekilde baskılamaktadır. Zaten hirsutizmde belirgin bir düzelme sağlamak için medikal tedaviye hiç değilse 6 - 12 ay devam etmek gerekmektedir (2, 11). Nitekim olgularımıza bu tedaviyi sürdürmeleri önerilmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde yan etki gözlenmemiştir.

Diğer bir tedavi yöntemi olan Cyproterone acetate'in hem anti-gonadotropik etkisi hemde periferde antiandrogenik etkisi vardır (2, 3, 11, 15). Underhill tarafından yapılan bir çalışmada Cyproterone acetate tedavisi, oral kontraseptif + spironolaktan tedavisine eşdeğer bulunmuştur (15). Kliniğimizde de şu anda hastalara Cyproterone acetate verilmektedir, tedavileri devam etmektedir ve diğer bir çalışma olarak düşünülmektedir.

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki, 3 aylık kontraseptif + spironolaktan tedavisi ile hirsutizmde çok belirgin bir klinik iyileşme sağlanamamakla birlikte, ilk aşamada gonadotrop ve androgenik hormon üretiminde bariz bir süpresyon gerçekleştirilebilmektedir.

Hormonal tetkiklerin yapıldığı Endokrinoloji Laboratuvarına ve sorumlusu Sayın Doç. Dr. Alev Hasanoğlu'na teşekkürü bir borç biliriz.

K A Y N A K L A R

1. Bovallouche A, Brerault JL, Fiet J, et al: Evidence for adrenal and/or ovarian dysfunction as a possible etiology of idiopathic hirsutism. Am J Obstet Gynecol 147: 57-63, 1983.
2. Braithwaite SS, Jabamoni R: Hirsutism. Arch Dermatol 119: 279-284, 1983.
3. Burry KA: Hirsutism. In Sciarra JJ (ed): Gynecology and Obstetrics. Vol 5 Harper and Row Publishers Philadelphia 1984, pp 1-8.
4. Carter JN, Tyson JE, Warne GL, et al: Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. J Clin Endocrinol Metab 45: 973-980, 1977.

5. Chapman MG, Dowsett M, Dewhurst CJ, Jeffcoate SL : Spironolactone in combination with an oral contraceptive : an alternative treatment for hirsutism. *Br J Obs Gyn* 92 : 983-985, 1985.
6. Ferriman D, Gallwey JD : Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21 : 1440-1447, 1961.
7. Futterweit W : Pituitary tumors and polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol* 62 : 774-795, 1983.
8. Givens JR : Treatment of hirsutism with spironolactone. *Fertil steril* 43 : 841-843, 1985.
9. Gold JJ : Causes and therapy of virilism in the female. In Gold JJ (ed) : *Textbook of Gynecologic Endocrinology*, Harper and Row Publishers, New York 1968, pp 465-469.
10. Goldzieher JW : Polycystic Ovarian Disease. *Fertil Steril* 35 : 371-394, 1981.
11. Hatch R, Rosenfield RL, Kim HM, Tredway D : Hirsutism : Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 140 : 815-830, 1981.
12. Kirschner MA, Zucker RI, Jespersen D : İdiopathic hirsutism an ovarian abnormality. *N Engl J Med* 294 : 637-640, 1976.
13. Lobo R, Shoupe D, Serafini P, et al : The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 43 : 200-205, 1985.
14. Orsini LF, Venturoli S, Lorusso R, et al : Ultrasonic findings in polycytic ovarian disease. *Fertil Steril* 43 : 700-714, 1985.
15. Underhill R, Dewhurst CJ : Further clinical experience in the treatment of hirsutism with cyproterone acetate. *Br J Obstet Gynecol* 86 : 139-141, 1979.
16. Uysal AR : Hirsutismus. *Kadın Doğum Dergisi* 4 : 208-214, 1986.