

KETOKONAZOL'UN HİRSUTİSM ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ali ACAR*, Dr. Sema SOYSAL*, Dr. Özlem NİSANOĞLU*, Dr. Jule ESEN*, Dr. Ergun ONUR*

* S.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Hirsutizm tedavisinde tam etkili bir yöntem henüz bulunmuş değildir. Çalışmamızda bir ay yüksek, takiben iki ay düşük doz ketokonazol tedavisinin hirsutisimli kadınlar üzerindeki hormonal ve klinik etkilerini değerlendirdik ve sonuçları literatür bilgileri ile tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Hirsutizm, ketokonazol.

SUMMARY

The Effects of Ketoconazole on Hirsutism

The complete method in the treatment of hirsutism haven't been found. In our study, we evaluated clinical and hormonal effects of a month high dose later two months low dose ketoconazole treatment on hirsutism in women and the results were discussed with the literatures.

Key Words: Hirsutism, ketoconazole.

GİRİŞ

Hirsutizm kadında androjene bağımlı seksüel kıllarda aşırı gelişmedir. Genellikle üst dudak, çene, kulaklar, yanaklar, göbek altı, karın, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında kıl artışı ile karakterizedir. Androjenlerin plasebasö ünitesini uyarmasına bağlı olarak genellikle akne vulgarisle beraber görülür. Hirsutizmde, terminal kıllarda hormona bağlı siklik büyüme ve çap artışı olur (1, 2, 3).

Androjenler erkekteki primer ve sekonder seks karakterlerinin yanısıra, kadında da bazı sekonder seks karakterlerini belirler. Fötal hayatta seks diferansiasyonu, her iki sekste pubarş ve adrenarşın başlamasını sağlar. İnsan vücudundaki temel androjenler: Dehidrotosteron (DHT), Testosteron (T), Androstenedion (A), Dehidroepiandrostenedion Sülfat (DHEA-S) tir. En potent androjen dehidrotosterondur. DHT yüksek oranda seks hormon bağlayan globuline (SHBG) bağlı olarak bulunur ve esas olarak periferde 5 alfa redüktaz enzimi ile testosterondan sentez olur

(2, 3, 4, 5).

Testosteron daha çok over kaynaklı iken DHEA ve DHEA-S ise büyük oranda adrenal kaynaklıdır (3, 4).

Steroid hormonlara karşı hedef organın doku reaksiyonu, intracellüler reseptör protein varlığı ile açıklanmaktadır (5).

Androjenler hücresel düzeyde üç yoldan biri ile etki göstermektedir.

1- Testosteronun intracellüler olarak dehidrotosterona dönüşümü,

2- Testosteronun kendisinin etki göstermesi,

3- Testosteronun intracellüler olarak estradiole çevrilmesi.

Kıl foliküllerindeki etki dehidrotosteron yoluyla gerçekleşmektedir. Plasebasö ünitesi androjenlere duyarlı birimdir. T ve DHT kıl büyümesini hızlandırıp kıl çapını ve pigmentasyonu artırır (5, 6).

Hirsutizm etiyojisi multifaktöriyaldir. Ovarial, Adrenal, iatrojenik, idiopatik olmak üzere androjen üreten merkeze göre ayrılabilir. Ovarial ve adrenal kökenli hirsutizmde fonksiyonel ve neoplastik gelişmeler sonucu kıllanma artışı görülebilir (3, 5, 7).

Over kökenli androjen fazlalığı ve kadındaki hirsutizm'in en yaygın sebebi polikistik over sendromudur. Polikistik overli hastaların % 70'inde hirsutizm vardır (5, 7).

Adrenal kaynaklı hiperandrojeneminin en sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir. Aşırı adrenal prehormon yapımı vardır (1, 6).

Hirsutizm tanısında anamnez ve fizik muayene önemlidir. Kıl morfolojisi ve dağılımındaki farklılıklar değerlendirilip kaydedilmelidir (4). Androjen kaynağını tesbit için serum testosteron, DHEA-S ve PRL düzeylerine bakılır (1, 3, 7).

Hirsutizm tedavisinde spesifik sebebin tesbit edilebildiği küçük bir grupta tedavi esas sebebe yönelik yapılır. Ovarial ya da adrenal tümörler cerrahi olarak çıkarılır (1, 4). Hirsutizmli hastaların büyük bir çoğunluğunda spesifik bir sebep bulunamaz ve hatta androjen fazlalığının adrenal veya ovarial kaynaklı olduğu ayırt edilemez (3, 8). Tedavide bugüne kadar bu nedenle tam etkili bir yöntem bulunmuş değildir. Oral kontraseptifler, Gn-RH analogları, Spironolactone, Siproteron asetat, deksametazon, medroksiprogesteron Asetat, Simetidin, Bromokriptin tedavi amacı ile kullanılmışlar ancak hiçbiri tek başına yeterli bulunmamıştır (3, 4, 6, 7).

Medikal tedavide genel olarak 5 hedef vardır.

- 1- Androjen üretimini düşürmek,
- 2- Androjenlerin metabolik klirensini artırmak,
- 3- Androjen reseptörlerini bloke etmek,
- 4- Periferik testosteron yapımını ya da testosteron, dehidrotosteron dönüşümünü inhibe etmek,
- 5- SHBG yapımını artırmak (3).

Son yıllarda ise ketokonazol'un hirsutizm üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (9, 10). Yapılan incelemelerde Ketakonazolun kuvvetli bir gonadal ve adrenal steroid sentezi inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Asıl far-

makolojik etkisi steroid sentezinde görev alan 17-hidroksilaz, 17-20 desmolaz, 11-beta hidroksilaz enzimlerini bloke etmesidir. Bunlar adrenal ve overdeki steroid sentezinde görev alan sitokrom P-450'ye bağımlı enzimlerdir. Ayrıca Ketokonazol karaciğere direkt etki ederek Serbest hormon bağlayıcı globulin sentezini artırır (9, 12).

Ketokonazol'un sebep olduğu hormonal değişiklikler doza bağımlı ve tamamen geri dönebilir niteliktedir (9, 13).

Çalışmamızda bir ay yüksek takiben 2 ay düşük doz ketokonazol tedavisinin idiopatik hirsutismden polikistik overe kadar hirsutizm bulunan kadınlar üzerindeki hormonal ve klinik etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine müracaat eden ve hirsutizm tanısı konan 58 hasta tablo 1'de sunulan form örneği kullanılarak çalışma kapsamına alındı.

Hastaların yaşları 18-45 arasında değişiyordu. Hastalardan 5 cc düz kan alındı ve 15-20 dakika pıhtılaşma için bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar temiz deney tüplerine alındı. Üzerleri parafin ile kapatılarak daha sonra çalışılmak üzere -20 C'deki deep freez'e kaldırıldı. Tüm hastalara jinekolojik muayene, pelvik ultrasonografi yapıp, kıl morfolojisi ve dağılımı Feriman-Gallway skorlamasına (14) göre değerlendirildi ve tedavi protokoluna geçildi.

Hastaların yaşları, adet düzenleri, parite durumları kayıt edildi. Tedavi öncesi serum free testosteron, Total testosteron, DHEA-S, FSH-LH, E₂ ve kortizol düzeyleri tesbit edildi.

Tüm hastalara ilk 1 ay 1000 mgr/gün indüksiyon, sonraki 2 ay 400 mgr/gün olmak üzere toplam 3 ay ketokonazol tedavisi uygulandı. 3 Aylık tedavi sonunda muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri ve kıl skorlaması tekrar edildi.

Hastalar tedavi süresince, yan etkiler ve ilacın karaciğer üzerine toksik etkileri yönünden ayda bir SGOT, SGPT takipleri ile izlendiler. 58 Hastadan

52'si tedaviyi tamamladı. Hormonal çalışmalar Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Laboratuvarında RIA (Radio Immun Assay) tekniği kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar ortalama + standart hata olarak verildi. 3 Aylık tedavi sonrasındaki değerlerin tedavi öncesi ile karşılaştırılmasında çiftli t test kullanıldı. $P < 0.05$ ise fark anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: Hastaların takibinde kullanılan form örneği.

Protokol No	:
Adı Soyadı	:
Doğum Tarihi	:
Doğum Sayısı	:
Düşük sayısı	:
Evlilik Süresi	:
Menstrüel Düzen	:
Alışkanlıklar	:
Uzun süreli ilaç kullanımı	:
Şikayet ve kısa anamnez	:
Sistemik Muayene	:
Jinekolojik Muayene	:

BULGULAR

Tedaviye alınan 58 hastadan tedaviyi tamamlayan 52 hasta değerlendirmeye alındı. 3 Hasta kişisel nedenlerle, 2 hasta yan etkiler nedeniyle, 1 hasta da gebelik nedeni ile tedaviyi yarıda bıraktı. Hasta özellikleri tablo 2'de sunuldu.

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

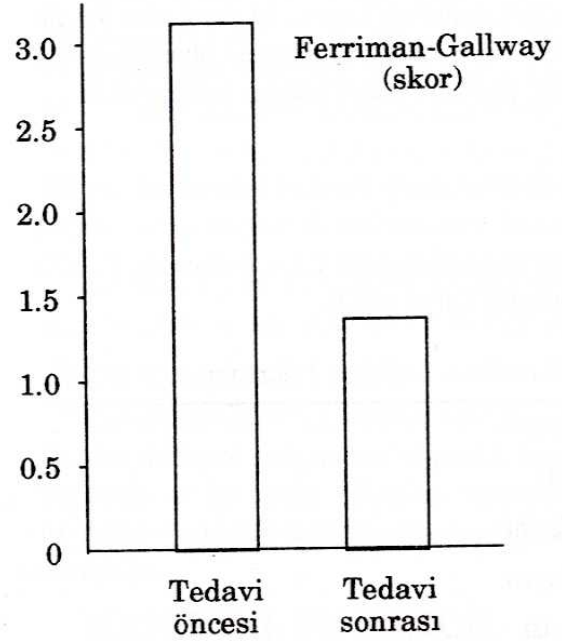
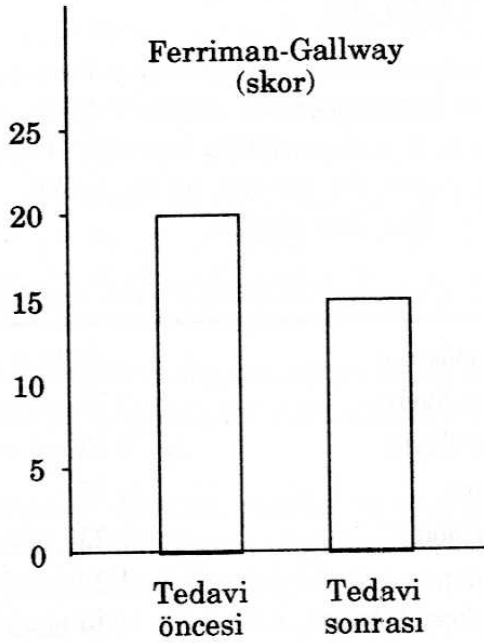
Yaş Ortalaması	: 24.72 ± 4.81
Multipar Sayısı	: 23
Nullipar Sayısı	: 27
Eumenore	: 27
Oligomenore	: 23
Polimenore	: 2
Pelvik USG'de PKO	: 19 hasta

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik olarak kıl skorlaması ve hormon düzeyleri ortalaması tablo 3'de sunuldu.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki Ferriman-Gallway skoru ve free testosteron değerleri skala halinde şekil 1'de gösterildi.

Tablo 3: Ketokonazol tedavisi öncesi ve sonrası klinik skor ve hormon düzeyi ortalamaları

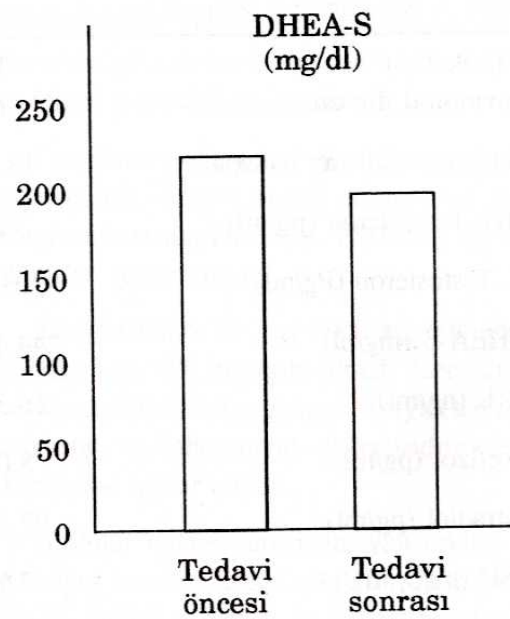
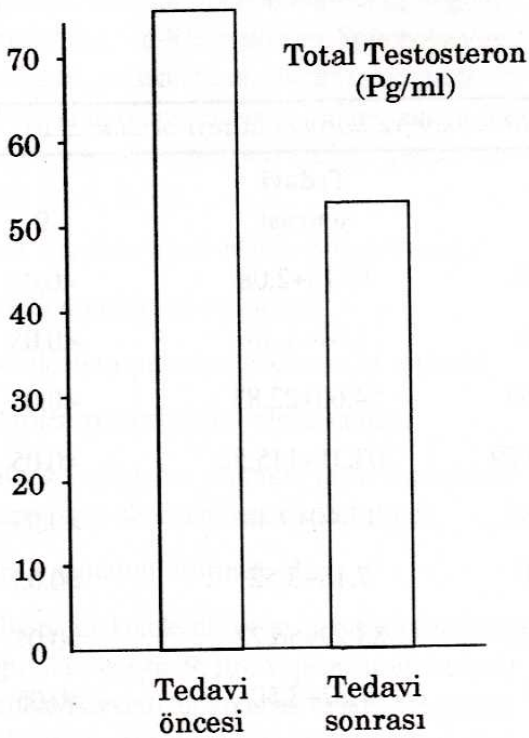
Klinik skor ve hormonal durum	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Ferriman-Gallway indeksi	18.70±2.33	16.13±2.08	<0.05
Free Testosteron (pg/ml)	3.36±1.93	1.57±1.18	<0.05
T. Testosteron (Pg/ml)	70.90±37.67	54.60±22.83	<0.05
DHEA-S (mg/dl)	244.44±143.29	203.31±115.52	<0.05
PRL (ng/ml)	16.35±12.82	13.40±9.48	>0.05
Kortizol (pg/ml)	8.07±5.01	7.15±3.52	>0.05
Estradiol (pg/ml)	97.19±68.05	88.29±56.77	>0.05
FSH (mIU/ml)	7.68±3.54	7.87±3.50	>0.05
LH (mIU/ml)	2.71±1.74	2.27±1.77	>0.05



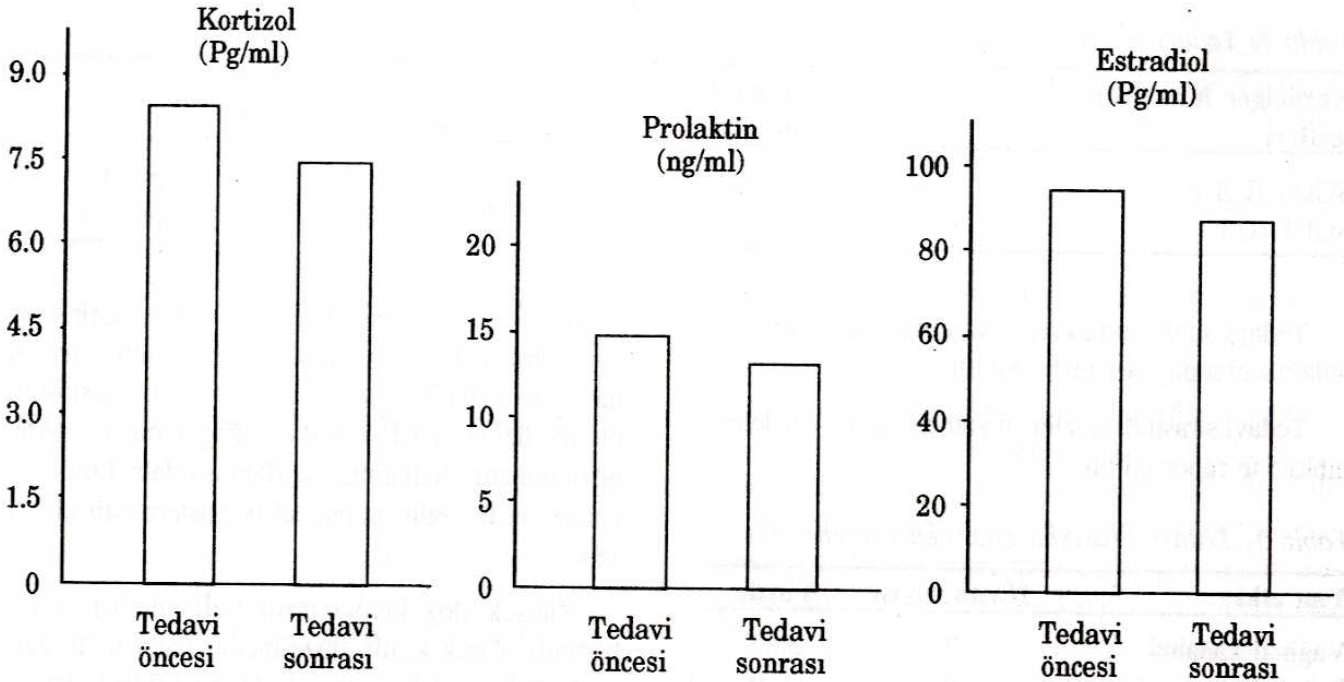
Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrasındaki Ferriman - Gallway skoru ve Free Testosteron değerleri skalaları

Klinik olarak tedaviyi takiben bütün hastalarda kılınma olan bölgelerde hirsutismin ilerlemesinde durma ve gerilemeye paralel olarak başlangıçta 18.70 ± 2.33 olan Ferriman-Gallway skoru ortalaması: Tedavi sonunda 16.13 ± 2.08 'e düştü. Aradaki fark

istatistiki olarak anlamlı bulundu. Tedavi öncesi 3.36 ± 1.93 pg/ml olan free testosteron değeri ortalaması tedavi sonrası 1.56 ± 1.18 pg/ml olarak tesbit edildi. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrasındaki Total Testosteron ve DHEA-S değer skalaları



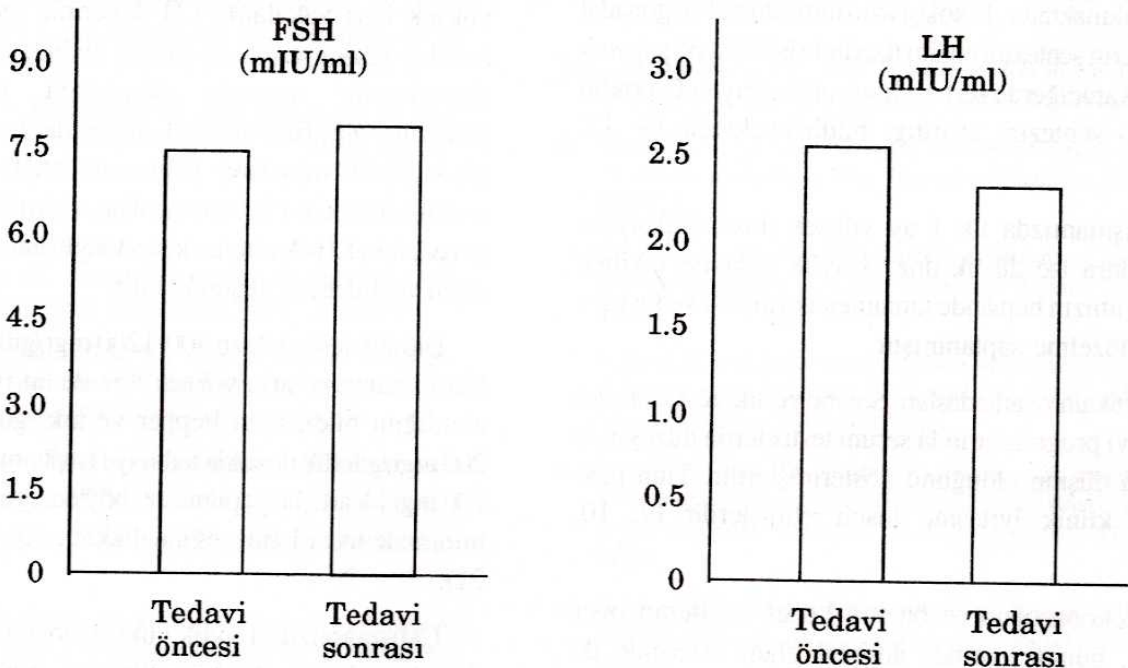
Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrasındaki Kortizol, Prolaktin ve Estradiol değerleri skalası

Tedavi öncesi ve sonrası total testosteron ve DHEA-S değerleri tablo 3 ve şekil 2'de sunuldu. Aradaki farklar anlamlı bulunmuştur.

Tedavi öncesi ve sonrası Kortizol, Prolaktin ve Estradiol değerleri tablo 3 ve şekil 3'de skalada gösterildi. Sonuçlarda istatistiki olarak anlamlı değer saptanamadı ($p>0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrasındaki FSH-LH değerleri tablo 3 ve şekil 4'de sunuldu. Anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrasındaki SGPT ve SGOT değerleri tablo 4'te gösterildi. Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrasındaki FSH, LH değerleri skalası

Tablo 4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri ortalamaları

Karaciğer fonksiyon testleri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
SGOT (U/L)	22.1±1.1	27.1±1.3	p<0.05
SGPT (U/L)	19.8±1.0	26.4±1.3	p<0.05

Tedavi sonrasında karaciğer enzim düzeylerinde anlamlı oranda artış tesbit edildi.

Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler ve yüzdeleri tablo 5'te rapor edildi.

Tablo 5: Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler

Yan etki	Hasta sayısı	Yüzde
Vaginal kanama	2	3.85
Bulantı	8	15.39
Pruritus	13	25.00
Abdominal ağrı	3	5.77
Baş ağrısı	2	3.85
Somnolans	1	1.92

TARTIŞMA

Kıl foliküllerine, androjen etkisinin artması hirsutizm tablosu ile sonuçlanmaktadır. Bu etki glandüler veya ekstraglandüler androjen sentezinin 5 alfa redüktaz aktivitesinde veya reseptör cevabında artma nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ketokonazol tüm adrenal ve gonadal steroidlerin sentezini enzim üzerinde inhibisyon yaparak bozar. Karaciğerde serbest hormon bağlayıcı Globulin (SHBG) sentezini artırdığı bildirilmektedir (9, 13, 15).

Çalışmamızda ilk 1 ay yüksek doz indüksiyon, daha sonra ise düşük doz, 3 aylık tedaviyi takiben hastalarımızın hepsinde tamamen hormonal ve kısmen klinik düzelleme saptanmıştır.

Martikain ve arkadaşları, Sonino ve ark. Ketokonazol ile tedavi programlarında serum testosteron düzeyinde belirgin düşme olduğunu göstermişlerdir. Tüm hastalarda klinik iyileşme tesbit etmişlerdir (9, 10, 16).

Ketokonazol'un en önemli hedef organının over olduğu, bunun yanında adrenal gland üzerinde de

suprese edici etkisi bulunduğu bildirilmektedir. Bizim bulgularımızda da bu durum tesbit edilmiştir. Tüm hastalarımızda 3. ayın sonunda, özellikle testosteron olmak üzere, DHEA-S da belirgin düşme olduğu gözlenmiştir. Kılınma skorlamasındaki klinik bulgularımız literatür ile paralellik göstermiştir (13, 17, 18).

Yüksek doz ketokonazol kullanılmasıyla doza bağımlı olarak klinik düzelmenin daha hızlı, ancak yan etkilerin daha çok görüldüğü bildirilmiştir (9, 19).

Pepper ve ark. ketokonazol tedavisinde FSH ve LH düzeyinde değişme olmadığını, fakat Karpas ve Sonino ise yüksek androjen düzeylerinin normale dönmesinin hiperandrojenemili kadınlarda LH düzeyini azalttığını bildirmişlerdir (10, 15, 20). Hastalarımızın hiç birinde LH düzeyinde artış gözlenmedi. Bu durum muhtemelen kullandığımız düşük doz tedavi ile ovarial düzeyde maksimum bir enzim inhibisyonuna bağlı bulunabileceği söylenebilir. Tedavi öncesi LH düzeyi yüksek bazı vakalarda LH değerinin tedavi sonucu azaldığı gözlenmiştir. Bu durum muhtemelen androjen düzeylerinin normale dönmesini takiben hipotalamo-hipofizer-ovarial sistemde bazı yeni değişikliklerin meydana gelmesine bağlı olduğu, bu nedenle düşük doz ketokonazol ile, androjen fazlalığının tedavisinin LH-Androjen kısır döngüsünü engellemede etkili olabileceği düşünülebilir.

Günlük tedavi dozu 400-1200 mgr/gün arasındadır. Martikainen ve ark. yüksek doz ile en iyi sonuçların alındığını bildirirken Pepper ve ark. günlük iki kez 200 mgr/günlük dozlarla tedaviye başlanmasını, giderek 200 mgr'lık artışlar yapılmasını böylece, yan etki riskinin minimale indirilebileceğine dikkat çekmektedirler (9, 21).

Çalışmamızda 1 aylık yüksek dozu takiben düşük doz ile tedaviye devam edilmiştir. Yüksek doz ke-

tokonazol tedavisi ile daha başarılı sonuçlar alınmaktadır, ancak 1 aylık indüksiyon tedavisinde bile bazı yan etkiler dikkatimizi çekmiştir.

Ketokonazol'un en ciddi yan etkisi karaciğer üzerinedir. Ancak ketokonazole bağlı karaciğer hasarının insidansı düşüktür.

Janssen ve Symoens ketokonazol kullanımına bağlı karaciğer hasarı olan 31 vakalık bir seriye dayanarak, semptomatik karaciğer hasarı insidansının 1/10000 semptomatik transaminaz yükselme insidansının ise % 6 olduğunu bildirmişlerdir (13).

Bizim 52 kişilik vaka grubumuzda 5 hastada transaminazlarda üst sınırı aşan yükselme belirledik. Hastaların yarısına yakınında transaminazlarda normalin üst sınırına doğru bir artış gözlenmiştir. Ciddi karaciğer hasarı ile karşılaşılmadı. İndüksiyon dozu uygulanan ilk ayda yan etkiler daha fazla görülmüştür.

Bulgularımızda en sık yan etki pruritus olmuş,

bunu bulantı ve polimenore izlemiştir. Literatürde rastlanılan başlıca yan etkiler deride kuruluk, üst batın ağrısı, Libido azalması, düzensiz kanama, saç kaybı, diyare, deri döküntüsü, kaşıntı, bulantı-kusma, adrenal yetmezlik ve hepatik fonksiyonların değişmesi olarak bildirilmiştir (2, 9, 22, 23).

Hirsutizm tedavisinde tam olarak tek başına etkili ve yeterli bir tedavi henüz bulunmuş değildir. Bu durum etiyolojinin multifaktöriyel olmasına bağlanabilir. Kullanılan preparatların tümünde yan etkiler ve hastaya göre değişebilen kontrendikasyonlar vardır. Ketokonazol'un yüksek dozda kullanımı ile daha başarılı sonuçlar alınabilmekte, ancak yan etkiler yüksek olmaktadır. Ayrıca literatürde diğer preparatlar ile yapılan çalışma başarıları ile karşılaştırıldığında ketokonazol sonuçları daha başarılı bulunmamıştır. Karaciğer ve Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle de hirsutizm tedavisinde kullanımının fazla bir avantaj sağlamadığı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Pemoll ML. Hirsutism. In: Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Editors. Current Obstetric Diagnosis and Treatment, California, Lebonon M.E. Edition 1991: 815-829.
- 2- Trak. B. Hirsutism. Onur Y. Ankara 1991: 39-59, 177-216.
- 3- Gangliardi C, Hirsutism In: Pemol ML, Benson RC (Eds). Current Obstetric and Gynecologic and Treatment, 6th ed, 946 Norwalk, Appleton and Lange 1987: 946-953.
- 4- Bernhisel MA, Hammound CB. Androgen excess. In: Scott JR, Disüla PJ, Hammound CB, Spellacy WN editors. Danfort's Obstetrics and Gynecology, 6th ed. Philadelphia JB. Lippincot, 1990: 773-781.
- 5- Lobo RA: Hirsutism. In: Sciarra's Obstetrics and Gynecology. Vol. 5, Chap. 28, Sciarra JJ, Simpson JL, Sperof L (Eds), Harper and Row Publ, Philadelphia, 1987: 1112-1148.
- 6- Ehrmann DA, Rosenfield RL. Clinical Rewiev 10 an Endocrinologic Approach to the patient with Hirsutism. J. Clinical Endocrinol Metab. 1990; 71: 1-5.
- 7- Varma TR. Hirsutism and androgen excess. Clinical Gynecologia. E. Arnold. London 1991: 762-775.
- 8- Ansan K. Jinekoloji. İstanbul: Çeltüt Matbaası, 1984: 227-252.
- 9- Martikainen H, Hekkinen J, Ruokonen a, Kauppi a. Hormonal and Clinical effects of ketokonazole in hirsute women. J. Clin. Endocrinol Metab. 1988; 66: 987.
- 10- Sonino N, Scaroni C, Biason A, Boscaro M, Mantero F. Lowdose Ketoconazole treatment in hirsute women. J. End. Invest. 1990; 13: 35-40.
- 11- Ventruoli S, Fabbri R, Prato LD, Mastovani B, Capelli M, Magrini O, Flamigni C. Ketoconazole therapy for women with Acne and/or hirsutism. J. Clin. Endocrinol Metab. 1990; 71: 335-338.
- 12- Ghetti P, Patrone P, Tosti A. Ketoconazole in the treatment of acne in women. Arc Dermatol. 1986; 122: 629-630.
- 13- Oates JA, Wood JJA. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. Eng. Journal of Medicine 1987; 24: 812-816.
- 14- Ferriman D, Gallway CD. Clinical assesment of body-hair growth in women. J. Clen. Endocrinol Metab. 1961; 21: 140-147.
- 15- Holland JF, et al. ketoconazole in the management of precocius puberty not responsive to LHRH-Analogue therapy. The New Eng. J. Medicine. 1985; 312: 1023.
- 16- Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketoconazole bloks adrenal sterogenesis by inhibiting cytochrome p 450 dependent enzymes. J. clin. invest 1983; 71: 1495-1499.
- 17- Panjola CMD: Drug therapy for hirsutism. Panjola CMD (Ed.) Reproductive endocrinology and infertility. Philadelphia, 1987: 518-525.

- 18- Kan PB, Hirst MA, Feldman D. Inhibition of steroidogenic cytochrome p-450 enzymes in rat testis by ketokonazole and related imidazole antifungal drugs. *J. Steroid Biochem.* 1985; 23: 1023-1028.
- 19- Bhasin S. et al. Hormonal effects of ketoconazole in vivo in the male rat. Mechanism of action. *Endocrinol* 1986; 118: 1229-1232.
- 20- De Pedrini P, Tommaselli A, Spano G, Montemurro G. Clinical and hormonal effects of ketoconazole on hirsutism in women. *Int. J. Tiss. Reac.* 1988; 3: 193-198.
- 21- Pepper G, Brenner SH, Gabrilove JL. Ketoconazole use in the treatment of ovarian hyperandrogenism. *Fertility and sterility.* 1990; 54: 438-445.
- 22- Paradisi R, Venturoli S, Pasquali, et all. Effects of obesity on gonadotropin secretion in patients with polycystic ovarian disease. *J. Endocrinol invest* 1986; 9: 139-144.
- 23- Rajfer J, Sikka SC, Rivera F, Handelsman DJ. Mechanism of human testicular steroidogenesis by oral ketoconazole. *J. Clinical Endocrinol Metab.* 1986; 63: 1193-1197.