

İdiopatik Hirsutizmli Kadınlarda Finasteride Tedavisinin Klinik ve Hormonal Değerler Üzerine Etkisi

Tevfik SABUNCU¹, Hürev HATEMİ¹, Ender ARIKAN²

ÖZET

Amaç: İdiopatik hirsutizm, serum androjen düzeylerinin normal sınırlar içinde olması ile, derideki 5a-reduktaz enziminin artmış aktivitesine bağlı olarak geliştiği kabul edilen yaygın endokrinolojik bir bozukluktur. Bu hastalığın tedavisinde henüz istenilen etkiye tam olarak gösteren ve güvenli bir tedavi şekli üzerinde görüş birliğine varılmamıştır. Bu çalışmanın amacı 5a-reduktaz enziminin özel bir inhibitörü olan finasteride'in klinik (Ferriman-Gallwey skoru) ve hormonal eylemlerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: İdiopatik hirsutizm tanısı konan 15 kadın hastaya altı ay süre ile 5mg/gün finasteride uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların serum total testosterone, serbest testosterone, prolaktin, FSH, LH, düzeyleri ve Ferriman-Gallwey skorlaması ile hirsutizm derecesi değerlendirildi.

Bulgular: Finasteride tedavisi hirsutizm skorunu önemli ölçüde azalttı (0.01). Serum total testosterone seviyeleri tedavi sonrasında anamlı olarak yükselirken (0.001), diğer parametrelerde anamlı bir değişiklik gözlenmedi. Hastalar finasteride tedavisine uyum gösterdiler. Herhangi bir yan etki saptanmadı.

Sonuç: Finasteride tedavisinin idiopatik hirsutizm olgularında etkin ve güvenilir olabileceği kanısına varıldı. Total testosterone düzeyinde oluşan tedavi sonrası artışın, finasteride tedavisinin 5a-reduktaz enzimini inhibe etmesine bağlı olarak geliştiği kabul edildi. Ancak daha çok sayıda hastayı kapsayan ve daha uzun tedavi süreçlerini değerlendiren çalışmaları yapılması gereği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Hirsutizm, 5a-reduktaz, Finasteride.

SUMMARY

INFLAMMATORY CARCINOMA OF THE BREAST

Purpose: Idiopathic hirsutism is accepted an common endocrinologic disorder that contains normal serum androgen levels and increased 5 a-reductase activity of skin. It is still uncertain that there is an effective and safe therapy at these cases. The effects of finasteride, a specific inhibitor of 5 a-reductase, on clinical (Ferriman-Gallwey Score) and homonal status were evaluated in 15 patients with idiopathic hirsutism.

Methods: In this study, 15 patients with Idiopathic hirsutism were participated. Total testosterone, free testosterone, prolactin, FSH, LH levels were evaluated before and after finasteride therapy (5 mg/day). The degree of hirsutism was determined by Ferriman-Gallwey score.

Results: Despite serum total testosterone levels were increased (0.001), Ferriman-Gallwey scores were decreased significantly after six months of finasteride (5 mg/day) therapy (0.01). The other hormones haven't been affected by finasteride therapy, and any adverse effects have not been seemed during the therapy.

Conclusion: These results have suggested that finasteride is an effective and safe drug in the treatment of idiopathic hirsutism. We interpreted that serum total testosterone levels were increased due to the inhibition of 5 a-reductase activity.

Key Words: Hirsutism, 5 a-reductase, finasteride.

GİRİŞ

Kadınlarda androjenlere duyarlı bölgelerde killanma artışının oluşturduğu hirsutizm nisbeten sık görülen bir rahatsızlıktır. Düzenli ovulatuar menstrüel siklus ve normal serum testosterone ve DHEA-SO₄ düzeylerine rağmen kıl foliküllerinin androjenlere duyarlılığının artması

idiopatik hirsutizm olarak tanımlanmaktadır (1). Kıl folikülündeki testosterone dihidrotestosterona dönüştüren 5a-reduktaz enzim aktivitesinin artması başlıca altta yatan mekanizma olarak görülmektedir (2,3). Hirsutizmin şimdije kadar ideal bir tedavisi bulunmamakla birlikte oral siproteron asetat (4), oral kontraseptif ajanlar, spironolakton (5),

¹ İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji- Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı

² Yrd.Doç.Dr. T.Ü.Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabili Dalı

simetidin (6) ve flutamid (7) gibi droglar tedavide kullanılmıştır. Ancak bu drogların hiçbir yeteri etkinlikte ve yan etkisiz olarak bulunmamıştır. Sarıredüktaz'ın özel bir inhibitörü olan finasteride erkeklerde benign prostat hiperplazisinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte (8-

12) son zamanlarda bazı araştırmacılar tarafından kadınlarda hirsutizmin tedavisinde de denenmiştir (13-1).

Bu çalışmada bu drogun idiopatik hirsutizmlı hastalardaki etkinliği, hormonal etkileri ve tolerabilitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Tablo I. İdiopatik Hirsutizmlı Hastaların Finasteride Tedavisi Öncesi ve Sonrası Klinik ve Hormonal Değerleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P
Yaş (yıl)	24.0 ± 4.14		
Ferrimann-Gallwey skor	17.1 ± 2.8	13.0 ± 3.5	<0.01
Total testosterone (ng/dl)	42.4 ± 14.2	75.7 ± 25.3	<0.001
serbest testosterone (pg/ml)	2.3 ± 0.4	2.6 ± 0.7	>0.05
DHEA-SO ₄ (μg/dl)	318.0 ± 26.9	278.2 ± 61.7	>0.05
FSH (mIU/ml)	5.5 ± 2.8	6.1 ± 1.2	>0.05
LH (mIU/ml)	5.8 ± 2.4	6.7 ± 2.7	>0.05
17α-OH PRG (ng/ml)	0.93 ± 0.5	0.82 ± 0.4	>0.05
Prolactin (ng/ml)	16.2 ± 2.4	15.6 ± 3.8	>0.05

GEREÇ ve YÖNTEM

IÜ: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 15 idiopatik hirsutizmlı kadın çalışmaya alındı. Bütün bireyler düzenli olarak menstrüel siklus sahipti. Erken foliküler fazdaki serum total ve serbest testosteron, DHEA-SO₄, prolaktin, FSH ve LH seviyeleri, surrenal gland ve over ultrasonografileri normaldi. Geç başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi tanısı, hastaların foliküler fazda sabah serumlarındaki 17a-hidroksiprogesteron düzeylerinin 2 ng/ml'nin altında olması ile ekarte edildi. Hastaların karaciğer, böbrek ve hematolojik profilleri normaldi. Hirsutizm skoru Ferriman-Gallwey skorlamasına göre yapıldı (19). En düşük skor 12 idi. 6 ay süre ile finasteride (Proscar) 5 mg/gün uygulandı. Finasteride tedavisinin erkek fetus üzerine muhtemel femininan etkisi dolayısı ile, hastalara tedavi süresince gebe kalmamaları tavsiye edildi. Tedavi sonrasında aynı parametreler tekrar

değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS programı kullanılarak Wilcoxon testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi.

SONUÇLAR

Altı aylık tedavi sonrasında hirsutizm skoru anamali olarak azaldı (17.1 ± 2.8'e karşın 13.0 ± 3.5, P < 0.01). İki hastada Ferriman-Gallwey skoru değişmedi. Serum total testosterone düzeyi tedavi sonrasında anamali olarak yüksek bulundu (42.4 ± 14.2 ng/dl'ye karşın 75.7 ± 25.3, P < 0.001). Serum serbest testosterone düzeyinde de yükselme görülmekte birlikte bu durum anamli değildi. Diğer hormonal değerlerde anamli değişikler gözlenmedi. Sonuçlar tabloda gösterilmiştir. Finasteride hastalar tarafından iyi tolere edildi. Tedavi sırasında herhangi bir yan etki bildirilmedi ve laboratuvar değerlerinde de bir bozulma saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 5α-reduktaz tip 2 inhibitörü olan finasteride tedavisinin idiopatik hirsutizmlı kadınlarda uygulanmasının oldukça etkili olduğu görülmüştür. İki hasta dışında tüm bireylerde hirsutizm skoru azalmıştır. Ferriman-Gallwey skorunda 6 ay sonra ~%25'lik bir azalma tespit edilmiştir. Literatürde ise 6 aylık tedavi sonunda %10-50 arasında azalmalar bildirilmiştir (15,20). Bu farklılıklar toplumsal değişkenlere bağlı olabilir. Ferriman-Gallwey skorlaması kıl büyümesinin objektif bir değerlendirmesini (kıl çapı ölçümü gibi) yapamamakla birlikte, aynı hastaların aynı gözlemciler tarafından (T.S ve E.A) değerlendirilmiş olması farklı değerlendirmeleri nisbeten önlemiştir.

Bu çalışma, finasteride'in kadınlarda serum testosterone düzeyini artırdığını bildiren raporları doğrulamaktadır. Tolino ve ark. (18) finasteride tedavisi sonrası serum testosterone düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlemezken,

Fruzetti ve ark. (14), Moghetti ve ark. (15) ve Wong ve ark. (16) finasteride tedavisi sonrası serum testosterone düzeyinin anlamlı olarak yükseldiğini bildirmiştir. Bu durum finasteride'in 5α-reduktaz enzimini inhibe etmesine bağlı görünmektedir. Bu çalışmada değerlendirilmemekle birlikte finasteride'in dihidrotestosteron ve metaboliti olan 3 α-androstanediol glucuronide düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (15,18). Finasteride bütün hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir. Hastalar tedavi süresince herhangi bir şikayet bildirmemişlerdir. Şahin ve ark (21) finasteride'in hirsutizm tedavisinde en az spiroteron asetat kadar etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini bildirmiştir.

Sonuç olarak 5α-reduktaz enzim inhibitörü olan finasteride, idiopatik hirsutizm vakalarının tedavisinde etkili ve tolere edilebilir bulunmuştur. Bu konuda daha büyük sayıda hasta ve daha uzun süreli kullanımının sonuçlarını değerlendirmek gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Carr BR: Hirsutism and virilization. In Williams Textbook of Endocrinology. Wilson JD, Foster DW (eds.), 8th edition, 1992 Philadelphia, W.B. Saunders Company.:776-780.
2. Serafini P, Ablan F, Lobo RA: 5 alpha-Reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60:349-355.
3. Serafini P, Lobo RA: Increased 5 alpha-reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1985; 43:74-78.
4. Underhill R, Dewhurst J: Further clinical experience in the treatment of hirsutism with cyproterone acetate. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979 ; 86:139-141.
5. Chapman MG, Dowsett M, Dewhurst CJ, Jeffcoate SL: Spironolactone in combination with an oral contraceptive: an alternative treatment for hirsutism. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92:983-985.
6. Vigersky RA, Mehlman I, Glass AR, Smith CE: Treatment of hirsute women with cimetidine. *N Engl J Med.* 1980; 303:1042.
7. Marugo M, Bernasconi D, Meozzi M, Del Monte P, Zino V, Primarolo P, et al: The use of flutamide in the management of hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 1994; 17:195-199.
8. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 327:1185-1191.
9. McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E: Finasteride, an inhibitor of 5 α-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74:505-508.
10. The Finasteride Study Group: Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1993; 22:291-299.
11. Tammela TL, Kontturi MJ: Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1993; 149:342-344.
12. Rittmaster RS: Finasteride. *N Engl J Med.* 1994 ; 330:120-125.
13. Castello R, Tosi F, Perrone F, Negri C, Muggeo M, Moghetti P: Outcome of long-term treatment with the 5 α-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism: clinical and hormonal effects during a 1-year course of therapy and 1-year follow-up. *Fertil Steril.* 1996; 66:734-740.

14. Fruzzetti F, de Lorenzo D, Parrini D, Ricci C: Effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:831-835.
15. Moghetti P, Castello R, Magnani CM, Tosi F, Negri C, Armanini D, et al: Clinical and hormonal effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:1115-1121.
16. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA: A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:233-238.
17. Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta E, Sciuto A, et al: Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1995; 64:299-306.
18. Tolino A, Petrone A, Sarnacchiaro F, Cirillo D, Ronsini S, Lombardi G, et al: Finasteride in the treatment of hirsutism: new therapeutic perspectives. *Fertil Steril.* 1996; 66:61-65.
19. Ferriman D, Gallwey CD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961; 21:1440-1447.
20. Erenus M, Yucelten D, Durmusoglu F, Gurbuz O: Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1997; 68:1000-1003.
21. Sahin Y, Bayram F, Kelestimur F, Muderris I: Comparision of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment oh hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21: 348-352.