

İdiopatik Hirsutismus'un Cimetidine İle Tedavisi

PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ
DR. ŞAKİR KÜÇÜKKÖMÜRCÜ

1989

İdiopatik Hirsutismus'un Cimetidine İle Tedavisi

Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ*

ÖZET

Bu çalışmada, spesifik bir H₂-reseptör blokleri olan Cimetidine (CM) ile tedavi edilen 37 idiyopatik hirsutismus olgusunun sonuçları sunulmuştur.

CM, kıl follüküllerinde bulunan androjen reseptörlerine bağlanarak kılın büyümesini engellemektedir. CM tedavisi ile kıl çaplarında istatistiksel olarak anlamlı bir ($p < 0.005$) azalma saptanmıştır.

Diğer taraftan CM, hirsut kadınlarda genellikle yüksek bulunan LH'nun supresyonu aracılığıyla overlerde androjen sentezini de inhibe etmektedir. Olgularımızda CM tedavisi süresince serum total testosteron ($p < 0.01$), serbest testosteron ($p < 0.001$) ve androstendion ($p < 0.025$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma; sex hormone binding globulin ($p < 0.001$) düzeylerinde ise anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Östradiol, kortizol ve DHEAS'un serum düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Sonuç olarak, CM'in idiyopatik hirsutismus tedavisinde etkili ve zararsız bir ilaç olduğu kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Treatment of Idiopathic Hirsutism with Cimetidine

In this study, we present the results obtained in 37 idiopathic hirsute women who were treated with Cimetidine (CM), a specific H₂-receptor blocker.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

CM binds to the androgen receptors which are present on the hair follicle and prevents the hair growth.

We found a statistically significant ($p < 0.005$) reduction of the hair diameter with CM therapy.

In addition, CM inhibits the ovarian androgen synthesis by suppression of the pituitary LH level which is elevated in hirsute women. A significant decrease of serum levels of total ($p < 0.01$) and free testosterone ($p < 0.001$), androstenedione ($p < 0.025$), and a significant increase of sex hormone binding globulin ($p < 0.001$) was determined in our cases during CM therapy. There were no statistically significant changes in serum levels of estradiol, cortisol and DHEAS.

The present data suggest that CM may be considered a safe, but more effective agent in the treatment of idiopathic hirsutism.

GİRİŞ

Maskülinizasyon bulguları olmaksızın, kadınlarda görülen erkek tipindeki kılınmaya hirsutismus adı verilmektedir¹. Etyolojide over ve adrenal tümörleri ile bazı beyin tümörleri gibi organik bir neden ya da ailesel veya ırk faktörlerinin etkileri kolayca ortaya konulabilmektedir. Buna karşılık, idiopatik hirsutismus grubunu oluşturanlarda organik ve/veya fonksiyonel bir defekti kolayca saptayabilmek mümkün olamamaktadır. Bu kadınlarda kıl folliküllerindeki androjen reseptörlerinin duyarlılıklarının artması neden olarak gösterilmektedir. İdiopatik hirsutismus olgularının bazılarında androjen düzeyleri, kadınlar için normal sayılan değerler içinde bulunmasına karşın, çoğunda steroidogenezdeki belirli enzim defektlerine bağlı olarak artmış bir androjen prodüksiyonu mevcuttur¹⁻³.

Etyolojisinin açık olarak bilinmemesi, idiopatik hirsutismus olgularında tedaviyi ve kalıcı iyileşmeyi güçleştirmektedir. Böyle olunca da değişik türdeki ilaçlar idiopatik hirsutismus tedavisinde denenmiş ve denenmektedir^{1,4-10}.

Fiziksel ajanlarla tedaviyi bir kenara bırakırsak, idiopatik hirsutismus tedavisinde yüksek dozlarda östrojen^{1,8}, cyproterone¹¹, cyproterone acetate^{5,9}, spironolactone^{6,10}, kombine tip oral kontraseptifler⁸, progesteron⁸, benzodiazepin⁷ v.b. gibi steroid ya da non-steroid yapıdaki ilaçlar, zaman zaman "moda" teşkil edecek şekilde kullanılmıştır. Ancak bu ilaçlardan her birinin kendine özgü yan ve istenmeyen etkileri ortaya çıkmaktadır. Örneğin, yüksek doz östrojen kullanımında menstrüasyon düzensizlikleri, bazı kanserlere (endometrium ve meme gibi) predispozisyonun artması söz konusudur. Cyproterone ve cyproterone acetate gibi anti-androjenik ilaçlar, aynı zamanda anti-gonadotropik etkili olduklarından amenorelere, adrenal yetmezliklere ve libido azalmalarına neden olmaktadır^{4,5,9,11}. Spironolactone uygulanmasında da libido kaybı, menstrüasyon düzensizlikleri, poliüri, polidipsi, baş ağrısı, kilo alma gibi yan etkiler gözlenmiştir^{6,10}. Üstelik bunların etkilerinin de zayıf ve geçici oldukları bildirilmiştir⁷⁻¹¹.

Son yıllarda spesifik bir H₂-reseptör blokleri olan Cimetidine (CM)'in erkek deney hayvanlarında jinekomastiye ve libido azalmasına yol açtığı gösteril-

miştir¹²⁻¹⁴. Erkek hastalarda da peptik ulkus tedavisinde uzun süreli kullanımlarda benzer etkilerin ortaya çıkması, CM'in anti-androjenik kapasitesini kanıtlayan verilerdir¹⁵⁻²³.

Kıl folliküllerinde H₂ reseptörlerinin varlığının gösterilmesi CM'in idiopatik hirsutismusta kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bugüne kadar yayımlayan az sayıdaki çalışmalardan elde edilen sonuçlar oldukça çelişkilidir^{8,15,24-26}.

İdiopatik hirsutismus tedavisinde CM kullanan araştırmacılar içinde iyi sonuç elde edenler vardır^{8,15,26}. Bunun yanında etkisiz olduğunu savunanlar ile geçici iyileşme bildiren çalışmalar da mevcuttur^{24,25}. Hasta seçiminde veya varsa iyileşmenin değerlendirilmesindeki kriterlerin iyi standardize edilememiş olması, yanıltıcı ya da çelişkili sonuçların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Diğer yandan bu çalışmalardaki olgu sayıları da pek fazla değildir.

Bu çalışmanın amacı geniş bir idiopatik hirsutismus grubunda CM'in etkinliğinin araştırılması olmuştur.

Normal ve Hirsut Kadınlarda Androjenik Hormonların Dinamiği:

Kadınlardaki androjenlerin en önemli iki kaynağı overler ve adrenallerdir.

Toplam testosteron (T)'un % 5-20'si,

Dehidroepiandrosteron (DHEA)'un % 20'si,

Dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAS)'ın % 10'u,

Androsteron (A)'un % 50'si overlerde;

Toplam T'un % 0-30'u,

A'un % 50'si,

DHEA'un % 80'i,

DHEAS'ın % 90'ı adrenallerde sentez edilmektedir^{2,3}.

Görülüyor ki, overlerin en önemli androjenik hormonu A, adrenallerinki ise DHEAS'tır. Diğer taraftan normal kadınlarda plazma T'un % 50-70'i A'dan; % 15'i ise DHEA'dan periferde konversiyon sonucu meydana gelmektedir. Glandüler (over ve adrenal) kaynaklı T'un oranı normal kadınlarda % 30'u geçmez. Halbuki hirsut kadınlarda plazma T'un % 76'sı bizzat over ve adrenallerde sentez edilmekte, sadece % 24'ü periferik konversiyon ile oluşmaktadır³.

O halde, hirsut kadınlarda hem glandüler T sentezi, hem de prekürsör androjenik hormonların sentezi önemli oranda artmıştır^{2,3}.

Normal bir kadında T prodüksiyonu 2-300 µg/gün iken, hirsut kadınlarda 700-800 µg/gün'e kadar artmıştır. T'un metabolik klirensi (MCR) ise 500 l/gün'den 1000 l/gün'e yükselmiştir. Bu prodüksiyon miktarı ve klirens oranı erkeklerinki ile aynıdır².

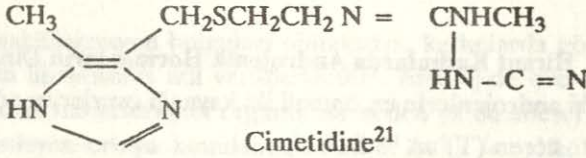
Bir başka önemli değişiklik de, hirsut kadınlarda plazmadaki serbest testosteron (ST)'un total testosteron (TT)'a oranının % 1'den % 2'ye yükselmiş olmasıdır. Normal kadınlara göre 2 kat artmış olan plazma ST'un oranı, normal erkeklerinki ile aynı değerdedir².

Özetlemek gerekirse, hirsut kadınlarda:

1. Over ve adrenal kaynaklı T'un sentezi artmıştır,
2. Dolaşımdaki ST'un oranı artmıştır,
3. T'un metabolik klirensi artmıştır^{2,3}.

Cimetidine (CM):

CM, selektif bir H₂-reseptör blokörü olup, kompetitif inhibisyon yoluyla histamin salgılanmasını engelleyen bir ilaçtır²¹. Bu etkisi ile gastrik ve duodenal ülserlerin tedavilerinde kullanılmaktadır. Oral yoldan hızlı ve kolay absorbe olması ve alındıktan 1-2 saat sonra etkisinin maksimuma yükselmesi nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur.



CM, karaciğerde metabolize olup % 60 oranında böbreklerden elimine olur ve idrarla atılır.

• Yan etki olarak baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, diare veya konstipasyon ve pruritis yapabilir. Çok ender olarak trombositopeni ve granülositopeni'ye neden olduğu, hepatik ve renal toksisitesinin görüldüğü bildirilmiştir.

CM, ayrıca androjen reseptörlerine bağlanarak, özellikle erkek hastalarda, seksüel disfonksiyonlara yol açtığı, libido kaybı, impotans ve ginekomastiye neden olduğu bildirilmiştir. Ancak bu anti-androjenik etkileri genellikle uzun süreli kullanımlarda görülmektedir.

CM'in oral 200 mg, 300 mg, 400 mg ve 800 mg'lık tabletleri ile 300 mg/2 ml'lik İM ve İV kullanımına uygun solüsyonları vardır²¹.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Olguların Seçimi:

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na 1985-1988 yılları arasında aşırı kılınma yakınması ile başvuran ve yaşları 16-34 (ortalama 22.9) arasında olan 37 kadın hasta bu çalışmanın kapsamına alınmıştır.

Bu hastalardan 23'ü (% 62) normal menstrüasyonlara sahipti. 13 (% 35)'ünün menstrüasyonları ise oligo-menoreik tipte idi. 27 yaşındaki bir hastamızın (G.B.) ise 3 yıllık bir sekonder amenoreesi vardı.

Olguların aşırı kıllanma yakınmaları 1-10 yıl arasında değişmekteydi.

Rutin olarak uyguladığımız klinik, laboratuvar, radyolojik ve ultrasonografik muayene ve incelemelerde herhangi bir sistemik rahatsızlığı olanlar bu çalışmanın kapsamına alınmadı. Yine bu incelemelerde çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların hiçbirinde hipofiz, adrenal ya da over kaynaklı herhangi bir organik lezyon saptanmadı.

Ailesel ve coğrafi özellikleri dikkate alınmayan olgularımıza yukarıdaki veriler doğrultusunda "idiopatik hirsutismus" tanısı konuldu ve çalışma grubuna alındı.

2. Endokrinolojik İncelemeler:

Tüm olgularda:

- Tedaviye başlamadan önce, bazal değerler için,
- Tedavinin devamı süresince 3-6'ncı aylar arasında olmak üzere iki değişik zamanda kan örnekleri alınarak serumlarında östradiol (E₂), total testosteron (TT), serbest testosteron (ST), dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAS), androstendion (A), sex hormon binding globulin (SHBG) ve kortizol (K) ölçümleri yapıldı.

Kan örnekleri olgularımızın menstrüasyon sikluslarının foliküler fazında, sabah 08⁰⁰-09⁰⁰ arasında ve aç karnına iken, ön kol venasından alındı.

Tüm endokrinolojik tetkikler Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Merkez Laboratuvarı'nda rutin radioimmünoassay (RIA) kitleri kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan kitlerin normal değerleri şöyledir:

E ₂	: 20-100 pg/ml, (foliküler faz),
TT	: 0.3-1.0 ng/ml, (kadın değerleri),
ST	: 0.7-3.6 pg/ml, (kadın değerleri),
DHEAS	: 0.8-5.6 µg/ml, (kadın değerleri),
A	: 0.5-4.1 ng/ml, (kadın değerleri),
SHBG	: 1.1-3.4 µg/ml, (kadın değerleri),
K	: 50-230 ng/ml.

3. Tedavi:

Hastalara günlük total 1200-1600 mg CM, günlük doz 4 porsiyona bölünerek verildi^{8,15,20,21,24,25}. Hastalarımıza bu ilacı herhangi bir kesintiye uğratmaksızın (menstrüasyon, araya giren başka hastalık v.b.) devamlı olarak kullanmaları önerildi.

Tüm olgulara basitçe, söz konusu ilacın bir mide ülseri ilacı olduğu, kadınlarda aşırı kıllanma için denediğimizi söyledik. Bu açıklamamızdan sonra hepsi de kendi rızaları ile çalışma grubumuza girmek istediklerini sözlü olarak bize bildirdiler.

İstenmeyen, beklenmeyen bir yan etki gördüklerinde hemen bize başvurmalarını söylediğimiz olgulardan yalnızca birisi (S.B.) tedavinin ikinci ayında, fazlaca saç dökülmesinden yakınarak tedaviyi yarıda bırakmıştır. Diğer tüm hastalarımız CM'i iyi tolere ettiklerini, herhangi bir rahatsızlığa yol açmadığını belirterek tedaviyi sürdürmüşlerdir.

Tedavinin süresi hakkında kesin bir sınırlama yapılmamıştır. İki üç ay aralıklı kontroller ile en az bir yıllık tedavi sonucunda iyileşme veya yeterli gerileme gözlediğimiz olgular 2-3 aylık ilaçsız kontrolde tutuldular. Bu kontrol döneminde kıllanmada artış gözleendiğinde tedaviye yeniden başlandı. İlaçsız kontrol döneminde remisyonun devam ettiği olgularda tedaviye son verildi.

30 yaşında, oligo-menoreesi ve primer sterilitesi olan bir hastamızda (S.E.) tedavinin 4. ayında bir gebelik elde edildiğinden CM tedavisine son verildi.

4. Sonuçların Değerlendirilmesi:

a) *Sübjektif İyileşme Kriterleri*^{5.7.9.10.24.}:

I- Hastaların belirli vücut bölgelerindeki kılların temizlenmesinde periyodik olarak uyguladıkları yöntemlerin (ağda, cımbız, epilasyon gibi) ritimlerinde tedavi süresince bir azalma olup olmadığı soruşturuldu. Örneğin, çenesindeki kılları önceleri 2 günde bir alırken, tedavi altında bulunduğu sürede haftada bir aldığını söyleyen bir hastada sübjektif iyileşmeden söz edilebilir ya da 15 günde bir epilasyon yaptırmak gereğini duyan bir hastanın, bu süreyi 1-1.5 aya çıkarması da bir iyileşme belirtisi olarak kabul edilmiştir.

II- Kılların dökülmesi ve seyrekleşmesi yanında, deriden daha kolay ayrılmaları bir sübjektif iyileşme olarak değerlendirilmiştir.

III- Temizlenen kılların yerinde veya civarında yeniden kıl oluşmaması da sübjektif iyileşme olarak sınıflandırıldı.

Yukarıda belirtilen sübjektif iyileşme dereceleri 1+ ile 4+ arasında, sübjektif iyileşmenin olmadığı ise (0) olarak belirtilmiştir.

b) *Objektif İyileşme Kriterleri:*

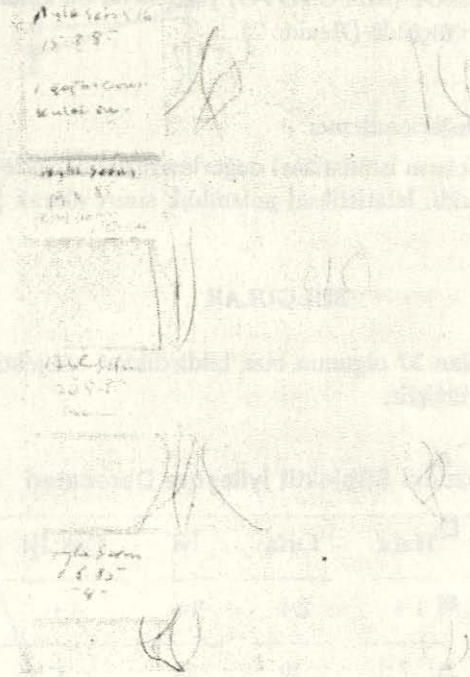
I- Tedavinin ilk 3-6 aylık dönemindeki endokrin tetkiklerde androjen düzeylerindeki azalmalar objektif iyileşme kriteri olarak alınmıştır.

II- Kıllardaki değişiklikler ve kılların değerlendirilme yöntemleri:

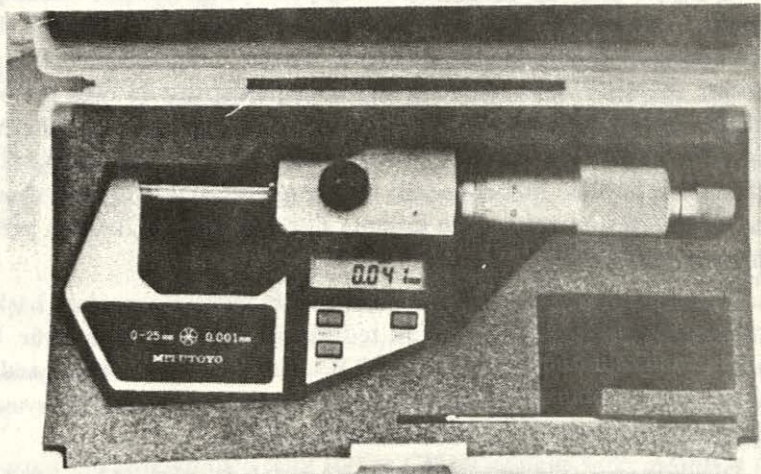
Kıllardaki değişimleri değerlendirmek için çeşitli yöntemler ileri sürülmüş ve uygulanmıştır. Bu yöntemlerden bir kısmı kalitatif veya semi-kalitatif yöntemlerdir. Örneğin, vücudun belli yerlerindeki terminal kıl yoğunluklarının azalması azalmadığına bakılır^{10.27}. Bazı yöntemler ise kantitatifdir. Seçilen pilot bölgelerden belirli aralıklarla traşla kazınan kılların tartılması veya çaplarının kapiloroskopi yöntemi ile ölçülmesi şeklinde yapılır^{15.24.25}.

Biz ise, 14 hastada çene altı, kulak önü, areola mamma, inter mammer bölge, göbek altı v.b. gibi seçtiğimiz bir veya birkaç bölgeden 5-10 adet kılı, cımbız ile toplayarak lâm üzerine şeffaf bant yardımıyla yapıştırdık. Bu yöntemin

bize göre bir avantajı da resimlerinin kolayca çekilebilmesini sağlamaktı (Resim: 1). Tedavi başlangıcından önce ve tedavinin sürdürüldüğü dönemlerde bu



Resim: 1



Resim: 2

şekilde topladığımız kıl örneklerini birlikte değerlendirmek üzere sakladık. Daha sonra TOFAŞ (Türk Otomobil Fabrikaları A.Ş.) Fiziksel Araştırma Laboratuvarı'nda digital bir mikrometre (MITUTOYO) yardımıyla bu kılların tek tek ve en kalın yerlerinden çapları ölçüldü (Resim: 2).

5. İstatistiksel Değerlendirme:

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmelerinde eşli dizi (paired "t" test) yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p \leq 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 37 olgunun bize bildirdikleri subjektif iyileşme dereceleri Tablo I'de gösterilmiştir.

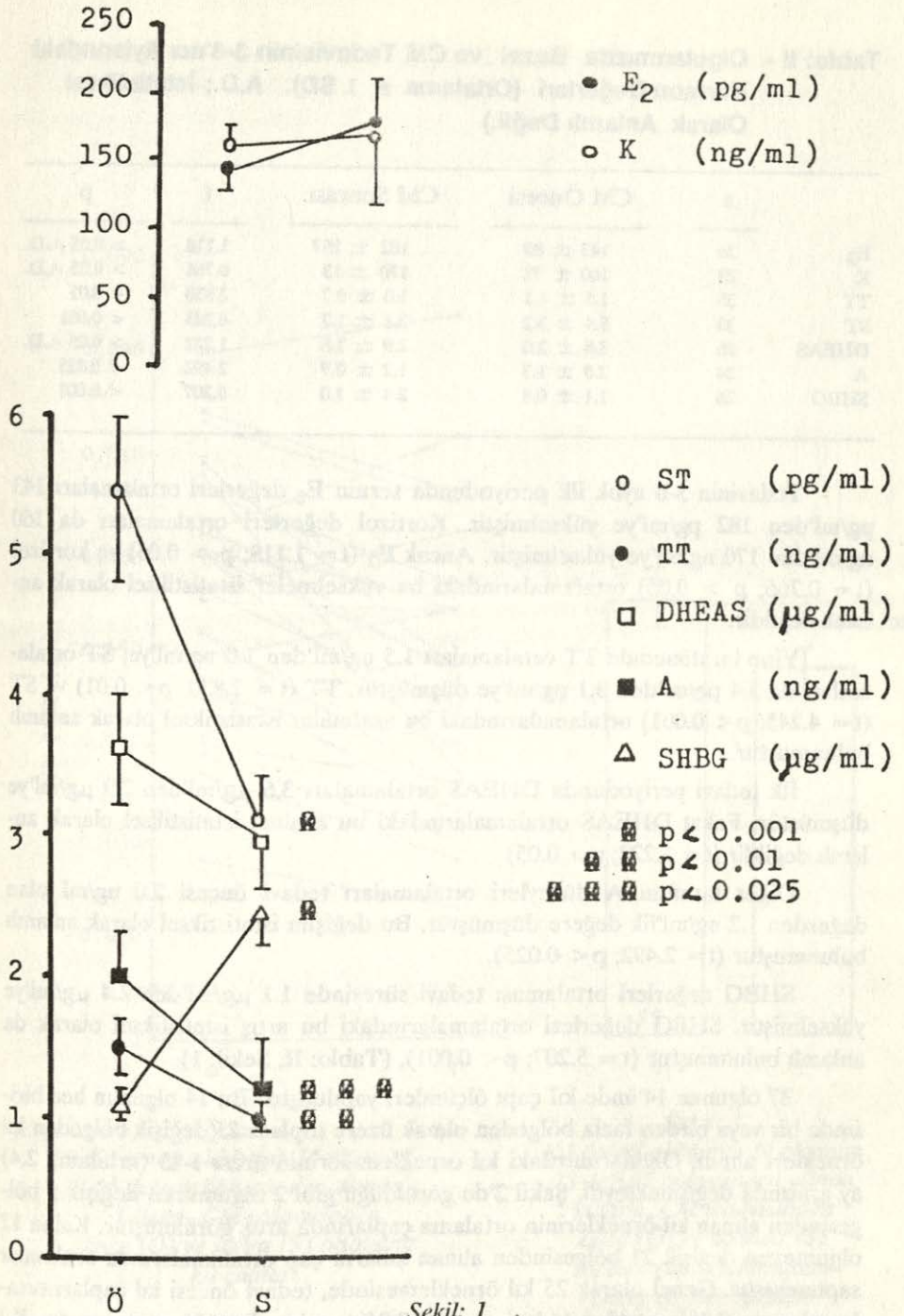
Tablo: I - Olgularımızdaki Subjektif İyileşme Dereceleri

İYİLEŞME	Yok	Hafif	Orta	İyi	Çok İyi	Toplam
	0	1+	2+	3+	4+	
SAYI	5	7	10	12	3	37
%	13.5	18.9	27.0	32.4	8.1	
				67.5		

Bu olgulardan 5'i (% 13.5) hiçbir değişiklik ya da iyileşme olmadığını söylemişlerdir. 7 olguda (% 18.9) hafif derecede, 10 olguda (% 27) orta derecede iyileşme olmuştur. 12 olguda (% 32.4) iyi ve nihayet 3 olguda (% 8.1) çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Orta, iyi ve çok iyi sonuç aldığımız 25 olgu (% 67.5)'nin bildirdiğine göre CM kullandıkları süre içerisinde yeniden kıl oluşmamakta, mevcut kıllar incelmekte, renkleri açılmakta (Resim: 1), yerlerinden kolayca ayrılabilen ve büyüme hızları önemli ölçüde yavaşlamaktadır. İki olgumuz, bir el avucu içinin diğer ön kol dış yan kısmına sürülmesiyle bile, kılların yerlerinden ayrıldığını bildirmişlerdir.

Oligomenoreik olan olgularımızdan 4'ünün menstrüasyonları, başka hiçbir ilaç kullanmadıkları halde sadece CM tedavisi ile normale dönmüştür. Üç yıllık sekonder amenoreisi olan bir hastamız (G.B.), CM tedavisinin 4'cü ayından itibaren birkaç düzenli adet görmüştü. Ancak bu olgumuz tedavinin 8'ci ayından sonra bilemediğimiz nedenlerle artık kontrollere gelmedi.

Olgularımızın CM tedavisi altındaki endokrin değişiklikleri Tablo II ve Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil: 1

Olgularımızda CM tedavisinden önce (Ö) ve CM tedavisinin 3-6'cı aylarında (S), serum östradiol (E₂), kortizol (K), serbest testosteron (ST), total testosteron (TT), dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAS), androstendion (A), ve sex hormone binding globulin (SHBG) değerleri ortalamaları. Vertikal çizgiler ± SEM değerlerini göstermektedir.

Tablo: II - Olgularımızda Bazal ve CM Tedavisinin 3-6'ncı Aylarındaki Hormon Değerleri (Ortalama \pm 1 SD). A.D.: İstatistiksel Olarak Anlamlı Değil.)

	n	CM Öncesi	CM Sonrası	t	p
E ₂	26	143 \pm 89	182 \pm 157	1.118	> 0.05 A.D.
K	23	160 \pm 72	170 \pm 53	0.766	> 0.05 A.D.
TT	35	1.5 \pm 1.1	1.0 \pm 0.7	2.830	< 0.01
ST	30	5.4 \pm 3.2	3.1 \pm 1.7	4.245	< 0.001
DHEAS	26	3.6 \pm 2.0	2.9 \pm 1.8	1.222	> 0.05 A.D.
A	24	2.0 \pm 1.3	1.2 \pm 0.7	2.492	< 0.025
SHBG	26	1.1 \pm 0.8	2.4 \pm 1.0	5.207	< 0.001

Tedavinin 3-6 aylık ilk periyodunda serum E₂ değerleri ortalamaları 143 pg/ml'den 182 pg/ml'ye yükselmiştir. Kortizol değerleri ortalamaları da 160 ng/ml'den 170 ng/ml'ye yükselmiştir. Ancak E₂ (t = 1.118; p > 0.05) ve kortizol (t = 0.766; p > 0.05) ortalamalarındaki bu yükselmeler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

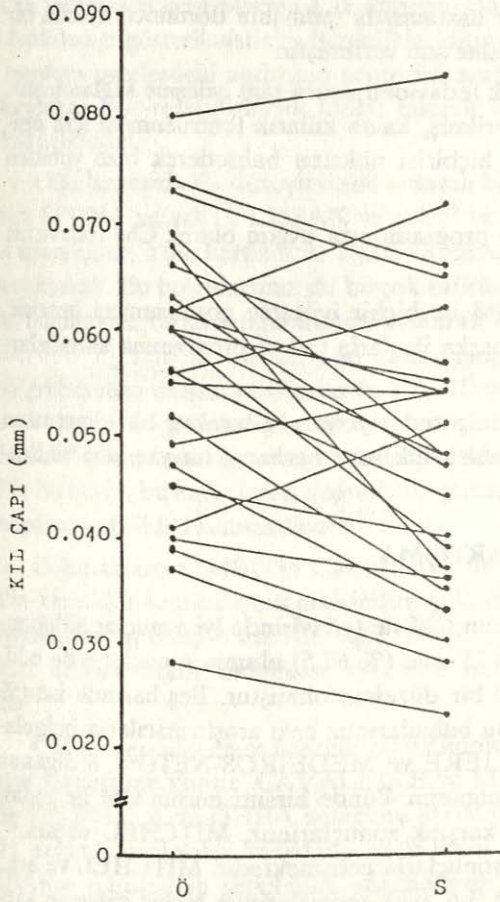
Yine bu dönemde TT ortalamaları 1.5 ng/ml'den 1.0 ng/ml'ye; ST ortalamaları da 5.4 pg/ml'den 3.1 pg/ml'ye düşmüştür. TT (t = 2.830; p < 0.01) ve ST (t = 4.245; p < 0.001) ortalamalarındaki bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İlk tedavi periyodunda DHEAS ortalamaları 3.6 μ g/ml'den 2.9 μ g/ml'ye düşmüştür. Fakat DHEAS ortalamalarındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir (t = 1.222; p > 0.05).

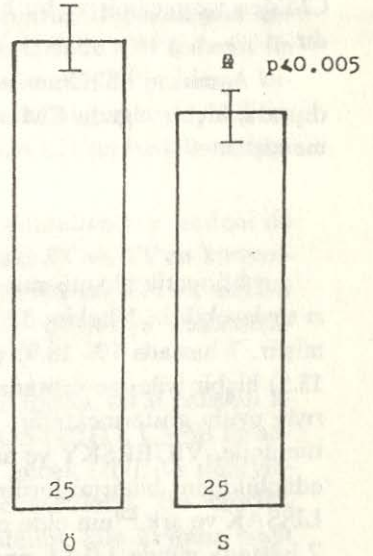
Diğer taraftan A düzeyleri ortalamaları tedavi öncesi 2.0 ng/ml olan değerden 1.2 ng/ml'lik değere düşmüştür. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t = 2.492; p < 0.025).

SHBG değerleri ortalaması tedavi süresinde 1.1 μ g/ml'den 2.4 μ g/ml'ye yükselmiştir. SHBG değerleri ortalamalarındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t = 5.207; p < 0.001), (Tablo: II, Şekil: 1).

37 olgunun 14'ünde kıl çapı ölçümleri yapılmıştır. Bu 14 olgunun her birinde bir veya birden fazla bölgeden olmak üzere toplam 25 değişik bölgeden kıl örnekleri alındı. Olgularımızdaki kıl örneklemelerinin arası 1-13 (ortalama 2.4) ay arasında değişmekteydi. Şekil 2'de görüldüğü gibi 2 olgumuzun değişik 5 bölgesinden alınan kıl örneklerinin ortalama çaplarında artış görülmüştür. Kalan 12 olgumuzun değişik 21 bölgesinden alınan kılların çap ortalamalarında azalmalar saptanmıştır. Genel olarak 25 kıl örneklemeğinde, tedavi öncesi kıl çapları ortalamalarının 0.055 mm'den tedavi sonrası 0.048 mm'ye düştüğü saptanmıştır. Kıl çaplarındaki bu azalmalar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (t = 3.728; p < 0.005), (Şekil: 3).



Şekil: 2
Kıl örneği aldığımız 14 olgunun 25 değişik bölgesinden alınan kılların, CM tedavisinden önce (Ö) ve sonra (S) ortalama kıl çapları.



Şekil: 3
Kıl örneği aldığımız 14 olgunun 25 değişik bölgesinden alınan kılların, CM tedavisinden önce (Ö) ve sonraki (S) toplam çap ortalamaları. Dikey çizgiler \pm SEM değerlerini göstermektedir.

Tedavi süresi ile kıl çaplarındaki azalma miktarları arasında bağlantı olup olmadığı, lineer regresyon analizi ile araştırıldı. Tedavi süresi ile kıl çapları arasında negatif yönde bir regresyon ilişkisi saptandı. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($n = 25$; $r = 0.231$; $p > 0.1$).

Bir hasta bilemediğimiz nedenlerle kontrollere devam etmedi. Bir hasta fazla saç dökülmesinden yakınlıkla tedaviyi yarıda bıraktı. 30 yaşında, oligomenore ve primer infertilitesi olan bir hastamızda tedavinin dördüncü ayında bir gebelik elde edildiğinden, CM tedavisine son verilmiştir.

18 hastada (% 48.6) 1,5-2 yıllık tedaviden sonra tam iyileşme sağlanmıştır. Bu hastalarda CM tedavisine son verilmiş, kalan kılların temizlenmesi için epilasyon önerilmiştir. Bu hastalardan hiçbirisi nüksten bahsederek bize yeniden başvurmamıştır.

Kalan 13 olgu tedavi ve takip programımıza uygun olarak CM tedavisine halen devam etmektedirler.

3 olgumuzda ise 8-10 aylık CM ile hiçbir iyileşme görülmemesi üzerine, CM'den vazgeçilmiş ve bu hastalar başka ilaçlarla tedavi programına alınmışlardır.

Aşırı saç dökülmesinden yakınıp tedaviyi yarıda bırakan bir olgumuzun dışında, hiçbir olguda CM'e tahammülsüzlük veya herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

TARTIŞMA

İdiopatik hirsutismus olgularının CM ile tedavisinde iyi sonuçlar aldığımızı söyleyebiliriz. Nitekim 37 hastanın 25'inde (% 67.5) olumlu sonuçlar elde edilmiştir. 7 hastada (% 18.9) çok hafif bir düzelme olmuştur. Beş hastada ise (% 13.5) hiçbir iyileşme saptanamadı. Bu bulgularımız bazı araştırmacıların bulgularıyla uyum göstermektedir. CAVALIERE ve MEDEIROS-NETO²⁶, 8 olgunun tümünde, VIGERSKY ve ark.¹⁵, 5 olgunun 4'ünde hirsutismusun CM ile tedavi edilebildiğini bildirmişlerdir. Buna karşılık sonuçlarımız, MITCHEL ve ark.²⁴, LISSAK ve ark.²⁵'nin elde ettikleri sonuçlarla çelişmektedir. MITCHEL ve ark., 7 hastada günde 1.0-1.6 gm CM ile 3-6 aylık tedavilerinde hiçbir iyileşme saptayamadıklarını bildirmişlerdir²⁴. LISSAK ve ark. ise 12 hastada günde 1.5 gr'lık CM tedavisinin 3 aylık bir sürede etkili olmadığını söylemektedirler. Ancak bu son otörler 3 aylık sürenin idiyopatik hirsutismus tedavisinde yeterli olamayacağını, tedavi süresi uzadıkça olumlu sonuç almayı umduklarını da ayrıca belirtmektedirler²⁵. Bizim kanımıza göre de idiyopatik hirsutismus tedavisinde kısa sürede iyileşme beklemek yanlıştır. Nitekim belirgin iyileşme saptadığımız olgularda, bu iyileşmeler tedavinin 5-6'ncı ayından sonra başlamaktadır. İlk 3 ayda iyi sonuç aldığımız olgu sayısı sadece 2'dir (% 8).

Kıl foliküllerinde H₂-reseptörleri mevcuttur^{8,15,21,24}. Midede olduğu gibi kıl foliküllerindeki H₂-reseptörlerine bağlanan CM, onları bloke etmekte ve do-

layısıyla dehidrotestosteron (DHT)'un bu hücrelere girmesine engel olmaktadır^{21,28}. Kıl foliküllerinin böylece androjenlerle beslenememesi sonucu kıllar zayıflamakta, incelmekte, renkleri açılmakta ve hatta dökülmektedirler.

CM'in bir diğer etkisi de androjen sentezi üzerinedir. Bilindiği gibi overlerdeki androjen hormonlarının (T ve A) sentezi LH'un kontrolü altındadır. Yüksek LH düzeyleri overlerden A ve T sentezini arttırmaktadır^{3,29}. Oysa CM'in, insanlarda hem plazma LH düzeyini düşürdüğü, hem de LH-RH'a yanıtını baskıladığı gösterilmiştir¹². Böylelikle idiopatik hirsutismusta kullanılan CM, bir taraftan overlerdeki androjen sentezini azaltırken, diğer taraftan da kıl foliküllerindeki H₂ -reseptörlerini bloke ederek kılların büyümesini direkt olarak baskılamaktadır.

Olgularımızda E₂ düzeylerinde anlamlı bir değişme saptayamadık. Bu bulgumuz SPONA ve ark.¹⁷, LISSAK ve ark.²⁵ ve BOHNET ve ark.¹⁶'nın bulgularıyla uyumludur. Yine kortizol ve DHEAS düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik saptayamadık. Bu bulgularımız da birçok otörün bulgularıyla aynıdır^{13,15,25}. Literatür bilgileri ve bizim bulgularımıza bakarak CM'in adrenal steroid sentezi ve overlerdeki E₂ sentezi üzerine etki etmediğini söyleyebiliriz. Buna karşılık çalışma grubumuzu oluşturan olgularda TT, ST ve A düzeylerinde CM tedavisi ile anlamlı düşmeler gözlenmiştir. Bizim sonuçlarımıza bakarak CM'in hirsut kadınlardaki artmış bulunan ovaryal androjen sentezini baskıladığını söyleyebiliriz. CM'in bu etkiyi, bu kadınlarda çoğunlukla yüksek bulunan LH'un baskılanmasıyla meydana getirildiği kanısındayız^{3,12,29}.

Diğer taraftan SHBG'in CM tedavisi ile anlamlı yükselmesinin nedeni de CM'in karaciğer üzerine olan etkisinden çok, dolaşımdaki ST ve TT'un konsantrasyonlarının azalmış olmasıyla ilgili olabilir. Zira literatürde CM'in, SHBG sentezi üzerine etkisi olduğunu gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır²¹.

CM'in steroidogenez üzerine etkisi konusunda az sayıda, fakat çelişkili literatür verileri mevcuttur. CAVALIERE ve MEDEIROS-NETO, CM'in insanlarda TT, DHT, A ve DHEA sentezini etkilemediğini, ancak DHEAS düzeylerinde anlamlı azalmalar meydana getirdiğini bildirmektedirler²⁶. Bu otörler, DHEAS'ın düşmesinin sebebinin, adrenallerdeki aktivitenin, kilo kaybına bağlı olarak rölatif azalması olduğunu düşünmektedirler. Zira bu otörler CM tedavisine, düşük kalorili diyet de eklediklerini ve ortalama 9 kg'lık bir kilo kaybı elde ettiklerini bildirmektedirler²⁶.

BOHNET ve ark., CM'in erkeklerde T sentezini, kadınlarda E₂ sentezini etkilemediğini, ancak luteal dönemde progesteron sentezini anlamlı olarak düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir¹⁶.

VAN THIEL ve ark., CM'in erkeklerde plazma T'u yükselttiğini bildirmişlerdir¹².

WINTERS ve ark.¹³ ve VIGERSKY ve ark.¹⁵ CM'in hormon düzeylerinde hiçbir anlamlı değişikliğe yol açmadığını söylemektedirler.

Nihayet SPONA ve ark. ise CM tedavisinin erkek ve kadın hastalarda steroid hormon düzeylerinde anlamlı değişmelere neden olmadığını bildirmişlerdir¹⁷.

Görüldüğü gibi CM'in steroidogenez üzerine olan etkisi konusunda literatürde ortak bir görüş henüz saptanabilmiş değildir. Ancak burada iki önemli hususu da belirtmekte fayda olduğu kanısındayız. Birincisi, CM'i, hirsutismus tedavisi için kullanan araştırmacıların olgu sayıları çok düşüktür: VIGERSKY ve ark.¹⁵, 5 olguda; MITCHEL ve ark.²⁴, 7 olguda; LISSAK ve ark.²⁵, 12 olguda ve nihayet CAVALIERE ve MEDEIROS-NETO²⁶ ise 8 olguda elde ettikleri sonuçları sunmuşlardır. Dolayısıyla hirsut kadınlarda CM'in steroidogenez üzerine etkisi konusunda bu otörlerin sonuçlarının pek sağlıklı olduğu söylenemez.

İkinci husus ise, CM'in steroidogenez üzerine etkisinden bahseden diğer otörlerin çalışma gruplarının hirsut kadınlardan oluşmamasıdır. BOHNET ve ark.¹⁶, 10 sağlıklı erkek ve kadında; VAN THIEL ve ark.¹², 7 sağlıklı erkekte; VINTERS ve ark.¹³, sıçanlarda; SPONA ve ark.¹⁷, 68 peptik ulkusu hastada yaptıkları incelemede CM'in steroidogeneze etkilerinden farklı farklı söz etmişlerdir. Bu son otörlerin olgularında steroid sentezinin normal olduğu düşünülerek, CM'in normal steroid düzeylerine "standart" bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Oysa ki, bizim 37 olguluk serimizin hepsi hirsutismus olguları idi ve hepsinde steroid sentezi androjenlerin lehine olmak üzere bozulmuş idi.

Nitekim sadece CM kullandıkları halde, kullandıklarının azalması yanında 5 olgumuzun düzensiz olan menstrüasyonlarının normale döndüğünü saptadık. Öte yandan, bizim bir başka çalışmamızda, ovülasyon endüksiyonu uyguladığımız hiperandrojenik anovuluar 7 kadında CM'in, gonadotropin, klomifen sitrat veya bromokriptin gibi ilaçların etkisini potansiyalize ettiğini göstermiş bulunmaktayız³⁰.

Öyleyse CM'in artmış androjen düzeylerini normale indirerek, hirsut kadınlarda steroidogenez üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu da söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, idiopatik hirsutismus olgularında CM'in etkili ve zararsız bir tedavi ajanı olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. HAZARD, J., PERLEMUTER, L.: Hirsutismes. In: Abrégé d'Endocrinologie, Masson, Paris, 1978, p. 433.
2. NEUMANN, F.: Andrology. I. Reprodüktif Endokrinoloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı. 4-7 Nisan 1988, İstanbul.
3. FARBER M., MILLAN, V.G., TÜRKSOY, N.R. and MITCHELL, Jr, G.W.: Diagnostic evaluation of hirsutism in women. Clinical Obstetrics and Gynecology, 20(1): 1-10, 1977.
4. HAMMERSTEIN, J.: Antiandrogene. Arch Gynak, 214, 243-247, 1973.
5. PEEREBOOM - WYNIA, J.D.R. and BOEKHORST, J.C.: Effect of cypro-

- terone acetate on hair density and diameter and endocrine factors in women with idiopathic hirsutism. *Dermatologica*, 160, 7-16, 1980.
6. SHAPIRO, G. and EVRON, S.: A novel use of Spironolactone: Treatment of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 429-432, 1980.
 7. DENNERSTEIN, L., CALLAN, A., WARNE, G., MONTALTO, J., BROWN, J., BURROWS, G., FULTON, A. and NOTELOWITZ, M.: The effects of benzodiazepines on hormones in women with idiopathic hirsutism. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.*, 8, 11-17, 1980.
 8. LOBO, R. A.: Androgen excess and the infertile women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 14(4), 955-967, 1987.
 9. KOLOĞLU, S., ÜLKER, M., ERDOĞAN, G., ARSLAN, M., KOLOĞLU, L. B., KAMEL, N.: Değişik hirsutismus türlerinde Cyproterone acetate tedavisi ile elde ettiğimiz sonuçlar. *Ankara Tıp Mecmuası*, 35, 653-664, 1982.
 10. ÜLGENALP, İ., KÖKSAL, A., PABUÇCU, R.: Hirsutism ve spironolaktunun tedavideki yeri. *GATA Bülteni*, 25, 1059-1072, 1983.
 11. MİRAL, H., KOŞAY, S.: Antiandrojenler. *İzmir Devlet Hast. Mec.*, XVIII, 1, 238-244, 1980.
 12. VAN THIEL, D. H., GAVALER, J. S., SMITH, Jr, I. and GWENDOLYN, J.: Hypothalamic -pituitary -gonadal dysfunction in men using cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 300, 1012-1015, 1979.
 13. WINTERS, S.J., BANKS, J.L., LORIAUX, D.L.: Cimetidine is an antiandrogen in the rat. *Gastroenterology*, 76, 504-508, 1979.
 14. BRIMBLECOMBE, R. W., DUNCAN, W. A. M., DURANT, G. J., EMMETT, J.C., GANELLIN, C.R., LESLIE, G.B. and PARSONS, M.E.: Characterization and development of cimetidine as a histamine H₂-receptor antagonist. *Gastroenterology*, 74, 339-347, 1978.
 15. VIGERSKY, R. A., MEHLMAN, I., GLASS, A. R., SMITH, C. E.: Treatment of hirsute women with cimetidine. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 303, 1042, 1980.
 16. BOHNET, H.G., GREIWE, M., HANKER, J.-P., ARAGONA, C., SCHNEIDER, H.P.G.: Effects of cimetidine on prolactin, LH, and sex steroid secretion in male and female volunteers. *Acta. Endocrinol*, 88(3), 428-434, 1978.
 17. SPONA, J., WEISZ, W., RUDIGER, E., HENTSCHEL, E., SCHUTZE, K., REICHEL, W., KERSTAN, E., WEWALKA, F., LOCHS, H.: Hormone serum levels during oral cimetidine treatment of patients with peptic ulcers. *Hepato-gastroenterol*, 28, 165-168, 1981.
 18. BINDER, H. J. and DONALDSON, M. R. Jr.: Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. *Gastroenterology*, 74, 371 - 375, 1978.
 19. JENSEN, R.T., COLLEN, M.J., PANDOL, S.J., ALLENDE, H.D., RAUFMAN, J. - P., BISSONETT, B.M., DUNCAN, W.C., DURGAN, P.L., GILLIN, J.C., GARDNER, J.D.: Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. *N. Engl. J. Med.*, 308, 883-

888, 1983.

20. FRESTON, J. W.: Cimetidine. I. Developments, pharmacology and efficacy. *Ann. Intern. Med.*, 97, 573-580, 1982.
21. GILMAN, A.J., GOODMAN, L.S.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th edition, MacMillan Published Company, NewYork, 1985, p. 605.
22. FRESTON, J.W.: Cimetidine. II. Adverse reactions and pattern of use. *Ann. Intern. Med.*, 97, 728-734, 1982.
23. Mc GUIGAN, J. E.: A consideration of the adverse effects of cimetidine. *Gastroenterology*, 80, 181-192, 1981.
24. MICHEL, B., SULTAN, C., MEINADIER, J.: Echec du traitement de l'hirsutisme idiopatique par la cimétidine. *Ann. Dermatol., Venerol.*, 110, 155-156, 1983.
25. LISSAK, A., SOROKIN, Y., CALDERON, I., DIRNFELD, M., LIOZ, H., ABRAMOVICI, H.: Treatment of hirsutism with cimetidine: a prospective randomized controlled trial. *Fertil. Steril*, 51, 247-250, 1989.
26. CAVALIERE, H., MEDEIROS-NETO, G. A.: Terapeutica do hirsutismo associado à obesidade com cimetidine e dieta hipocalorica: Avaliação do perfil serico androgenico ante e apos tratamento. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 38(5): 179-183, 1983.
27. FERRIMAN, D., GALLWAY, J.D.: Clinical assesment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 21, 1440-1447, 1961.
28. SULTAN, C., TERRAZO, A., DESCOMPS, B., CRASTERS de PAULET, A.: Cimetidine competition with androgens for binding to human sex skin fibroblasts androgen reseptor. *J. Steroid. Biochem.*, 13, 839-840, 1980.
29. LEUNG, P.C.K. and ARMSTRONG, D.T.: Interactions of steroids and gonadotropins in the control of steroidogenesis in the ovarian follicle. *Ann. Rev. Physiol.*, 42, 71-82, 1980.
30. KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ, Ş.: Hiperandrojenik anovulatar kadınlarda Cimetidine'in ovulasyon endüksiyonuna etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi*, 1989 (Baskıda).

Doç. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ

U.Ü. Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı

BURSA