

POLİKİSTİK OVERE BAĞLI HİRSUTİZMUS OLGULARINDA
GONODOTROPİN-RELEASİNG HORMON ANALOĞU
BUSERELİN'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TOPUZ, A., ACAR, B.

ÖZET: Bu çalışmada, polikistik over sendromu (PCO) nedeni ile şiddetli hirsutizmus yakınması olan 10 kadına gonodotropin releasing hormon analogu (GnRH-a) Buserelin (D-Ser (Bu^t) (6)-(LHRH (1-9) nonapeptide etnylamide) intranasal olarak günlük doz 1000µg olacak şekilde 3 ay süresince verildi. Intranasal Buserelin'in bu dozla ile başlangıç stimülasyonunu takiben 14.günden itibaren serum Estradiol (E₂) düzeylerinin suprese olarak kastrasyon değerlerine ulaştığı görüldü. Bu durumda, günlük dozun yeterli olduğunu düşündürdü. Serum folikül stimüle edici hormon (FSH)'da başlangıç stimülasyonundan sonra bazal değerlerin saptanması bioaktif FSH'un düştüğünü ama parçalanmış FSH molekülünün immün reaktivite verebileceği ihtimalini akla getirdi. Serum luteinize edici hormon (LH) düzeylerinde supresyon olması buna paralel olarak serum serbest testosteron (FT) ve Androstenedion (Δ₄A) hormon düzeylerinde düşme görüldü. PCO'da LH etkisi ile overde androjen yapımının arttığı görüldü.

Tedavi sonucunda serum LH, FT ve Δ₄A hormonlarındaki supresyona paralel olarak kil ağırlıklarında azalmaların saptanması ve Ferriman-Gallwey skorunda ortalama 10.4 skorluk düşme sağlanması Buserelin'in şiddetli hirsutizmus olgularında tedavide seçilebilecek iyi bir ajan olduğu ve tedavinin 6 aya çıkarılması ile hirsutizmus sorununun ortadan kalkabileceği sonucuna varıldı.

ABSTRACT: Atakan TOPUZ, Berrin ACAR, A Study to evaluate the effectiveness of a gonodotrophine releasing hormone analogue (Buserelin) in cases with hirsutism related to polycystic ovarian disease.

In this study, 1000µg/day intranasal Buserelin (D-Ser (Bu^t) (6)-(LHRH (1-9) nonapeptide etnylamide) was given to 10 women for 3 months who suffered from severe hirsutism related to PCO. Following the use of intranasal Buserelin, serum estradiol (E₂) levels were suppressed and decreased to castration levels on the 14th day following the initial stimulation. As a result, the daily dose was considered to be sufficient.

Dr. Atakan TOPUZ, Prof. Dr. Berrin ACAR, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim Dalı

Since basal levels of serum FSH were obtained after the initial stimulation, it was concluded that although bioactive FSH levels decreased degraded FSH molecules were still immunoreactive. In addition to the suppression of LH levels, the decrease of serum free testosterone (FT) and Androstenedione (Δ_4A) levels supported the idea that in PCO with the effect of LH, production of androgens were increased in ovaries.

After the treatment started in relation with decrease in serum LH, FT and Δ_4A levels, there was a decrease in the mass of hair and Ferriman-Gallwey score decreased by 10.4 points. At the end of treatment it was concluded that Buserelin is a good agent in patients with severe hirsutism and hirsutism can be totally cured in a period of 6 months.

Anahtar sözcükler: Polikistik over sendromu, Hirsutismus, Gonadotropin-Releasing Hormon Analöğü (Buserelin)

Key words: Polycystic ovarian disease, Hirsutism, Gonadotropin-Releasing hormone analogue (Buserelin).

GİRİŞ: Hirsutismus, kadını, ruhsal açıdan olumsuz yönde etkileyen kozmetik bir sorundan daha fazlasını ifade eden bir patolojik bulgudur. Kadında hiperandrojeneminin en önemli nedeni anovulasyondur. Karakteristik PCO, bir süre devam eden anovulasyon durumunda ortaya çıkar. Kılınma ile birlikte menstrual bozukluklar, infertilite ve obesite gibi semptomlarda olabilir(1,2).

Hirsutismusun tedavisinde şimdiye kadar oral kontraseptifler, progesteron, spironolacton, cyproteron asetat, cimetidine ve deksametazon gibi ajanlar kullanılmış olup bu ajanlarla ancak hafif hirsutismuslu olgularda iyi cevap alındığı ve bazı istenmeyen yan etkilerin de beraberinde görüldüğü saptanmıştır(3,4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14).

Literatürde çok az çalışma da olsa GnRH-a'ları ile orta ve ağır derecedeki hirsutismus olgularında, bazı başarılı sonuçlar alınması üzerine bu ajanın gerçek etkisi merak konusu olmuş ve bu çalışma planlanmıştır(15,16,17,18).

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına hirsutismus yakınması ile başvuranlar içinden seçilen 10 kadın üzerinde yapıldı.

Olguların seçimi sırasında iatrojenik faktörlerin olmamasına dikkat edildi. Adrenal hormon profilinin saptanması, deksametazon

ultraşonografik olarak değerlendirildi. Sonuç olarak, 8. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 12. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 16. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 20. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 24. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 28. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 32. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 36. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir. 40. haftada uterusun longitudinal ultrasonografik görünümü normaldir.

Hastaların yaşları 20 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalarına yaş 28'dir. (SD) 4'dür. Bu olgulardan 4'ü evli olup, 2'ü multiparadır. 2'inde oligomenore, 1'inde polimenore, 1'inde hipermenore, 2'inde hipomenore ve 1'inde ne düzenli siklus vardır. Kadınların 5'i obezdir. 2'inde akne ve 2'inde saç dökülmesi yakınmaları vardır. İnfertil olan yoktur.

Hormon profili ile PCO tanısı konulan tüm olgulardan 21'sinde kanda progesteron (P) düzeyleri, siklusun 2-5. günleri arasında 54 FSH, 18, tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), FT, dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S₂), Δ_4 A, E₁, 17 α -hidroksiprogesteron (17 α -OHP) ve kortizol (C) düzeylerine bakıldı. Hormon düzeylerini ölçmek için sabah 8:00'de antokübital venadan alınan kanlar 2500 rpm de 10 dakika sentrifüj edilerek elde edilen serumlar -20°C'de depolandı.

Serum E₁, P, C, FT, PRL, DHEA-S₂, Δ_4 A ve 17 α -OHP düzeylerinde Coat A-Coat (Diagnostic Products Corporation) kitleri, serum FSH ve LH için ise serbest Amerika-MESH RIA, Amerika-KLM RIA kitleri kullanılarak sabah 8:00'de I radioimmünoassay yöntemiyle ve serum TSH için ise ELSA 2-TSH immunoradiometrik yöntem kullanıldı. Tablo 1'de hormon antijenleri, kalandarıları, majör kros reaksiyonlar, sensitivite, intra ve interassay sapmaları gösterildi.

Hastalardaki hirsutismus derecesi Ferriman-Gallwey skoruna göre yapıldı. Ayrıca kil ağırlığını ölçmek için göbek altı ve uyluk ölçümlerinden kil örnekleri alındı. Kollar, bon çamaşırı dışındaki bir alan içinde traş edildi. Elde edilen kollar Centorius 2430, Max 160g, 6.301mg kilin hassas terazisi ile tartıldı.

Tüm olgularda hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri yapıldı ve sonuçları karardaki kalsiyum (Ca) miktarına bakıldı. Glisöz tolerans testi yapıldı. El grafipleri çekildi.

Tedavide GnRH-a Buserelin (D-Ser (Bu)^t) (GnRH-a) (150) nonapeptid analogu (S. Profekt[®]) intranasal olarak, günlük her sabah 2 doz, 30 gün süreyle ve akşam 9:00'de olacak şekilde 30 gün boyunca kullanıldı.

Tedavi boyunca 30., 60. ve 90. günlerde serum FSH, LH, E₂, FT, Δ₄A, DHEA-50₄ düzeyleri saptandı. Ayrıca serum FSH ve LH düzeylerine uygulamanın 24. saatinde ve E₂ düzeylerine de 8. saatte bakıldı.

Uygulama süresince 30., 60. ve 90. günlerde Ferriman-Gallwey skorları saptanarak, kil ağırlığını ölçüm işlemleri yapıldı. Aynı günlerde hematolojik, biyokimyasal tetkikler ve 24 saatlik idrarda Ca ölçümleri yapıldı. Tedavi bitiminde el grafileri tekrarlandı.

Tedavi boyunca görülen kanama paternleri ve yan etkiler kaydedildi.

İstatistiksel metodlardan Wilcoxon testi biyokimyasal ve hematolojik analizlerdeki, ANOVA (Analysis of Variance Parameters One) testi ise kil ağırlığı ve serum hormon düzeyleri arasındaki farklılıkları göstermek için uygulandı. Ferriman-Gallwey metoduna göre bulunan skorlardaki değişimlerde ve tedavi sonunda serum LH düzeyleri ile FT, Δ₄A, DHEA-50₄, C ve 17αOHP düzeyleri arasındaki ilişkilerde Korelasyon ve Basit Regresyon Analizi uygulandı.

BULGULAR: Tedavi öncesi bulunan hormon profiline görede PCO düşünülen 10 olgunun 8'inde LH/FSH oranı yüksekti. Tüm hastalarda serum FT düzeyleri normalden yüksek olup, 8'inde Δ₄A, 4'ünde DHEA-50₄ ve 2'ünde de PRL düzeyleri normalden yüksek saptandı. Tüm olgularda adrenal ve hipofizer patolojiyi destekleyen hiçbir patolojik bulgu yoktu.

Tedavi öncesi ortalama Ferriman-Gallwey skoru ve kil ağırlığı sırasıyla 24.6±1.579 ve 0.027±0.007(SE)g idi.

Uygulama öncesi olgularda bakılan tüm hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik testler normal sınırlarda olup, glikoz tolerans testi anormal olan olgu yoktu.

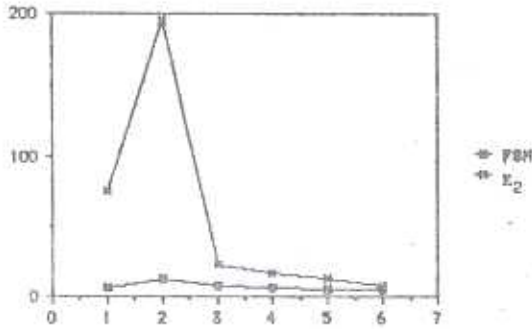
Tedavi sırasında olgulardan 5'inde ilk ay içinde, 2'sinde de 30. günden sonra vaginal kanama görüldü. Bu olgulardan 1'inde 60. günden sonra ikinci bir kanama daha oldu. Bu kanamalar lekelenme şeklinde veya normal menstrüel kanama şeklinde idi. Daha sonra amenore gelişti. Olgulardan 3'ünde de hiç vaginal kanama olmayıp, doğrudan amenore görüldü.

Yan etki olarak sıcak basması tüm olgularda geçici, sıcak basması çoğunlukla 1. ayın sonunda başladı ve 2. aydan sonra bu yakınmada hafifleme oldu. Tedavi boyunca iyi tolere edildi. Olgulardan 3'ünde geçici baş ağrısı, 5'inde halsizlik, 4'ünde kilo artışı ve 2'sinde de eşit ağırlığı görüldü. Hiç bir olguda geçici hipertansiyon, ağrı, bulantı, libido azalması, depresyon, salt değişiklikleri ve diğerleri gibi yan etkiler görülmüdü.

Olguların tedavi öncesi ve ilk doz uygulandıktan sonraki ortalama serum E_2 düzeyleri 74.15 ± 14.54 ve 195.29 ± 43.913 pg/ml olup, önemli bir stimülasyonun olduğu gözlemlendi ($F=6.858$ $p < 0.025$). Uygulamanın 14. gününde ise kuvvetli bir supresyonun olduğu, ortalama değerler 22.014 ± 4.662 pg/ml'ye düştüğü bulundu ($F=11.658$ $p < 0.005$). 30., 60., 90. günlerdeki ortalama değerler 16.55 ± 2.14 , 12.32 ± 1.77 ve 8.008 ± 1.039 pg/ml idi ($F=15.36$, $F=17.817$, $F=20.586$, $p < 0.005$).

Tedavi öncesi ortalama serum FSH değeri 6.22 ± 1.254 (SE) mIU/ml olup, ilk dozdan 8 saat sonra bulunan ortalama değer 11.86 ± 2.147 mIU/ml idi. İstatistiksel açıdan anlamlı bir stimülasyon olduğu gözlemlendi ($F=5.147$ $p < 0.05$). 14. gündeki ortalama değer 7.08 ± 1.039 mIU/ml olup halen hafif bir stimülasyon devam etmekteydi ($F=0.279$ $p > 0.05$). 30., 60., 90. günlerde bulunan ortalama değerler sırasıyla 6.4 ± 1.109 ; 5.29 ± 1.086 ve 4.69 ± 0.881 mIU/ml olup tedavi boyunca supresyonun sağlanmadığı gözlemlendi ($F=0.02$ $p > 0.25$, $F=0.314$ $p > 0.25$, $F=1.627$ $p > 0.25$).

Tedavi öncesi ve tedavi sırasında bulunan ortalama serum E_2 ve FSH düzeyleri Grafik 1'de gösterildi.



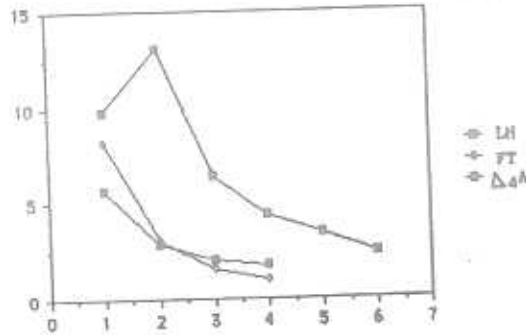
Grafik 1. Olguların tedavi süresince serum FSH ve E_2 düzeyleri

Tedavi öncesi, tedavinin 8. saatinde, 14. ve 30. günlerde bulunan ortalama serum LH düzeyleri sırasıyla 0.3 ± 2.593 , 13.09 ± 1.481 , 6.404 ± 1.6 ve 4.38 ± 1.094 mIU/ml idi. Belirgin bir stimülasyon ve supresyon yoktu ($F=1.235$ $p > 0.25$, $F=1.341$ $p > 0.25$, $F=3.317$ $p > 0.05$). 60. ve 90. günlerde bulunan ortalama değerler ise 3.43 ± 0.616 ve 2.389 ± 0.601 mIU/ml idi. Bu zamanlarda tedavi önceline göre anlamlı supresyonların olduğu görüldü ($F=5.665$ $p < 0.05$ ve $F=6.418$ $p < 0.05$).

Tedavi öncesi ve tedavinin 30., 60. ve 90. günlerinde bulunan ortalama serum FT düzeyleri sırasıyla 8.16 ± 1.383 , 3.07 ± 0.79 , 1.542 ± 0.248 ve 1.036 ± 0.125 pg/ml idi. Tedavi boyunca artan bir supresyon vardı ($F=13.014$ p < 0.005, $F=22.181$ p < 0.005, $F=26.313$ p < 0.001).

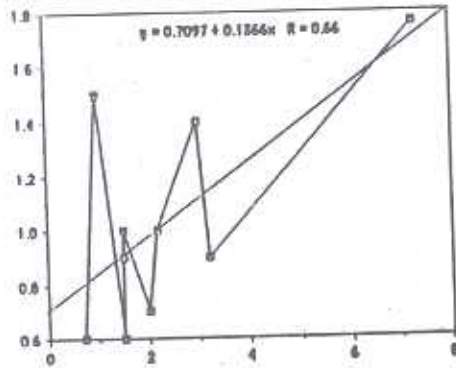
Tedavi öncesi ve tedavinin 30., 60. ve 90. günlerinde bulunan ortalama serum Δ_4A düzeyleri sırasıyla 5.676 ± 0.876 , 2.9 ± 0.482 , 2.02 ± 0.187 ve 1.735 ± 0.145 ng/ml olup devamlı artan oranlarda supresyon görüldü ($F=7.828$ p < 0.025, $F=16.997$ p < 0.005, $F=20.083$ p < 0.005).

Tedavi öncesi ve tedavi sırasında bulunan ortalama serum LH, FT ve Δ_4A düzeyleri Grafik 2'de gösterildi.



Grafik 2. Tedavi süresince olguların serum LH ve FT ve Δ_4A düzeyleri

Tedavi bitiminde olguların serum hormon düzeyleri arasındaki korelasyonlara bakıldı. Yalnızca serum LH ile FT düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulundu (Grafik 3).



Grafik 3. Tedavi bitiminde serum LH ve FT arasındaki ilişki

Tablo 1. Hormon analizinin değeri ve birimi.

HORMON	ANTİJEN	SÜLANDIRICI	MAJOR KRÖS REAKSİYON	SENSİTİVİTE ug/dl	İNTRAASDAY SAPH. %	İNTERASDAY SAPH. %
FSH	¹²⁵ _I -FSH	-	TSH LH hCG	0.54 IU/ml	8.4	3.2
LH	¹²⁵ _I -LH	-	TSH FSH hCG	0.75 IU/ml	8.1	3.7
E ₂	¹²⁵ _I -E ₂	-	Estrone Etilil estradiol	5.-12.1pg/ml	8.1	
FT	¹²⁵ _I -FT	-	△Estron 17-ol-8-one Metil testosteron	0.03-0.16pg/ml	5.8	4.3
Δ ₄ A	¹²⁵ _I -A	Etil-eter	Aldosteron	0.01-0.04ng/ml	5	8.6
DHAS	¹²⁵ _I -DHAS	-	Estron-3-SO ₄	1-3.7	4.6	4.1

Tedavi öncesi ortalama kıl ağırlığı 0.027 ± 0.007 g (SE) olup, tedavinin 30., 60. ve 90. günlerindeki ortalama değerler sırasıyla 0.008 ± 0.003 , 0.005 ± 0.002 ve 0.003 ± 0.001 g idi. Kıl ağırlığında azalmalar tüm aylar için istatistiksel açıdan anlamlılık gösteriyordu ($F=6.434$ $p < 0.025$, $F=8.998$ $p < 0.01$, $F=11.332$ $p < 0.005$).

Tedavi öncesi Ferriman-Gallwey skorları 19 ile 35 arasında değişmekte olup, ortalama skor 24.6 ± 1.579 idi. Tedavi bitimindeki skorlar ise 8 ile 21 arasında değişip, ortalama skor 14.1 ± 1.33 idi. En az 7 en fazla 14 skorluk düşme görüldü. Ortalama 10.4'lük skor azalması gözlemlendi. Bu azalma istatistiksel açıdan çok anlamlı idi ($F=25.35$ $p < 0.005$). Tüm olgularda skor düşmesi vardı. Bu tedavi, skorları çok yüksek olan ağır hirsutismus olgularında uygulandığından ve Türk toplumu için bir topluluk kabul edildiği için normal skor sınırı 12 kabul edildi. Tedavi bitiminde 6 olgunun skorunun bu sınırın üstünde olduğu görüldü (Tablo 2).

Kanda direkt bilirubin, laktik dehidrogenaz (LDH) ve SGPT'de anlamlı bir artış, Ca'da ise düşüş vardı. 24 saatlik idrardaki Ca düzeylerinde artış saptandı ($p < 0.05$).

El grafilerinde hiçbir olguda değişiklik gözlenmedi.

OLGU	KIL AĞIRLIĞI (mg)			HIRSUTİSMUS DERECESESİ		
	1.ay	2.ay	3.ay	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	SKOR DEĞİŞİMİ
1	1.02	0.27	0.18	22	15	-7
2	3.44	1.71	1.50	31	20	-11
3	1.68	1.05	0.22	21	13	-8
4	30.00	5.13	1.84	24	10	-14
5	4.17	1.33	2.00	19	8	-11
6	1.51	0.18	0.10	27	16	-11
7	12.19	19.63	5.41	23	12	-11
8	5.29	3.73	0.85	23	16	-7
9	13.48	14.76	15.02	35	21	-14
10	3.22	2.12	1.35	21	11	-10

Tablo 2. Tedavi öncesine göre tedavi boyunca kıl ağırlığı ve hirsutismus derecesindeki değişimler

TARTIŞMA: Kadında, hirsutismus, genellikle anovulatuvar sikluslar sonucu meydana gelir. Anovulatuvar sikluslar çoğunlukla PCO ile birlikte dir. PCO'de LH etkisi ile, over stromasında androjen yapımı artmış olup, hirsutismus tablosu ortaya çıkar.

Esas yakınması hirsutismus olan, çocuk istemeyen hastalarda çeşitli tedaviler uygulanmıştır. Bu tedaviler çoğunlukla hafif olgularda etkinlik göstermekte ve uzun süreli kullanımlarında bazı ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedirler(1,2,5,6,7,12,13,14).

Bu nedenle orta ve ağır derecedeki hirsutismus olgularında başarılı sonuçlar alabilmek için birkaç araştırmacı GnRH-a'nı uygulamışlardır. PCO'de hipofiz düzeyinde LH'nı suprese etmesi sonucu, ovarian androjen yapımını düşüreceği ve hirsutismusu tedavi edeceği düşünülmüştür(15,16,17,18,19).

Bu çalışmada da PCO nedeniyle hirsutismus yakınması olan kadınlara busserelin verilerek etkili anlaşılacak istenmiştir. İntranasal 1000µg'lık günlük dozun tedavide yeterli olup olmadığına bakılmak için serum E_2 düzeylerine bakılmıştır. Tedavinin 8.saatinde stimülasyon, 14. günden itibaren de supresyon düzeyinde E_2 değerlerinin bulunması ilaç dozunun yeterli olduğuna düşündürmüştür. Dört haftamada serum E_2 düzeylerine bakılmasının nedeni GnRH-a'nın overin E_2 supresyon seviyesini, androjenlerden daha fazla azaltmasıdır. Chang(17) ve Hwang(18) gibi araştırmacılar, tedavi sonrasında, supresyon düzeylerinde serum E_2 değerlerini arttırmalarına karşın Chang ve arkadaşları(17) serum E_2 düzeylerinde basıngıç stimülasyonunu gösteremedikleridir. Andreyko ve arkadaşları(15) tedavi sonunda buldukları serum E_2 düzeylerinin, erken follikuler faz değerlerinde olduğunu belirtmişlerdir. Galegro ve arkadaşları (18) ise tedavinin bazal serum E_2 düzeylerini değiştirmediğini bulmuşlardır. Bu araştırmacıların serum E_2 değerleri açısından, değişik cevaplar almasında kullanılan GnRH-a'nın cins ve dozunun rol oynadığı düşünülmüştür.

Busserelinin hipofizer supresyon etkisini anlamak için tedavi süresince serum FSH ve LH düzeylerine bakılmıştır. Serum FSH düzeylerinde tedavinin 8. saatinde belirgin bir stimülasyon görülmüş ve 14. günden itibaren tedavi bitimine kadar hafif supresyon olduğu görülmüştür. Bu da tedavi süresinde FSH düzeyini belirgin suprese bulan araştırmacıların bulgularına ters bir bulgudur(17,18,19). Bu hormonun yeterli supresyonunun saptanamadığı araştırmalarda iki tip açıklama ileri sürülmüştür(17,19). Bunlardan biri; serum E_2 ve E_2 düzeylerinin düşmesine karşı olan kompanzasyon mekanizmasıdır. ikincisi ise, yüksek FSH düzeylerinin düşüğü, ama FSH molekülü fragmanlarının immün reaktivite gösterdiğidir(19). Bu çalışmada tedavi sonrası olguların serum E_2 ve FSH düzeyleri arasında herhangi bir negatif korelasyon

bulunmamıştır. Hatta zayıf bir pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=+0.56$, $p > 0.05$). Bu sonuca göre bioaktif FSH aktivitesinin düşmesi ihtimali düşünülmüştür.

Tedavi sırasında serum LH düzeylerinde başlangıç stimülasyonu takiben 14. günden itibaren hafif bir supresyonun ve 60. günden itibaren gittikçe şiddetli artan anlamlı supresyonların olduğu görülmüştür. Bu durum Andreyko ve arkadaşlarının(15) bulgularına benzerlik göstermektedir. Chang(17), Steingold(19) ve Calogero(18) ile LH supresyonunu gösterememişlerdir. Calogero ve arkadaşları(18) bioaktif LH'yi ölçmüşler ve buldukları değerlerin serum T ve Δ_4A değerleri ile anlamlı korelasyonlarına saptamışlardır. Tedavinin bitmesinden sonraki serum LH ve Δ_4A 'un korele bir şekilde artması sonucu, PCO'da androjen artmasından LH'nin sorumlu olduğunu düşülmüştür. Bu çalışmada serum LH'da devamlı supresyon olması ve bunun artan şiddette sürmesi serum androjen düzeylerindeki azalmayı açıklamaktadır. Serum FT ve Δ_4A düzeyleri 30. günde normale ve 13. ayın sonunda da normalin 40. standartındaki değerlere ulaşmıştır. Bu sonuçlar çoğu çalışmacıların bulgularından daha iyi olup, bazılarını da benzerlik göstermektedir (15,17,18,19). Tedavi sonunda serum LH ile FT düzeyleri arasında pozitif kuvvetli bir korelasyon görülmesine karşın, Δ_4A ile bu ilişki görülememiştir. Bunda da bilinmeyen bazı faktörlerin etkin olabileceği düşünülmüş ve bioaktif LH'ye bakılma imkanının olmaması da bazı sonuçların açıklığına kuvuşturmasına yardımcı olmamıştır.

Bütün bu hormonal değişimlerin sonunda, diğer tüm araştırmacıların bulgularından daha iyi sonuçların alındığı dikkati çekmiştir. PCO'ya bağlı hirsutizmde Steingold ve arkadaşları(19) 8 olgudan 5'inde, Andreyko ve arkadaşları(15) 6 olgudan 4'ünde, Rittmaster(16) ise 13 olgudan 5'inde kıl azalması tarif etmişlerdir. Bu çalışmacıların Ferriman-Gallwey skorundaki düşmeye bakıldığında Andreyko(15) grubunun ortalama 6 skorluk ve diğer çalışmacıların ise ancak ortalama 5 skorluk düşme verdikleri görülmüştür. Bu çalışmada ise kıl ağırlığında ağırlı azalma saptanmış olup, Ferriman-Gallwey skorunda her olguda düşme görülmüştür. Ortalama 10.4 skorluk düşme olup, en az 7 en fazlası 14 skorluk düşme gözlenmiştir. Buda olguların belirttiği çalışmada azalma, kolların çıkma sürecinin uzaması ve sertliklerindeki azalma gibi durumlarla paralellik göstermektedir. Diğer çalışmacılardan çok daha iyi sonuçların alınmasının nedeni; bu araştırmacıların çalışmaları incelendiğinde bunların LH supresyonunu sağlayamadıkları ve ovarian androjen ve androjen supresyonunun kuvvetli olmasından kaynaklanmaktadır (18,19,20). Buda kullanılan ilaçın dozu ve özelliği ile ilgili olabilir.

Bu çalışmamın, bazı eksiklerine göre daha kılıcı olduğu düşünülürse ve benzerliklerle yapılan bir çalışmanın sonucuna

görede hirsutismusu belirlemekte skor sınırı 12 olarak kabul edilmiştir(21). Bu çalışmada şiddetli hirsutismus olguları ele alınmış olup, başlangıç skordan ortalama 10 skor düşme olmasına karşın elde edilen ortalama değer 14.2±1.3 olup 12'nin üstündedir. Bu nedenle böyle olgularda tedavinin 6 aya çıkarılması ile hirsutismusun ortadan kalkacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hatch, R., Rosenfield, R.L., Kim M.H., Tredway, U.: Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(7): 815.
2. Lobo, R.A.: Androgen Excess and the Infertile Woman *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1987; 14(4): 953.
3. Givens, J.R., Andersen, R.N., Winer, W.L., Umstat, E.S., Fish, S.A.: The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 124(4): 33.
4. Dewis, P., Peters, P., Newman, M., Anderson, D.C.: Combination of desogestrel with ethynylestradiol in treatment of hirsutism. *Clinical Endocrinology* 1989; 23: 29.
5. Estinger, B., Gaiditch, I.M.: Meproxyprogesterone acetate for the evaluation of hyperandrogenemia in hirsute women. *Fertil-Steril* 1977; 28: 1263.
6. Givens, J.R.: Treatment of hirsutism with spiroolactone. *Fertility and Sterility* 1986; 45(6): 84.
7. Chapman, W.C., Katz, M., Sporn, K., Huggs, W., Jeffcoat, S.L., Dewhurst, C.J.: Spirolactone in the treatment of hirsutism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 343.
8. Girard, J., Baumann, J.L., Buhler, U., Zuppinger, K., Haas, H.G., Staub, J.J., Wyss, R.I.: Cyproteroneacetate and ACTH adrenal function. *J Clin Endocrinol, Metab* 1978; 47: 581.
9. Lissak, A., Dirnfeld, M., Sorokin, Y., Litz, H., Calderon, I., Abramovici, H.: Treatment of hirsutism with cimetidine: a prospective randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 1989; 51(2): 247.
10. Rosenfield, R.L., Rich, B.N., Wolfsdorf, J.L., Casanova, F., Parks, J.S., Bongiovanni, A.M., Wu, T.H., Shackleton, C.H.L.: Pubertal presentation of congenital Δ^2 -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol* 1980; 51: 345.
11. Rosenfield, R.L., Sichel, S., Ruzdon, A.K.: Amenorrhea related to androgen excess in congenital adrenal hyperplasia. *Obst Gynecol* 1980; 56: 208.
12. Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G.: Hirsutism. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Fourth edition. Williams

- and Wilkins Co, Baltimore 1989; 233.
13. Loriaux, D.L., Menard, R., Taylor, A., Pita, J.C., Santen, R.: Spironolactone and endocrine dysfunction. *Annals of Internal Medicine* 1976; 85(5): 630.
 14. Lobo, R.A., Shoupe, D., Serafini, P., Brinton, D., Horton, R.: The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertility and Sterility* 1986; 43(2): 200.
 15. Andreyko, J.L., Monroe, S.E., Jaffe, R.B.: Treatment of Hirsutism with a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist (Nafarelin). *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 63(4): 854.
 16. Rittmaster, R.S.: Differential suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Leuprolide. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 67(4): 651.
 17. Chang, R.J., Laufer, L.R., Meldrum, D.R., Defazio, J., Lu, J.K.H., Vale W.W., Rivier, J.E., Judd, H.L.: Steroid secretion in Polycystic Ovarian Disease after ovarian suppression by a Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 56(5): 897.
 18. Calogero, A.E., Macchi, M., Montanini, V., Mongioi, A., Maugeri, G., Vicari, E., Coniglione F., Sipicne, C., D'Agata, R.: Dynamics of plasma gonadotropin and sex steroid release in polycystic ovarian disease after pituitary-ovarian inhibition with analog of gonadotropin releasing hormone. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 64(5): 980.
 19. Steingold, K., Ziegler, D.D., Cedars, M., Meldrum, D.R., Lu J.K.H., Judd, H.L., Chang, R.J.: Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 55(4): 773.
 20. Faure, N., Lemay, A.: Ovarian suppression in polycystic ovarian disease during 6 month administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 703.
 21. Atasü, T., Üstay, K., ve ark.: Hirsutismus Sempozyumu. Sursa, 1990.