

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM  
ANABİLİM DALI

71134

Prof. Dr. Ergün ONUR

# HİRSUTİZM'DE KETOKONAZOL KULLANIMININ HORMONAL VE KLİNİK ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ACAR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

KONYA- 1993

Yetişmemde büyük emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile bana rehber olan hocalarım Prof. Dr. Ergün ONUR'a, Prof. Dr. Cemalettin AKYÜREK'e, Doç. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Metin ÇAPAR'a, Yrd. Doç. Dr. Sema SOYSAL'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın hormon analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. idris AKKUŐ'a, istatistiksel hesapları yapan ve tez yazımında yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakóltesi Makine Bölümü öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Saim KOÇAK'a, Emin KOÇAK'a, ayrıca 4 yıl boyunca beraber alıştığım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## *iÇİNDEKİLER*

<i>GİRİŞ ve AMAÇ.....</i>	<i>1</i>
<i>GENEL BİLGİLER.....</i>	<i>2</i>
<i>MATERYAL ve METOD.....</i>	<i>29</i>
<i>BULGULAR.....</i>	<i>32</i>
<i>TARTIŞMA.....</i>	<i>41</i>
<i>ÖZET.....</i>	<i>50</i>
<i>KAYNAKLAR.....</i>	<i>51</i>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm'in tanımı insanlık tarihinin oldukça derinlerine kadar uzanmakla beraber gerçek anlamda ilk tanımlanışı Hippocrates ile başlamaktadır. Cos adasında sakala sahip iki kadına ilişkin yazdıkları buna örnek olarak verilebilir. Sakallı kadın tiplemesi, William Shakespeare'nin "Macbeth" adlı oyununda da yer almaktadır(1,2).

Soruna yönelik ilk tıbbi kanıt ise, İngiliz kraliyet kayıtlarında bir kız çocuğunda virilizasyonun not edildiği 1697 yılına aittir. 1865 Yılında De Crecchio kongenital adrenal hiperplaziyi tanımlamış ve 1935 yılında ilk olarak Stein ve Leventhal tarafından hirsutizm ve polikistik over ilişkisi ortaya atılmıştır(2,3).

Hirsutizm'in tedavisinde bugüne kadar tam etkili bir yöntem bulunmuş değildir. Bu konuda kullanılan bir çok tedavi aracı olsa da, hiçbiri tek başına yeterli değildir. Son yıllarda literatürde ketokonazol'un hirsutizm üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (4,5).

Çalışmamızda, bir ay yüksek, takiben iki ay düşük doz ketokonazol tedavisinin, idiyopatik hirsutizm'den polikistik overe kadar, hirsutizm bulunan kadınlar üzerindeki hormonal ve klinik etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

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 (1,6).

Hirsutizm'de, terminal kıllarda hormona bağlı siklik büyüme ve çap artışı, hipertrikoziste ise, bütün vucut yüzeyini örten terminal ve vellus kıllarının her ikisinde hızlı ve çabuk büyüme vardır. Hipertrikoziste kıl çapı artışı yoktur (2,6).

Virilizm, aşırı kıl gelişmesi yanında, klitoris hipertrofisi, memelerde atrofi, alın saç çizgisinde gerileme, ses kalınlaşması gibi, kadının erkeksi görünüm kazanması ile karakterizedir. Virilizm'in sebebi genellikle tümörlerdir (1,7,8).

**Androjenler:** Androjenler erkekteki primer ve sekonder seks karakterlerinin yanısıra, kadında da bazı sekonder seks karakterlerini belirler. Androjenler fetal hayatta seks diferansiasyonunu ve erkek genital sisteminin gelişmesi için belirleyici faktördürler. Her iki sekste pubarş ve adrenarş'ın başlamasını sağlar. İnsan vücudundaki temel androjenler; Dehid-

testesteron (DHT), Testesteron (T), Androstenedion (A), Dehidroepi-androstenedion Sülfat (DHA-S) tır (2,6,7).

Dihidrottestesteron (DHT) en potent androjendir. Testesterondan iki kat daha güçlüdür. Dihidrottestesteron (DHT), yüksek oranda Serbest Hormon Bağlayıcı Globulin'e (SHBH) bağlanır. E-sas olarak periferde 5 alfa redüktaz enzimi ile testesterondan sentez olur (7,9).

Son yıllarda, Lobo ve arkadaşları dihidrottestesteron'un uzak metabolitlerini tayin etmişlerdir. Dihidrottestesteron'un uzak metaboliti olan 3 Alfa androstendiol glukoronid'in (3 alfa-diol G), polikistik over sendromlu hirsut kadınlarda ve idiopatik hirsutizm'de spesifik olarak yükseldiğini saptamışlardır. 3 Alfa-diol G, ciltteki 5 alfa redüktaz aktivitesiyle iyi bir korelasyon gösterir. Plazma dihidrottestesteron (DHT) seviyesi menstrüel sikludan etkilenmez (1,6,7,10).

Testesteron (T), ikinci güçlü androjendir. Kadınlarda %1, erkeklerde ise %3 oranında serbest olarak bulunur (1,6,7).

Doğrudan overden kaynaklanan testesteron (T) oranı menstrüel siklusun zamanına da biraz bağlı olarak %5-20 arasındadır. Adrenal katkı, Testesteron (T) salgısında nispeten az olduğundan, testesteron (T) düzeyi androjen fazlalığında over "marker"i olarak kabul edilebilir (6,7).

Testesteron yapımının yarıdan fazlası, androstenedio-

nun periferde testesteron'a dönüşümünden kaynaklanmaktadır. Serum testesteron seviyeleri kortisol salgısı ile paralellik gösterir(1,6,7,10).

Androstenedion,estrogen sentezinde bir ara üründür.Peri-ferde testesterona(T) dönüşebilir.Testesterona(T) göre androjenik etkisi %20 kadardır.Adrenal ve over %50 oranında eşit katkıda bulunurlar.Çok az bir kısmı dehidroepiandrosteron (DHEA) nun konversiyonu ile oluşur(2,7).

Dehidroandrosteron(DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S),testesteronun %3-4 ü kadar androjenik etkiye sahip olan zayıf androjenlerdir.Androjenik etkilerini genellikle potent androjenlere dönüşerek yaparlar(6,7).

Dehidroepiandrostenedion(DHEA) %90,dehidtoepiandrostenedion sülfat(DHEA-S) %100 adrenal kaynaklıdır.özellikle dehidroepiandrostenedion sülfat(DHEA-S) adrenal androjen üretimini belirlemede iyi bir kriter olarak kullanılabilir(1,2,6,7,10).

**Androjen Reseptörleri:** Steroid hormonlara karşı hedef organın doku reaksiyonu, intracellüler reseptör protein varlığı ile açıklanmaktadır.Androjen reseptör molekülü monomer olup,steroid ve DNA bağlanma alanı ve yapısı tam anlaşılama-yan fragmanlar içermektedir(9).

Androjenler hücresel düzeyde,aşağıda sıralanan üç yoldan biri ile etki göstermektedir:

1- Testesteronun intrasellüler olarak dihidrotestesterona dönüşümü.

2- Testesteronun kendisinin etki göstermesi.

3- Testesteronun intrasellüler olarak estradiole çevrilmesi. (Aromatizasyon işlemi)

Androjen reseptörleri dihidrotestesteron'a (DHT) daha büyük bir afinite gösterir. Kıl foliküllerindeki etki dihidrotestesteron (DHT) yoluyla gerçekleşmektedir (2,10).

**Testesteron Derivasyon Ürünleri:** Erkeklerde dolaşımdaki dihidrotestesteronun büyük çoğunluğu, hedef hücrede testesteronun (T) 5 alfa redüktaz ile dönüşümünden oluşur. Kadında ise, androstenedion (A) üretimi testesteron'dan daha çok olduğu için, dolaşımdaki dihidrotestesteron (DHT) başlıca androstenedion (A) kökenlidir.

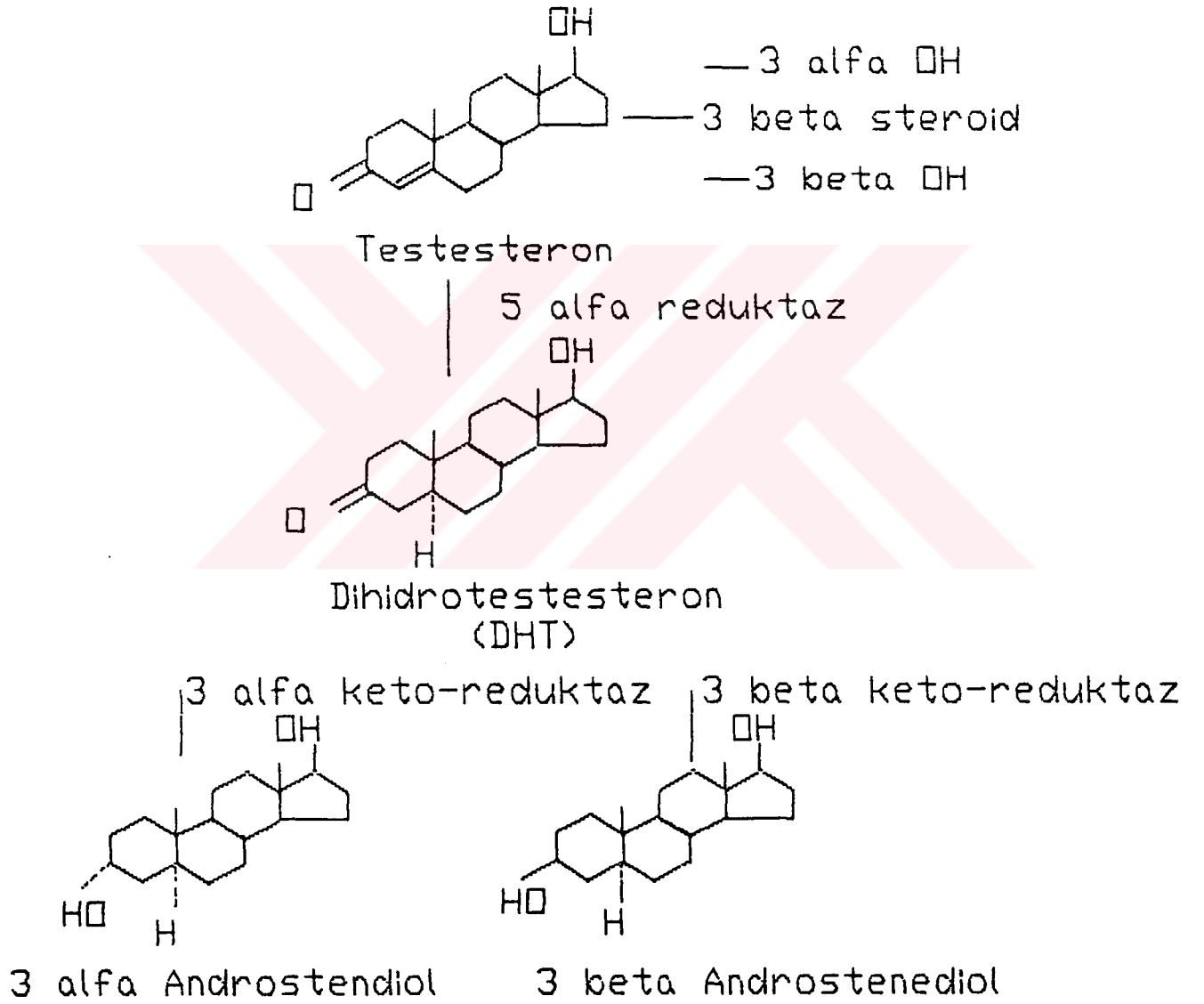
Dihidrotestesteron (DHT) 3 alfa redüktaz ile nispeten inaktif form olan androstenedion'a (A) dönüşür. Androstenedion metabolit olan 3 alfa androstenediol glukoronid plazmada ölçülebilir ve böylece hedef organdaki androjenik aktivite gözlenebilir (2,8).

Androjenler over ya da sürrenal kaynaklıdır.

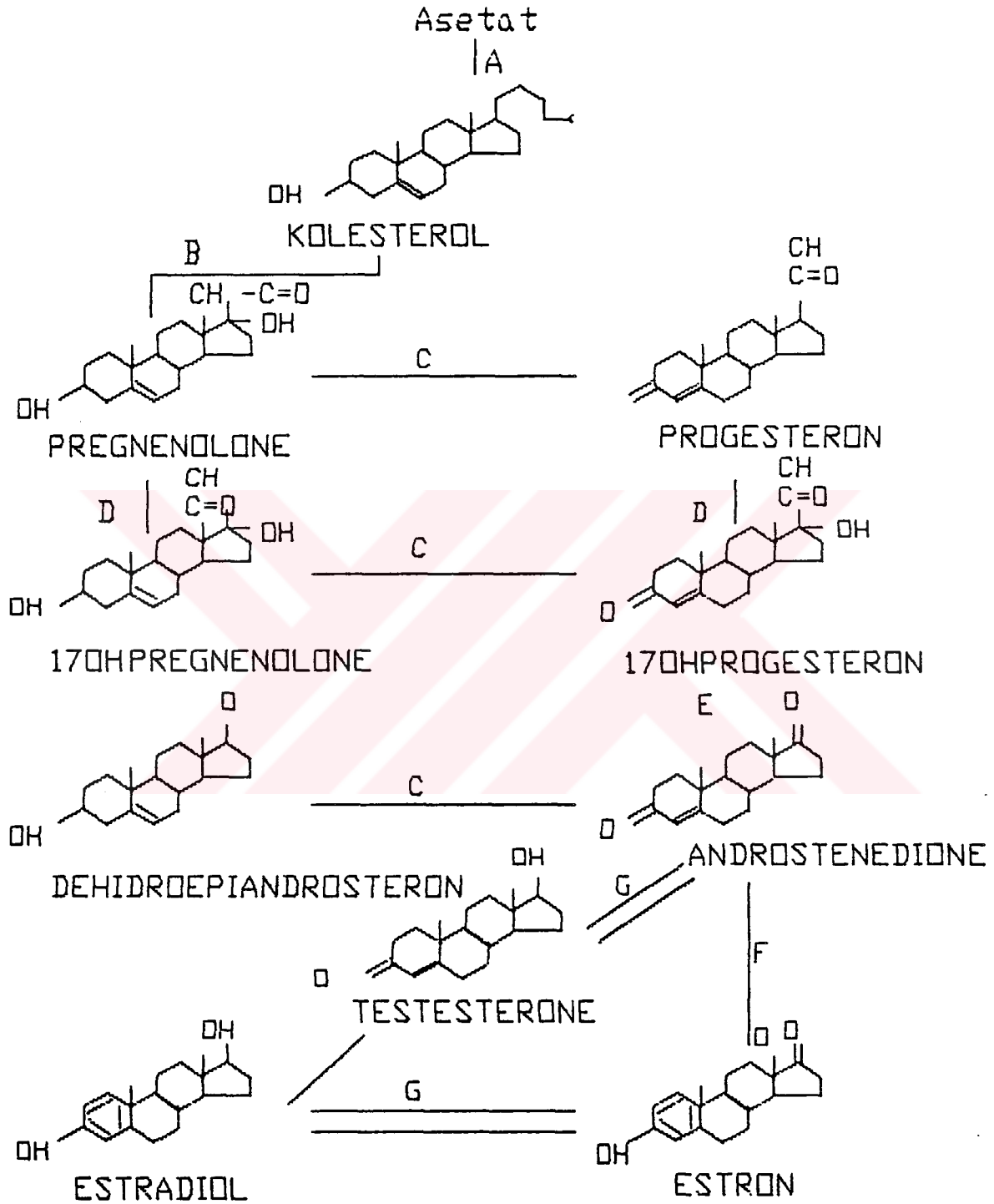
**Sürrenal Bezleri:** Retroperitoneal bir organ olup böbreklerin üzerinde yerleşmiştir. 3-5 gr ağırlığındadır.

A-Korteks : 3 (üç) tabaka içerir.

Tablo 1: Testesteronun derivasyon ürünleri



Tablo 2: Stereoidogenez basamakları



- A: KOLESTEROLÜN ASETATTAN OLUSUMU  
 B: KOLESTEROL YAN ZİNCİRİNİN AYRILMASI  
 C: 3 BETA HİDROKSİSTEROİD DEHYDROGENASE VE DELTA-4 , DELTA-5  
 İSOMERASE REAKSİYONU  
 D: 17 ALFA HİDROKSİLASYON  
 E: YAN ZİNCİRİN AYRILMASI  
 F: AROMATİZASYON  
 G: 17 BETA HİDROKSİSTEROİD DEHYDROGENASE

1-Zona Fasikülata:Sürrenalin en kalın tabakasını teşkil eder.Hidrokortizon(kortisol) sentezi ve az miktarda androjen sentezi yapılır.

2-Zona Glomerüloza:Kapsülün hemen altında yerleşir Aldosteron salgılamakla yükümlüdür.

3-Zona Retikularis:Medülla etrafında ince bir tabakadır. androjen sentezi yapılır.

B-Medülla:Başlıca sentez edilen hormonlar epinefrin (Adrenalin) ve norepinefrin'dir.Epinefrin yalnız medüllada yapılır.Norepinefrin ise, medülladan başka beyinde ve periferik sempatik ganglionlarda sentez edilir.Dopamin,epinefrin prekürsörüdür ve transmitter olarak görev yapar (8,11).

Overler: Pelvis boşluğunun yan tarafından bulunurlar. anatomik olarak 4-5 cm uzunluğunda, 3-4 cm eninde ve 2-3 cm kalınlığındadırlar.Histolojik olarak korteks,medülla ve hilustan oluşmaktadır.

Erişkin bir over,steroid ve peptit yapısında olmak üzere iki türlü hormon salgılar.

A-Steroid hormonlar:Ostrojen,progesteron,androjen.

B-Peptid yapısında hormonlar:Prostaglandinler,röläksin, lokal etkili bazı hormonlar(8,11).

**Kıl Gelişimi:**

Kıl folikülü beraberindeki sebasö gland ile birlikte pi-

losebasö ünite olarak adlandırılır. Plilosebasö ünitesi androjenlere duyarlı birimdir(6,9,10,12).

Testesteron(T) ve dihidrotesteron(DHT) kıl büyümesini hızlandırıp kıl çapını ve pigmentasyonu artırırken,estrojenler yavaş büyüyen,yumuşak ve az pigmentli kıllara sebep olurlar(9).

insanlardaki kıl folikülleri "vellüs"(tüy) ve saç kıllarını oluşturur.Vellüs kılları açık renk,ince dokulu ve kısadır.Saç kılları koyu renk ve kalındır,uzayabilir.Normalde erkekte bulunan,anormal olarak kadında bulunan yüksek androjen düzeyleri;yüz,sternum,üst abdomen gibi belli bölgelerde vellüsün saç kılı yapısına dönüşümünü uyarır.Aksilla,pubis üçgeni,ön kollar ve bacaklardaki kıl folikülleri,normal erkekte görülen yüksek androjen düzeylerinde olduğu gibi normal kadınlarda görülen düşük androjen düzeylerine de cevap verir(9,13).

Kıl gelişimi trifazik bir gelişme özelliği gösterir.Kılın aktif olarak büyüdüğü faza anajen,inaktif olduğu faza telojen,ikisi arasındaki geçiş fazına da katajen denir.Saç uzun anajen kısa telojen,kaş ise uzun telojen kısa anajen fazına sahiptir.

Saç,normalde uyarıcı androjen etkisinde değildir.Buna karşılık androjen fazlalığı saçlara olan normal uyarıyı bu

bölgede tersine çevirir ve saç kaybı olur(2,6,7).

Vellüs kılları puberteden sonra adrenal ve ovarian androjenlerin etkisiyle,uzun ve pigmentli terminal kıl haline dönüşürler.Bu dönüşüm irreversibl olup androjenik stimulusun ortadan kalkmasıyla tersine işlemez(2,6,7).

#### **Etyoloji:**

Hirsutismin patogenezi,etyolojinin multifaktöriyal olduğunu ortaya koymaktadır.

#### **Hirsutismus Sebepleri:**

##### **A-Ovarial Kökenli**

##### **1-Fonksiyonel Sebepler**

- Polikistik over sendromu
- Stromal hiperplazi
- Stromal hiperthecosis

##### **2-Ovarial Neoplazmlar**

- Luteoma
- Sertoli-Leyding hücreli tümör
- Hilar(Leyding) hücreli tümör
- Gynandroblastoma

##### **B-Adrenal Kökenli**

##### **1-Fonksiyonel sebepler:**

- Konjenital adrenal hiperplazi
- Akkiz adrenal hiperplazi

*2-Neoplazmlar*

*-Cushing sendromu*

*-Cushing hastalığı*

*C-iatrojenik Hirsutizm*

*D-idiopatik hirsutizm (6,7,9,13).*

*A-Over kaynaklı hirsutizm:*

*1-Polikistik over sendromu: Over kökenli androjen fazlalığı ve kadındaki hirsutizm'in en yaygın sebebi polikistik over sendromudur. Polikistik overli hastaların %70'nde hirsutizm vardır. Diğer semptomları arasında; obesite, anovulasyon, menstrüel düzensizlikler ve infertilite bulunur. Overde histolojik olarak kalınlaşmış kapsül ve bu kapsül altında hiperplazik bir theca interna tabakasıyla çevrili çok sayıda foliküller görülür (6,7,9,13).*

<i>Semptomlar:</i>	<i>%</i>
<i>Obesite .</i>	<i>41</i>
<i>Hirsutim</i>	<i>69</i>
<i>Virilizasyon</i>	<i>21</i>
<i>Amonore</i>	<i>51</i>
<i>infertilite</i>	<i>74 (13).</i>

*PKO Sendromlu hastaların serumunda; Testesteron, Dihidroepiandrostenedion sülfat yüksektir. Estrodiol/estron oranı tersine dönmüştür. ((E2/E1) <1) LH düzeyi arttığından (LH/FSH) >3*

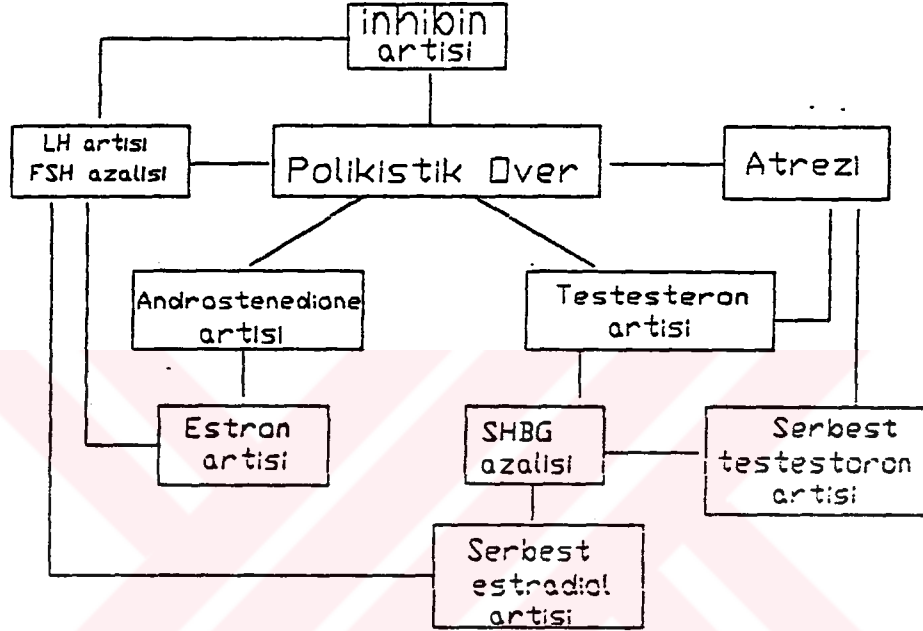
tür. LH'nın yüksek olmasının sebebi, hipotalamustan salgılanan GnRH'nin amplitüd ve frekansının artmasıdır. Bu artış, GnRH impulslarını modüle eden endogen opioid tonusunun anormal oluşuna bağlıdır. Sonuçta LH seviyesi yükselir ve overde gelişmekte olan çok sayıdaki foliküllerden salgılanan inhibin etkisiyle FSH üretimi azalır (6,7,9,13,14).

LH'nin etkisiyle overdeki theca ve stroma hücrelerinden çok miktarda androstenedion ve testesteron salgılanır. FSH yetersiz olduğundan aromatize olup estrojene dönemezler. Bu nedenle estradiol seviyeleri düşer. Periferik dokularda androjen estrojen dönüşümü devam ettiği için bol miktarda Estron (E1) yapılır. Periferik dokuya ne kadar androjen gelirse o kadar estrojene dönüşür. Bu estrojen ve androjenlerin negatif feedback etkisiyle LH tekrar uyarılarak bir kısır döngü oluşmuş olur (1,6,7,13).

PKO sendromunda adrenal kaynaklı androjen üretiminin steroid sentezindeki bir enzim blokajına bağlı olarak arttığı sanılmaktadır. Ayrı bir görüşe göre de adrenal ve overdeki steroid sentezinde görev alan stromal P-450 enzimlerinin aktivitesi artmıştır (1,13,15).

Obesite, insülin Rezistansı, Akantozis Nigrans: Obesite çeşitli sağlık problemleri yanında, siklus anomalileri, amenore ve disfonksiyonel uterus kanama gibi bazı jinekolojik problemlerle beraberdir (16,17).

Tablo 3: Polikistik over sendromunda hormonal durum



Obez hastalarda, serum androjenleri yüksek, LH artmış, E2/E1 oranı tersine dönmüştür. Obez kadınlarda, androjenlerin hem üretimi hem de klirensi artmıştır. Serbest Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) düşmüştür. Bu nedenle serbest testesteron oranı artar(1,7,13).

Obesite özellikle polikistik over sendromu ile beraberse; hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve anormal glikoz toleransına yol açabilir. Akantozis nigrans hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi ile beraber görülebilir. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörleri ile (IGF) yapı ve fonksiyonel açıdan benzerlik taşıdığından overyal theca ve stroma hücrelerinden

testesteron ve androstenedion salınımını artırır. Bu nedenle insülinemi vakalarında hirsutizm ortaya çıkar(13).

Akantozis nigrans, boyun, aksilla, meme altlarında cildin hiperpigmentasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Hiperandrojenemi, insülin rezistansı ve akantozis nigransı birarada içeren HAIR-AN sendromu tarif edilmiştir(18).

Insülin rezistansı sonucu, plazma insülin seviyesinde kronik yükselme olur. İnsülinin ovariyal stimulusu hiperandrojenemiye yol açar. Hiperandrojenemi akantozis nigransa sebep olur(18).

**Hiperthecosis:** Overler makroskopik olarak normalden büyüktür. Özellikle hilusa yakın bölgelerde çok sayıda luteinize odaklar içerir. Androjen seviyeleri androjen salgılayan tümör kadar yüksek olduğundan virilizmle beraberdir. Bu nedenle hiperthecosis'in tedavisi zordur(7).

**3-Ovarial Neoplazmlar:** Genellikle aniden ortaya çıkan amenore, hirsutizm ve virilizm ile karakterize olup, nadir görülürler. Sertoli-Leyding hücreli tümör en sık görülendir (Arrhenoblastoma). Tümör çoğunlukla unilateraldir. Pelvik muayenede kitle palpe edilebilir. Hastalarda testesteron düzeyleri 200ng/dl nin üzerindedir(6).

Hilus hücreli tümör, teratom, disgerminom, Brenner tümörü, seröz kistadenoma ve Krukenberg tümörü gibi over tümörleri

androjen fazlalığına sebep olabilir. Bu tümörlerde genellikle androstedion salgılanmaktadır. Ayrıca gebelikte hCG'ye bağlı gelişen luteoma fetusta hirsutizm yapabilir(6,7,9).

#### **B-Adrenal Kaynaklı Hirsutizm:**

**1-Konjenital Adrenal Hiperplazi:** Adrenal kaynaklı hiperandrojeneminin en sık nedeni 21-hidroksilaz (CAH-21) eksikliğidir. Yenidoğan kız bebeklerde dış genital organlarda erkeksi görünüm, bazen de sıvı elektrolit metabolizması bozukluğu sonucu hipertansiyon ve şok görülebilir. Adrenal yeterince glukokortikoid ve mineralokortikoid üretemez. Kortizol feed back'inden kurtulan Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) aşırı adrenal prehormon yapımına yol açar. Böylece 17-OH Progesteron ve dihidroepiandrosteron (DHEA) ve Dihidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S) artar. 11-Hidroksilaz defektine bağlı olan konjenital adrenal hiperplazi ikinci sıklıkta görülür(1,6).

**2-Akkiz Adrenal Hiperplazi:** Parsiyal enzimatik defekte hastalık latent kalır. Late-Onset olarak adlandırılan bu tip 21-hidroksilaz eksikliğine bağlıdır. Pubertede hirsutizm, amenore ve virilizmle ortaya çıkar(7,19,20).

**3-Cushing Hastalığı:** Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) üreten hipofizer bir tümör sonucu ortaya çıkar. Bilateral adrenal hiperplazi vardır.

**4-Cushing Sendromu:** Adrenalde kortizon üreten bir adenom veya karsinom söz konusudur. Beraberinde obesite, osteoporoz vardır(1,6,7).

**C-tatrojenik Hirsutizm:** Testesteron, anabolik steroidler, sentetik progesteronlar, difenil hidantoin, penisilamin, minoksidil, diazoksitler, sentetik glukokortikoidler, ACTH, metyrapone, fhenotiazin gibi ilaçlar bazı vakalarda hirsutizm'e yol açabilirler(6,7,9,13).

**D-idiopatik Hirsutizm:** Sebep olarak hiç bir etkenin bulunmadığı olgular bu terimle adlandırılmaktadır. Genellikle olgulardaki hirsutizm, yüzde sınırlı kalmaktadır. Hiperandrojeneminin diğer sonuçları görülmemektedir. Mensrüel düzen korunduğundan fertilitate etkilenmemektedir. Androjen düzeyleri normaldir. 5-Alfa redüktaz aktivitesi artışı hipotezi öne sürülmektedir. 3-Alfa diol seviyeleri yüksektir(2).

**Klinik Değerlendirme ve Tanı:** İyi bir anemnez ve fizik muayene tanı için önemlidir(1).

Hirsutizm'i belirlemede fizik muayene esastır. Kıl morfolojisi ve dağılımı değerlendirilip kaydedilmelidir. Skorlamada en çok kullanılan Ferriman-Gallway skalasıdır(7). Vucudun 11 ayrı bölgesindeki kıllar değerlendirilerek ağırlık derecesine göre 1'den 4'e kadar puan verilmektedir. 11 Ayrı bölgenin toplam değeri 44'dür. 8-13 Arası değerler normal kabul edilmek-

**Tablo 4: Hirsutizm'in Ferriman-Gallway skorlama sistemine göre klinik derecelendirilmesi:**

Bölge	Puan	Bulgular
Üst dudak	1	Diş kenarda bir kaç kıl
	2	Diş kenarda belirgin bir kaç kıl
	3	Diş kenar orta hattın dış yarısını kapsayan bıyık.
	4	Orta hatta uzanan bıyık
Çene	1	Bir kaç dağınık kıl
	2	Her birinin kıl yoğunluğu az olan dağınık kıl kümeleri
	3-4	Bölgeyi tamamen örten ince setr kollar.
Göğüs	1	Areola çevresinde kollar.
	2	Ek olarak orta hatta kıl varlığı
	3	Tüm bu alanların birleşerek 3/4 alanın killa örtülmesi.
	4	Göğüste tamamen örtülme olması.
Sırt	1	Bir kaç dağınık kıl.
	2	Daha çok, fakat hala dağınık kıl.
	3-4	Bölgeyi tamamen örten ince ve

*sert kollar.*

*Bel 1 Sakral alanda kolların.*

*2 Kolların laterale doğru uzanması.*

*3 Alanın 3/4'nün kollarla örtülme-  
si.*

*4 Alanın tamamen örtülmüş olması.*

*Üst karın 1 Orta hatta bir kaç kıl.*

*2 Orta hattaki kıl sayısında artma.*

*3-4 Alanın yarısının veya tamamının*

*kılla örtülmesi.*

*Alt karın 1 Orta hatta bir kaç kıl.*

*2 Orta hatta tam bir kıl çizgisi.*

*3 Orta hatta tam bir kıl sütunu o-  
luşması.*

*4 Ters v şeklindeki alanı örten*

*kollar.*

*Kol 1 Kol'un 1/4 alanından daha*

*fazlasını örtmeyecek kadar dağınık az sayıda kıl.*

*2 Hala tam olmayan, fakat üsttekine  
göre daha fazla kıl.*

*3-4 ince ve sert kollarla tamamen ör-  
türmüş olması.*

*ön kol 1-4 Dorsal yüzün tamamen kaplanması;  
ilk 2 puan hafif,diğer 2 puan daha çok kıl için.*

*Baldır 1-4 Kol'un puanlamasıyla aynı.*

*Bacak 1-4 Kol'un puanlamasıyla aynı.*



tir(21). Ferriman-Gallway skalası ortalaması Türk toplumunda 10-14 arası bulunmuştur(22).

**Laboratuvar:**Başlangıçta, androjen kaynağını tespit için serum testesteron(T), DHEA-S ve prolaktin(PRL) düzeylerine bakılmalıdır.

Prolaktin, Polikistik over sendromlu hastaların %10-30 da yüksektir. Over tümörlerinde ise, testesteron(T) düzeyi 200ng/dl den yüksektir(6,9).

DHEA-S 800ng/dl den yüksekse adrenal patolojiyi gösterir. Ayrıca 17 OH progesteron tetkiki yapılmalıdır(1,2,7).

Cushing hastalığı ve sendromu olan hastalarda DHEA-S ve testesteron seviyeleri yüksektir. Deksametazon testi yapılarak ayırım yapılabilir(1,13,23).

idiopatik hirsutizm'de, dihidrottestesteron'un major metaboliti olan 3 alfa diol 6 yüksektir. Ancak bunun pratik olarak tesbiti güçtür(1,6,7,13,23).

Hiperprolaktinemilerde DHEA-S %20-30 oranında yüksektir. Sebebi tam olarak açıklanamamıştır(2,7).

**Tedavi:** Spesifik sebebin tespit edilebildiği küçük bir grupta tedavi esas sebebe yönelik yapılır. Ovarial ya da adrenal tümörler cerrahi olarak çıkarılır(1,7).

Cushing hastalığı veya akromegalisi olan hastalara transsfenoidal hipofizektomi önerilir. Cushing sendromunda, ba-

sit adrenektomi gereklidir. Konjenital ve akkiz hiperplazide hastalar deksametozon ile tedavi edilebilir(1,6,23).

Hirsutizm'li hastaların büyük bir çoğunluğunda spesifik bir sebep bulunamaz. Hatta androjen fazlalığının adrenal veya ovarial kaynaklı olduğu ayırt edilemez(6,23).

Hirsutizm'in medikal tedavisi tam olarak başarılı olmayıp %23-95 arasında değerler verilmektedir. Medikal tedavide genel olarak şu beş hedef üzerine planlanır.

1-Androjen üretimini düşürmek.

2-Androjenlerin metabolik klerensini artırmak.

3-Androjen reseptörlerini bloke etmek.

4-Periferik testesteron yapımını ya da testesteron, dihidrotesteron dönüşümünü inhibe etmek.

5-SHBG yapımını artırmak (6).

Günümüzde Uygulanan Tedaviler:

1-Oral Kontraseptifler: Kombine oral kontraseptifler gonadotropin sentezini inhibe ederek ovulasyonu baskırlarlar.

Oral kontraseptiflerin progesteron komponenti LH sekresyonunu inhibe eder. LH supresyonu sonucunda ovarial steroidogenez baskılanır ve overden salgılanan testesteron düzeyi düşer (2,6,7,10,13).

Oral kontraseptif içindeki estrojen komponenti ise plazma SHBG düzeylerini yükseltir ve böylece aktif serbest tes-

testeron oranı düşer(2,6,7,10,13).

Oral kontraseptifler henüz bilinmeyen bir mekanizmayla adrenal androjen sentezini de azaltırlar ve DHEA-S seviyesi düşer. Bunun ACTH supresyonuna bağlı olduğu ileri sürülmektedir(2,7,13).

**2-Gn-RH Agonistik Analogları:** Gn-RH agonistik analogları gonodotropinleri baskılayarak overin androjen üretimini azaltırlar. Bu nedenle overial kökenli hiperandrojenemi olgularında tercih edilirler(2,10,13).

**3-Spironolactone:** Antihipertansif bir diüretik ajan olup, aldosteron ile distal renal tubulilerde kompetitif antagonizmaya girerek etki gösterir. Ayrıca potent antiandrojenik etkileri vardır. Özellikle periferde androjen konversiyonunun artmış olduğu hirsutizm'li hastalarda etkilidir. Spironolakton hedef hücrelerde DHT'nun reseptörlerine bağlanır ve ayrıca C-19 androjenlerinin sentezi için gerekli strom P-450 enzimini de inhibe eder(6,13).

**4-Siproteron Asetat :** Potent bir antiandrojendir. Androjenler ile kompetitif antagonizmaya girerek etkisini gösterir. Ayrıca potent bir ACTH inhibitörü olduğu için adrenal ve dolaylı yoldan overial androjen sentezini de baskılar (2,6,7,13).

Adrenal yetmezlik, kilo artışı, libido kaybı, baş ağrısı gi-

bi yan etkileri vardır(2,6,7,10,13).

2 mg CPA,50mg etinil estradiol ile birlikte ve 50mg CPA olarak piyasada bulunmaktadır(24).

**5-Deksametazon:** özellikle adrenal kaynaklı hirsutism'de tercih edilir(2,6,7,10,13).

ACTH sekresyonunu baskılar.Santral etki ile LH sekresyonunu ve ayrıca,overial steroid sentezini de inhibe ettiği sanılmaktadır.Tedavi sırasında ovulatuar siklusla oluşabileceğinden infertil hastalarda tercih edilebilir (1,2).

**6-Medroksiprogesteron Asetat (MPA) :**

LH'ı baskılayıp ovarial androjen üretimini azaltarak ve testesteronun metabolik klerensini artırarak etki eder.3-5 alfa redüktaz için testesteron ile komtetif ilişkidedir.(1,2,6,7).

**7-Simetidin:** Esas olarak H<sub>2</sub> reseptör blokürüdür.DHT'nin androjen reseptörlerini bloke ederek etki gösterir.Serum androjenleri üzerine etkisi yoktur.Ayrıca hipofizer etkiyle gonodotropin düzeyini düşürdüğü ve bu nedenle libido azalması, impotans gibi sorunlara yol açtığı da bildirilmektedir(2,25).

**8-Bromokriptin:** Hirsutism tedavisinde fazla değeri yoktur.PKD sendromu gelişiminde hipotalamik dopamin yetmezliğinin ilişkili olduğu ileri sürülerek bromokriptinin dopaminerjik etkisinden PKD sendromu tedavisinde faydalanılması düşü-

nülmüştür. Bu konu henüz araştırma safhasındadır (2).

**9-Bilateral Ovarial Wedge Rezeksiyon:** Yalnızca tedaviye dirençli hiperthecosis vakalarında uygulanması gereken, artık terk edilmekte olan bir yöntemdir (2,7).

**10-Ketakonazol:** Ketakonazol imidazol derivesi olan anti-fungal bir ilaçtır. Kimyasal olarak mikonazol'e benzeyen bir imidazol türevidir (25,26,33).

Oral kullanılan bir antimikotik madde olup, geniş spektrum üzerinde aktivitesi ve düşük toksisitesi vardır. İlacın fungal hastalıkların tedavisinde önemli bir yenilik olduğu kabul edilmiştir (27,28,29,30,31).

Son 5 yıl içerisinde klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmıştır. Mikoz nedeniyle tedavi olan bazı hastalarda jinekomasti gelişmesi üzerine, önce ilacın testesteron sentezi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Daha sonra, ketakonazol'un in vivo ve in vitro olarak, kuvvetli bir gonadal ve adrenal steroid sentezi inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Önemli endokrin etkilerinin bulunması ilaca yeni bir boyut kazandırmıştır (32).

Ketakonazol, mantarlarda ergosterol, memeli hücrelerinde ise kolesterol sentezini inhibe eder. Ayrıca testis, over, adrenal bez, böbrek, karaciğer gibi pek çok organda sitokrom P-450 enzim sistemi baskılar (4,32,33).

Ketakonazol 'un asıl farmakolojik etkisi, steroid sentezinde görev alan 17-hidroksilaz, 17-20 desmolaz, 11-beta hidroksilaz enzimlerini bloke etmesidir. Bunlar stokrom P-450 ye bağımlı enzimlerdir (4, 5, 15, 34, 35).

Ketakonazol karaciğere direkt etki ederek Serbest Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) sentezini artırır. SHBG seviyesindeki artma testesteron miktarının azalmasına yol açar (2, 4, 21, 26).

Ketakonazol, kortisol ve androjen sentezi üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle Cushing sendromunun, Cushing hastalığının ve prostat CA'nın tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca Leydig hücre hiperfonksiyonuna bağlı puberte prekokslu çocuklarda kullanılmaktadır (2, 27, 28, 31, 36).

Ketakonazol'un sebep olduğu hormonal değişiklikler, doza bağımlı ve tamamen geri dönebilir niteliktedir. Tek doz ve tek günlük dozlar endokrin sistemi çok az yüksek doz ve ilacın gün içinde bölünerek verilmesi ise sistemi maksimum etkilemektedir (4, 32).

Oral dozdan 8-16 saat sonra steroidojenik blokun ortadan kalktığı bildirilmiştir. Farmokokinetik çalışmalarda, ilacın biyo-yararlanımında belirgin derecede farklılıklar gözlenmiştir. 200mg veya 400mg tek oral doz ketakonazol verilen normal kişilerde maksimum serum düzeylerine iki saatte ulaşır. Günde

800-1200mg alan hastalarda ise, serum düzeyleri daha yüksektir. 8. Saatte bile serumda saptanabilir, 24. saatte ise artık ölçülemez. Yemek sonrası alındığında, serum düzeyleri daha düşüktür. Emilimi için mide asiditesi gereklidir. Aklorhidri ve antiasit tedavisi ilaç emilimini bozabilir (2, 32).

Serum veya plazma düzeyleri bioassay ile ve daha hassas olan likit kromatografisi ile saptanır. İlacın iki yarı ömrü vardır. İlk yarı ömrü 1-3,3 saat, son yarı ömrü ise 8 saattir. Protein bağlama çalışmaları göstermiştir ki; ketakonazol'un büyük bir kısmı plazma proteinlerine, özellikle de albumine bağlanır. 200mg Oral dozu takiben, ilaç vücut sıvılarına geçer; idrar, tükürük ve serumda ölçülebilir düzeylere ulaşır. 800mg Dozu takiben serebro-spinal sıvıda ölçülebildiği bildirilmiştir (12, 32).

Ketakonazol, özellikle karaciğerde inaktif maddelere metabolize olur. Metabolitleri ve metabolize olmamış kısmı daha çok feçesle, az bir kısmı ise idrarla atılır. Renal yetersizlikler ilacın vücutta birikmesine yol açmaz. Ancak hepatik yetersizliklerde kullanılmamalıdır (2, 4, 32).

Ketakonazol, karaciğer mikrozomlarında enzim aktivite değişikliğine yol açarak ilaç etkileşimlerine sebep olabilir. Ketakonazol oral antikoagülanlar ile beraber kullanılırsa oral antikoagülanların etkisi artar. Rifampisin ile beraber

kullanılırsa, hem rifampisin'in hem de ketakonazol'un serum düzeylerinde azalma meydana gelir. Uzun süreli fenitoin kullanımını sırasında ketakonazolün maksimum kan değerine ulaşmasında gecikme meydana gelir. Siklosporin ve metil prednizolon'la beraber kullanılırsa bu ilaçların atılımını engeller (2, 33, 37).

*Ketakonazol'un Başlıca Yan Etkileri:*

- Deride kuruluk
- Üst kadran ağrısı
- Libido azalması.
- Düzensiz kanama
- Saç kaybı
- Diyare
- Deri döküntüsü
- Kaşıntı
- Bulantı, kusma
- Adrenal yetmezlik
- Hepatik fonksiyonların değişmesi olarak bildirilmiştir.

Bütün yan etkiler reversibldir. Ketakonazol'un en ciddi yan etkisi karaciğer üzerinedir. Tedavi sırasında transaminaz düzeylerinde olguların %5-10'unda geçici yükselme görülebilmektedir. Değişik kaynaklara göre ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu 1/1000 ile 1/15000 arasında değişmektedir

(2, 4, 14, 30).

Karaciğerde hasar oluşturma mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hepatik zarar tedavinin süresine ve doza bağımlı değildir. Bu nedenle açıklanamayan olgularda hipersensitif mekanizmanın rolü olabileceği düşünülmektedir (14, 32, 37).

Erkeklerde ortalama 4 aylık kullanım sonunda; Azospermi, libido azlığı, impotans, jinekomasti ve reversibl fonksiyonel hipogonadizm görülebildiği bildirilmiştir (4, 5, 32).

Gebelikte ketokonazol'un genital tract ve adrenal fonksiyonlar üzerine etkisi henüz tam açık değildir. Fare deneylerinde teratojenik etkileri görülmüştür. Bu nedenle gebelikte kullanımı kontrendikedir (7, 25).

Doz: Ketokonazol uygulamaları düşük veya yüksek doz olarak yapılmaktadır. Düşük doz olarak 200-400mg/gün, yüksek doz olarak ise 800-1000mg/gün ketokonazol uygulanmaktadır (2, 28, 32, 33, 34).

**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.

Araştırmaya konu olan hastalar;Konya ilinin ilçe,kasaba ve köylerinden gelmiş yaşları 18-45 yaş arasında dağılan kadınlar oluşturdu.Hastalardan 5 cc düz kan alındı ve 15-20 dakika pıhtılaşma için bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika sanrifüj edildi.Böylece elde edilen serumlar temiz deney tüplerine alındı.Üzerleri parafin ile kapatılarak daha sonra çalşıılmak üzere -20 C deki deep freez'e kaldırıldı.

Tüm hastalara,jinekolojik muayene ve pelvik ultrasonografi yapıлып,Ferriman-Gallway skorlamasına göre puanlamaları yapıldıktan sonra tedavi protokolüne geçildi.

Hastaların yaşları,adet düzenleri,parite durumları,pelvik ultrasonografi sonuçları tespit edildi.Hastaların tedavi öncesi;

Serum free testesteron

Total Testesteron

DHEA-S

FSH

LH

*E2*

*Kortizol düzeyleri tespit edildi.*

*Tüm hastalara ilk 1 ay 1000 mg/gün indüksiyon, sonraki 2 ay 400 mg/gün olmak üzere, toplam 3 ay ketokonazol tedavisi uygulandı. 3 Aylık tedavi sonundaki Ferriman-Gallway skorları, serum free testesteron, total testesteron DHEA-S, PRL, kortizol, estradiol (E2), değerleri kaydedildi.*

*Hastalar tedavi sürecince, yan etkiler ve ilacın karaciğer üzerine toksik etkileri yönünden ayda bir SGOT, SGPT takipleri ile izlendilendiler. 58 Hastadan 52 si tedaviyi tamamladı.*

*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.*

*Ultrasonografik çalışmalar Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Shimadzu 500 "Real Time Scanning" tipi ultrasonografi cihazı ile gerçekleştirildi. Hastaların bir kısmına transabdominal yoldan linear proba, diğer bir kısmına transvaginal yoldan vaginal proba pelvik ultrasonografi yapıldı.*

*Hormonal çalışmalar Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Laboratuvarında yapıldı. Tüm örnekler RIA (Radio Immün*

Assay) ile ölçüldü. Kullanılan RIA teknikleri şunlardır:

FSH-LH-PRL:Hızlı çift antikor (iRMA) prensibi ile,

Total testesteron, Free testesteron, Kortizol, DHEA-S; Coat-A-Count Diagnostik Products Corporation kiti kullanılarak ta-  
in 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**

*Ketokonazol'un hirsutizm tedavisindeki etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada takibe alınan 58 hastadan tedaviyi tamamlayan 52 hasta değerlendirmeye alındı. Hasta zellikleri tablo 1 de sunulmuştur.*

*3 hasta kişisel nedenlerle, 2 hasta yan etkiler nedeniyle, 1 hastada gebelik nedeniyle tedaviyi yarıda bıraktılar.*

**Tablo 1:çalışmaya alınan hastaların zellikleri**

Sıra No	Adı ve Soyadı	Protokol No	Yaş	Parite Durumu	Menstrüel Düzen	Pelvik USG	Jin. Mua.
1	H.E.	1279	34	Multipar	Oligomenore	N	N
2	H.K.	1171	15	Nullipar	Eumenore	N	N
3	F.K.	892	18	Nullipar	Eumenore	N	N
4	S..	698	17	Nullipar	Eumenore	PKD	N
5	ř.S.	2512	17	Nullipar	Oligomenore	PKD	N
6	A.K.	1434	30	Nullipar	Polimenore	N	N
7	G.Y.	721	20	Nullipar	Eumenore	N	N
8	D.K.	3247	17	Nullipar	Oligomenore	PKD	N
9	H.K.	419	13	Nullipar	Oligomenore	N	N
10	N.A.	2851	34	Multipar	Oligomenore	N	N
11	F.Ü.	3861	23	Multipar	Oligomenore	N	N
12	V.D.	1221	20	Nullipar	Oligomenore	PKD	N

Sıra No	Adı ve Soyadı	Protokol No	Yaş	Parite Durumu	Menstrüel Düzen	Pelvik Jin. USA	Mua.
13	T. T.	1142	19	Nullipar	Oligomenore	PKD	N
14	D. B.	1203	30	Multipar	Eumenore	PKD	N
15	S. F.	378	17	Multipar	Polimenore	N	N
16	E. E.	1043	18	Multipar	Eumenore	PKD	N
17	G. C.	1433	19	Multipar	Eumenore	N	N
18	G. G.	665	18	Nullipar	Oligomenore	PKD	N
19	C. Y.	4382	19	Nullipar	Oligomenore	N	N
20	N. B.	890	31	Multipar	Eumenore	PKD	N
21	F. Ü.	3861	23	Multipar	Eumenore	N	N
22	Ş. Ç.	1209	20	Nullipar	Oligomenore	N	N
23	Ş. S.	1411	22	Nullipar	Oligomenore	PKD	N
24	S. M.	4914	22	Nullipar	Oligomenore	PKD	N
25	M. A.	51	17	Nullipar	Oligomenore	N	N
26	G. A.	938	17	Nullipar	Eumenore	N	N
27	H. S.	1324	34	Multipar	Eumenore	PKD	N
28	H. Ö.	849	17	Nullipar	Eumenore	N	N
29	N. A.	649	35	Multipar	Oligomenore	PKD	N
30	A. B.	51	18	Multipar	Eumenore	N	N
31	H. T.	293	24	Nullipar	Oligomenore	PKD	N
32	M. A.	381	26	Multipar	Oligomenore	N	N
33	S. B.	1184	18	Multipar	Eumenore	N	N

Sıra	Adı ve Protokol	Yaş	Parite	Menstrüel	Pelvik	Jin.
No	Soyadı	No	Durumu	Düzen	USG	Mua.
34	G. E.	913	44	Multipar Eumenore	N	N
35	R. G.	52	23	Nullipar Eumenore	N	N
36	A. C.	340	19	Nullipar Oligomenore	PKO	N
37	N. K.	1263	25	Nullipar Oligomenore	N	N
38	A. D.	701	18	Nullipar Oligomenore	PKO	N
39	Ş. T.	480	20	Nullipar Oligomenore	PKO	N
40	A. K.	53	24	Multipar Oligomenore	N	N
41	R. Y.	251	21	Multipar Oligomenore	N	N
42	T. Ö.	2812	16	Nullipar Eumenore	PKO	N
43	S. S.	2422	22	Multipar Eumenore	N	N
44	H. K.	3712	32	Multipar Eumenore	N	N
45	A. Y.	57	28	Multipar Eumenore	N	N
46	A. K.	58	21	Nullipar Oligomenore	N	N
47	S. S.	2840	22	Nullipar Eumenore	N	N
48	D. D.	54	24	Nullipar Oligomenore	N	N
49	H. A.	55	18	Nullipar Eumenore	N	N
50	Ş. Ş.	56	25	Multipar Eumenore	N	N
51	A. S.	59	24	Nullipar Oligomenore	N	N
52	N. Y.	60	26	Multipar Oligomenore	N	N

23 hasta multipar, 27 hasta nullipar idi. 27 Hastada eumenore, 23 hastada oligomenore, 2 hastada da ise polimenore

belirlendi. Pelvik ultrasonografi sonucu 19 hastada polikistik over tespit edildi.

Vakaların yaş ortalaması  $24.72 \pm 4.81$  olarak bulundu.

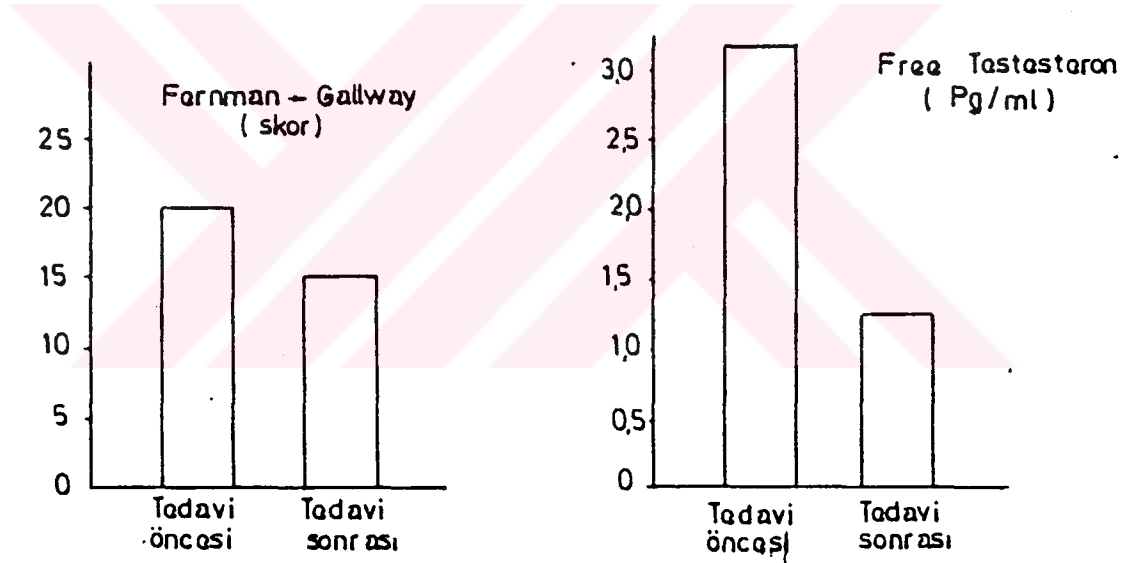
**Tablo 2: Ketokonazol tedavisi öncesi ve sonrası klinik skor ve hormon düzeyi ortalamaları**

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

**Tablo 3: 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

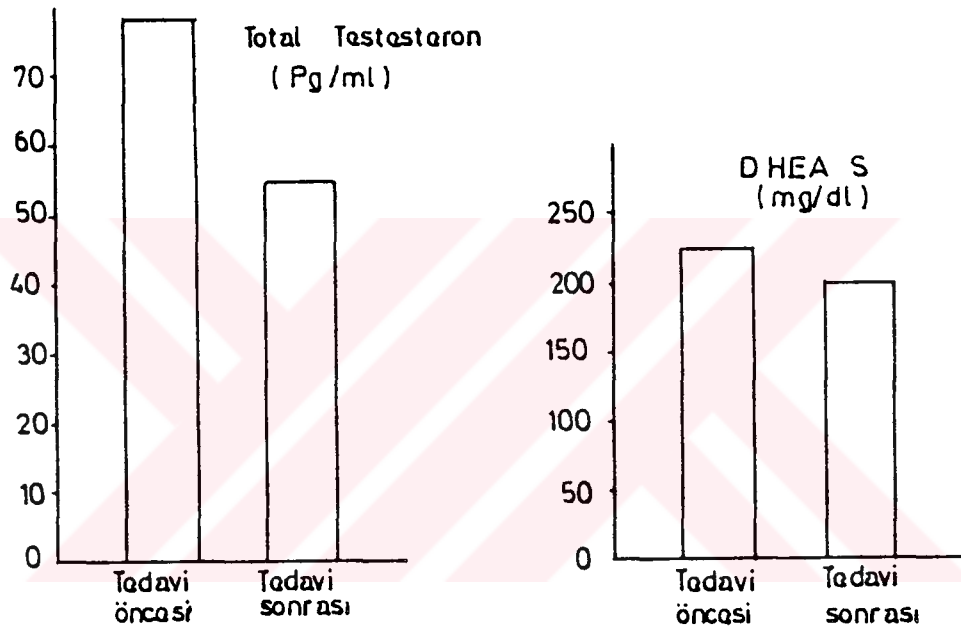
**Sakıl 1: Tedavi öncesi ve sonrasındaki Ferriman - Gallway skoru ve Free Testosteron değerleri skalaları**



Klinik olarak tedaviyi takiben bütün hastalarda kıllanma olan bölgelerde hirsutismin ilerlemesinde durma ve gerilemeye paralel olarak başlangıçta  $18.70 \pm 2.33$  olan Ferriman Gallway skoru ortalaması; tedavi sonununda  $16.13 \pm 2.08$ 'e düştü. Aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu (0.05). Tedavi öncesi  $3.36 \pm 1.93$  (pg/ml) olan free testesteron değeri ortalaması te-

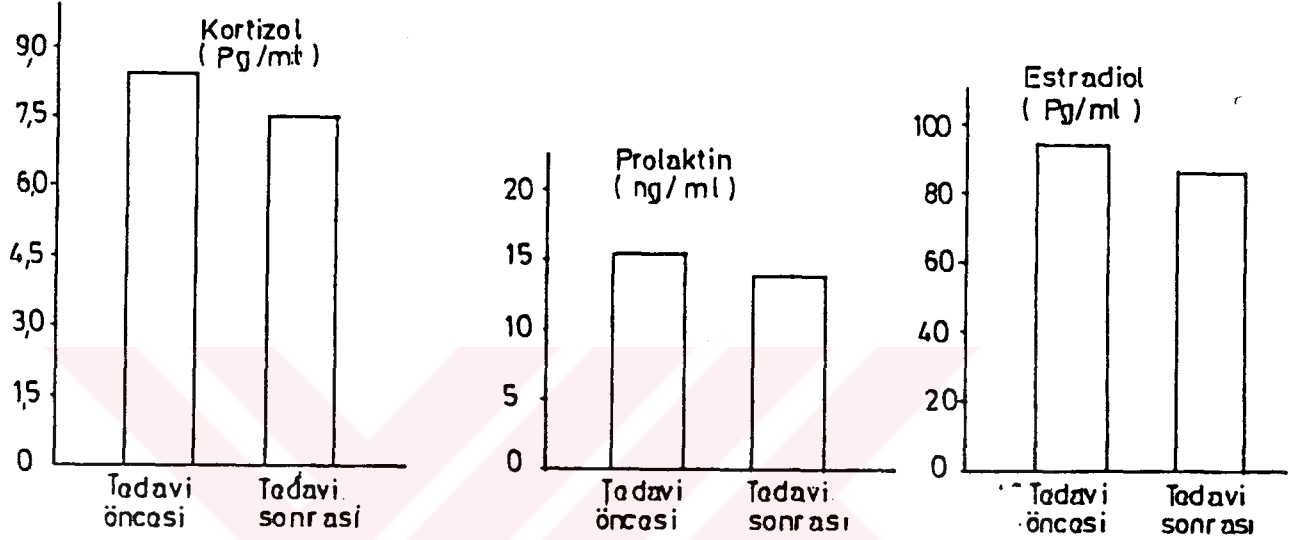
davi sonrası  $1.57 \pm 1.18$  (pg/ml)'e düştü. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Sakıl 2: Tedavi öncesi ve sonrasındaki Total Testosteron ve DHEA-S değerleri skalaları



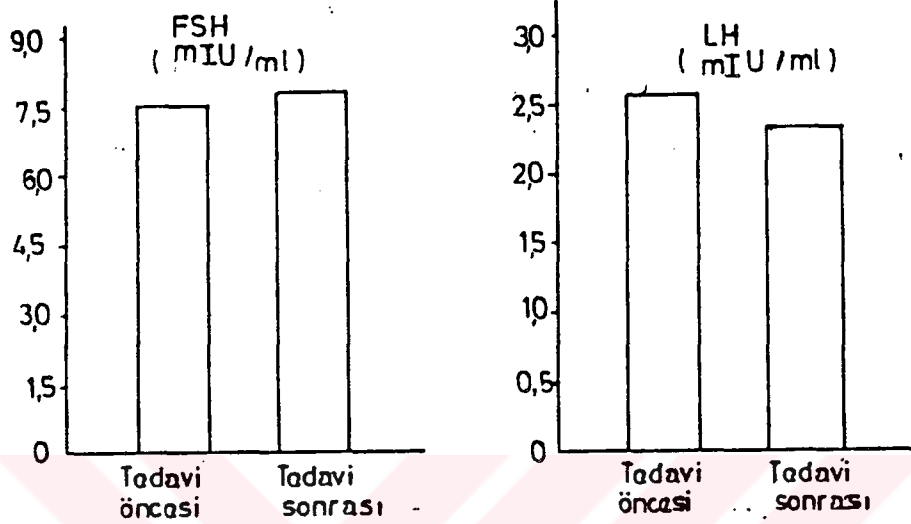
Tedavi öncesi  $70.90 \pm 37.67$  (pg/ml) olan total testesteron değerleri ortalaması, tedavi sonrası  $54.60 \pm 22.83$  (pg/ml); tedavi öncesi  $244.44 \pm 143.29$  (mg/ml) olan DHEA-S değerleri ortalaması tedavi sonrası  $203.31 \pm 115.52$  (mg/dl) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı saptandı ( $p < 0.05$ ).

Sakil3: Tedavi öncesi ve sonrasındaki Kortizol Prolaktin ve Estradiol değerleri skalası



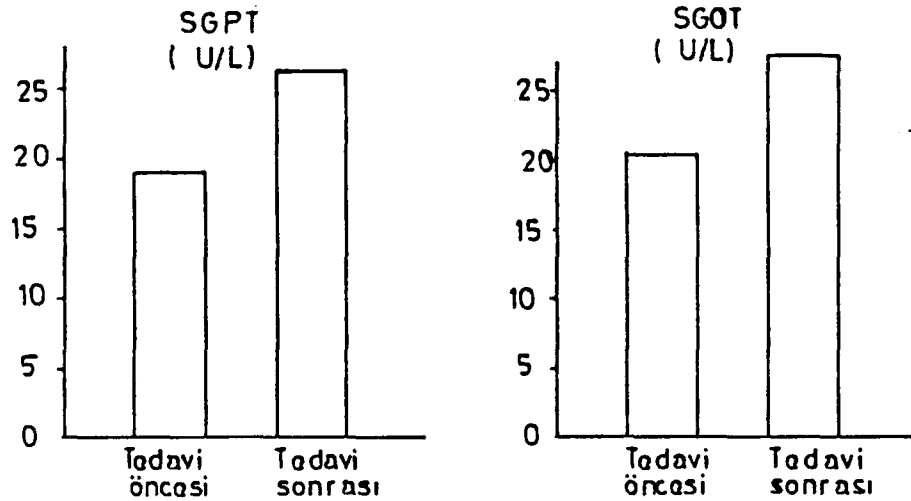
Tedavi öncesi  $16 \pm 12.82$  (ng/ml) olan PRL değerleri ortalaması, tedavi sonrası  $13.40 \pm 9.48$  (ng/ml), tedavi öncesi  $97.19 \pm 68.05$  (pg/ml) olan Estradiol değerleri ortalaması, tedavi sonrası  $88.29 \pm 56.77$  (pg/ml), tedavi öncesi  $8.07 \pm 5.01$  (mg/dl) olan Kortizol değerleri ortalaması, tedavi sonrası  $7.15 \pm 3.52$  (mg/dl) olarak bulundu. Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Sakil4: Tedavi öncesi ve sonrasındaki FSH, LH değerleri skalası



Tedavi öncesi  $7.68 \pm 3.54$  (mIU) olan FSH değerleri ortalaması, tedavi sonrası  $7.87 \pm 3.50$  (mIU), tedavi öncesi  $2.71 \pm 1.74$  (mIU) olan LH değerleri ortalaması,  $2.27 \pm 1.77$  (mIU) olarak bulundu. Aradaki farklar istatistik olarak anlamlı bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

Sakil5: Tedavi öncesi ve sonrasındaki SGPT ve SGOT değerleri skalası



Tedavi öncesi  $22.07 \pm 6.91$  (U/L) olan SGOT değerleri ortalaması, tedavi sonrası  $27.07 \pm 8.35$  (U/L), tedavi öncesi  $19.80 \pm 6.63$  (U/L) olan SGPT değerleri ortalaması, tedavi sonrası  $26.43 \pm 8.37$  (U/L) olarak bulundu. Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4: 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
Yok	23	44.22

Tablo 4'te verilen ve tedavi esnasında görülen yan etkiler arasında en sık pruritus'e rastlanılmıştır.

**TARTIŞMA:**

Kıl foliküllerine, androjen etkisinin artmasının hirsutizm'e neden olduğu bilinmektedir. Bu etki glandüler veya ekstraglandüler androjen sentezinin 5 alfa redüktaz aktivitesinde veya reseptör cevabında artma nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ketokonazol enzim üzerinde inhibisyon yaparak hirsutizm'de etkili olan bir ilaçtır. Ketokonazol, kolesterol yan zincir kırılmasını inhibe eder. Bu etki tüm adrenal ve gonadal steroidlerin sentezini bozar. Reseptör düzeyinde kompetitif etkili olduğu için, karaciğerde Serbest Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) sentezini artırdığı bildirilmektedir (4, 32, 37).

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

Martikain ve arkadaşları, yüksek dozu takiben düşük doz kullanarak 9 hirsutizm'likadında ketokonazol'ün etkilerini araştırmışlar ve serum testesteron düzeyinde azalma, serum Estradiol, kortizol ve DHEA-S konsantrasyonlarında ise değişme olmadığını ileri sürmüşlerdir. Tedavi sırasında serum LH konsantrasyonu ve LH/FSH oranında artış görülmüştür (4).

Bizim bulgularımızda da, serum testesteron düzeylerinde

düşme olurken, estradiol, kortizol ve LH düzeyinde değişme gözlenmedi, DHEA-S oranında ise azalma tespit edildi.

Sonino ve arkadaşları 16 hastada 3 ay süreyle düşük doz ketokonazol kullanarak yaptıkları çalışmalarında testesteron (T), DHEA -S düzeylerinde belirgin düşme olduğunu, FSH, LH, Prolaktin ve Estradiol seviyelerinde değişme olmadığını bildirmişlerdir. Tüm hastalarda klinik iyileşme görüldüğünü de rapor etmişlerdir (5, 36).

Ketokonazol'un en önemli hedef organının over olduğu, bunun yanında adrenal gland üzerinde de suprese edici etkisi bulunduğu bildirilmektedir (5). Bizim bulgularımızda da bu durum tespit edilmiştir. Tüm hastalarımızda 3. ayın sonunda, özellikle testesteron olmak üzere, DHEA-S da belirgin düşme olduğu gözlenmiştir.

Ketokonazol'un 200-400 mg/gün dozlarda 17-20 iyase enzimini inhibe ederek, 17 OH progesteron'un testesteron, androsteron ve DHEA-S'ta dönüşümünü in vivo ve in vitro olarak engellediği bildirilmiştir. Daha yüksek dozlarda ise androgen metabolizmasında etkili diğer enzimleri de bloke ettiği ileri sürülmüştür (4, 25, 26, 29, 32).

3 aylık ketokonazol tedavisi ovarian veya adrenal orjinli androgen düzeylerini düşürmede hastalarımızın %95 de etkili olmuştur. Hormonal durumdaki bu iyileşmeye paralel olarak

1. aydan itibaren, hastalarımızın subjektif yakınmalarında azalma tespit edildi. Kılınma olan bölgelerde, kılların büyüme hızında yavaşlama, kıllarda yumuşama gözlemlendi. 3 Ay sonunda bu düzelmenin devam ettiği ve Ferriman-Gallway skorunda düşme saptanmış olup klinik bulgularımız literatür bulguları ile bir paralellik göstermiştir (5, 38).

Yüksek doz ketokonazol kullanılmasıyla doza bağımlı olarak klinik düzelmenin daha hızlı, ancak yan etkilerin daha çok görüldüğü bildirilmiştir (4, 39).

Çalışmamızda, FSH, LH, Prolaktin, Kortizol ve Estradiol'ün tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Kortizol düzeyinde değişiklik olmaması, düşük dozlarda C17-20 lyase inhibisyonunun seçici olduğunu düşündürmektedir (32).

Çalışmaların çoğunda hipofize ketokonazol'ün direct etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu durum FSH ve LH feed back mekanizmalarının farklı olabileceği düşüncesini gündeme getirmektedir (33, 34, 35, 36).

Martikain ve Akalin çalışmalarında; Ketokonazol tedavisi sırasında FSH düzeyinin değişmemesine karşın, LH düzeyinde artış bildirmektedirler. Bu LH düzeyindeki artış, testesteronun hipofizer gonodotropin sekresyonundaki inhibitör etkisinin azalması ile izah edilmiştir (4, 29, 41).

Pepper ve arkadaşları, ketokonazol tedavisinde FSH ve LH düzeyinde değişme olmadığını, fakat Karpas ve Sonino ise yüksek androjen düzeylerinin normale dönmesinin hiperandrojenemili kadınlarda LH düzeyini azalttığını bildirmişlerdir (5, 37, 38).

Bizim hastalarımızın hiçbirinde LH düzeyinde artış gözlenmedi. Bu durum muhtemelen bizim kullandığımız düşük doz tedavi ile ovarial düzeyde maksimum bir enzim inhibisyonuna bağlı bulunabileceği söylenebilir. Çalışmamızda tedavi öncesi LH düzeyi yüksek bazı vakalarda LH değerinin tedavi sonucu azaldığı gözlenmiştir. Tedavi sonucu gözlenen bu azalma, muhtemelen androjen düzeylerinin normale dönmesini takiben hipotalamo-hipofizer-ovarial sistemde bazı yeni değişikliklerin meydana gelmesine bağlı olduğu, bundan dolayı düşük doz ketokonazol ile, androjen fazlalığının tedavisinin LH-Androjen kısır döngüsünü engellemede etkili olabileceği düşünülebilir.

Carvalho ve arkadaşları, hirsutizm nedeniyle ketokonazol kullanan hastalarla ilgili olarak yapmış oldukları bir olgu sunumunda, 2 ayda belirgin düzelme tespit ettiklerini ileri sürmüşlerdir (33).

Martikainen ve arkadaşları, ilk 3 ayda hirsutizm skorunda yeterli değişim olmadığını, 6 aylık kullanım sürecinin daha iyi sonuç verdiğini, ancak bu sürenin yan etki insidansını artırdığını bildirmişlerdir (4).

Pepper ve arkadaşları ise ,8 olguyu içeren çalışmalarında, ketokonazol'ün 2 aylık kullanımında yeterli etkinlik görülebileceğini belirtmişlerdir(43).

Sonino, Pepper ve Akalin'ın çalışmalarında, oligomenoresi olan hastaların bazılarında düzelme gözlemlenmiştir(5, 43, 44).

Aynı bulgular, çalışmamızda tedavi öncesi oligomenore yakınması olan 23 hastadan sadece 4'nde tedavi süresince gözlenmiştir. Bu düzelmeyi az sayıdaki hasta grubu ile, kullandığımız preparatın etkisine bağlamak mümkün değildir.

Hirsutizm'de ketokonazol'ün günlük tedavi dozu 400-1200 mg/gün arasında olmaktadır. Martikainen ve arkadaşları, yüksek dozla en iyi endokrin sonuçların alındığını, bu nedenle 1 aylık yüksek doz indüksiyonu izleyerek ardından düşük doza geçilebileceğini, düşük dozlarda da serbest androjen indeksinin değişmediğini bildirmektedirler(4). Buna karşın Pepper ve arkadaşları, günlük iki kez 200 mg/günlük dozlarla tedaviye başlanmasını, giderek 200 mg'lık artışlar yapılmasını böylece, yan etki riskinin minimale indirilebileceğine dikkat çekmektedirler(43).

Çalışmamızda, 1 aylık yüksek doz ketokonazol indüksiyonunu takiben düşük doz tedavi ile, hormonal, klinik ve yan etkiler yönünden literatüre uygun sonuçlar alınmıştır. Uyguladığımız doz biraz tartışmalı olabilirse de yeterli olduğu kanaa-

tindeyiz.

Yüksek doz ketokonazol tedavisi ile daha başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, karaciğer fonksiyon testlerinde üst sınırı aşmayan yükselme, vaginal kanama, bulantı gibi yan etkilerin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir(38).

Tüm olgularımızda yüksek doz ketokonazol'un hormonal ve klinik etkilerinden yararlanmak ve yan etkilerini mümkün olduğunca azaltmak için bu tarz indüksiyonu sadece 1 ay kullandık. Buna rağmen tedavi sırasında bazı yan etkiler dikkatimizi çekmiştir.

Ketokonazolün en ciddi yan etkisi karaciğer üzerinedir. Ancak ketokonazol'e bağlı karaciğer hasarının insidansı düşüktür. İlk kez 1978 yılında uygulanmaya başlanan ketokonazol 1 milyondan fazla hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Ketokonazol'un emin bir ilaç olduğu hakkındaki ilk raporlar karaciğer hasarı da dahil olmak üzere ciddi yan etkilerin nadir olduğu fikrini vermiştir. Ketokonazol'un bugüne kadar hiçbir hepatotoksik metaboliti tanımlanmamıştır(32).

James ve arkadaşlarının herhangi bir nedenle ketokonazol tedavisi gören vakaların derlendiği bir çalışmada vakaların hiç birinde doza bağlı karaciğer toksitesi gözlenmemiştir. Ancak bu hastaların hiç birinde ketokonazol'un günlük dozu 400 mg/gün üzerinde değildir(32).

Janssen ve Symoens, ketokonazol kullanmaya bağlı karaciğer hasarı olan 31 vakalık bir seriye dayanarak, semptomatik karaciğer hasarı insidansının 1/10000, semptomatik transaminaz yükselme insidansının ise %6 olduğunu bildirmişlerdir (32).

Venturoli ve arkadaşları 42 hasta içeren çalışmalarında 3 olguda transaminazlarda geçici yükselme, 1 olguda akut hepatit belirlemişlerdir (34).

Sonino ve arkadaşları ise 16 kişilik vaka grubunda, Sadece 1 hastada transaminazlarda yükselme belirlemişlerdir (5)

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 uyguladığımız ilk ayda şikayetlerin daha fazla olması, yüksek doz uygulamada yan etki insidansının daha fazla olabileceğini düşündürdü.

Sonino, Martıkain ve Akalin çalışmalarında en sık yan etki polimenore, Ventruoli ve arkadaşlarının çalışmalarında ise bulantı olarak bildirilmiştir (4, 5, 41, 44).

Bizim bulgularımızda ise en sık yan etki pruritus olarak belirlenmiştir. Daha az oranda da bulantı ve polimenore gözlenmiştir.

*Hirsutism tedavisinde, tam olarak tek başına etkili ve yeterli bir tedavi henüz bulunmuş değildir. Bu konuda kullanılan bir çok preparat vardır, ancak hiçbiri daha önce de belirtildiği gibi yeterli değildir. Kullanılan preparatların tümünde yan etkiler ve hastaya göre değişebilen kontrendikasyonlar vardır.*

*Literatür araştırmalarında ketokonazol'un tatbik edildiği hirsutism'li hasta gruplarının az olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda daha iyi sonuçlar alabilmek için hasta grubunu mümkün olduğunca fazla tutmayı amaçladık.*

*Araştırmalarda iddia edildiği gibi ketokonazol'un hirsutism tedavisinde çok etkili olmadığını, karaciğer ve gastroenjestinal sistem üzerindeki yan etkilerine ilaveten, pruritus gibi yakınmalara da neden olduğu çalışmamızda saptanmıştır. Ayrıca halihazırda kullanılan antiandrojenik preparatlarla genellikle oligomenorenin düzelmesine karşın, bu preparatla aynı sonuçların alınmadığı çalışmamızda gözlenmiştir.*

*Bu bilgilere dayanarak ketokonazol'un antiandrojenik preparatlara bir üstünlüğü olmadığı sonucuna vardık. Aksine daha önce belirtilen yan etkilerinden dolayı hirsutism tedavisinde bir avantaj sağlamadığı ortadadır.*

*Diğer araştırmalarda iddia edildiği gibi bu preparatın hirsutism tedavisinde bir yenilik olduğu fikrine katılmıyo-*

yoruz.

*Sonuç olarak bu sahada kullanılabilecek daha etkili bir preparat tedaviye girinceye kadar,halen bilinen antiandrojenik tedavinin etkin olduğunu ifade etmek yerinde olur.*



**ÖZET**

*Ketokonazol, oral kullanılan imidazol türevi antimikotik bir ajandır. Gonadal ve adrenal steroid sentezi üzerine strom p-450 enzimlerini bloke etmek suretiyle inhibitör etki yapar. Düşük dozlarda 17-alfa hidroksilaz ve 17-20 lyase enzimleri üzerine selektif inhibisyon ile androjen sentezini engellediğinden hirsutizm'li hastalarda kullanılabileceği ileri sürülmüştür.*

*Çalışmamızda, ketokonazol'ü 1 ay 1000 mg/gün yüksek dozda, 2 ay 400 mg/gün düşük dozda kullanarak, 58 hirsutizm'li kadında hormonal ve klinik etkilerini inceledik. Hastalarımızın 52 si tedaviyi tamamladı. 3 Ay sonunda free testesteron, total testesteron, DHEAS değerlerinde ve Ferriman-Gallway skorumunda düşme tespit edildi. 29 Hastada çeşitli yan etkiler, 5 hastada ise transaminazlarda yükselme gözlemlendi.*

*Ketokonazol'ün, hirsutizm tedavisinde kullanılan diğer preparatlara bir üstünlüğü bulunamamıştır. Aksine, bu tedavide uzunca bir süre kullanımı gerektiğinden başta karaciğer olmak üzere gastroentestinal sisteme de yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle hirsutizm tedavisinde kullanımının bir avantaj sağlamadığı kanaatine varılmıştır.*

## KAYNAKLAR

1-Pernoll 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-Yıldırım M. Hirsutism. "Klinik Jinekoloji" Gürsoy HR. (Editör), T. Klinikleri Y; Ankara 1992:62-68.

4-Martikainen H, Heikkinen J, Ruokonen A, Kauppila A. Hormonal and Clinical effects of ketokonazole in hirsute women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1988;66;987

5-Sonino N, Scaroni C, Biason A, Boscaro M, Mantero F. Low-dose Ketoconazole treatment in hirsute women. *J. End. invest.* 1990;13:35-40

6-Gangliardi C, Hirsutism In: Pernol ML, Benson RC (Eds). *Current Obstetric and Gynecologic and Treatment*, 6 th ed, 946 Norwalk, Appleton and Lange 1987:946-953.

7-Bernhisel MA, Hammound CB. Androgen excess. In: Scott JR, Disüla PJ, Hammound CB, Spellacy WN editors. *Danfort's Obstetrics and Gynecology*, 6 th ed. Philadelphia JB. Lippincot, 1990: 773-781.

8-Görpe A, Görpe U. Sürrenal, ovaryum. *Endokrinoloji. S. Ermete y. istanbul* 1987:136-240.

9-Lobo RA: Hirsutism. In: Sciarra's *Obstetrics and Gynoco-*

logy. vol. 5, Chap. 28, Sciarra JJ, Simpson JL, Sperof L (Eds), Harper and Row Publ, Philadelphia, 1987:1112-1148.

10-Ehrmann DA, Rosenfield RL. Clinical Review 10 an Endocrinologic Approach to the patient with Hirsutism. *J. Clinical Endocrinol Metab.* 1990;71:1-5.

11-Guyton AC. *Fizyoloji 11. cilt. Güven Kitabevi. Ankara* 1978;415-461.

12-Tindal VR. *Hirsutism. Gynecologia. Gower Publishing, London.* 1991:69.

13-Varma TR. *Hirsutism and androgen excess. Clinical Gynecologia. E. Arnold. London* 1991:762-775.

14-Paradisi R, Venturoli S, Pasquali, et al. *Effects of obesity on gonadotropin secretion in patients with polycystic ovarian disease. J. Endocrinol invest* 1986;9:139-144.

15-Gillman CL, Barnett ML, Hopper BR, Garyyten Samuel SC. *Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary sendrome. J. Clin Endocrinol Metab* 1979;49:892-898.

16:Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A. *The impact of obeisty and cronic hyperinsulimia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary sendrome J. Clin Endocrinol Metab* 1988;66:131-139.

17-Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AV. *Dysregulation of cytochrome p-450 17 alfa as the cause of polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril* 1990;53:785-791.

18-Barbieri RL, Ryan RJ. Hyperandrogenism, insülin rezis-  
tans and Acontozis Nigrans syndrome. A common endocrinopathy  
with distinct patophysioojic features. *Am. J. Obstet Gynecol*  
1983;147:90-95.

19-Feuillan, Pang S, Schürmeyer T, Avgerinos PC, Chrousos  
GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in partial (Late-  
Onset) 21-hydroxylase deficiency. *J. Clinical Endocrinol Metab.*  
1988;67:154-159.

20-Rebar R, Judd HL, Yen SSG, Rakoff J, vamdernberg G, Nafto-  
lin F. Characterization of the inappropriate gonodotropin sec-  
retion in polycystic ovary syndrome. *J. Clinical investigation.*  
1976;57:1320-1329.

21-Ferriman D, Gallway CD. Clinical assesment of body-hair  
growth in women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1961;21:140-1447.

22-Maral i, özgenç Y, Sözen U, Balık E. Hirsutismde ketoko-  
nazol tedavisinin hormonal ve klinik etkileri. *Jinekoloji Obs-  
tetrik.* 1992;2:205-208.

23-Arısan K. *Jinekoloji.* istanbul:Çeltüt Matbaası, 1984:  
227-252.

24-Dökmeci i. Dökmeci G. Diane, Androcur. *Türkiye ilaç Reh-  
beri.* Nobel Tıp Y. istanbul 1993:307, 328.

25-Panjola CMD: Drug therapy for hirsutism. *Panjola CMD*  
(Ed). *Reproductive endocrinology and infertility.* Philadelphia,  
1987:518-525.

26-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.

27-Loli P, Berselin ME, Tagliaferri M. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's Syndrome. 1986;1365-1371

28-Sonino N, Boscaro M, Merole G, Mantero F. Prolonged treatment of Cushing's disease by ketoconazole. *J. Endocrinol Metab.* 1985;61:718-724.

29-Di Mattina M, Maronian N, Ashby H, Loriaux LD, Albertson BD. Ketoconazole inhibits multiple steroidogenic enzymes involved in androgen biosynthesis in human over. Fertility and sterility. 1988;49:62-65.

30-Rajfer J, Sikka SC, Rivera F, Handelsman DJ. Mechanism of human testicular steroidogenesis by oral ketoconazole. *J. Clinical Endocrinol Metab.* 1986;63:1193-1197.

31-Couch RM, Muller J, Perry YS, Winter JSD. Kinetic analysis of inhibition of human adrenal steroidogenesis by ketoconazole. *J. Clinical Endocrinol Metab.* 1987;65:551-554.

32-Dates JA, Wood JJA. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *Eng. Journal of Medicine* 1987; 24:812-816.

33-Carvalho D, Pignatelli D, Resende C. Ketoconazole for

*hirsutism. Lancet. 1985;2:560-561.*

34-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.*

35-Ghetti P, Patrone P, Tosti A. Ketoconazole in the treatment of acne in women. *Arc Dermatol. 1986;122:629-630.*

36-Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketoconazole blocks adrenal sterogenesis by inhibiting cytochrome p-450 dependent enzymes. *J. Clin. Invest 1983;71:1495-1499.*

37-Holland JF, et al. Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LHRH-Analogue therapy. *The New Eng. J. Medicine. 1985;312:1023.*

38-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.*

39-Bhasin S. et al. Hormonal effects of ketoconazole in vivo in the male rat. Mechanism of action. *Endocrinol 1986;118:1229-1232.*

40-Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KB: Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. *Gastroenteroloji. 1984;86:513.*

41-Slerafini P, Silva PD, Paulson RJ, et al. Acute modulation of the hypothalamic pituitary axis by intravenous testes-

teron in normal women. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1986;155:1288-1291.

42-Karpas AE, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Effect of acute and chronic androgen suppression by glucocorticoids on gonadotropin levels in hirsute women. *J. Clin End. Metab.* 1984;59:780-784.

43-Pepper G, Brenner SH, Gabrilove JL. Ketoconazole use in the treatment of ovarian hyperandrogenism. *Fertility and Sterility.* 1990;54:438-445.

44-Akalin S. Effects of ketoconazole in hirsute women. *Acta Endocrinologia.* 1991;124:19-22.