

Akne Vulgarisli Kadın Hastalarda Siproterono Asetat + Etinil Östradiol Kombine Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF COMBINATION THERAPY WITH CYPROTERONE ACETATE PLUS ETHINYL ESTRADIOL INPATIENTS WITH ACNE VULGARIS

Emel YAVRUCUOĞLU, İbrahim KÖKÇAM, Yunus SARAL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Su çalışmada 1992-1994 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine müracaat eden akneli 56 kadın hasta Diane-35 (2 mg CPA + 0.035 mg EE) + Androcure (50 mg CPA) ile tedavi edilmiş ve çok iyi sonuçlar alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Siproterono asetat, Etinil östradiol

T Klin Dermatoloji 1996, 5:24-29

Akne vulgaris komedon, papül, püstül, kist ve nodüllerle karakterize kıl-yağ bezi biriminin kronik, inatçı bir hastalığıdır.

Hastalığın oluşumundaki kesin neden bilinmemekle birlikte birçok faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir. Bunların arasında; mikroorganizmalar, hormonlar, genetik ve immünolojik faktörler, kimyasal maddeler, emosyonel stres, iklim ve coğrafik özellikler bulunmaktadır (1).

Son yıllarda akne etyolojisinde hormonlar üzerinde özellikle durulmaktadır. Hormonlar arasında androjenler özel bir öneme sahiptir. Androjenler kıl-yağ bezi birimini uyarak sebum yapımını arttırmakta ve aknenin başlamasında önemli bir rol oynamaktadır (2).

Günümüzde akne vulgarisli kadın olguların tedavisinde kullanılabilecek antiandrojenik, antigonotropik, progestagenik özellikleri olan siproterono asetat (STA) içeren yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Çalışmamızda inatçı

Geliş Tarihi: 13.11.1995

Yazışma Adresi: Emel YAVRUCUOĞLU
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ELAZIĞ

SUMMARY

In this study, between 1992-1994 56 female patients who had acne vulgaris treated with Diane-35 (2 mg cyproterone acetate + 0.035 mg ethinyl estradiol) and Androcure (50 mg cyproterone acetate) in the Department of Dermatology of the Fırat University Hospital.

They were evaluated for their response to treatment with Diane + Androcure. The patients showed very good responses to the therapy.

Key Words: Acne vulgaris, Cyproterone acetate, Ethinyl estradiol

Turk J Dermatol 1996, 5:24-29

aknesi olan bayan olgularda bu ilaçların etkinliğini araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine Şubat 1992 - Kasım 1994 tarihleri arasında başvuran orta ve ağır derecede aknesi olan 56 bayan hasta alındı.

Çalışmaya, 18 yaşından büyük ve son bir ay içinde sistemik veya topik akne tedavisi uygulanmamış, tedaviye dirençli aknesi olan bayan olgular alındı. Oral kontraseptif kullanımı için kontrendikasyon teşkil eden gebelik, tromboflebit, serebral apopleksi, karaciğer hastalığı, vaginal kanama gibi hastalık semptomu bulunmasına dikkat edildi. Hastalardaki aknenin şiddetinin tesbiti ve tedavinin değerlendirilmesinde Allen-Smith skalası esas alındı (3,4). Bu sınıflandırmaya göre:

Grade 0: Yüzün tümünde birkaç komedon ve papül bulunmakta.

Grade 2: Yüzün yaklaşık dörtte biri tutulmuş olup, bu bölgede sıklıkla küçük papül ve komedon, nadiren büyük papül ve püstüller bulunmakta.

Grade 4: Yüzün /a*ışık yansı tutulmuş olup küçük ve büyük komedonlara ilaveten küçük papüller nâdiren büyük papül ve püstüller bulunmakta.

Grade 6: Yüzün dörtte üçü tutulmuş olup büyük ve açık komedonlarla birlikte çok sayıda büyük papül ve püstül mevcut.

Grade 8: Yüzün tümü enflamatuvar lezyonlarla kaplı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası kan testosteron (T) ve Dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEA-S) düzeyleri Radyoimmünassay yöntemlerle ölçüldü.

Hastalara 0.035 mg etinil östradiol + 2 mg siproterono asetat içeren (Diane-35 tablet) ve 50 mg siproterono asetat içeren (Androcur tablet) verildi. Tedaviye adetin 1. günü başlandı. Diane-35 adetini birinci günden itibaren 21 gün boyunca 1x1, Androcur tablet adetini 1. gününden başlanarak 10 gün boyunca 2x1 verildi. Tam iyileşme gözlenen hastalarda nüksü önlemek için tedaviye aralıksız 6 siklus boyunca devam edildi.

Hastalara ilaçların göğüslerde hassasiyet, kilo artışı, menstruasyon değişiklikleri (amenore, menstruel kanamada azalma, ara kanamaları), bulantı, yorgunluk, libido kaybı, baş ağrısı ve depresif semptomlara yol açabileceği belirtilerek şikayetleri olduğunda tedavinin sonlanmasını beklemeden polikliniğimize başvurmaları önerildi.

Tedavinin klinik etkinliğini değerlendirmek amacıyla hastalar 3 ayda bir kontrole çağrıldı. Kontrollerde hastalar iyileşme ve yan etkiler yönünden sorgulanarak muayene edildi. Tüm hastaların tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrasında hormon analizleri yapıldı. Akne iyileşme kriterleri olarak:

Tam iyileşme: Yüzün bir yarısında komedonlara ek olarak 4-5 papül bulunması.

Kısmi iyileşme: Yüzün bir yarısında komedonlara ek olarak 10-12 papül bulunması.

Etkisiz: Lezyonlarda belirgin düzelme olmaması olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya değişik derecelerde aknesi olan 56 bayan hasta alındı. Elli altı hastadan 46'sı (%82.14) 3. ayın sonundaki 1. kontrole, 39'u (%69.64) 6. ayın sonundaki 2. kontrole geldi. Çalışmamız 39 hasta ile tamamlandı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 19-33 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 22.61 idi. Hastalarımızda akne başlangıç yaşı 12-20 arasında değişiyordu ve ortalaması 15.23 idi. Akne süresi 2-20 yıl arasında değişmekte olup ortalama süre 7.37 idi.

Çalışma aldığımız hastaların tedavi öncesi akne şiddeti 21 hastada (%37.5) grade 4,24 hastada (%42.86) grade 6, 11 hastada (%19.64) grade 8 olarak tesbit edildi. 3 aylık tedavi sonrası hastalarımızın akne şiddeti 14 hastada (%28) grade 0,12 hastada (%26.08)

grade 2, 11 hastada (%23.91) grade 4, 8 hastada (%17.39) grade 6, 1 hastada (%2.17) grade 8 idi. Hastalarımızın 6 aylık tedavi sonrası akne şiddetleri ise 15 hasta (%38.46) grade 0,22 hasta (%56.41) grade 2, 2 hasta (%5.13) grade 4 idi (Tablo 1).

Çalışmanın başlangıcında grade 4 olarak değerlendirilen 21 hastanın 14'ü (%66.67) 1. kontrole (3. ayın sonunda) geldi. Bunların 10'u (%71.43) grade 0, 4'ü (%28.57) grade 2 olarak değerlendirildi. Buna göre 3. ayın sonunda hastaların tümünde (%100) tam iyileşme gözlendi.

Grade 4'deki 21 hastanın 10'u (%47.61) 2. kontrole (6. ayın sonunda) geldi. Bu hastaların 1'i (%10) grade 2, 9'u (%90) grade 0 olarak değerlendirildi. 6. ayın sonunda 10 hastanın (%100) tümü tam iyileşme olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Başlangıçta grade 6 olarak değerlendirilen 24 hastanın 21'i (%87.5) 1. kontrole geldi. Bunların 2'si (%9.52) grade 6, 7'si (%33.34) grade 4, 8'i (%38.1) grade 2, 4'ü (%19.05) grade 0 olarak değerlendirildi. 3. ayın sonunda 12 hastada (%57.14) tam iyileşme gözlenirken, 7 hastada (%33.34) kısmi iyileşme gözlendi. 2 hasta ise (%9.53) ilaç etkisiz olarak değerlendirildi.

Grade 6 olarak değerlendirilen 24 hastanın 19'u (%79.17) 2. kontrole geldi. Hastalardan 1'i (%11.1) grade 4, 12'si (%63.15) grade 2, 8'i (%42.1) grade 0 olarak değerlendirildi. Buna göre 18 hastada (%94.74) tam iyileşme gözlenirken, 1 hastada (%5.26) kısmi iyileşme gözlendi. Bu grupta ilacın etkisiz bulunduğu hiçbir hasta olmadı (Tablo 1).

Başlangıçta 11 hasta grade 8 olarak değerlendirildi. Bunların tümü 1. kontrole geldi. Hastaların 1'i (%9.09) grade 8, 6'sı (%54.54) grade 6, 4'ü (%36.36) grade 4, olarak değerlendirildi. Buna göre 10 hastada (%90.90) kısmi iyileşme gözlenirken, ilaç 1 hastada (%9.09) etkisiz bulundu.

Grade 8 olarak değerlendirilen 11 hastamızın 10'u (%90.90) 2. kontrole geldi. Bunların 1'i (%10) grade 4, 9'u (%90) grade 2 olarak değerlendirildi. 2. kontrole 9 hastada (%90) tam iyileşme, 1 hastada (%10) kısmi iyileşme gözlendi. İlacın etkisiz bulunduğu hiçbir hasta olmadı (Tablo 1).

Allen-Smith skalasına göre grade 0-8 olarak tanımladığımız hastaların 6 aylık tedavi sonucunda 1. kontrolde 26 hastada (%65.21) tam iyileşme, 19 hastada (%41.3) kısmi iyileşme gözlenirken 1 hastada ilaç etkisiz (%2.17) olarak bulundu. 2. kontrol sonunda 37 hastada (%94.87) tam iyileşme, 2 hastada (%5.12) kısmi iyileşme gözlendi. 2. kontrolde ilacın etkisiz olarak değerlendirildiği hiçbir hastamız olmadı.

Tedavi öncesi yapılan hormon incelemelerinde hastalarımızın 19'unda (%33.93) total testosteron yüksek bulundu. Bayanlarda testosteronun normal sınırları 0.3-3.1 nmol/lit olarak kabul edildi. Hastalarımızın total testosteron düzeyi 0.4-6.7 nmol/lit arasında bulundu (ort: 2.91 ± 1.55 nmol/lit) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastalığın şiddeti ve iyileşme dereceleri

akne şid.	Başl. hasta sayısı	1. kontroldeki hasta sayısı					2. kontroldeki hasta sayısı				
		G8	G6	G4	G2	GO	G8	G6	G4	G2	GO
Grade4	21	—	—	—	4	10	—	—	—	—	19
Grade6	24	—	2	7	8	4	—	—	1	12	6
Grade 8	11	—	16	4	—	—	—	—	1	9	—
Toplam	56	1	8	11	12	14	—	—	2	22	15

G: Grade, şid.: şiddeti, Başl.: Başlangıçtaki

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası testosteron değerleri

Hormon nmol/lt	Ort. değ.	std. sap. nmol/lt	min. nmol/lt	mak.
T.Ö. Testosteron	2.91	1.55	0.4	6.7
T.S. Testosteron	2.04	1.27	0.1	7.2

T.Ö.: Tedavi öncesi, T.S.: Tedavi sonrası, p<0.05

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası DHEA-S değerleri

Hormon nmol/lt	Ort. değ.	std. sap. nmol/lt	min. nmol/lt	mak.
T.Ö. DHEA-S	292.732	145.035	85	710
T.S. DHEA-S	246.681	95.022	83	370

T.Ö.: Tedavi öncesi T.S.: Tedavi sonrası, p<0.05

STA antiandrojenik, antigonodotropik, progestagenik özellikleri olan bir ilaçtır. STA'nın antiandrojenik etkisini androjenlerin hedef organlarında, 5-dihidrotestosteronun spesifik reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek ve hormon reseptör kompleksinin hücre nükleusuna translokasyonunu inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Bunun sonucunda nükleusta DHT azalmaya başlar. Sonuçta testiküler, overyel ve adrenal kökenli androjenlerin, androjene bağımlı hedef organlardan biri olan sebace bezler ve kıl folikülleri üzerindeki uyarıcı etkisi azalmakta veya yok olmaktadır. Ayrıca antigonodotropik etki göstererek androjen üretiminde azalma oluşturduğu, testosteronun metabolik klirensini arttırdığı, testosteron bağlayıcı globülin düzeyini artırarak serbest testosteron miktarını azalttığı düşünülmektedir (14).

Östrojenler; hipofizden gonodotropin salınımını baskılayarak total testosteron düzeyini azaltmakta, ayrıca SHBG düzeyini arttırarak da serbest testosteron seviyesini düşürmektedirler (14).

Aksakal ve ark Diane-35 tedavisi öncesi ve sonrası testosteron değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (13).

Sciarra ve ark orta veya şiddetli hirsutizmi olan hastalarda 3 aylık STA tedavisi sonunda testosteron ve

Tablo 4. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler

Görülen Yan Etkiler	1. kontrol	2. kontrol
Göğüslerde hassasiyet	7	1
Menstruasyon bozukluğu	3	2
Yorgunluk	2	1
Baş ağrısı	—	1
Kilo artışı	1	—
Bulantı	1	1
Libido kaybı	—	—
Depresif belirtiler	—	1
Göğüs, hass.+menstr. bzk.	2	1
Göğüs hass.+kilo artışı	1	3
Göğüs hass.+mens. bzk.+lib.kay.	—	1
Mens. bzk.+yorgunluk	1	—
Mens. bzk.+baş ağrısı	2	1
Mens. bzk.+depr belr.	—	1
Yorgunluk+bulantı	1	1
Yorgunluk+baş ağrısı	1	1
Yorgunluk+kilo kaybı	—	1

androstenedionda belirgin azalma olduğunu, 6 aylık tedavi sonrasında bu hormon düzeylerinin normale indiğini belirtmişlerdir (15).

Fugere ve ark akne vulgarisli 40 kadın hasta üzerinde Diane-35 ve Diane-50 formülasyonlarını 6 aylık tedavi sonrasında karşılaştırdıkları çalışmada tedavi öncesi 1. grupta testosteron düzeyi ortalamasını 65+35 mg/dl, 2. grupta 56+30 mg/dl olarak saptamışlar tedavi sonrası değerleri ise 22±10 mg/dl ve 15+9 mg/dl olarak tesbit etmişler bu azalmayı anlamlı olarak değerlendirmişlerdir (p<0.01) (16).

Çalışmamızda tedavi öncesi total testosteron düzeyi 2.91±1.55 nmol/lit iken tedavi sonrası 2.04±1.27 nmol/lit idi (p<0.05) (Tablo 1).

Aksakal ve ark Diane-35 tedavi öncesi DHEA-S düzeyi ortalaması 3333.695 ng/lit iken 6 aylık tedavi sonrasında 2256.310 ng/lit olarak saptamışlardır (p<0.05) (13).

Fugere ve ark akne vulgarisli kadın hastalarda 6 aylık tedavi sonrasında Diane-35 ve Diane-50 formülasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında tedavi öncesi 1. grupta DHEA-S düzeyi 266.91 mg/dl, 2. grupta 253.128 mg/dl olarak saptamışlar 6 aylık tedavi sonrasında ise 1. grupta 170.69 mg/dl, 2. grupta 144.77 mg/dl bulmuşlardır (p<0.01) (16).

Yapılan bazı çalışmalarda STA'nın glukokortikoid aktivitesine rağmen plazmadaki androstenedion, DHEA ve DHEA-S seviyesini etkilenmediği iddia edilmiştir (14).

Hastalarımızın tedavi öncesi DHEA-S düzeyi 292.732±145.038 mg/lit iken tedavi sonrası 246.681±95.022 mg/lit idi (p<0.05) (Tablo 2).

Carlborg ve ark tedaviye rezistan aknesi olan 31 kadına 4 ay süreyle Siproterono asetat+etinil östradiol kombinasyonu uygulamışlar, hastaların %70.97'sinde remisyon sağlandıklarını, %25.81'inde orta derecede iyileşme gözlemleyip bir hastada başarısız kaldığını bildirmişlerdir (17).

Hansted ve ark tedaviye rezistan aknesi olan 22 kadına 12 ay süreyle Siproterono asetat+etinil östradiol kombinasyonu uygulamışlar, 6. ayda %70-90, 12 ayda %100 iyileşme bildirmişlerdir (18).

Sezgin ve ark akne vulgarisli hastalarda 3 aylık Diane-35 tedavisi sonucu hastaların %10.7'sinde tam, %10.7'sinde kısmi iyileşme saptadılar. 6 aylık tedavi sonrası ise hastaların %64.3'ünde tam, %28.5'inde kısmi iyileşme saptamışlardır (3).

6 ay süreyle uyguladığımız Siproterono asetat+etinil östradiol kombine tedavisi sonucu 3 aylık tedavi sonrasında olguların %65.21'inde tam iyileşme elde edilirken, %41.3'ünde kısmi iyileşme gözlemlendi. Hastaların %2.17'sinde ise ilaç etkisiz olarak değerlendirildi. 6 aylık tedavi sonrasında ise olguların %94.87'sinde tam iyileşme, %5.12'sinde kısmi iyileşme gözlemlendi. 6 aylık tedavi sonrası ilacın etkisiz olduğu hiçbir hastamız olmadı. Bulgularımız Carlborg ve Hansted'in bulgularıyla uyumludur.

Tedavi esnasında hastalarımızın bir kısmında bazı yan etkiler görüldü. İlk kontrolde sıklık sırasına göre hastaların %20'sinde göğüslerde hassasiyet, %16'sında menstruasyon bozukluğu, %10'unda yorgunluk, %6'sında baş ağrısı, %4'ünde kilo artışı, %4'ünde bulantı gözlemlendi. Bu yan etkiler tolere edilebilir düzeyde olduğu için hiçbir hastada tedaviye ara vermek veya kesmek zorunda kalmadı.

1. kontrolde ise hastaların %12.76'sında göğüslerde hassasiyet, %12.76'sında menstruasyon bozukluğu, %8.51'inde yorgunluk, %6.38'inde baş ağrısı, %6.38'inde kilo artışı, %4.25'inde bulantı, %4.25'inde libido kaybı, %4.25'inde depresif belirtiler gözlemlendi. Yan etki nedeniyle tedaviyi kesmek veya ara vermek zorunda kalmadı.

Göğüslerde hassasiyet, menstruasyon bozukluğu, yorgunluk gibi yan etkilerin sıklığında 2. kontrolde belirgin azalma gözlemlendi. Baş ağrısı ve bulantı gibi yan etkilerin sıklığı aynı kalırken, kilo artışı sıklığında artış oluştu. Depresyon ve libido kaybı gibi yan etkiler 1. kontrolde gözlenmezken 2. kontrolde 2'şer hastada gözlemlendi.

Yapılan çalışmalarda Siproterono asetat+etinil östradiol kombine tedavisinde benzer yan etkiler gözlenmesine rağmen bunların sıklığı oldukça farklılık göstermektedir.

Palatsi ve ark akne tedavisinde Diane-35 kullanımıyla %85 kilo artışı, %25 mastodini, %20 depresyon, %20 akne alevlenme, %15 bulantı, %10 baş ağrısı, %10 kaşıntı, %5 libido azalması, %5 myomda büyüme, %5 över kist retansiyonu, %1 folikülit saptamışlardır (19).

Hammerstein ve ark Siproterono asetat+etinil östradiol kombine tedavisi sonunda %22 halsizlik, %18.5 kilo artışı, %10 libido azalması, %9.2 mastodini, %9 bulantı, %7.3 baş ağrısı, %5.1 depresyon, %3.5 irregüler kanamalar, %3.5 uyku bozukluğu bildirmişlerdir (20).

Sezgin ve ark Diane-35 tedavisi ile olguların %10'unda göğüste gerginlik ve hassasiyet, %6.6'sında baş ağrısı, %6.6'sında bulantı, %3.3'ünde kilo alma, %3.3'ünde menstruasyon bozukluğu saptadılar. Yan etkilerin %30'u ilk 3 ayda %6.6'sı 4. ve 6. aylarda geliştiğini, sonraki aylarda yan etkiler giderek azaldığını bildirmişlerdir (3,21).

Yorgunluk, halsizlik ve ödem gibi yan etkiler STA'nın progestasyonel aktivitesine bağlı en önemli yan etkilerdir. Libido kaybı ise STA'nın antiandrojenik etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca hastalarda hangi mekanizmalarla oluştuğu bilinmemesine rağmen amenore, kilo alma gibi yan etkilere de rastlanmaktadır (14).

Etinil östradiol bir östrojen olup baş ağrısı, bulantı, mide şikayetleri, göğüslerde gerginlik hissi, kilo artışı, depresyon, libido azalması gibi yan etkiler gösterebilmektedir (2).

Yine yapılan çalışmalarda yan etki nedeniyle tedaviye ara vermek veya tedaviyi kesmek zorunda kalan hasta sayısının az olduğu ifade edilmektedir (3,14,15).

Çalışmamızda hiçbir hastamızda yan etki nedeniyle tedaviye ara vermek veya kesmek zorunda kalmadığımız gibi görülen yan etkilerde tolere edilebilir düzeyde idi.

KAYNAKLAR

- Atakan N. Akne vulgaris ve tedavisi. Türk ilaç ve Tedavi Dergisi 1990; 6:729-32.
- Akan T. Akne endokrinolojisi. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Sempozyumu 1983; 187-91.
- Sezgin P, Dartanel S, Ekşioğlu M, Karabay Y. Akne vulgariste Diane tedavisi ile alınan sonuçlar. Lepra Mecmuası 1990; 21:225-37.
- Allen BS, Smith JG. Various parameters for grading acne vulgaris. Arch Dermatol 1982; 118:23-5.
- Akçaboy A, Alpaslan S. Akne vulgaris tedavisi. Lepra Mecmuası 1976; 7:226-32.
- Erel A, Önder M, Gürer MA. Akne vulgariste androgenizasyon belirtileri: 62 kadın hastaya ait sonuçlar. Deri Hastalıkları Frengi Arşivi 1992; 26:239-41.
- Kangüleç B, Sınay B. Akne vulgarisli kadın hastalarda serum Ttes, Stes, DHEAS değerleri. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi 1992; 1:4-6.
- Lim LS, James VHT. Plasma androgenic in acne vulgaris. Br J Dermatol 1974; 91:135-43.
- Sert Z, Akan T, Kölemen F, Akkaya S. Akne vulgaris ve hirsutismuslu kadın hastalarda serum androjenik hormon düzeyleri ve antiandrojenik tedaviye klinik ve hormonal cevabın değerlendirilmesi. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1988; 603-7.
- Geoffrey PR, Manjulo G. Androgenic steroid levels in women with androgenic alopecia, hirsutizm or severe acne. Clinical Research Oct 1986; 4:34.
- Azizlerli G, Özarmağan G, Taklifi B, Südoğan S. Aknede hormon düzeyleri. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Sempozyumu 1987; 256-60.
- Ginsberg GS, Birnbaum MD. Androgen abnormalities in acne vulgaris. Acta Dermatovenerol 1988; 61:431-43.
- Aksakal B, Gürer MA, Önder M. A vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat-etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Türkiye Tıp Dergisi 1994; 4:225-31.
- Belisle S, Love EJ. Ağır hirsutizm vakalarında cyproterona cetatin klinik etkinliği ve güvenilirliği: Kanada'da yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonuçları. Fétil Steril 1990; 46:1015-25.
- Scirra F, Toscano V, Corcolino G. Antiandrogens: Clinical applications. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37(3):349-62.
- Fugere P, Robin KL, Lussier-Cacan S. Cyproterone acetate/ethynyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. Contraception 1990; 42:225-34.
- Carlborg L, Rosengren F. Antiandrogen treatment of women with acne tarda. Current Therapeutic Research 1982; 31:740-5.
- Hansted B, Reymann F. Cyprone acetate in the treatment of acne vulgaris in adult females. Dermatológica 1980; 164:398-404.
- Hammerstem J, Meckies J. Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutizm and females. Dermatológica 1982; 164:117-26.
- Palatsi R, Reinila M. Pituitary function and DHEA-S in male acne DHEA-S, prolactin and Cortisol before and after oral contraceptive treatment in female acne. Acta Dermatol Venerol 1986; 66:225-30.
- Miller JA, Fenella T, Pauline MD. Anti-androgen treatment in women with acne; a controlled trial. British Journal of Dermatology 1986; 114:705-16.