

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSİ OLAN KADIN HASTALARDA
HİPERANDROJENİZM VE İNSÜLİN DİRENCİ
VE
İZOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN BU PARAMETRELER
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Dr. Fatma ÇETİNÖZMAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2009

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSİ OLAN KADIN HASTALARDA
HİPERANDROJENİZM VE İNSÜLİN DİRENCİ
VE
İZOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN BU PARAMETRELER
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dr. Fatma ÇETİNÖZMAN

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gonca Elçin**

ANKARA

2009

TEŞEKKÜR

Bu tezin fikir ve planlanma aşamasından başlayarak, tamamlanmasına kadar geçen süre boyunca her aşamasında katkısı bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Gonca Elçin'e, fikir aşamasında önemli katkı gösteren ve tezimin Endokrinoloji Anabilim Dalı ile işbirliği içinde yürütülmesinde önemli katkıları olan İç Hastalıkları Endokrinoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Bülent Yıldız'a, serbest androjen indeksi hesaplanması, insülin direnci bakılması gibi endokrinolojik hesaplamaların ve istatistiksel değerlendirmelerin yapılmasının yanında güler yüzü ve moral desteği ile her zaman yanımda olduğunu hissettiren Doç. Dr. Duygu Yazgan Aksoy'a, hasta kanlarının alınması ve oral glukoz tolerans testi yapılmasındaki katkılarından dolayı bölüm hemşiremiz sayın Gülten Zafer'e, laboratuvar çalışmaları sırasında emek vermiş olan tüm çalışanlara, tezimin her aşamasında gösterdiği sabır ve destekten ötürü sevgili anneme ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca eğitimimde katkısı bulunan Anabilim Dalımız tüm öğretim üyelerine sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çetinözman F., Şiddetli Akne Vulgarisi Olan Kadın Hastalarda Hiperandrojenizm ve İnsülin Direnci ve İzotretinoin Tedavisinin Bu Parametreler Üzerine Olan Etkileri. Hacettepe Üniversitesi, Dermatoloji, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009.

Akne vulgaris pilosebace ünitenin sık rastlanan inflamatuvar hastalığıdır. Androjenlerin akne patogeneğinde rolü olduğu bilinmekte ve polikistik over sendromu (PKOS) na şiddetli akne eşlik edebilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda hiperandrojenizmin en sık sebebi olan PKOS'nin patogeneğinde insülin direncinin önemli rolü olduğu bilinmekte, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) PKOS'li kadınlarda diyabet taramasını önermektedir. İzotretinoin şiddetli akne tedavisinde kullanılan A vitamini türevidir. Bu çalışmanın amacı şiddetli aknesi olan kadın hastaların, polikistik over sendromlu kişilerdekine benzer şekilde, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk taşıyıp taşımadıklarını belirlemek ve izotretinoin tedavisinin hiperandrojenemi ve insülin direnci parametreleri üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Bu amaçlarla prospektif kontrollü bir çalışma planlandı ve bu çalışmaya şiddetli aknesi olan 18 yaş ve üzeri kadınlar ile yaş ve vücut kitle indeksi benzer olan sağlıklı kadınlar dahil edildi. Akne ve kontrol grubunda serum androjen düzeyleri, serbest androjen indeksi (SAİ), serum insulin düzeyleri, standart oral glukoz tolerans testi ile serum glukoz düzeyleri, homeostatik model ile insülin direnci (HOMA-IR) ve serum lipid düzeyleri değerlendirildi. Bu testler hasta grubunda izotretinoin tedavisi sonrasında tekrar edildi. Çalışmayı 32 akne hastası ve 21 kontrol hastası tamamladı ve çalışma süresince 24 hasta en az 6 ay süreyle izotretinoin tedavisini aldı. Çalışma sonucunda 32 akne hastası ve 21 kontrolde serum androjen düzeyleri, SAİ, serum insulin düzeyleri, serum glukoz düzeyleri ve HOMA-IR sonuçlarında arasında ve 24 akne hastasında izotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası arasında bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Akne ve kontrol grubunun bazal lipid profilleri arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak izotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında serum trigliserid seviyeleri arasındaki fark tedavi sonrasında normal sınırlar içinde olmakla birlikte istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($P= 0.003$). Verilerimiz tek başına şiddetli akne varlığının glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olmadığını göstermektedir. Veriler izotretinoinin akneyi tedavi ederken serum androjen düzeyleri ve/veya insülin direnci parametrelerini etkilemediğini ve normal sınırlar içinde kalmakla birlikte serum trigliseridlerinin, tedavi öncesi seviyeler ile karşılaştırıldığında izotretinoin tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlı olarak yükselmesinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, insülin direnci, hiperandrojenizm, izotretinoin.

ABSTRACT

Cetinozman F., Hyperandrogenism and Insulin Resistance in Female Severe Acne Vulgaris Patients and Effects of Isotretinoin Treatment on these Parameters, Thesis in Dermatology from Hacettepe University, Faculty of Medicine. Ankara, 2009.

Acne vulgaris is a common inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Role of androgens in the pathogenesis of acne is well-known and severe acne might accompany the clinical manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is the most common androgen-excess disorder in reproductive females and insulin resistance plays a major role in its pathogenesis. The American Diabetes Association recommends screening of diabetes for PCOS patients. Isotretinoin, which is a derivative of vitamin A, is an effective drug for severe acne. The purposes of this study were to investigate whether severe acne patients, similar to the risk in PCOS patients, have an elevated risk of glucose intolerance and type 2 diabetes, and to evaluate the effects of isotretinoin therapy on the parameters of hyperandrogenemia and insulin resistance. For these purposes a prospective study was planned and female patients with severe acne of age 18 years and older, and body mass index -matched female healthy controls were included. Serum androgens, free androgen index (FAI), serum insulin levels, serum glucose levels with standard oral glucose tolerance test (OGTT), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and lipid profile tests were performed in acne patients and controls. All tests were repeated after a minimum of 6-month isotretinoin treatment in acne patients. At the end of the study 32 acne patients and 21 controls completed the study, and 24 acne patients received a minimum of 6-month isotretinoin treatment. It was found that baseline serum androgen levels, FAI, fasting insulin, fasting glucose and HOMA-IR in 32 acne patients and 21 controls were not statistically significantly different, as well as lipid profiles in the acne patients at baseline and the controls. However, triglycerid levels were statistically significantly elevated after isotretinoin treatment compared to baseline levels ($P = 0.003$). Our data showed that severe acne itself is not an independent risk factor for developing glucose intolerance and type 2 diabetes. Data suggest that improvement of acne during isotretinoin treatment is not related to serum androgen levels and/or insulin resistance. We believe that, although triglyceride levels were within normal ranges after isotretinoin therapy, the statistically significant increase when compared with pre-treatment levels is not related to insulin resistance.

Key words: Acne vulgaris, androgens, hyperandrogenism, isotretinoin, insulin resistance.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akne vulgaris.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji ve patogeneze.....	4
2.1.5. Tetikleyici faktörler.....	18
2.1.6. Klinik	21
2.1.7. Histopatoloji.....	26
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	26
2.1.9. Tedavi.....	27
2.2. Hiperandrojenizm.....	35
2.2.1. Kadın hayatı boyunca androjenler.....	35
2.2.2. Hiperandrojenizmin klinik bulguları.....	38
2.2.3. Polikistik over sendromu.....	43
2.3. İnsülin Direnci.....	46

2.3.1. Polikistik over sendromu ve insülin direnci.....	50
2.3.2. Akne ve insülin direnci.....	52
3. BİREYLER VE YÖNTEM	54
3.1.Çalışmaya kabul edilme kriterleri	54
3.2.Çalışma dışı bırakılma kriterleri.....	54
3.3 Kontrol grubu.....	55
3.4 Çalışma planı	55
3.5 Yöntem.....	58
3.5.1. Laboratuvar ölçümler.....	58
3.5.2. Hesaplamalar.....	59
3.5.3. İstatistiksel yöntem.....	59
4. SONUÇLAR.....	61
4.1. Hasta grubuna ait veriler.....	61
4.2. Hasta grubu ve sağlıklı kontrollere ait verilerin karşılaştırılması.....	63
4.3. İzotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması.....	65
5. TARTIŞMA	67
5.1. Demografik karşılaştırmalar.....	67
5.2. Serum androjenleri ve hiperandrojenizmin klinik bulgularının değerlendirilmesi.....	68
5.3. İnsülin direnci değerlendirmeleri.....	75
5.4. İzotretinoin öncesi ve sonrası değerlendirmeler.....	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKLAR	86
8. EKLER.....	105
Ek 1. Hasta takip formu	
Ek 2. Aydınlatılmış onam formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

17 β OHSD	:17 β hidoksisteroid dehidrogenaz
3 β OHSD	:3 β hidoksisteroid dehidrogenaz
5 α -R	:5-alfa redüktaz
A4	:Androstenedion
ADA	:Amerikan Diyabet Cemiyeti
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
APO CIII	:Apolipoprotein CIII
AR	:Androjen reseptörü
BKO	:Bel-kalça oranı
CRH	:Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	:Dihidroepiandrostenedion
DHEAS	:Dihidroepiandrostenedionsülfat
DHT	:Dihidrottestosteron
EBF	:Epidermal büyüme faktörü
FBF	:Fibroblast büyüme faktörü
FBFR	:Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
FSH	:Folikül uyarıcı hormon
GH	:Büyüme hormonu
HAIRAN	:Hiperandrojenizm, akne, insülin direnci, akantozis nigrikans
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	:İnsülin direncinin homeostatik modelle değerlendirilmesi
IGF	:İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	:İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
ICAM	:İntersellüler adezyon molekülü
IL	:İnterlökin
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LH	:Lüteinize edici hormon
LTB4	:Lökotrien B4
mF-G	:Modifiye Ferriman Gallwey skoru
OK	:Oral kontraseptif
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi

P.acnes	:Propionibacterium acnes
PAPA	:Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne
PKOS	:Polikistik over sendromu
PPAR	:Peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör
PTR	:Patern tanıtıcı reseptör
RAR	:Retinoik asit reseptörü
RXR	:Retinoid X reseptörü
QUICKI	:Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi
SAHA	:Sebore, akne, hirsutizm, androjenetik alopesi
SAİ	:Serbest androjen indeksi
SAPHO	:Sarkoidoz, akne, püstüloz, hiperosteozis, osteitis
SHBG	:Seks hormon bağlayıcı globulin
T _h	:Yardımcı T lenfosit
TLR	:Toll-like reseptör
TNF	:Tümör nekroze edici faktör
TZD	:Tiyazolidinedionlar
UVB	:Ultraviyole B
UVR	:Ultraviyole radyasyonu
VCAM	:Vasküler hücre adezyon molekülü
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Akne patogeneğinde yeni tanımlanmış faktörler.....	5
Şekil 2.2. Vellüs, sebase ve terminal folikül yapıları.....	6
Şekil 2.3. Sebase folikül yapısı ve infundibulum bölümleri.....	7
Şekil 2.4. Sebase bezlerin büyüme ve farklılaşmasında etkili olan faktörler ve reseptörleri.....	11
Şekil 2.5. Sebase folikülde androjen sentezi.....	13
Şekil 2.6. Akne patogenezi.....	17
Şekil 2.7. Ferriman-Gallwey skorlaması.....	41
Şekil 2.8. Androjenetik alopeside Ludwig evrelemesi.....	42
Şekil 2.9. Polikistik over sendromu olan hastada akne ve hirsutizm.....	45

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Akne yapan ilaçlar.....	19
Tablo 2.2. Akne ayırıcı tanısı.....	27
Tablo 2.3. Oral kontraseptiflerde bulunan sentetik progesteronlar.....	31
Tablo 2.4. Androjen sensitivitesine göre terminal kıl tipleri.....	40
Tablo 2.5. Androjenetik alopeside Ludwig evrelemesi.....	42
Tablo 2.6. PKOS tanı kriterleri.....	43
Tablo 2.7. Tip 2 diyabet ADA tanı kriterleri.....	50
Tablo 3.1. İnflamatuvar lezyonların tipi ve sayısına göre klinik evreleme.....	56
Tablo 4.1. Çalışma grubunu oluşturan hastaların bazı demografik özellikleri...	62
Tablo 4.2. Akne hastaları ve kontrol grubunda hiperandrojenizm klinik bulgularının karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.3. Akne hastalarında tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında klinik, hormonal ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris pilosebace ünitenin inflamatuvar bir hastalığıdır. Akne gelişimi birbiriyle ilişkili pek çok faktörün rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Androjenler akne patogeneğinde önemli rolü olan hormonlardır.

Kadınlarda hiperandrojenizmin klinik bulgularından biri aknedir.^[1-3] Şiddetli akne, papülopüstüler lezyonlara, nodül ve/veya kistlerin eşlik ettiği akne tipidir.^[4, 5] Adölesan dönemde görülen akne puberteye bağlı fizyolojik sürecin bir parçası olarak kabul edilirken, kadınlarda adölesan dönemden sonra görülen şiddetli aknenin androjen fazlalığıyla daha sık ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^[6-8]

İzotretinoin şiddetli akne tedavisinde etkili olduğu bilinen sistemik bir A vitamini türevidir.^[9] İzotretinoinin sebum üretimini baskıladığı, foliküler *Propionibacterium acnes* sayısını azalttığı ve foliküler keratinizasyon bozukluğunu düzelttiği bilinmekle birlikte akne patogeneğinde suçlanan hormonal değişiklikler üzerine olan etkisi henüz aydınlatılamamıştır.^[3, 10-14]

Kadınlarda hiperandrojenizmin en sık nedeni polikistik over sendromu (PKOS) dur.^[1, 15] İnsülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğu PKOS'nin önemli bir özelliğidir.^[16, 17] İnsülin direnci ve buna bağlı gelişen glukoz tolerans bozukluklarının sık görülmesi nedeniyle PKOS tip 2 diyabet gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve Amerikan Diyabet Cemiyeti bu hastalarda tip 2 diyabet taramasını rutin olarak önermektedir.^[18-20]

Akne PKOS'nin sık rastalanan klinik bulgularından biridir.^[21] PKOS'de hiperandrojenemi ve hiperandrojenizmin nedeninin insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinizm ve insülin direnci over ve adrenal kaynaklı androjenlerin üretimini arttırarak ya da hedef doku düzeyinde lokal androjen sentezini etkileyerek PKOS'de akne gelişimini tetikleyebilir.^[22, 23] Son zamanlarda sebosit kültürlerinde yapılan invitro çalışmalarda insülinin sebace bezlerde proliferasyon yaptığı ve sebum sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İnsülinin sebace bezler üzerindeki etkilerini sebositler üzerinde yer alan insülin benzeri büyüme faktörü reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Sebace bezler, adrenal korteks ve overler üzerinde insülin benzeri büyüme faktörü reseptörleri yer almaktadır. Hiperinsülinizm durumunda insülin ve insülin benzeri

büyüme faktörünün bu reseptörlere bağlanmasının ardından androjen sentezinden sorumlu enzimlerin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Pubertede fizyolojik insülin direncine bağlı olarak gelişen hiperinsülineminin de akne patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir.^[24, 25] Prepubertal ve erişkin dönemle karşılaştırıldığında anabolik hormonların aktif olarak çalıştığı adölesan dönemde insülin direncinin fazla olduğu görülmektedir. Adölesan dönemde görülen aknenin insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü düzeylerinin arttığı dönemde başladığı ve adölesan dönemde insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü düzeylerinin serum androjen düzeyleri ile paralel seyrettiği ve üçüncü dekattan sonra insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Üçüncü dekattan sonra akne gelişiminin azalıyor olması insülinin akne patogeneğinde rolü olduğunu desteklemektedir.

Kadınlarda hiperandrojenizmin klinik bulgularından biri akne olduğuna göre, PKOS'ye benzer şekilde akne patogeneğinde de insülin direncinin rolü olabilir. Buna bağlı olarak şiddetli akne hastalarının glukoz tolerans bozukluğu geliştirebileceği ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk taşıyor olabilecekleri düşünülebilir.

Bu çalışmanın amacı, şiddetli aknesi olan kadın hastaların PKOS'de olana benzer şekilde insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk taşıyıp taşımadıklarını belirlemek ve izotretinoinin akne patogeneğinde suçlanan hormonal değişiklikler ve insülin direnci üzerine etkisi olup olmadığını test etmektir. Bu amaçla şiddetli aknesi olan kadın hastaların serum androjen düzeyleri, bazal ve glukozla stimüle edilmiş insülin yanıtları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve izotretinoin ile tedavi edilen akne hastalarında tedavi öncesi ve sonrası serum androjen düzeyleri ve insülin yanıtları karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım

Akne vulgaris her yaşta görülebilen, yüz ve gövdeye yerleşen, komedon, papül, püstül, nodül ve kistlerle seyreden, pilosebace ünitenin en sık karşılaşılan inflamatuvar hastalığıdır.

2.1.2. Tarihçe

Literatürde akne vulgaris için kullanılan ilk terim “*acme*”dir. “*Acme*” Yunanca bir kelimedir ve sivri uç veya sivri tepe anlamına gelmektedir. “*Akne*” terimi ise ilk kez 6. yüzyılda Aetius Amidenus isimli Bizanslı bir hekim tarafından kullanılmış ve bu isimle tıp literatürüne yerleşmesi 1800’lü yılları bulmuştur.^[26]

2.1.3. Epidemiyoloji

Akne vulgaris sık karşılaşılan dermatozlardan biridir. Sıklığı ırksal ve coğrafik faktörlerden etkilenmekte ve yaşla değişmektedir. Akne görülme sıklığının yaşlara göre dağılımını belirlemeye yönelik Amerika’da ve İngiltere’de yapılmış iki farklı toplum tabanlı kesitsel çalışmada aknenin adölesan popülasyonun % 100’ünü etkileyen bir hastalık olduğu ve akne hastalarının % 80’ini 11 - 30 yaş arası hastaların oluşturduğu gösterilmiştir.^[27-31] Almanya’da yapılan bir çalışmada benzer şekilde aknenin en sık 14 - 29 yaşları arasında görüldüğü saptanmıştır.^[32]

Akne tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte, esas olarak adölesan dönemin hastalığıdır. Adölesan dönemde erkeklerde daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir.^[7, 27, 29, 33, 34] İngiltere’de kız ve erkek çocuklarda yapılmış çalışmalarda akne başlama yaşının kızlarda 10, erkeklerde 12 olduğu gösterilmiştir.^[35, 36] Türkiye’de 13 - 19 yaşları arasındaki 550 kişide yapılmış bir çalışmada Uslu ve arkadaşları akne sıklığının % 64, ortalama akne başlama yaşının 15 olduğunu tespit etmişlerdir.^[28]

Adölesan dönem içinde yaşla birlikte akne görülme sıklığı artmaktadır. Nijerya’da yapılmış bir çalışmada, 10 - 13 yaş aralığı erken, 14 - 16 yaş aralığı orta, 17 - 19 yaş aralığı geç adölesan dönem olarak tanımlanmış ve aknenin en sık orta ve geç adölesan dönemlerde görüldüğü saptanmıştır.^[37] Yapılan çalışmaların çoğundan elde edilen verilere göre aknenin erkeklerde en sık 16 - 19, kızlarda 14 - 17 yaşları arasında görüldüğü bilgisi kabul görmektedir.^[8, 32, 38]

Adölesan dönemde başlayan akne kadınların % 12’si erkeklerin % 3’ünde 45 yaşına kadar devam edebilmektedir.^[7, 39] Adölesan dönemden sonra görülen akne kadınlarda erkeklerden dört kat daha sık izlenmektedir.^[8, 27, 30] İngiltere’de yapılan bir çalışmada 25 - 34 yaşları arasında akne görülme sıklığı kadınlarda % 16, erkeklerde % 6 olarak bildirilmiştir.^[40] Kırkbeş yaşından sonra akne görülme sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada akne görülme sıklığının 35 - 44 yaşları arasında belirgin olarak azaldığı ve 45 yaşından sonra akne görülme sıklığının kadınlarda % 2, erkeklerde % 1 olduğu bildirilmiştir.^[7, 39]

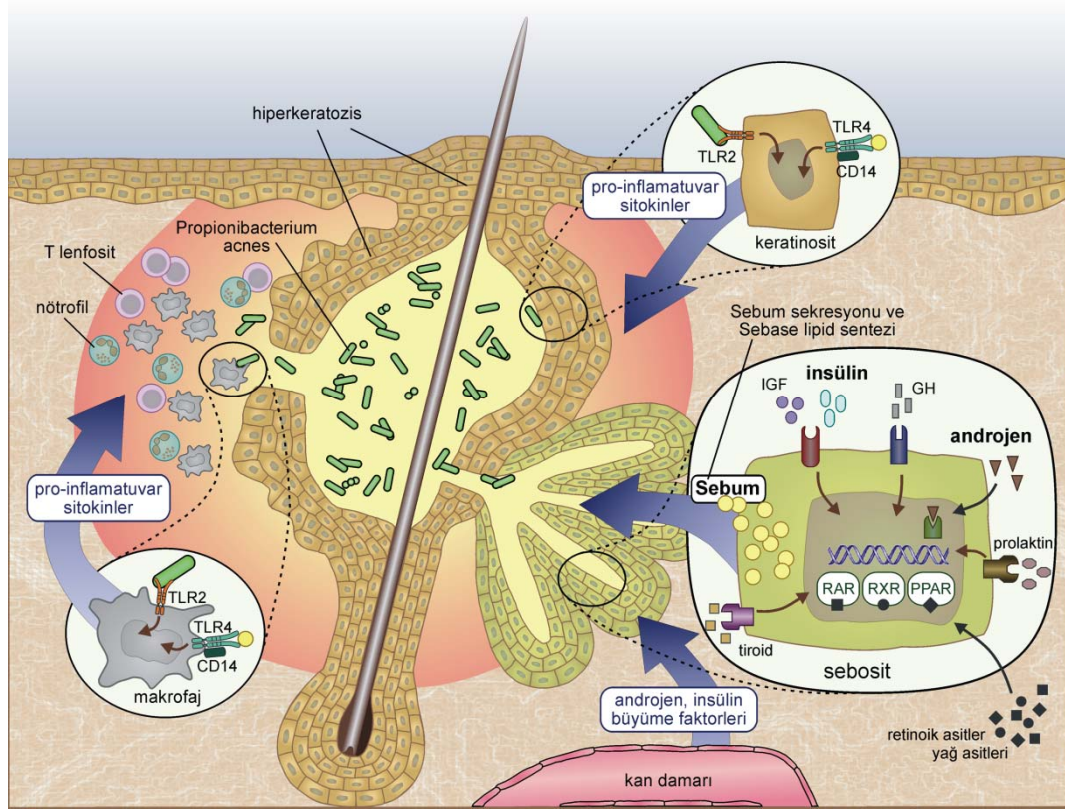
Siyah ırktan erkeklerde, beyaz ırktan olanlara göre akne daha erken yaşta başlamaktadır. Adölesan ve erişkin dönemde komedonal akne siyah ırkta beyaz ırktan daha sık izlenirken, nodüloistik akne beyaz ırkta, siyah ırktan daha sık izlenmekte ve bu farklılık koyu renkli bireylerde inflamatuvar akne lezyonlarının daha az belirgin oluşuna bağlanmaktadır.^[39] Hamilton ve arkadaşları, yaptıkları epidemiyolojik çalışmada aknenin Amerika’da Japonya’dan daha sık görüldüğünü ve daha şiddetli olduğunu bildirmişlerdir.^[41] Akne sıklığında coğrafik bölgeler arasında görülen farklılıkların genetik ve nutrisyonel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

Aknenin etyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığın akne gelişimindeki rolü kesin olarak gösterilememiştir. Sebase bezlerin sayı, boyut ve fonksiyonlarında herediter özelliklerin önemli olduğu bilinmektedir. Tek yumurta ikizlerinin herbirinde akne görülme sıklığı ve aknenin şiddeti % 98 benzerlik göstermektedir.^[42, 43] Şiddetli aknesi olan adölesanların birinci ve ikinci derece akrabalarında akne şikayeti olan kişi sayısının fazla olduğu ve annelerinde şiddetli akne öyküsü bulunduğu saptanmıştır.^[44, 45] Postadölesan persistan aknesi olan

hastaların % 95'inin birinci derece akrabalarında akne olduğu bildirilmiştir.^[46] Akne gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmaların sonuçları aknenin kompleks, poligenik bir bozukluk olduğu bilgisini desteklemektedir.^[47]

Akne gelişimi birbiriyle ilişkili pek çok faktörün rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Patogeneizde foliküler keratinizasyon bozukluğu, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*), sebum sekresyonu ve hormonal etkiler olmak üzere dört temel neden üzerinde durulmaktadır. Akne gelişimi birbirini takip eden komedogenez ve inflamasyon evrelerinden oluşur. Foliküler kanalın keratin içerikle dolup tıkanması sonucu komedonlar gelişir. Sebum sekresyonunun artışı bakteri kolonizasyonu takip eder. Foliküler kanalın distansiyonu, dermise rüptüre olması ile sonuçlanır ve inflamasyon tetiklenir.^[48]



Şekil 2.1. Akne patogenezinde yeni tanımlanmış faktörler

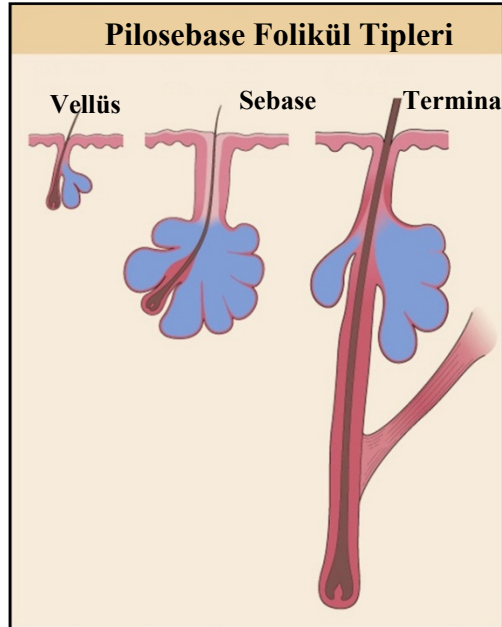
Son yıllarda tek başına veya birbiriyle etkileşerek komedogenez ve inflamasyonu tetiklemek suretiyle akne patogenezinde rol oynayan birçok hormon,

sitokin, büyüme faktörü ve reseptör tanımlanmıştır (Şekil 2.1).^[12] Bu faktörlerin pilosebace ünite ve sebace bezler üzerindeki etkileri embriyolojik gelişim aşamasında başlamakta, adölesan dönem ve sonrasında devam etmektedir.

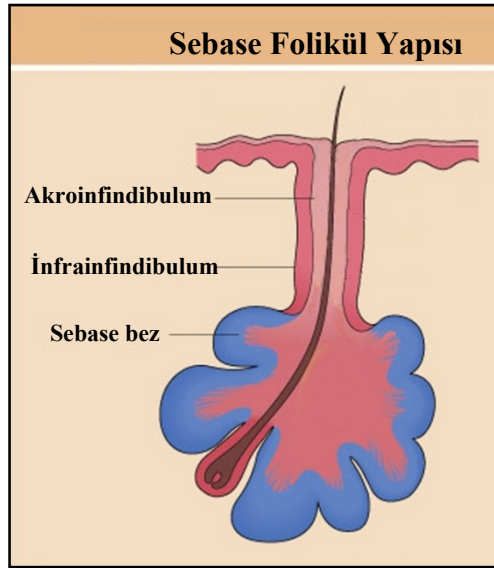
Akne patofizyolojisinde pilosebace ünitenin anatomik yapısı ve fizyolojik özellikleri önemli yer tutmaktadır. İnsan vücudunda vellüs folikülü, sebace folikül ve terminal folikül olmak üzere, üç farklı pilosebace ünite yapısı bulunmaktadır. Şekil 2.2’de vellüs, sebace ve terminal folikül yapıları görülmektedir.^[49] Vellüs folikülü küçük sebace bez ve kısa kıl yapısı ile sebace folikül iyi gelişmiş sebace bez yapısı ile terminal folikül ise uzun kıl yapısı ile dikkati çekmektedir.

Sebace foliküller, rudimenter bir kıl, geniş bir foliküler kanal, çok lobüllü ve büyük sebace bezler ve sebace bez ile foliküler kanal arasında yer alan duktustan oluşur. Foliküler kanal infundibulum olarak adlandırılır. Infundibulum iki kısımdan oluşmaktadır. Proksimal kısım akroinfundibulum, distal kısım infrainfundibulumdur. Şekil 2.3’de sebace folikül yapısı ve infundibulum bölümleri görülmektedir.^[49]

Akne gelişim sürecindeki ilk basamak mikrokomedon oluşumudur. Mikrokomedonlar foliküler kanalda keratinosit proliferasyonunun artışı ve diferansiyasyonunun bozulması sonucunda fokal keratinizasyon bozukluğuna bağlı gelişir. Komedon oluşumundan sorumlu temel foliküler yapı infundibulumdur.^[50]



Şekil 2.2. Vellüs, sebace ve terminal folikül yapıları. Bologna (2003) bölüm 37’deki şekil 37.4’den alınmıştır.^[49]



Şekil 2.3. Sebase folikül yapısı ve infundibulum bölümleri. Bologna (2003) bölüm 37'deki şekil 37.5'den alınmıştır.^[49]

Foliküler keratinosit proliferasyonunu neyin tetiklediği bilinmemektedir. İnfundibulumdaki keratinositlerde, keratinosit proliferasyon artışının belirteçleri olan keratin 6 ve keratin 16 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.^[51, 52] İnfundibular keratinizasyonda keratin, filagrin ve lameller granüllerin önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Normal infundibular keratinizasyonda rolü bulunan keratohyalin granülleri ve lameller granüllerin yapısındaki değişikliklerin mikrokomedon gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Akne gelişim sürecinde infundibular keratinositlerde filagrin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Keratinizasyon infundibulumun üst kısmı, yani akroinfundibulum hattı boyunca başlamaktadır. Akroinfundibulumda korneosit retansiyonu görülür. Retansiyonun ardından korneosit kohezyonu gelişir. Yani keratinositler deskuame olup yüzey epiteli boyunca foliküler kanaldan dışarı doğru atılamayıp, birbirlerine daha sıkı tutunurlar. Keratinosit tabakaları konsantrik lameller şeklinde dizilirler. Bu kohezyonu sağlamada ve güçlendirmede rolü olan hücresel komponentler, lameller granüller, hücre membranı ve desmozomlardır.^[39] Korneositler arasındaki etkileşimin artması, kontrolsüz korneosit proliferasyonu ile birlikte devam eder ve bir süre sonra foliküler kanal daralır ve tıkanır. Foliküler lümen içinde tabakalanma gösteren korneositler, foliküler açıklıkta birikir, buradan dışarı taşar ve foliküler hiperkeratoz gelişir. Bu süreçte sebum üretimi ve sebumun duktus ve infundibular

kanala akışı devam eder. Komedon büyüdükçe altta kalan sebase bez regresyona uğrar.^[39]

Sebase bezler, epidermal kökenlidir. Fetal yaşamın 13 - 15. haftalarında kıl folikülü komşuluğunda izlenirler ve kıl folikülü kök kılıfının dermise doğru uzanıp çoğalmasıyla gelişirler. On yedinci haftada sebase bez içinde santral yerleşimli lipid damlacıkları görülür. Ana sekretuar kanal olan sebase duktus asinüs ile ilişkili bir uzantı olarak başlar ve kanalı oluşturan hücreler sebum ile dolunca kanal seçilebilir hale gelir. Sebase duktus periferinde yeni asinüsler oluşmaya başlar. Neonatal dönemde sebase asinüsler birtakım diferansiyasyon basamaklarından geçerek sebase bezleri oluşturan hücrelere dönüşürler.^[39, 53] Bir glandüler üniteye yer alan asinüsler farklı matürasyon basamaklarında olabilirler.^[53]

Sebase bezleri oluşturan hücrelere sebosit denir. Sebositler sebum üreten hücrelerdir. Sebum ile dolu sebosit bez periferinden tamamen ayrılıp, bezin merkezi kısmına gelir ve içeriğini merkezdeki kanala verir. Bu tip salgı holokrin sekresyon olarak adlandırılır. Üretilen sebum duktus yoluyla, foliküler kanala verilir. Ondört günlük periyodlarda bu sekretuar siklus devam eder. Sağlıklı kişilerde sebum sekresyon hızı, her üç saatte 1 mg/10 cm²'dir.^[39] Üretilen sebum miktarı kişiden kişiye ve ırklar arasında farklılıklar göstermektedir.

Sebase bezlerin akne gelişimindeki en önemli rolü sebum miktarının artışıdır. Sebum miktarının artışına sebore denir. Sebore özellikle saçlı deri ve yüzde eritem olmaksızın görülen yağlı deriyi tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Sebase foliküllerin yoğun olarak izlendiği alanlar olan yüz, kulak arkası, gövde ön yüz ve sırt aknenin en çok lokalize olduğu alanlardır. Yapılan çalışmalarda sebum miktarındaki artış ile akne gelişimi ve şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.^[31] Ancak tek başına sebum artışı ve sebum artışını etkileyen faktörler akne vulgaris patogenezi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Örneğin, Parkinson hastalığında ciddi sebore görülmekle birlikte, akne izlenmemektedir.^[39]

Sebum açık sarı renkte, visköz bir sıvıdır. Sebum içeriğini trigliseridler, mono ve digliseridler, palmitik asit, stearik asit ve linoleik asit gibi serbest yağ asitleri, skualen, balmumu esterleri, kolesterol ve kolesterol esterleri oluşturur. Sapienik asit, sebum içinde yer alan ve antimikrobiyal etkileri olan yeni tanımlanmış bir serbest yağ asididir.^[54]

Sebum içerisinde yer alan lipidlerin eksikliğinin veya lipid oksidasyonu sonucunda gelişen anormal lipid yapılanmanın akne gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.^[54] Linoleik asit sebace lipidlerin sentezinde ve sebosit proliferasyonunda düzenleyici rolü olan esansiyel yağ asididir. Yapılan çalışmalarda akne hastalarında sebumdaki linoleik asit düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve linoleik asit eksikliğinin, epitelyal bariyer fonksiyonlarını bozarak ve/veya anormal keratinizasyona yol açarak akneye neden olabileceği ileri sürülmüştür.^[54]

Sebum içindeki okside lipidlerin doğal immün sistemin bir parçası olan patern tanıtıcı reseptörlerle etkileşerek inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir.^[55-58] Patern tanıtıcı reseptör (PTR) ler doğal immün sistemin elemanlarıdır ve doku düzeyinde lipid içerikteki değişiklikleri algılayan bir sensör gibi çalıştıkları düşünülmektedir. PTR'ler lipid yapıdaki antijenleri tanıyarak, makrofaj, nötrofil ve keratinositlere tanıtmak suretiyle T lenfositleri uyararak, yardımcı T lenfosit 1 (T_h1) ve yardımcı T lenfosit 2 (T_h2) aracılığıyla salgılanan sitokinler yoluyla inflamasyonu başlatırlar.^[55-58] Akne patogenezi ile ilişkili olabilecek PTR'ler sebositler üzerinde eksprese edilen *toll-like reseptör* 2 ve 4 (TLR-2, TLR-4), CD14'tür.^[55-58]

Araşidonik asit ve metabolitleri sebace lipidlerin sentezinde önemlidir. Araşidonik asit metabolitlerinden lökotrien B4 (LTB4) lipogenezi arttırıp, interlökin-8 (IL-8) ve IL-6 salınımına neden olarak inflamasyonu tetiklemektedir.^[54]

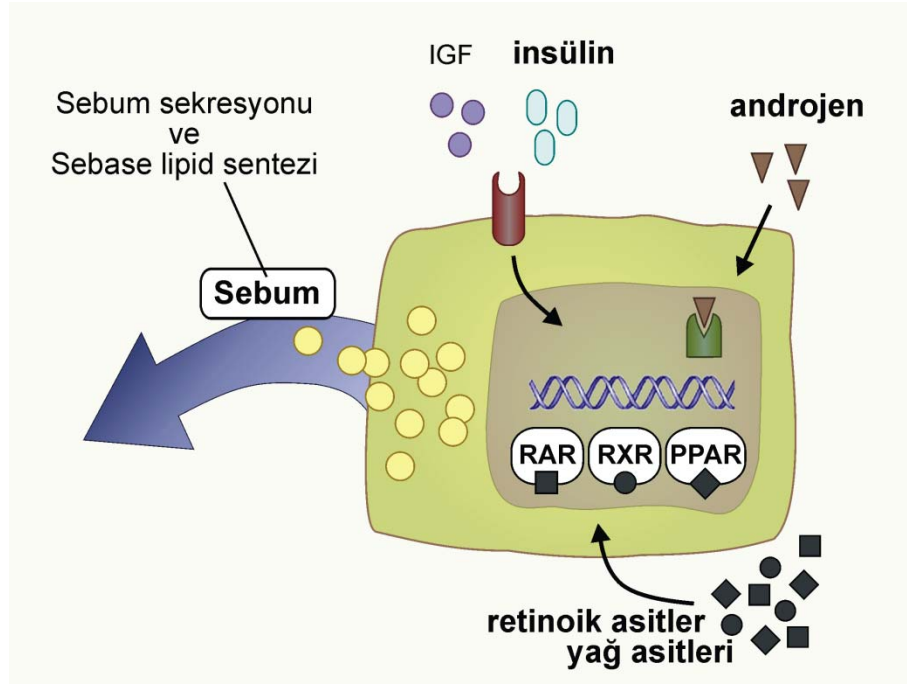
Büyüme faktörleri, retinoik asitler, hormonlar ve bunların reseptörleri embriyolojik süreçte epitelyal ve mezenşimal hücreler arasında ilişki kurarak pilosebace ünite ve sebace bez gelişimini kontrol ederler.^[12, 53]

Epidermal büyüme faktörü (EBF) ve fibroblast büyüme faktörü (FBF) reseptörleri sebace bezler ve foliküler keratinositlerde eksprese edilmektedir. EBF sebace bezlerin büyüme ve farklılaşmasında rol oynamaktadır. EBF reseptörünün hatalı çalışmasının infundibular keratinositlerde keratinizasyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir.^[12] Yaşla birlikte EBF reseptör seviyelerinin ve keratinositlerin EBF'ye olan sensitivitesinin azaldığı gösterilmiştir.^[12] EBF aracılı keratinizasyon bozukluğunun yaşla birlikte düzelmesi, klinik akne lezyonlarında azalmayla paralel seyretmektedir.^[12, 59] Fibroblast büyüme faktör reseptörü (FBFR) aracılığıyla oluşan etkilerin embriyogenez sırasında sebace bezler üzerindeki

androjenik etkilere aracılık ettiği gösterilmiştir.^[12] Epidermiste fibroblast büyüme faktör reseptörü 1 (FBFR1) ve fibroblast büyüme faktör reseptörü 2 (FBFR2) bulunmaktadır. Fibroblast büyüme faktör reseptörü 2b (FBFR2b), FBFR2 reseptörünün bir alt grubu olup, epidermis, kıl folikülü ve sebace bezlerde bulunan ve sebace bez gelişiminde önemli rol oynayan bir reseptördür.^[12] FBFR2b tirozin kinaz aktivitesi göstermekte ve reseptör aracılığı ile oluşan hücre içi sinyaller embriyogenez sürecinde sebace bez proliferasyon ve diferansiyasyonuna neden olmaktadır.^[60, 61] Sebace bez gelişimi tamamlandıktan sonra da sinyal aktivitesinin devam ettiği gösterilmiştir.^[12, 53]

Retinoik asitlerin pilosebace ünitenin gelişiminde önemli rolleri bulunmaktadır. Retinoik asitlerin sebace bezler üzerindeki etkileri doz bağımlıdır.^[12] Retinoik asitler sebace bezlerde retinoik asit reseptörü (RAR) ve retinoid X reseptörü (RXR) olmak üzere iki çeşit nükleer reseptöre bağlanırlar. Sebace bezlerde RXR'lerin RAR'lerden daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[62] Vücutta bulunan retinoik asitler fizyolojik dozlarda sebace bez büyüme ve farklılaşmasını sağlarken, yüksek dozlarda sebace bezlerde atrofi yapabilirler. Retinoik asit reseptörleri nükleus içinde peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör (PPAR) ler ile yan yana yerleşmişlerdir ve retinoik asit reseptörleri ve PPAR'lerin sebosit matürasyonu ve sebum içindeki lipidlerin sentezinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir.^[63] Şekil 2.4'de sebace bezlerin büyüme ve farklılaşmasında etkili olan faktörler ve reseptörleri şematize edilmiştir.^[64]

Sebosit matürasyonu ve sebum içindeki lipidlerin sentezinin düzenlenmesinde PPAR'lerin önemli rolü bulunmaktadır.^[63] PPAR'ler lipid, glukoz ve aminoasit metabolizmasıyla ilişkili birçok genin fonksiyon görebilmesi için gerekli olan transkripsiyonun düzenlenmesinden sorumlu nükleer reseptörlerdir. Nükleus içinde, retinoik asit reseptörleri ile heterodimer yapı oluşturacak şekilde yan yana yerleşirler ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde birlikte fonksiyon görürler.^[13] PPAR'lere ligand bağlanmasını takiben aktive olan peroksizom proliferasyonuna yanıt veren transkripsiyon faktörleri aracılığıyla PPAR'ler ile uyarılabilir genler aktive olarak, hücre proliferasyonu, farklılaşması, immünolojik, inflamatuvar yanıtlar ve apoptoz gelişmektedir.^[63, 65]



Şekil 2.4. Sebase bezlerin büyüme ve farklılaşmasında etkili olan faktörler ve reseptörleri. RAR: Retinoik asit reseptörü, RXR: Retinoid X reseptörü, PPAR: Peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör, AR: Androjen reseptörü, IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü, GH: Büyüme hormonu.

PPAR ligandları endojen metabolik ürünlerdir. Uzun zincirli yağ asitleri, lineolik asit, araşidonik asit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) PPAR'lerin doğal ligandlarıdır.^[65] Hiperlipidemi ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan gemfibrozil ve tiyazolidinedionlar ise PPAR'lerin sentetik ligandlarıdır.^[65, 66]

PPAR'ler metabolik olarak aktif tüm organlarda yer almakla birlikte en fazla karaciğer, yağ dokusu ve deride bulunmaktadır. PPAR'lerin α , γ , β/δ olmak üzere lokalizasyonu ve fonksiyonu farklı üç alt tipi tanımlanmıştır.^[65]

Sebositlerde her üç tip PPAR yer almakla birlikte α ve γ en fazla bulunan reseptör alt tipleridir. PPAR agonistleri lipogenezi arttırarak sebum içindeki lipidlerin sentezinde artışa neden olmaktadır.^[63] Bir 5 - lipoksijenaz inhibitörü olan ve oral yolla kullanıldığında lökotrienlerin sentezini inhibe eden Zileuton PPAR α ligandıdır. Zileutonun sebum içindeki lipidlerin sentezini azaltarak akne lezyonlarını iyileştirebildiği gösterilmiştir.^[12, 65]

Deneyisel ortamda androjenlerin PPAR ekspresyonu yaptığı ve sebase bez benzeri hücrelerde intraselüler lipid birikimine neden oldukları gösterilmiştir.^[63]

Tüm bu veriler PPAR'lerin sebum üretimini düzenleyici etkileri yoluyla akne patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir. PPAR'lere bağlı etkilerin sebosit matürasyonu ve sebum içindeki lipidlerin sentezinin düzenlenmesinin yanında, infundibulum ve sebace kanal duktusunda foliküler hiperkeratozun tetiklenmesinde de rolü olabileceği düşünülmektedir.^[63, 65]

Akne patogenezinde hormonların rolü bulunmaktadır. Androjenler, östrojen, progesteron, prolaktin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) sebace bez gelişiminde rolü olduğu düşünülen hormonlardır.^[12, 54] Bu hormonlar içerisinde androjenlerin akne patogenezinde diğer hormonlara oranla daha belirgin rolü olduğu düşünülmektedir. Kastrasyona uğramış erkeklerde akne görülmediği ancak bu erkeklerde testosteron replasmanı sonrasında sebum sekresyon hızındaki artışa paralel olarak akne geliştiği gösterilmiştir.^[67, 68] Androjenler sebace bez proliferasyonu yaparlar, sebum sekresyonunu artırırlar, aynı zamanda keratinosit proliferasyonu ve inflamasyon üzerine etkileri de mevcuttur.^[12] İnfantlarda adrenal bezde androjen üreten çok geniş bir retiküler zon bulunmaktadır. Bu dönemde serum androjenlerinin kaynağı adrenal bezlerden salgılanan dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) tır. Sebum sekresyonu doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde belirgin artış göstermekte, birinci haftanın sonunda en yüksek seviyelere ulaşmakta, 6. aydan sonra hormonal uyarının azalmasına paralel seyrederak düşmekte ve adölesan döneme kadar düşük seviyelerde kalmaktadır.

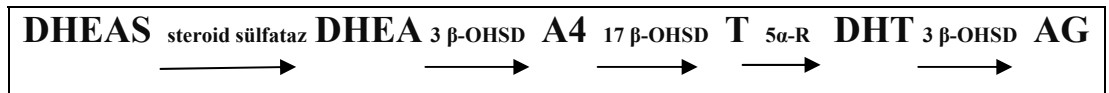
Adölesan döneme geçişte özellikle adrenarş ile birlikte, sebum üretimi belirgin olarak artmaktadır. Adölesan dönemde androjenik etkilerden esas olarak adrenal androjenler sorumludur ve DHEAS bu dönemde en fazla artan adrenal kaynaklı androjendir. Adölesan dönemden önce sebace bez boyutları küçüktür. Androjenler akne gelişecek alanlarda küçük sebace bezlere sahip folikülleri, büyük sebace bezlere sahip foliküllere dönüştürürler.^[64] Yaşla birlikte boyutları artan sebace bezlerin toplam sayıları yaşam boyu sabit olarak kalmaktadır.^[54] Sebum üretimi, tüm erişkin dönem boyunca adölesan dönemin bitiminde ulaştığı seviyede kalmakta. kadınlarda menapoz sonrasında, erkeklerde ise 6. ve 7. dekadlarda belirgin olarak azalmaktadır.^[39]

Adölesan dönemde artan serum androjenlerinin, perifoliküler fibroblastlarda bulunan androjen reseptörlerini uyararak FBF sentezini arttırdığı ve bu parakrin

stimülasyonun infundibular keratinosit ve sebositlerde yer alan FBFR'leri aktive ettiği gösterilmiştir.^[12] Bu reseptörlerin aktivasyonunun IL-1 α salınımına neden olduğu ve IL-1 α 'nın sebum içindeki yağ asitlerinin sentezini arttırdığı, infundibular keratinositlerde ve sebositlerde proliferasyona neden olarak akne gelişiminde rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir.^[61] Anti-androjenler, benzoil peroksit, azaleik asit, tetrasiklin, eritromisin ve retinoik asitler gibi akne tedavisinde kullanılan sistemik ve topikal ilaçların FBF aracılı farklı mekanizmalar üzerinde inhibitör etkileri olduğu düşünülmektedir.^[61] Prostat kanseri gelişiminde FBFR aracılığıyla oluşan androjenik etkilerin önemli rolleri olduğu ileri sürülmektedir.^[60] Prostat kanseri gelişen bireylerin çoğunda, uzun süren şiddetli akne öyküsü olduğu da bildirilmiştir.^[60] FBFR aracılı sinyallerin, sebace bezlerde bulunan 5 alfa redüktaz enzim aktivitesini arttırarak da akne gelişiminde rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.^[60, 69]

Androjenler esas olarak adrenal bezler ve gonadlardan birbirini takip eden enzimatik reaksiyonlar sonucunda sentezlenmektedir. Gonadlar ve adrenal bezler dışında sebace bezlerde de androjen sentezi olmaktadır. Androjen sentezinde enzimatik reaksiyonlarda sitokrom p450 ve hidroksisteroid dehidrogenazlar görev almaktadır. 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -OHSD), 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -OHSD), 5 alfa redüktaz (5 α -R) ve aromataz androjenlerin sentezinden sorumlu enzimlerdir.^[70]

Dihidroepiandrostenedion (DHEA), DHEAS, androstenedion ve testosteron serum androjenleridir.^[70] Sebace folikülde DHEA, DHEAS ve androstenediondan potent doku androjenleri olan testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) sentezi olmaktadır. 5 α -R enzimi periferik dokularda testosteronun DHT'ye dönüşümünden sorumludur. DHT'den 3 β -OHSD enzimi ile androsteron glukronid, androsteron glukronid sülfat ve androstone diglukronid gibi periferik androjen metabolitleri oluşur.^[70-72]



Şekil 2.5. Sebace folikülde androjen sentezi. 3 β -OHSD: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 β -OHSD: 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz, 5 α -R: 5 alfa redüktaz, DHEA: Dihidroepiandrosteron, DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat, A4: Androstenedion, T: Testosteron, AG: Androsteron glukronidler.

Androjenler dermal papilla, sebositler ve sebace bez duktusundaki keratinositlerde yer alan androjen reseptörlerine (AR) bağlanarak akne gelişiminde rol oynarlar. Testiküler feminizasyon AR fonksiyonlarında kayıpla giden bir hastalıktır.^[64] Bu bireylerde serum androjen seviyeleri normal olmakla birlikte akne görülmemektedir.

AR'lere bağlanan androjenler testosteron, DHT ve DHT metabolitleridir.^[70-72] DHT AR'lere testosterondan 5 - 10 kat fazla afinite gösterir. DHT metabolitlerinin ise AR'lere afinitesi bilinmemektedir.^[70-72] Bu nedenle akne patogenezinde periferik androjenik etkilerden daha çok DHT'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[64]

Deride androjen reseptörleri en çok yüzde saptanmıştır.^[73] Erkekler ve kadınlar arasında sebositlerde yer alan AR sayıları arasında fark gösterilememiştir.^[73] Fakat erkeklerde sebum üretiminin kadınlardan daha fazla olduğu ve akne şiddetinin de buna paralel seyrettiği bilinmektedir.^[73]

Androjenlerin sebum üzerine olan etkilerinin yanı sıra keratinosit proliferasyonu ve inflamasyon üzerine etkileri de mevcuttur ve bu etkilerin PPAR ve AR reseptörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[12]

Sebositlerde progesteron reseptörleri gösterilmiştir. Progesteronlar kimyasal yapısı androjenlere benzeyen hormonlardır. Progesteronlar gerek kendi reseptörlerine gerekse AR'lere bağlanarak, androjenik etkiler yapabilirler.^[53, 74]

Sebositlerde östrojen reseptörleri de bulunmaktadır ve östrojenlerin sebace folikül üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkiler sebace bezler üzerindeki lokal androjen etkilerini baskılamak, negatif geri bildirim yoluyla hipofizer gonadotropin salınımını inhibe ederek, gonadlardan androjen üretimini inhibe etmek, gen regülasyonu yoluyla sebace bez gelişimi ve lipid üretimini baskılamak ve bu yolla sebum üretimini azaltmak şeklindedir. Oral kontraseptifler içindeki östrojenler bu etkileriyle akne tedavisinde kullanılmaktadırlar. Sebum üretimini baskılamak üzere verilmesi gereken östrojen dozu, ovülasyonu baskılamak için verilmesi gerekenden fazladır.^[75] Akne hastalarında 0.035 - 0.050 mg dozlarda etinil östradiol içeren oral kontraseptiflerin sebum üretimini azalttığı gösterilmiştir.^[75] Androjenlerde gösterilenin aksine, östrojenler için serumdaki östrojenlerin yanısıra sebace foliküldeki lokal östrojen düzeyi ve etkilerinin önemli olup olmadığı açık değildir.

Sebase bezlerde prolaktin reseptörleri gösterilmiştir. Hiperprolaktinemisi olan kadınlarda akne, sebore ve hirsutizm görülebilmektedir. Prolaktinin adrenal androjen sentezini artırarak akne gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.^[12, 64, 76, 77]

Sebase bezlerde tiroid hormon reseptörleri de bulunmaktadır. Sebosit kültürlerinde tiroid hormonlarının lipogenezi arttırdığı gösterilmiştir.^[12]

Büyüme hormonu (GH) ön hipofizden salınan polipeptid yapıda bir hormondur. GH'nin IGF-1 aracılığıyla hücre proliferasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Sebase bezlerde GH ve IGF-1 reseptörleri gösterilmiştir.^[64] GH sebase bez gelişimi ve sebum üretimini etkilemektedir. Akromegalisi olan kişilerde sebum sentezinin arttığı gösterilmiştir.^[78]

Akne gelişiminde *P.acnes*'in de rolü olduğu düşünülmektedir. Derinin normal florasını, *Staphylococcus aureus*, çeşitli streptokoklar, *Corynebacterium*, *Candida albicans*, *P.acnes* ve diğer bazı anaerob mikroorganizmalar oluşturmaktadır.^[79, 80] Baskın olarak bulunan mikroorganizma *Staphylococcus epidermidis*'dir. Mikroorganizmaların çoğu stratum korneumda yüzeyel olarak yerleşmiştir.^[79] Sebase foliküller de benzer şekilde bakteri ve fungustan zengin bir floraya sahiptir.^[79] *P.acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* infundibulumda en çok bulunan mikroorganizmalardır.^[79] *Propionibacterium* türleri folikülün derin kısımlarında, infrainfundibulum boyunca yerleşmiştir. *P.acnes* dışında *Propionibacterium granulosum* ve *Propionibacterium parvum* olmak üzere iki türü daha tanımlanmıştır.^[81-85] *P.acnes* en sık izole edilen türdür.^[86, 87]

P.acnes kolonizasyonu her iki cinsten sebum üretimi ile eş zamanlı olarak, yaklaşık 9 yaşından sonra başlamakta ve 20 - 25 yaşlarında bakterinin sayısı çok artmaktadır.^[88] Sebum sekresyonu ilk önce sınırlı bir bölgede yer alan birkaç folikülde başlamakta, yaş ile birlikte sebum salgılayan folikül sayısı artmakta, *P.acnes* sayısındaki artış da buna paralel olmaktadır.^[89] Oral izotretinoin tedavisi altında sebum sekresyonu azalırken *P.acnes* sayısı da azalmaktadır. Bu bilgiler *P.acnes* kolonizasyonu için sebum varlığının kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Akne patogeneğinde *P.acnes*'in, özellikle inflamatuvar fazda rol aldığı düşünülmektedir.^[90] Akne patogeneğinde doğal immün sistemin bakteriyel antijenlerle etkileşerek inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir.^[55, 56, 58] *P.acnes*

ile etkileşime giren PTR'ler TLR2, TLR4, CD14'tür. TLR2 ve TLR4 akne foliküllerindeki keratinositler ve folikül çevresinde yer alan monositlerin yüzeyinde bulunmaktadır.^[55, 56, 58] TLR2 gram pozitif bakteri duvarında yer alan lipoteikoik asit, peptidoglikan ve lipoprotein ile etkileşerek foliküler keratinositlerden IL-1 α , IL-6 ve IL-8, makrofajlardan IL-8 ve IL-12 salınmasına, CD14 ise bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkaritler ile etkileşime girerek IL-8 salınımına neden olmaktadır.^[55, 56, 58] IL-8 artışı, özellikle nötrofilik yanıtı güçlendirir, lizozomal enzimler salınır ve neticede folikül epiteli zarar görür.^[56, 58, 91]

IL-1 α , akne patogenezinde foliküler hiperkeratinizasyon ve inflamasyonda önemli rolü olduğu düşünülen polipeptid yapıda bir sitokindir. Açık komedonlarda IL-1 α düzeyinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir.^[91] Etkilerini reseptör aracılı sinyal transdüksiyonu ya da büyüme faktörlerinin salınımını stimüle ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. IL-1 α dermal papilla ve keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörü salınımına neden olmaktadır. Dolayısıyla *P.acnes* PTR'ler aracılığıyla IL-1 α artışına neden olarak inflamasyonun yanında foliküler hiperkeratinizasyonu da tetiklemektedir.^[51]

Şiddetli nodülökistik postadölesan aknesi olan kadınlarda *P.acnes*'e karşı oluşmuş otoantikor seviyeleri yüksek bulunmuştur.^[8, 80] Adölesan evrede orta şiddetli aknesi olanlarda *P.acnes*'e karşı oluşmuş serum otoantikor seviyeleri sağlıklı kontrollerle aynı düzeylerde iken, şiddetli aknesi olanlarda çok yüksektir.^[8, 80]

Bugünkü bilgilerimiz aknenin *P.acnes*'e bağlı enfeksiyöz bir hastalık olmadığı ve *P.acnes*'in güçlü immün stimulan özelliği nedeniyle aknede inflamatuvar süreci tetikleyici rolü olduğu yönündedir.

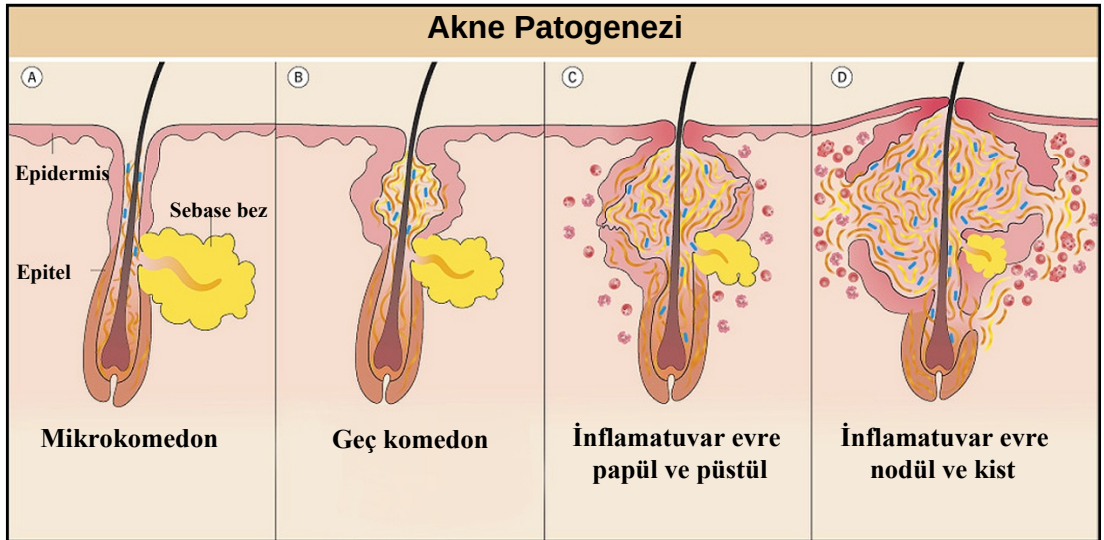
Mikrokomedondan inflamatuvar evreye geçiş süresi değişkendir.^[92] Neticede komedonun daha da büyümesi ve sonuçta folikülün rüptüre olmasıyla immünojenik özellikli keratin ve sebum içerik, dermise dökülür ve böylece inflamasyon tetiklenir (Şekil 2.6).

Folikül duvarındaki geçirgenliğin artışı ya da foliküler kanalın perforasyonu inflamatuvar süreci başlatır. Sebumdaki lipidlerin, bakteri ve proinflamatuvar medyatörlerin, inflamasyonu tetikleyebildiği gösterilmiştir. Sebum içindeki seramid ve sifingolipidlerin okside formlarının nötrofillerde degranülasyona neden olarak

lökosit yüzeyinde integrin ekspresyonunu arttırdıkları ve T lenfosit proliferasyonuna yol açtıkları belirlenmiştir.^[39, 93-96]

Akne patogenezindeki inflamatuvar süreç, tip 4 hipersensitivite yanıtına benzetilmektedir. İnflamatuvar patogeneizde ilk hücre T lenfositlerdir.^[39, 93-96] Salgılanan inflamatuvar sitokinler pilosebace folikül çevresindeki vasküler endotel hücrelerinin yüzeyinde E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunu arttırmakta ve immün yanıtı kuvvetlendirmektedir. Nötrofillerin foliküler duvar rüptüre olup, içerik dermise döküldükten sonra inflamasyon alanına geldikleri ve hasarlanmış folikül duvarının klasik yara iyileşme mekanizmaları ile onarıldığı bilinmektedir.

İnflamatuvar yanıtın tipinin, klinik lezyonların tipini belirlediği düşünülmektedir. Nötrofillerin baskın olduğu inflamatuvar yanıt püstüler lezyonlarla giden akne formuna, T lenfositler ve yabancı cisim dev hücrelerinin baskın olduğu inflamatuvar yanıt nodül ve kistlerle seyreden akne formuna neden olmaktadır.^[97] İnflamatuvar yanıtın tipi ve süresi skar gelişimi üzerinde de etkilidir.^[39] Şekil 2.6'te akne patogenezi özetlenmiştir.^[39]



Şekil 2.6. Akne patogenezi. **A. Mikrokomedon:** İnfundibular epitelde hiperkeratoz ve korneosit kohezyonu ve eş zamanlı olarak sebase bez boyutları artış ve sebum sekresyonunun başlaması. **B. Geç komedon:** Keratinosit akümülyasyonu ve sebum üretiminde artış. **C. İnflamatuvar evre papül ve püstül:** *P. acnes* proliferasyonunda artış ve sebase bezde regresyon. **D. İnflamatuvar evre nodül ve kist:** Belirgin inflamasyon ve skar. Mavi çubuklar *P. acnes*'i, kırmızı yuvarlaklar inflamatuvar hücreleri simgelemektedir. Bologna (2003) bölüm 38'deki şekil 38.1'den alınmıştır.^[39]

2.1.5. Tetikleyici Faktörler

Akne lezyonlarının oluşumunda ve/veya alevlenmesinde rolü olduğu düşünülen faktörler tetikleyici faktörler olarak tanımlanır. Bu faktörler içerisinde stres, mevsimler, sigara, ilaçlar, diyet, menstrüel siklus ve gebelik yer almaktadır.

Stresin özellikle 25 yaşından sonra görülen akne de önemli olduğu vurgulanmaktadır.^[8] Emosyonel stresin, akne lezyonlarını nöropeptid aracılı mekanizmalarla alevlendirdiği ve inflamatuvar lezyonların oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir.^[98, 99] Nöropeptidler sebace bezler üzerinde parakrin ve/veya endokrin etkiler yaparlar. Stresle artan beta endorfin, P maddesi ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) akne patogeneğinde önemli rolü olan nöropeptidlerdir. Sebositler üzerinde bu nöropeptidlerin reseptörleri gösterilmiştir.^[12] CRH, CRH bağlayıcı protein ve CRH reseptörleri arasındaki ilişkilerde sebace bezler hedef organ pozisyonundadır. Stresle aktive olan hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın etkisiyle artan androjenler keratinosit proliferasyon ve diferansiyasyonunu ve sebum üretimini arttırmırlar. Stresle artan CRH'nın sebace bez içinde 3 β -OHSD enzim düzeyini arttırarak DHEAS'den testosterona dönüşümü arttırdığı gösterilmiştir.^[100] P maddesi dermiste sebace bez çevresindeki sinir uçlarından salgılanmakta ve sebace bezlerin sayısını ve boyutlarını arttırmaktadır.^[98, 99] P maddesinin sebosit kültürlerinde PPAR γ aktivasyonu yaparak IL-1 α , IL-6, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF α) düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir.^[98, 99, 101]

Bazı çalışmalarda aknenin anksiyete ve depresyonla anlamlı birliktelik göstermediği diğer bazı çalışmalarda ise depresyon, intihar girişimleri ve anksiyete gelişimi ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir.^[38, 102-104]

Sigara kullanmanın, her iki cinste, inflamatuvar akne lezyonları üzerinde iyileştirici etkisi olduğu gözlemlenmiştir ve bu durumun nikotinin anti-inflamatuvar etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür.^[105, 106]

Akne ilaç kullanımına bağlı yan etki olarak da ortaya çıkabilir. Kortikosteroidler, fenitoin, lityum, izoniyazid, testosteron, progesteron ve danazol en sık akne yapan ilaçlardır. Tablo 2.3'de akne yapan ilaçlar görülmektedir. Akne vulgaristeki polimorfik lezyon morfolojisinin tersine, ilaca bağlı akne de monomorfik papül ve/veya püstüller izlenirken, komedon izlenmemesi tipiktir. İntravenöz deksametazon veya yüksek doz oral kortikosteroid kullanımına bağlı

karakteristik akneiform lezyonlar klinikte en çok karşılaşılan ilaca bağlı akne lezyonları olup, gövde ön ve arka yüzde papül ve püstüller olarak görülür.^[107]

Mevsimlerin akne gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.^[108-110] Ultraviyole radyasyonu (UVR) nun, akne lezyonlarını iyileştirdiği pek çok hekim tarafından gözlemlenmektedir. UVR'nin antibakteriyel etkileri olduğu bilinmektedir ve sebace folikül derin kısımlarında yerleşen *P.acnes*'e karşı antibakteriyel etkili olabileceği veya kserozis ve deskuamasyon yapıcı etkisi ile foliküler hiperkeratinizasyonu azaltıyor olabileceği ileri sürülmüştür.^[109, 111]

Diyetin akne gelişimde ve alevlenmesinde rolü olduğu hastalar tarafından çok eskiden beri dile getirilen bir şikayettir.^[112] Fındık, fıstık, çikolata ve süt tüketimi ile akne gelişimi arasında ilişki olup olmadığı uzun yıllardır tartışılan bir konudur.^[110] Deneysel olarak diyetin sebace bez fonksiyonları üzerinde etkileri olduğu ve düşük kalorili diyetin sebum üretim hızını azalttığı ayrıca sebum içindeki lipid miktarını düşürdüğü gösterilmiştir.^[113, 114]

Tablo 2.1. Akne yapan ilaçlar

İlaç sınıfı	İlacın adı
Kortikosteroidler	
Topikal	Betametazon [115]
Oral	Prednizolon [116]
İnhaler	Budesonid [117]
Anabolik steroidler	Danazol [118], stonozolol [119], nandrolon [115]
Antiepileptikler	Karbamazepin [120], fenitoin [121], topiramet [122]
Antidepresanlar	Amineptin [123], lityum [124]
Antipsikotikler	Risperidon [125]
Antitüberküloz ilaçlar	İzoniiazid [126], pirazinamid [126]
Antineoplastik ilaçlar	Daktinomisin [127]
Vitaminler	B6 [128], B12 [128]
Progesteron	Medroksiprogesteron [6]
Epidermal büyüme faktör inhibitörü	Erlotinib [129]
Kalsinörin inhibitörü	Siklosporin [130]

Karbonhidrat içeriği fazla olan gıdalarla oluşturulan (örn; % 50 karbonhidrat, % 25 protein) diyetler, yüksek glisemik içerikli veya yüksek kalorili diyetler olarak adlandırılır.^[131-134] Bugüne kadar yapılmış klinik çalışmaların çoğunda yüksek kalorili diyetin akne gelişiminde rolü olmadığı gösterilmiştir.^[28, 135-137] Buna karşılık son zamanlarda adölesan dönemde yağ oranı yüksek süt tüketimi ile akne gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve süt içerisinde yer alan hormonlardan östrojen, progesteron, androstenedion, IGF-1, DHEAS ve DHT'nin akne gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür.^[131-134] Sütün serum glukoz düzeylerini arttırarak hiperinsülinemi yaptığı, insülinin de sebace bezlerdeki IGF reseptörlerine bağlanarak sebum üretimini arttırmak suretiyle akneye yol açtığı düşünülmektedir.^[131-134] Düşük glisemik içerikli gıdalar ise postprandiyal insülin salınımını azaltırken, insülin sensitivitesini arttırmırlar.^[138-140] Ayrıca düşük glisemik içerikli diyetin, üriner DHEAS atılımını arttırarak serum DHEAS konsantrasyonunu azalttığı ve serbest androjen indeksini düşürdüğü gösterilmiştir.^[138-140] Bu nedenle günümüzde bazı otörler düşük glisemik içerikli gıda tüketiminin, akne tedavisinin bir parçası olması gerektiğini vurgulamaktadırlar.^[12]

Menstürasyon akneyi tetiklediği bilinen faktörlerden bir diğeridir. Hastaların bir kısmının var olan akne lezyonları alevlenmekte, bir kısmında ise yeni akne lezyonları gelişmektedir.^[110, 141-143] Hastalar çoğunlukla menstürasyon kanamasından 2-7 gün önce inflamatuvar lezyonların sayısının ve şiddetinin artmaya başladığı ve menstürasyon kanamasıyla birlikte lezyonların daha az seçilir duruma geldiği şeklinde öykü verirler.^[144] Aknenin premenstrüel alevlenmesi luteal fazda yükselen progesteronun androjenik etkilerine bağlanmaktadır.^[69, 93, 141] Adölesan ve erişkin dönemde premenstrüel alevlenen aknenin hormonal tedavilerden daha fazla fayda gördüğü gösterilmiştir.^[69, 93] Premenstrüel alevlenmede sebace bez duktusunu infindibuluma bağlayan açıklığın tıkanması, sebum lipid içeriğinde ve keratin hidrasyonundaki değişiklikler ve prostaglandinlere bağlı vazoaaktif değişikliklerin de rolü olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir.^[145-147] Cunliffe ve arkadaşları sebace duktusu infindibuler kanala bağlayan açıklığın çapını 5 hafta boyunca haftada bir gün ölçmüş ve menstruel siklus sırasında bu çapta belirgin değişiklikler olduğunu göstermişler ve premenstrüel olarak bu çapın daralmasının sebum çıkışını

engelleyerek akneye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir.^[148] Duktal açıklığının çapında meydana gelen bu dinamik değişikliklerin nedeni ise bilinmemektedir.

Gebeliğin akne üzerine olan etkileri değişken olabilmektedir. Bazı çalışmalarda gebelik sırasında akne lezyonlarının düzeldiği, bazı çalışmalarda değişmediği, bazı çalışmalarda arttığı gösterilmiştir.^[110, 149] Gebelikte akne lezyonlarının alevlenmesi progesteron artışına bağlı olarak androjenik etkilerin artışı ile açıklanmaktadır.^[149]

2.1.6. Klinik

Akne lezyonları en sık yüz, gövde ön yüz, sırt üst kesimler ve omuzlarda yerleşir. Yüzde sıklıkla alın, yanaklar ve çene tutulumu görülür. Akne lezyonları inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar olmak üzere iki gruptur. İnflamatuvar olmayan akne lezyonları açık ve kapalı komedonlar, inflamatuvar akne lezyonları ise papül, püstül, nodül ve kistlerdir. Tüm inflamatuvar akne lezyonları komedonlar üzerinden gelişir.

Kapalı komedonlar, çapı 1 mm'den dar, deri renginde veya eritemli olabilen, foliküler açıklık izlenmeyen papüllerdir. Kapalı komedonlar bazen çıplak gözle iyi ayırtedilemeyebilir ve ancak palpasyonla farkedilebilirler. Kapalı komedonların % 25'inin kendiliğinden gerilediği, % 75'inin ise inflamatuvar akne lezyonlarına ilerlediği bilinmektedir.^[150]

Açık komedonlar, dilate foliküler açıklığı dolduran keratinin izlendiği, siyah renkli papüllerdir. Siyah rengin nedeni, melanin ve keratin debris içindeki lipidin oksidasyonudur.^[150, 151]

Bir - 5 mm çapında, eritemli deriden kabarık akne lezyonlarına papül, 1-5 mm çapında içinde sarı-beyaz renkli steril pü ile dolu olan akne lezyonlarına püstül, 5 mm'den geniş çaplı belirgin inflame, hassas, endüre lezyonlara akne nodülü veya akne kisti adı verilmektedir. Nodüllerin içinde sarı-beyaz renkte seröz ve/veya seröanjinoz materyal bulunabilir.^[150]

Skar, özellikle inflamatuvar akne lezyonlarından sonra gelişen dermal kollajen doku değişiklikleridir. Sıklıkla her iki cinsten aknenin şiddeti ve süresi ile skar gelişimi arasında yakın ilişki vardır.^[152-154] Skar gelişimi özellikle şiddetli inflamasyon bulguları gösteren papül, nodül ve kistlerden sonra görülür.^[155, 156] Skar

gelişiminde ayrıca genetik ve ırksal faktörlerin de rolü olduğu bilinmektedir.^[157] Bazı çalışmalarda komedonlar ve yüzeysel inflamasyon bulguları içeren lezyonlar üzerinden hipertrofik tipte akne skarlarının gelişebildiği gösterilmiştir.^[39, 152] Akne skarları her iki cinsten en sık yüzde (% 95) görülür.^[152] Gövde yerleşimi daha çok erkeklerde görülür.

Akneye bağlı skarlar “ice-pick”, “box-car”, “rolling” ve hipertrofik skarlardır.^[158] “Ice-pick” skar, çapı 2 mm’den dar, vertikal olarak subkutan doku veya dermise uzanan, keskin sınırlı foliküler açıklıklardır. Komedonlar üzerinden “ice-pick” skarlar gelişebilir.^[39] “Ice-pick” skarlar daha çok yüzde yerleşir. “Box-car” skar veya diğer adıyla maküler atrofik skarlar, su çiçeği skarlarına benzeyen, çapı 2 mm’den geniş, vertikal derinliği 0.5 mm’den kısa olan, keskin sınırlı maküllerdir. Maküler atrofik skarlar hem yüz hem gövdede benzer sıklıkta yerleşir.^[152] Hipertrofik skar, eritemli, sert ve çapı 0,5 cm’den geniş nodül veya plaklardır. Daha çok erkeklerde ve gövdede yerleşirler.^[152] “Rolling” skarlar ise daha nadir görülen skarlardır. “rolling” skarlar dermal ve subkutan dokuda anormal fibroblastik aktivite nedeniyle gelişen, düzensiz subkutan oluşumlar olarak tanımlanmakta ve inflamatuvar sürecin uzun sürmesi ve/veya şiddetli olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^[158] Dermatolojik incelemede epidermal değişiklik izlenmeyen, yüzeysel ve derin engebeli alanlar şeklinde seçilirler.

Akne skarları dışında inflamatuvar akne lezyonlarından sonra görülebilen diğer komplikasyonlar persistan eritem ve postinflamatuvar hipohiperpigmentasyondur.^[159, 160] Pigment değişiklikleri aylar içinde tamamen gerileyebilmekle birlikte, nadiren kalıcı olabilmektedir. Anetoderma akne lezyonları üzerinden gelişebilen, deri renginde veya hipopigmente papüller şeklinde izlenen skar benzeri lezyonlardır.

Aknenin klinik evrelemesi akne lezyonlarının tipi ve inflamatuvar lezyonların sayısı esas alınarak yapılmaktadır. Literatürde bugüne kadar akne için tanımlanmış 25’ten fazla farklı klinik evreleme yöntemi bulunmaktadır. İlk kez 1956 yılında Pillsbury ve arkadaşları akneyi dört evreye ayırarak değerlendirmişlerdir. Buna göre evre I inflamatuvar lezyon olmaması, evre II az sayıda inflamatuvar lezyon olması, evre III çok sayıda papülopüstüler lezyon olması, evre IV ise nodül ve kistlerin varlığı olarak değerlendirilmiştir.^[4] 1984 yılında Burke ve Cunliffe

birbirlerinden bağımsız olarak 666 akneli hastanın inflamatuvar olan ve olmayan lezyonlarını sayarak ve fotoğraflayarak değerlendirmişlerdir.^[161] Bu yöntem “*Leeds tekniği*” olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre aknenin şiddetini belirleyen inflamatuvar lezyonların tipi ve sayısıdır.^[161] Günümüzde en çok kullanılan akne evreleme skalası Leeds tekniği kullanılarak yapılan değerlendirme esas alınarak oluşturulmuştur. Buna göre 10’dan az sayıda papül ve püstülden oluşan akne hafif şiddetli, 10 - 40 arasında papül ve/veya püstülden oluşan akne orta şiddetli, 40 - 100 arasında papül ve/veya püstül ve 5’ten az sayıda nodül ve kistten oluşan akne şiddetli, 5’ten fazla sayıda nodül ve kistten oluşan akne ise çok şiddetli akne olarak değerlendirilmektedir.^[4, 161, 162]

Adölesan Akne

Puberte hipotalamus-hipofiz-over aksının olgunlaşması ile başlayıp ve seksüel gelişimin tamamlanması ve fertilitenin kazanılmasına kadar olan dönemdir. Puberte yaklaştıkça hipotalamo-hipofizer ünitenin seks steroidlerine duyarlılığının azalması hipofizer gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sentezini artırarak sekonder seks karakterlerinin gelişimini başlatır. Adölesan dönem ve puberte terimleri birbirinin yerine kullanılabilir. Puberte veya adölesan dönem insan hayatının ortalama 10 - 17 yaşları arasında kalan dilimidir. Onyediyi yaş endokrinologlarca her iki cinste adölesan dönemin sonlandığı ve erişkin dönemin başladığı yaş olarak kabul edilir.^[163] Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubertal gelişimin başlaması erken puberte olarak tanımlanır.^[163]

İlk görülen pubertal değişiklik meme tomurcuklanmasıdır ve *telarş* olarak adlandırılır. Ortalama 7 - 8 yaşlarında serum DHEAS düzeylerinde artış ile birlikte pubiste az miktarda terminal kıl oluşumu *adrenarş* olarak tanımlanır ve sıklıkla pubertenin başladığına işaret eden en objektif bulgudur. Telarş overlerden östrojen üretiminin, adrenarş overler ve adrenal bezlerden androjen üretiminin artmasının bir sonucudur.

Pubertenin başlangıcında androjene duyarlı alanlarda vellüs tipi kıllar yer alırken, puberteyle birlikte bu alanlarda vellüs tipi kıllar, terminal kıllara dönerler. Seksüel kılların gelişimi testosteron seviyeleri ile paralel seyrederek. Testosteron duyarlılığı en yüksek olan bölge pubik bölgedir çünkü daha düşük testosteron

seviyelerine yanıt vermektedir. *Menarş* ilk menstürasyon kanamasıdır ve yaklaşık olarak telarşı takip eden iki yıl içinde görülür. Ortalama menarş yaş aralığı 12-15'tir. Dokuz yaşından önce menarş görülmesi prematür menarş olarak tanımlanır. Over kaynaklı seks hormonları, büyüme hormonu ve adrenal androjenlerle birlikte adölesan dönemdeki hızlı büyümeden sorumludur. Kız çocuklarda hızlı gelişen boy sıçraması erkek çocuklardan daha erken görülür. Menarş sonrası boy uzama miktarı azalır.

Pubertedeki androjenik etkilerden esas olarak adrenal androjenler sorumludur ve DHEAS pubertede en fazla artan androjendir. Puberte süresince serum DHEAS seviyeleri testosteron seviyelerinden yüksek seyretmektedir.^[164]

Akne kızlarda ortalama 10, erkeklerde 12 yaşında başlamaktadır. Bu dönemde en sık komedonal ve papülopüstüler akne görülür.^[37, 44, 45, 165] Adölesan dönemdeki bireylerin neredeyse % 100'ünde en azından komedonal akne gelişmektedir.^[6]

Adölesan dönemde görülen akne sıklıkla alın, çene ve burunda yerleşir.^[37, 44, 45, 165] "*Sandpaper*" akne, adölesan dönemde sadece alında yerleşen komedon ve papüllerden oluşan aknedir.^[161] Kız çocuklarda aknenin geç adölesan dönemde, sadece çene ve mandibular bölgelerde lokalize olabildiği gösterilmiştir.^[6, 35, 166]

Adölesan dönemde aknenin şiddeti yaşla birlikte artış göstermekte ve papül, püstül, nodül ve kistlerin görüldüğü inflamatuvar akne daha çok geç adölesan dönemde görülmektedir.^[35-37, 44, 45, 165, 167]

Puberteye erken giren kişilerde adölesan dönemde görülen aknenin daha şiddetli olduğu özellikle de erken menarş yaşının aknenin şiddetinde etkili olduğu gösterilmiştir.^[35, 36, 167] Erken puberteye eşlik eden şiddetli aknenin altta yatan konjenital adrenal hiperplazi veya PKOS açısından uyarıcı özellik gösterdiği bildirilmiştir.^[35, 36, 167, 168] Adölesan dönemde görülen akne erkeklerde kadınlardan daha şiddetli seyretmektedir.^[35, 36, 167]

Postadölesan Akne

Postadölesan akne tanımı kadın hastalarda kullanılan bir tanımdır. Bir kadında aknenin menarştan beş yıl sonra başlaması veya adölesan dönemde başlayıp, menarştan beş yıl sonra hala devam etmesi postadölesan akne olarak tanımlanmaktadır.^[169] Postadölesan akne, persistan ve geç başlangıçlı akne olarak

ikiye ayrılarak incelenmektedir.^[8] Postadölesan persistan akne, pubertede başlayan aknenin erişkin yaşlarda da devam etmesi olarak tanımlanır ve daha sık görülür. Postadölesan geç başlangıçlı akne ise pubertede hiç akne şikayeti olmayan kişide, 25 yaşından sonra ortaya çıkan aknedir.^[170] Geç başlangıçlı akne, perimenapozal ve sporadik akne olarak iki gruba ayrılarak incelenmektedir. Perimenapozal akne, daha çok çene ve perioral bölgede yerleşen tedaviye dirençli çoğunlukla postinflamatuvar eritem, hipo-hiperpigmentasyon ve skar ile iyileşen papül ve nodüllerden oluşmaktadır. Sporadik akne ise ani başlayan, 60 yaşından sonra görülen ve sıklıkla gövdede yerleşen, çoğu zaman altta yatan over veya adrenal kaynaklı tümörler veya ilaçlar gibi androjen fazlalığı yapan durumlarla ilişkilendirilen akne olarak tanımlanmıştır.^[8] Sporadik akne erkeklerde de görülebilir ve tüm akne formları içinde tedaviye en dirençli akne formudur.

Postadölesan dönemde görülen akne de en sık yüzde yerleşmekle birlikte adölesan dönemde akne lezyonları daha çok yüz orta hatta yerleşirken postadölesan dönemde yüz 1/3 alt kısmı ve boyun yerleşimi daha siktir.^[46] Postadölesan akne adölesan akne ile karşılaştırıldığında klinik özellikleri benzer olmakla birlikte daha yavaş başlangıçlı ve kronik seyirlidir, komedonlar daha nadir görülmektedir. Postadölesan akne hastalarının büyük çoğunluğunda hafif veya orta şiddetli, papülopüstüler akne görülmekle beraber, şiddetli nodülökistik akne görülen pek çok vaka da bildirilmiştir.^[8] Postadölesan persistan akne hastalarının çoğunda inflamatuvar akne lezyonları, menstürasyonla birlikte oluşur veya alevlenir. Skar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişimi siktir ve gelişen skarların daha çok maküler atrofik veya “ice-pick” tipte olduğu bildirilmiştir.^[170]

Postadölesan dönemde görülen persistan akne hiperandrojenizmin diğer klinik bulguları olan hirsütizm, androjenetik alopesi, menstürasyon düzensizlikleri ile birlikte görülebilmekte ve PKOS, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ve hiperinsülinizm ile giden sendromlara eşlik edebilmektedir.^[39, 171, 172]

Diğer Akne Varyantları

Neonatal akne,^[173] infantil akne,^[174] akne fulminans,^[39, 175] akne konglobata, akne mekanika, akne ekskoriye, meslek aknesi, klor aknesi, tropikal akne, radyasyon

aknesi ve kozmetik aknesi literatürde tanımlanmış diğer akne varyantları arasında sayılabilir.^[39]

Akne Görülen Sendromlar

Akne bazı sendromlara eşlik edebilmektedir. Akne görülen sendromlar arasında Apert sendromu,^[60, 61] SAPHO,^[176] PAPA,^[177] ve HAIRAN^[178] sendromu yer almaktadır. SAPHO sendromu sakroileit, akne, püstüloz, hiperosteozeis, osteitis, PAPA sendromu piyojenik artritis, piyoderma gangrenozum, akne, HAIRAN sendromu hiperandrojenizm, akne, insülin direnci, akantozis nigrikans kelimelerinin başharflerinden oluşan akronimlerdir.^[39]

2.1.7. Histopatoloji

Akne tanısı klinik olarak konulur ve normal şartlarda akne tanısı için biyopsi gerekmemektedir. Akne lezyonlarının histopatolojik özellikleri çoğu diğer dermatozların ayırıcı tanısı için alınmış olan biyopsiler üzerinde tanımlanmıştır. Erken komedonal evrede sebace folikül hafif genişlemiş, foliküler kanal keratin ile dolmuş ve buna bağlı olarak foliküler açıklık daralmış olarak izlenir. Geç komedonal evrede, sebace folikül daha çok genişler ve kompakt kistik bir yapı şeklini alır. Bu kistik yapı içinde eozinofiller, keratin, kıl ve bakteri görülebilir. Açık komedonlarda foliküler açıklık daha geniş olarak izlenir. Kistik içeriğin dermise dökülmesiyle birlikte inflamatuvar yanıt gelişir. İnflamatuvar evreye geçişte sebace bezlerde atrofi görülür. İnflame papül, nodül ve kistler, T lenfositler, yabancı cisim dev hücreleri ve nötrofilleri içerir.^[39]

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Akne ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer dermatozlar Tablo 2.2’de görülmektedir. Başlangıç yaşı, lezyon morfolojisi ve lezyonların lokalizasyonu bu hastalıkların birbirinden ayırt edilmesinde yardımcı olabilmektedir.^[39]

Tablo 2.2. Akne ayırıcı tanısı

Komedonal Akne	İnflamatuvar Akne
Kapalı Komedon Milia Osteoma kutis Sebase hiperplazi Siringom Trikoepitelyom Erüptif vellüs kıl kisti Koloid milyum Foliküler müsinozis Açık Komedon Nevüs komedonikus Favre-Racouchot hastalığı Trikostazis spinüloza	Rozasea Perioral dermatit Folikülit Psödofolikülit barba Fronkül Karbonkül Lupus miliyaris disseminatus faciei

2.1.9. Tedavi

Aknenin hem topikal hem de sistemik olarak kullanılan ilaçlarla tedavisi mümkündür. Topikal retinoik asitler, topikal antibiyotikler, topikal antibakteriyeller, sistemik antibiyotikler, izotretinoin, oral kontraseptifler ve anti-androjenler akne tedasında kullanılan ilaçlar arasında sayılabilir.

Topikal Retinoik Asitler

Akne tedavisinde kullanılan topikal retinoik asitler tretinoin, adapalen ve tazarotendir.^[9] Tretinoin doğal, adapalen ve tazaroten sentetik retinoik asit türevleridir. Sentetik retinoik asitler moleküler ve kimyasal yapısı doğal retinoidlerden tamamen farklı moleküllerdir ve etkilerini RAR- γ 'ya bağlanarak gösterirler.

Retinoik asitler foliküler keratinizasyon bozukluğunu düzeltip, korneosit kohezyonunu engelleyerek mikrokomedon gelişimini önlerler. Bu nedenle retinoik asitler her tip aknenin tedavisine eklenmesi gereken ajanlardır.^[39] Topikal retinoik asitler komedonal akne de tek başına kullanılabilir. Diğer topikal ve sistemik tedavilerle kombine edilebilirler. Hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde en sık kullanılan kombinasyon retinoik asite eklenen benzoil peroksit kombinasyonudur.

Topikal retinoidlere bağlı en sık görülen yan etkileri lokal irritasyondur. Güneş maruziyeti irritasyonu arttırdığından, güneş koruyucu ile birlikte

kullanılmaları önerilir. Tretinoin ve adapalen Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nin (FDA) gebelik ve ilaç sınıflamasında C, tazaroten ise X grubunda yer almaktadır.^[179]

Tretinoin akne tedavisinde kullanılan ilk topikal ajandır.^[180] Komedolitik etkisinin yanında, anti-inflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Işık etkisiyle kimyasal yapısı bozulduğundan geceleri kullanılması önerilmektedir. Yavaş ve kontrollü emilimini sağlayan topikal taşıyıcılar ile oluşturulan formülasyonlarında iritasyon yan etkisi daha az görülmektedir. Tretinoin ile tedaviye başlandıktan sonraki ilk 3-4 haftalık süre içinde püstüler akne lezyonlarında artış görülebildiği, tedaviye devam edilmesi durumunda bu lezyonların kendiliğinden gerilediği gösterilmiştir.^[180]

Adapalen RAR γ reseptörlerine bağlanır. Ayrıca foliküler TLR2 ekspresyonunu azlattığı gösterilmiştir.^[93] Kimyasal yapısı tretinoinden farklıdır. Tretinoinden daha zayıf komedolitik etkili olup, iritasyon yapıcı etkisi de daha azdır. Işık ile etkileşimi bulunmadığından gündüz de kullanılabilir.

Tazaroten, topikal uygulama sonrasında deride, aktif metaboliti olan tazarotenik aside dönüşmektedir. Tazarotenik asit RAR γ 'ya bağlanarak tretinoine benzer şekilde hem komedonal hem anti-inflamatuvar etkiler göstermektedir.^[93]

Topikal Antibiyotikler

Akne tedavisinde kullanılan antibiyotikler direk anti-bakteriyel etkiden çok, anti-inflamatuvar etki göstermektedirler. Akne tedavisinde kullanılan topikal antibiyotiklerin topikal retinoik asitlerle birlikte kullanılmaları emilimlerini ve etkinliklerini artırır. Krem, jel veya solüsyon gibi formülasyonlar içinde bulunabilirler. Topikal antibiyotiklerle birlikte bildirilen en sık yan etki iritan kontakt dermatittir.^[9] Benzoil peroksit ve azeleik asit en sık kullanılan topikal anti-bakteriyeller, sodyum sülfasetamid, klindamisin, eritromisin ve tetrasiklin en sık kullanılan topikal antibiyotiklerdir.^[9, 93]

Benzoil peroksit *P.acnes*'e karşı etkili bakterisidal bir ajandır. Diğer topikal antibiyotiklerin aksine, benzoil peroksite karşı bakteri direnci bildirilmemiştir. *P.acnes* plankton (tek tek duran bakteriler) olarak ya da folikül içinde hareket eden bakteri olarak folikülde yer alan diğer floral mikroorganizmalardan oluşan bir topluluğun içinde yaşamakta ve pilosebace foliküle tutunarak ekstraselüler polisakkarit yapıda matriks salgılamaktadır. Bu matriks yapıya biyofilm tabaka

denilmektedir. *P.acnes*'e karşı gelişen antibiyotik direncinden biyofilm tabakanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Biyofilm tabaka sayesinde mikroorganizma önemli özellikler kazanmakta, canlı veya cansız yüzeylere tutunabilmekte, bölünme ve çoğalma için kendisine nutrisyonel destek bulabilmekte ve böylece biyofilm tabaka içinde mikroorganizma sayısı artmaya devam etmektedir. Topikal benzoil peroksitin, antibiyotiklere dirençli aknede etkili olma nedeninin bu polisakkarit tabakayı aşabilme özelliğine bağlanmaktadır.^[181]

Sistemik Antibiyotikler

Eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin ve azitromisin akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotiklerdir.^[39, 182] Sistemik antibiyotikler *P.acnes*'e karşı etkili ajanlar olup, bakterinin çoğalmasını ve bakteri aracılı inflamatuvar medyatör salınımını inhibe ederler. Tetrasiklin ve eritromisinin nötrofiller ve üretilen kemotaktik faktörler üzerinde inhibitör etkileri bulunmaktadır. Tetrasiklin ve eritromisin için 250 - 1500 mg/gün, doksisisiklin ve minosiklin için 50 -200 mg/gün, azitromisin için haftada üç gün 250 mg/gün dozlarında en az 4 ay tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.^[149]

Sistemik antibiyotiklerle birlikte en sık bildirilen yan etkiler bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Tetrasiklinin gastrointestinal emilimini arttırmak için yemeklerden iki saat sonra veya bir saat önce alınması önerilmektedir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler olmalarına rağmen doksisisiklin ve minosiklinin emiliminin gıdalarla ilişkisi bulunmamaktadır. Doksisisiklin fotosensitivite ile ilişkilidir. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin iskelet gelişimini inhibe ettiği ve dişlerde sarı-kahverengi renk değişikliği yaptığı için gebelerde ve 12 yaş altındaki çocuklarda kullanılması kontrendikedir. Akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotiklerin tümüne karşı *P.acnes* direnci bildirilmiş olmakla birlikte en sık direnç gelişimi bildirilen antibiyotik eritromisindir.^[182] Direnç gelişimini önlemek için sistemik antibiyotiklerle akne tedavisinin 6 aydan uzun sürdürülmemesi gerektiği bildirilmektedir.^[181]

Hormonal Tedaviler

Akne tedavisinde hormonal tedavi ajanları oral kontraseptifler ve anti-androjenlerdir.^[69] Hormonal tedavi kadınlarda her yaşta, orta şiddetli ve şiddetli aknede kullanılabilecek tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.^[93, 149] Kadınlarda

özellikle postadölesan dönemde görülen akne, sistemik antibiyotik ve izotretinoin tedavilerine dirençli olabilmektedir. Bu dönemde görülen akne antibiyotik tedavilerine yanıtırlık oranı % 80, izotretinoin tedavisine yanıtırlık oranı % 30 olarak bildirilmiştir.^[7, 183] Antibiyotik direncinin, izotretinoine bağılı yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesinin ve serum ve/veya doku düzeyinde androjen fazlalığının tedavilere yanıtırlığın nedeni olabileceğı düşünölmektedir. Kadınlarda postadölesan dönemde görölen ve daha çok yüz alt 1/3'ünde yerleşen akne hiperandrojenizmin klinik ve/veya labratuvar bulguları olmasa bile hormonal tedavi etkili olmaktadır.^[184] Menstürasyon düzensizliğı olan, aknesi premenstrüel alevlenen hastalar hormonal tedaviden fayda görmektedir.^[184] Hormonal tedavi ajanları hiperandrojenizmin klinik bulgularına ve PKOS'ye eşlik eden akne tek başına veya diğör tedavilerle birlikte kullanılabilir.^[93, 185]

Oral Kontraseptif (OK)

OK'ler gonadotropinlerin salınımını inhibe ederler. OK'lerin içindeki östrojenik bileşen lüteinize edici hormon (LH) artışını engelleyerek overlerden androjen üretimini baskırlarken, progesteron bileşen ovölasyonu engeller. Östrojen karaciğörden seks hormon bağılayıcı globulin (SHBG) yapımını arttırarak serbest yani fonksiyonel testosteron düzeyini azaltır. Progesteron ayrıca derideki androjen reseptörlerini bloke eder, 5 α -R enzim inhibisyonu yaparak DHT seviyelerini düşürür. OK'ler albumin seviyesini düşürerek, albumine kuvvetli bağılanan DHEAS seviyelerini azaltırlar. Ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyelerini azaltarak adrenal androjen üretimini baskırlar.^[186]

Günümüzde kullanılan tüm OK'ler, sentetik bir östrojen olan etinil östradiol içermektedir. Piyasaya sunulan ilk OK'ler 150 μ g östrojen içerirken, OK'lerin güvenilirliğini ve tolerabilitesini arttırmak için ikinci ve üçüncü jenerasyon ilaçlarda östrojen dozu 20 - 35 μ g'a kadar düşürölmüştür. 50 μ g'dan düşük miktarda östrojen içeren OK'ler *düşük doz OK*'ler olarak isimlendirilmiştir.^[186] Günümüzde çoğı düşük doz OK 35 μ g'dan az etinil östradiol ve 0.1 - 3 mg arasında progesteron içermektedir.

OK'lerin progesteron bileşeni, farklı androjenik etkilere sahip sentetik progesteronlardan biri olabilmektedir. Androjenik etkili progesteronlar akne yapabileceğinden, akne tedavisinde kullanılacak OK'nin zayıf androjenik etkili bir

progesteron içermesi önemlidir.^[69] İkinci kuşak OK'ler içinde yer alan norgestrel, norgestimat ve norethindrone gibi progesteronların androjenik etkilerinin zayıf olduğu bilinmektedir.^[186] Drospirenon antiandrojen etkili üçüncü kuşak progesterondur. Fonksiyonel olarak spironolaktone benzemektedir. Spironolaktone potasyum tutucu diüretik özelliği olan bir aldosteron antagonistidir. Drospirenon bu özelliğinden dolayı anti-mineralokortikoid etki gösterir ve bu nedenle drospirenon kullanıldığında daha az su ve tuz tutulumu görülür. İn vivo çalışmalarda drospirenonun ne androjen benzeri, ne östrojen benzeri, ne de glukokortikoid etkisi tespit edilmiştir.^[186] Buna karşılık antiandrojenik etkileri belirgindir. Yapılan çalışmalarda drospirenon ve siproteron asetatın akne tedavisindeki etkinliği benzer bulunmuştur.^[187] Plasebo kontrollü çalışmalarda norgestimat içeren OK ile aknenin plaseboya göre % 50 oranda iyileştiği gösterilmiştir.^[188, 189] Tablo 2.3'de oral kontraseptifler içinde yer alan sentetik progesteronlar, androjen benzeri, anti-androjenik, mineralokortikoid ve glukokortikoid benzeri etkilerine göre gruplandırılmıştır.

Tablo 2.3. Oral kontraseptiflerde bulunan sentetik progesteronlar

Progesteron Tipi	Anti-androjen etki	Androjen etki	Anti-mineral etki	Glukokortikoid etki
Siproteron asetat (Diane 35®)	++	-	-	+
3.kuşak				
Drospirenon (Yasmin®)	+	-	+	-
2.Kuşak				
Norgestrel (Cyclo-Progynova®)	-	+/-	-	-
Norethindrone (Mesigyna®)	-	+	-	-
Norgestimat (Cileste®)	-	+/-	-	-

+: Var, -: Yok

OK'lere bağlı olarak görülen en sık yan etkiler, bulantı, kusma, baş ağrısı, menstürasyon dışı ara kanamalar, memelerde hassasiyettir. Bu yan etkilerin çoğu ilacı kullanmaya başladıktan sonraki birkaç ay içindeki ilaç kullanılmaya devam edilse de geriler.^[190]

Anti-Androjenler

Akne tedavisinde kullanılan anti-androjenler, siproteron asetat, spiranolakton ve flutamidtir.^[191] Siproteron asetat ve spiranolakton akne tedavisinde en çok kullanılan anti-androjen tedavilerdir.^[69] Siproteron asetat androjen reseptör blokajı yapan bir progesterondur (Tablo 2.3). Tedavi dozu 50 - 100 mg/gündür. Tek başına (Androcur® tablet) veya etinil östradiol ile aynı preparat içinde (Diane - 35® draje) kombine şekilde piyasada bulunmaktadır.^[184] Bu kombine preparat 0.02 - 0.035 mg etinil östradiol, 2 mg siproteron asetat içermektedir. Yan etki olarak yüksek doz kullanımına bağlı hepatotoksisite bildirilmiştir.^[192]

Spiranolakton bir aldosteron antagonisti olup androjen reseptörü düzeyinde androjenlerle yarışır, testosteronun östradiole dönüşümünü artırır, tip 1 5 α -R enzimini inhibe eder.^[9, 69] Akne tedavisinde 50 - 100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır.^[193-196] Spiranolakton hiperandrojenizm ve PKOS'ye eşlik eden aknede OK'lerle kombine edilerek kullanılmaktadır.^[69] Spiranolakton genel olarak iyi tolere edilir. Yan etkiler doz bağımlıdır. Menstrüasyon düzensizliği, memelerde büyüme ve hassasiyet, baş ağrısı, hipotansiyon, letarji ve hipopotasemi gibi yan etkileri bulunmaktadır.^[197]

Flutamid prostat kanser tedavisinde endikasyon almış androjen reseptörlerini spesifik olarak bloke eden tek anti-androjendir. Akne tedavisinde 250 - 500 mg/gün arasındaki dozlarda etkili olduğu ve bu dozların hastalar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir.^[191]

Anti-androjen tedavi ile akne tedavisinde en erken yanıt alma süresi 3 aydır. Anti-androjen ilaçların hepsi teratojenik olduğundan tedaviye başlamadan önce etkin bir kontrasepsiyon sağlanmalıdır.^[191]

İzotretinoin

İlk kez 1955 yılında sentezlenmiş bir A vitamini türevidir.^[39] Amerika'da 1982, Avrupa'da 1971 yılından beri akne tedavisinde kullanılmaktadır. İzotretinoin sistemik antibiyotik tedavisine yanıtızsız, şiddetli nodülökistik akne tedavisinde endikedir.^[9]

İzotretinoin jejenumdan emilir. Yağlı yiyeceklerle birlikte alındığında emilimi artar. Plazma yarılanma ömrü 18 saattir. Dolaşımda % 99 oranda albumine bağlı olarak taşınır ve karaciğerde metabolize edilir. İzotretinoin karaciğerde ve yağ dokuda depolanmamaktadır.^[39]

Retinoik asit reseptörleri nükleer reseptörlerdir ve organizmada hemen hemen bütün hücrelerde bulunur. Doğal ve sentetik retinoidler, retinoik asit reseptörlerine bağlanarak, gen transkripsiyonunu düzenlerler. RAR ve RXR olmak üzere iki grup retinoik asit reseptörü ve herbir gruba ait α , β ve γ olmak üzere üç reseptör alt tipi tanımlanmıştır.^[62, 198] Nükleus içinde heterodimer yaparak yan yana yerleşmiş olan RXR ve PPAR reseptörlerinin birlikte fonksiyon gördükleri düşünülmektedir.^[13] İzotretinoinin aktif metabolitleri olan all - *trans* ve 9 - *cis* retinoik asit nükleer retinoik asit reseptörlerine bağlanırlar.^[14] İzotretinoinin RAR ve RXR reseptörlerinden hangisine daha selektif olarak bağlandığı bilinmemekle birlikte RXR reseptörlerinin daha aktif olduğu düşünülmektedir.^[14] Aktif metabolitlerin nükleer retinoik asit reseptörlerine bağlanmasının gen transkripsiyonunu etkileyerek keratinosit proliferasyonunu azalttığı, bozulmuş olan keratinosit diferansiyasyonunu düzelttiği ve anti-inflamatuvar etkiler gösterdiği düşünülmektedir.

İzotretinoin sebase bezlerde atrofi yaparak, sebum üretimini azaltmakta, foliküler keratinizasyon bozukluğunu düzelterip, korneosit kohezyonunu engelleyerek mikrokomedon gelişimini engellemektedir.^[14] İzotretinoinin sebosit kültürlerinde 24 - 72 saat içinde lipid sentezini azaltarak sebum sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir.^[13] İzotretinoin kullanımıyla foliküler *P.acnes* sayısının azalmasının, sebum üretiminin azalmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir.^[199] Literatürde izotretinoinin akne patogenezinde suçlanan hormonal değişiklikler üzerine olan etkisi henüz aydınlatılamamıştır. Lookingbill ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada izotretinoin tedavisi sonrasında serum DHT ve androstenediol glukronid düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.^[200] Hiperandrojenizmi olan şiddetli akneli kadınlarda izotretinoin tedavisinin etkili olduğu fakat tedavinin kesilmesini takiben kısa süre içerisinde relaps görülebildiği bildirilmiştir.^[185]

Akne tedavisinde izotretinoinin 0.5 - 2 mg/kg/gün dozunda, 16 - 20 hafta kullanılması önerilmektedir. Etkin tedavi ve uzun remisyon süreleri için verilmesi gereken en düşük kümülatif izotretinoin dozunun, 120 -150 mg/kg aralığında olması gerektiği, yapılan kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.^[169, 201] Günlük tedavi dozuna göre değişmekle birlikte, 1 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında 120 - 150 mg/kg kümülatif doza ulaşmak için gerekli tedavi süresi ortalama 4 - 5 aydır. Kilogram başına 150 mg'ın üstüne çıkılmasının herhangi bir terapötik faydası gösterilememiş,

120 mg'ın altındaki dozlarda ise tedavi sonrası nüks oranları yüksek saptanmıştır.^[201, 202]

İzotretinoin ile tedavinin ilk ayında çoğu hastada inflamatuvar lezyonlarda alevlenme görülür. Bu nedenle tedaviye düşük dozlarla başlamak, hastaların tedaviye uyumunu arttırır. İzotretinoin tedavisi kesildikten sonra ilacın tedavi edici etkileri 5 ay veya daha uzun süre devam etmektedir. İzotretinoin tedavisi sonlandırıldıktan sonra relaps görülme oranlarının farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre % 5.6 ile % 65.4 arasında olduğu bilinmektedir.^[203-206] Azoulay ve arkadaşları 1984 - 2003 yılları arasında değerlendirdikleri 7100 akne hastasından % 41'inde izotretinoin tedavisi sonlandırıldıktan sonra iki yıl içinde relaps görüldüğünü bildirmişlerdir.^[207] Aynı çalışmada relaps izlenen hastalardaki aknenin şiddeti değerlendirilmiş ve hastaların % 26'sında izotretinoin tedavisini ikinci kez, % 8'inde üç veya üçten fazla kez kullanmayı gerektirecek relapsların görüldüğü bildirilmiştir.^[207] İzotretinoin tedavisi sonlandırıldıktan sonra yeni mikrokomedon oluşumunu önleyerek nüksleri engellemek amacıyla, topikal retinoid tedavisinin başlanması ve en az 12 - 16 hafta süre ile kullanılması da önerilmektedir.^[208]

Retinoik asitler teratojeniktir. Teratojenik etkilerin hangi mekanizma ile oluştuğu bilinmemektedir. Retinoid embriyopatisinde, merkezi sinir sistemi, timüs, kraniyofasyal ve kalp malformasyonlarının görülür.^[209] Çalışmalarda ilaç kesildikten 15 gün sonra, serum konsantrasyonunun hala yüksek olabildiği gösterilmiştir.^[210] İzotretinoin verilen doğurganlık çağındaki kadın hastalara, tedaviye başlamadan önce gebelik testi yaptırarak hamile olmadıklarından emin olunmalı ve etkili doğum kontrol yöntemlerine tedaviden 1 ay önce başlanarak, tedavi süresi boyunca ve tedavinin bitimini izleyen 1 ay süresince devam edilmelidir.^[210]

İzotretinoine bağlı yan etkiler en sık deri ve mukozalarda görülür ve doz bağımlıdır. Keylit, oral mukoza ve burun mukozasında kuruluk, yüzde yanma ve hassasiyet en sık bildirilenlerdir. Myalji de sık görülen bir yan etkidir.^[210] Hastaların % 15'inde serum kreatinin fosfokinaz düzeylerinde yükselme olmaktadır. Benign intrakranial hipertansiyon, bulantı, kusma, görme bulanıklığı bulgularının izlendiği akut bir tablodur. Tetrasiklinlerle eş zamanlı izotretinoin kullanılması bu tablonun görülme olasılığını arttırmaktadır. Uzun kemiklerde hiperosteosis ve epifizlerde erken kapanma gibi yan etkilerin yaş ve doz bağımlı olduğu ve keratinizasyon

bozukluğu nedeniyle uzun dönem retinoik asit tedavisi verilen çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir.

Hipertrigliseridemi izotretinoin tedavisi sırasında en sık gelişen metabolik bozukluktur ve hastaların % 25 - 45'inde görülür.^[39, 211] İzotretinoine bağlı gelişen trigliserid yüksekliğinin mekanizması bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda obezite ve ailesel hipertrigliserideminin izotretinoin tedavisi altında görülen trigliserid yüksekliğini tetikleyen faktörler olduğu gösterilmiştir.^[212] İzotretinoin tedavisi sırasında hipertrigliseridemi en sık tedavinin 4 - 12. haftaları arasında, en erken tedavinin 5. gününde saptanan bir bulgudur.^[213] Hipertrigliseridemi genellikle normalde olması gereken aralığın üst sınır değerine yakın veya onun biraz üzerinde izlenmekte ve tedavinin kesilmesini gerektirecek değerler görülmemektedir.^[212] İzotretinoin tedavisinin kesilmesini takiben 1 - 3 ay içerisinde trigliserid düzeyleri normale dönmektedir.^[212] Sadece kolesterol yüksekliği hastaların % 30'unda görülmektedir.^[39, 211]

Transaminazlarda yükselme izotretinoin alan hastaların % 11'inde görülmektedir.^[39, 211] Serum transaminaz düzeylerinde görülen yükselmeler hafif olup, çoğunlukla izotretinoin tedavisinin kesilmesiyle birlikte kendiliğinden geriler. Transaminaz düzeylerinin iki veya üç katına çıkması durumunda tedavi sonlandırılmalıdır.^[210, 211]

Lökopeni, trombositopeni, trombositoz, sedimentasyon ve homosistein yüksekliği, izotretinoin ile bildirilmiş diğer yan etkilere dir.^[214, 215]

2.2. Hiperandrojenizm

2.2.1 Kadın Hayatı Boyunca Androjenler

Kadınlarda androjenler esas olarak adrenal bezler ve overlerden birbirini takip eden enzimatik reaksiyonlar sonucunda sentezlenmektedir. Adrenal bezde androjenlerin sentezlendiği kısım adrenal korteksteki zona retikularis tabakasıdır. Over kaynaklı androjenler menstrüel siklusun luteal fazında teka hücrelerinden sentezlenmektedir. Hipofiz bezinden salgılanan ACTH, LH ve folikül uyarıcı hormon (FSH) over ve adrenal kaynaklı steroid hormonların sentezini düzenleyen gonadotropinlerdir.^[70] Diyetle alınan LDL kolesterol, steroid yapıdaki hormonların

prekürsörüdür. Steroid yapıdaki hormonların sentezi için serbest kolesterol gerekir. LH ve ACTH, kolesterol esteraz enzimini aktive ederek, LDL'den serbest kolesterol oluşumunu arttıırırlar.

DHEAS, androstenedion ve testosteron serum androjenleridir. DHEAS tamamen adrenal orijinlidir. Testosteron % 25 overler, % 25 adrenal bezler ve % 25 periferik dokulardan, androstenedion ise % 50 adrenal bezler, % 50 overlerden sentezlenir.^[70] DHT periferik dokularda testosterondan üretilir. DHEAS, androstenedion ve testosteronun serum seviyeleri kortizol hormonu gibi diüurnal bir ritme sahiptir.^[164]

Erişkin dönem boyunca androjenik etkilerden sorumlu esas hormon overlerden salgılanan testosterondur. Testosteron SHBG ve albumine bağlanır. Kadınlarda testosteronun % 70'i SHBG, % 25'i albumine bağlanırken, erkeklerde % 50 - 68'i albumine, % 30 - 45'i SHBG'ye bağlanmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre albuminin seks hormonlarına afinitesi düşük olup serumdaki steroid hormon miktarını esas olarak SHBG düzenler. SHBG'ye bağlı testosteron fonksiyonel değildir. Serum androjenlerinin % 0.5 - 3'ü serbest yani fonksiyonel durumdadır. SHBG'nin testosteron ve androstenediona afinitesi yüksek, DHEAS'a afinitesi düşük olup DHEAS'ın neredeyse tamamı serumda serbest olarak bulunur.

SHBG, karaciğerde üretilir. İnsülin, tiroid hormonları, diyet, androjen ve östrojenler karaciğerden SHBG üretimini düzenleyen faktörlerdir. Serum androjen düzeylerinin artması, vücut ağırlığının artması, hiperinsülinemik durumlar, oral kontraseptifler ve nefrotik sendrom SHBG düzeylerini düşürmekte, hipertiroidi ve kronik inflamasyon SHBG düzeylerini arttırmaktadır.^[216, 217]

Kadınlarda puberte, menstrüel siklus, gebelik ve menapoz gibi fizyolojik değişiklikler serum androjen düzeylerini etkilemektedir. Puberte ve erişkin dönem boyunca yüksek seyreden serum androjen düzeyleri menapoza doğru düşmeye başlamaktadır. Testosteron seviyeleri menstrüel siklus boyunca değişken olup, siklus ortasında en yüksek seviyelere çıkmakta ve lüteal faz boyunca foliküler faza göre yüksek seviyelerde kalmakta, buna karşılık menstrüel siklus boyunca serum DHEAS ve androstenedion seviyelerinde değişiklik görülmemektedir.^[164] Siklus ortasındaki testosteron artışı ile libido artışı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Gebelikte özellikle over kaynaklı testosteron ve androstenedion seviyeleri çok artmaktadır. Fetüsün cinsiyeti ile gebelikteki androjen üretimi arasında ilişki olduğu ve erkek fetüsten kaynaklanan testiküler yanıtların annede hipofizden gonadotropin salınımını arttırarak daha yüksek testosteron seviyelerine neden olduğu gösterilmiştir.^[164] Doğumdan kısa bir süre sonra serum androjen seviyeleri eski haline dönmektedir. Gebelik sonrası, menstrüel siklusun yeniden başlaması ile birlikte serum androjen seviyelerinin normale dönme süresi ortalama bir yıldır.

Androjenlerin Etki Mekanizması ve Fizyolojik Etkileri

Androjenler hedef dokular üzerinde yer alan AR'lere bağlanırlar. AR'ler nükleusta yerleşen reseptörlerdir ve androjenlerin reseptörlerine bağlanması transkripsiyon, translasyon ve protein sentezine neden olmaktadır. Nükleusta yerleşen reseptörler yoluyla olan etkilerin başlama süresi yavaştır.^[164] SHBG reseptörleri sitoplazmik reseptörlerdir ve hücre membranında G proteinine bağlı olarak yerleşmiştir. SHBG aracılı etkiler ikincil haberciler yoluyla olmakta ve nükleusta yerleşen reseptörlerden daha hızlı oluşmaktadır.

Kadınlarda ve erkeklerde beyin fonksiyonlarının işleyişindeki farklılıklardan androjenik etkilerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Beyinde AR'ler, 5 α -R ve aromataz enzimleri en çok hipotalamus, hipokampus ve serebral kortekste yer almaktadır.^[164] Beyindeki glial hücrelerin DHEA sentezlediği gösterilmiştir. Prenatal ve erken postnatal periyotta androjenlere maruziyet kız çocuklarda hipotalamus-hipofiz over aksının işleyişini bozarak erkeksi davranışlara neden olabilmektedir. Gebeliğinde androjenik etkili progesteron kullanan annelerden doğan kız çocukların erkek çocuklara benzer oyunlar oynadıkları gösterilmiştir.^[164]

Osteoblast, osteoklast ve osteositlerde androjen reseptörleri, östrojen reseptörleri ve aromataz enzimi bulunmaktadır. Androjenler osteoblast proliferasyon ve diferansiyasyonunda, osteoblast ve osteosit apoptozunda etkilidir Adölesan evre ve premenapozal dönemdeki kadınlarda serum testosteron düzeylerindeki artış ile kemik mineral dansitesindeki artışın paralel seyrettiği gösterilmiştir.^[218]

Meme dokusunda androjen, östrojen ve progesteron reseptörleri bulunmaktadır. Pubertede normal meme gelişiminden östrojenler sorumludur. Deneysel olarak androjenlerin meme dokusunda antiproliferatif etkilerinin bulunduğu ve apoptoz gelişimini hızlandırarak meme karsinomunu engellediği

gösterilmiştir.^[164] PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda androjen fazlalığının meme kansinomundan koruyucu etkisi olduğuna dair veri elde edilememiştir.^[164]

Androjenler adipositlerden serbest yağ asidi salınımını arttırıp kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek insülin duyarlılığını azaltırlar. Hiperandrojeneminin kişide zaten var olan insülin direncini arttırıyor ya da hiperinsülinizmi tetikleyerek insülin direnci yapıyor olabileceği düşünülmektedir. Hiperandrojenizm ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi daha çok PKOS hastalarında yapılan çalışmalarla değerlendirilmeye çalışılmıştır. PKOS’de artmış kardiyovasküler hastalık riskinden metabolik sendrom ve insülin direnci öncelikle sorumlu tutulmaktadır. Hiperandrojenemisi olan kadınlarda metabolik sendrom ve insülin direnci ile hiperandrojenizm arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir meta-analizde kadınlarda testosteron seviyelerindeki artış ile tip 2 diyabet gelişimi arasında pozitif, erkeklerde ise negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir.^[219] Testosteron seviyeleri erkeklerde vücut yağ miktarı ile ters orantılıdır. Erkeklerde androjen azlığı vücut yağ miktarını ve insülin direncini arttırmakta, ekzojen testosteron verilmesi vücut yağ miktarını azaltmakta ve insülin duyarlılığını arttırmaktadır.

Kadınlarda aşırı androjen yapımı anovülasyon ve adet düzensizliği ile birliktelik gösterebilmektedir. Hiperandrojenemiye bağlı menstrüel disfonksiyon, infertilite ve amenore sonucu endometrial hiperplazi ve kansinom gelişimine neden olabilir.^[220]

2.2.2. Hiperandrojenizmin Klinik Bulguları

Hiperandrojenizm doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık karşılaşılan endokrinopatidir. Kişide tek başına androjen fazlalığının klinik bulgularının olması veya androjen fazlalığının klinik bulgularıyla birlikte serum androjen düzeylerinde artış olması hiperandrojenizm olarak tanımlanır. Hiperandrojenemi ise klinik bulgu olmaksızın tek başına serum androjen düzeylerinin artışıdır.^[1]

Hirşutizm, oligo-amenore, akne ve androjenetik alopesi androjen fazlalığının fenotipik bulgularıdır. Hiperandrojenizmin fenotipik bulguları aynı kişide tek başına veya bir arada bulunabilir. Bunlar arasında hirşutizm ve oligo-amenore

hiperandrojenemiyle akne ve androjenetik alopesiye oranla daha sık birliktelik göstermektedir.^[1, 221]

Hirşutizm

Hirşutizm, kadınlarda terminal kılların yüksek serum androjen seviyelerine duyarlı vücut bölgelerinde artmasıdır. Kadınlarda görülme sıklığı % 5 - 15'tir. Hiperandrojenemi ile birlikte olabilir ya da serum androjen düzeyleri tamamen normaldir. Serum androjen seviyeleri normal sınırlarda iken hirşutizm varsa bu durum idiopatik hirşutizm olarak adlandırılır.^[222] Hipertrikozis ise hirşutizmden farklı olarak vellüs ve lanugo tipi kılların artışı olarak tanımlanır. Hipertrikozun konjenital ve edinsel, yaygın ve lokalize olmak üzere pek çok tipi tanımlanmıştır.^[223]

Hirşutizm hiperandrojenizmin en sık görülen bulgusudur. Hiperandrojenizmi olan kadınların % 70 - 80'inde hirşutizm vardır.^[1] Hirşutizmi olan kadınların % 70 -80'i hiperandrojenizmin diğer klinik ve/veya laboratuvar özelliklerini taşır.^[1]

İnsan vücudunda lanugo, vellüs ve terminal kıllar üreten üç farklı folikül yapısı bulunmaktadır. Lanugo, fetal yüzeyin tamamını örten, yumuşak, renksiz kıllardır. Kısa, ince ve açık renkli kıllar vellüs, 5 mm'den uzun, kalın ve siyah renkli kıllar terminal kıllar olarak adlandırılır. Lanugo tipi kıllar, fetal yaşamdan sonra saçlı deride terminal, diğer bölgelerde vellüs tipi kıllara dönüşürler. Erişkinde vücutta bulunan kılların büyük bölümünü vellüs tipi kıllar oluşturur ve vellüs tipi kılların gelişiminden büyüme hormonu ve tiroid hormonları sorumludur. Terminal kıl gelişiminde androjenlerin önemli rolü bulunmaktadır.^[222]

Vellüs tipi kılların terminal kıllara dönmesine *terminalizasyon*, terminal kılların vellüs kıllara dönmesine *minyatürizasyon* denir. Androjenler hem terminalizasyon hem minyatürizasyonda rol alırlar. Androjenlerin kıl büyüme ve farklılaşmasını etkiledikleri bölgeler androjen duyarlı alanlardır. Farklı vücut bölümlerinde yer alan kıl foliküllerinin androjen duyarlılığı farklıdır. Androjen duyarlılığına göre aseksüel, ambo-seksüel ve seksüel olmak üzere üç tip terminal kıl tanımlanmıştır (Tablo 2.4).

Kıl folikülünde tip I ve II 5 α -R, aromataz ve 17 β -OHSD enzimleri saptanmıştır. Tip I 5 α -R saçlı deride, tip II 5 α -R saçlı deri, sakal ve göğüsteki kıl foliküllerinde bulunur. Kıl folikülünde yer alan AR, 5 α -R enzimi, ornitin dekarboksilaz

(ODC) ve 17 β -OHSD enzimlerinin herbirinin androjen duyarlılığındaki farklılıktan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir.^[222]

Anagen, katagen ve telogen evreler terminal kıl folikül döngüsüdür. Anagen evre aktif büyüme fazıdır. Saçlı deri için anagen fazın süresi 2 - 6 yıl, vücut kılları için ortalama 3 - 6 aydır. Anagen fazın süresi serum androjen seviyeleri ve androjen duyarlılığı ile ilişkilidir. Dolayısı ile farklı vücut bölgelerinde yer alan kıl foliküllerinde anagen fazın süresi de farklıdır. Androjenler saçlı deride anagen fazın süresini kısaltırken, diğer vücut bölgelerinde yer alan kıllarda uzatırlar.

Androjenler bulbus ve kıl shaftında yer alan ODC enzim aktivitesini arttırarak pütresin, spermidin, spermin ve kadaverin gibi küçük katyonik moleküllerin oluşumuna neden olurlar. Poliaminler olarak bilinen bu moleküller terminal folikül gelişiminde migrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyon aşamalarında önemli rol oynarlar.^[222] ODC aktivitesini geri dönüşümsüz inhibe eden Eflornitin® krem, hirsutizm tedavisinde kullanılmaktadır.

Tablo 2.4. Androjen duyarlılığına göre terminal kıl tipleri

Kıl tipi	Lokalizasyon	Androjen duyarlılığı
Aseksüel kıl	Kaş, kirpik, Saçlı deri (temporal, oksipital)	Androjen bağımsız
Ambo-seksüel kıl	Pubis, aksilla, Ön kol Alt bacak	Düşük serum androjen seviyelerine duyarlı
Seksüel kıl	Çene Yüz lateral Göğüs arası Karın Sırt Uyluk Kol	Yüksek serum androjen seviyelerine duyarlı

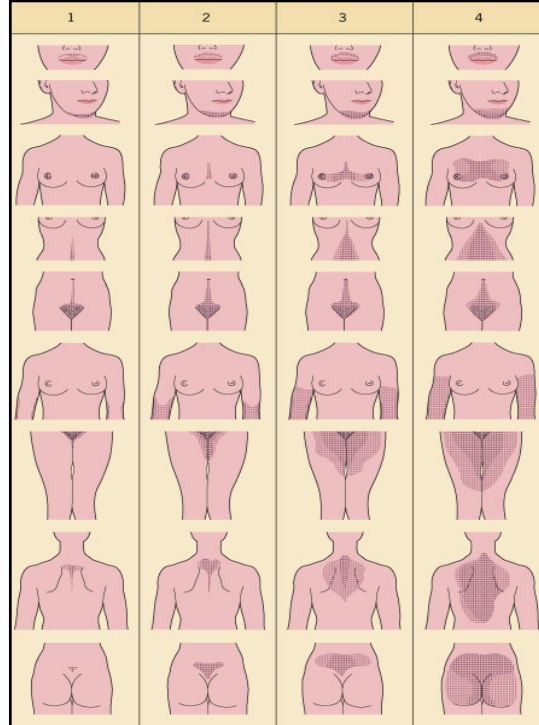
Hirsutizm seksüel kılların artmasıdır. Hirsutizm over ve/veya adrenal bez kaynaklı androjenler veya kıl folikülünde 5 α -R enzim aktivitesi artışına ikincil DHT artışına bağlı olarak gelişmektedir.^[216]

Fizik muayene hirsutizme neden olan androjenlerin kaynağı ile ilgili ipucu verebilir. Adrenal kaynaklı hirsutizmde kıllar daha çok çene, karın orta hattı ve pubis

boyunca artarken, over kaynaklı hirsutizmde yüz lateralleri ve meme başlarında yerleşir. Bu nedenle adrenal kaynaklı hirsutizm santral, over kaynaklı hirsutizm ise periferik hirsutizm olarak adlandırılır.^[223]

Hirsutizm klinik olarak modifiye Ferriman-Gallwey (mF-G) yöntemi ile değerlendirilir.^[222] Bu yöntem ile üst dudak, çene, göğüs arası, sırt ve karın üst ve alt kısımları, kol ve bacakların üst kısımları ve lumbosakral bölge olmak üzere toplam dokuz farklı alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır ve mF-G skorunun 6'nın üzerinde olması hirsutizm olarak değerlendirilir. Şekil 2.7'de Ferriman-Gallwey skorlamasının yapıldığı dokuz vücut bölgesinde kıl dağılımına göre skorlama şekli gösterilmiştir.^[223]

Hirsutizmlili hastalarda en sık artan ve mF-G skorları ile en iyi korelasyon gösteren hormon serbest testosterondur.^[64] Anti-androjen tedavi sonrasında da en belirgin düşüş yine serum serbest testosteron düzeylerinde izlenmektedir.^[216] Hirsutizmlili hastalarda serum SHBG düzeyleri genellikle düşüktür.^[64] mF-G skorları ile serum androstenedion, DHEAS ve testosteron seviyeleri arasında pozitif, serum SHBG seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.^[64]



Şekil 2.7. Ferriman-Gallwey skorlaması. Modifiye Ferriman-Gallwey (mF-G) yöntemi ile üst dudak, çene, göğüs arası, sırt ve karın üst ve alt kısımları, kol ve bacakların üst kısımları ve lumbosakral bölge olmak üzere toplam dokuz farklı alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır. mF-G skorunun 6'nın üzerinde olması hirsutizm olarak değerlendirilir. Bologna (2003) Bölüm 68 'deki Şekil 69.13'den alınmıştır.^[224]

Androgenetik Alopesi

Androgenetik alopesi kadınlarda frontal ve parietal saçlı deriyi tutan, görülme sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte artan skarsız saç dökülmesi olarak tanımlanabilir. Androgenetik alopesi peripubertal dönemde başlamakta, menapozal ve postmenapozal dönemlerde şiddeti artmaktadır.^[224] Genetik olarak yatkın bireylerde androjenler terminal folikülleri, vellüs benzeri foliküllere dönüştürür ve bu foliküller daha sonra atrofiye uğrar. Birbirini takip eden foliküler sikluslar sırasında kılların boyları kısalmır, çapları küçülür. DHT androgenetik alopesi patogenezinin en önemli hormondur.^[224]

Androgenetik alopesi hiperandrojenizmin diğer klinik bulguları olan hirsutizm, akne ve oligo-amenoreye eşlik edebilir, PKOS'nin bir bulgusu olabilir.^[3, 216] Kadınlarda görülen androgenetik alopesi klinik olarak Ludwig sistemi ile evrelendirilmektedir (Tablo 2.5, Şekil 2.8). Kadınlarda görülen androgenetik alopeside genellikle frontal saç çizgisi korunmuştur. Androgenetik alopesi virilizasyon bulgusu olarak görüldüğünde frontal saç çizgisinin geriye çekilmesi veya bitemporal açılma şeklinde görülmektedir.^[225]

Tablo 2.5. Androgenetik alopeside Ludwig evrelemesi

Evre 0	Normal saçlar
Evre I	Frontal saç çizgisinin korunması ve vertexteki saçlarda hafif seyrelme
EvreII	Vertexteki saçlarda orta derecede seyrelme
Evre II	Frontal saç çizgisinin kaybı ile birlikte, vertexteki saçlarda belirgin seyrelme



Şekil 2.8. Androgenetik alopeside Ludwig evrelemesi. Bologna (2007) Bölüm 68 'deki Şekil 68.4'den alınmıştır.^[224]

Virilizasyon

Virilizasyon hirsutizm, akne, androjenetik alopesi ve/veya oligo-amenoreye, kliteromegali ve/veya ses kalınlaşması klinik bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Ani başlayan ve hızlı ilerleyen virilizasyon varlığı over veya adrenal kaynaklı tümör olasılığını akla getirmelidir.^[1]

Virilizasyon bulgusu olarak görülen hirsutizm, akne ve androjenetik alopesi hızlı gelişir, daha şiddetlidir ve hemen her zaman hiperandrojenemi ile birliktelik göstermektedir. Bunun yanında PKOS ve idiopatik hirsutizmde klinik hiperandrojenizm bulguları şiddetli olmaksızın, kliteromegali ve ses kalınlaşması görülebildiği bildirilmiştir.^[226]

2.2.3 Polikistik Over Sendromu (PKOS)

PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından oligomenore ya da amenoresi olan ve bilateral polikistik over morfolojisi saptanan kadınlarda tanımlanmıştır.^[227] Sendromun sıklığı % 6 - 8 olarak bildirilmektedir.^[228] PKOS için literatürde bugüne kadar en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur. 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen bir uzman toplantısında bu konferansta oluşturulan kriterler yeniden gözden geçirilerek PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek Cushing sendromu, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları ekarte edildikten sonra tablo 2.6'da belirtilen üç kriterden ikisinin varlığının PKOS tanısı için yeterli olduğuna karar verilmiştir.^[227-230]

Tablo 2.6. PKOS tanı kriterleri

1- Oligo-anovülasyon
2- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3- Ultrasonografide polikistik overler

Ultrasonografik kriterlere göre polikistik over, over içerisinde 2 - 9 mm çaplı 12 veya daha fazla sayıda follikül varlığı ve/veya over volümünün 10 ml'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.^[15, 228] Stromal volümde ve/veya ekojenitede artış PKOS'ye spesifik bulgular olarak kabul görülse de, over volümü klinik pratikte daha kullanışlı bir parametredir.^[227-230] PKOS'li hastaların % 50'den fazlasında ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü izlenmektedir. Ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsünün, sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda bulunabildiği hatırlanmalıdır.^[21] Düzenli menstrüel siklusları olan bir kadında overleri değerlendirmek için en uygun zaman siklusun 3. ve 5. günleri arasındır.^[227-230]

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir (% 60 - 90). PKOS hastalarının büyük çoğunluğunun mF-G skorları 2 - 6 arasındadır.^[223] PKOS'li olguların % 22'sinde normal menstürasyon düzeni izlenir. Yılda 9'dan az menstürasyon olması oligomenore, 6 aydan fazla menstürasyon olmaması amenore olarak isimlendirilir ve PKOS'li hastaların % 50-90'ında oligomenore, % 25-50'sinde amenore gözlenmektedir.^[3, 227-230] Anovülasyon ovülasyonun olmamasıdır ve ardışık olarak en az üç kez tekrarlanan ölçümler sonucunda 21. gün progesteron düzeylerinin 5 ng/ml'nin altında olması kronik anovülasyon olarak değerlendirilir.

PKOS hastalarında % 30 - 50 arasında değişen oranlarda akne görülmektedir.^[3] PKOS ile birlikte görülen akne hafif, orta veya şiddetli olabilmektedir.^[21] Hastaların % 20 - 40'ında şiddetli ve tedavilere dirençli akne varlığı bildirilmiştir.^[3] Yapılan çalışmalarda PKOS'ye eşlik eden aknenin erken yaşta başlayabildiği (genellikle 9 yaşından önce) postadölesan dönemde devam etmeye eğilimli olduğu ve izotretinoin tedavisine yanıt vermekle birlikte tedavinin kesilmesini takiben hızla nüks edebildiği bildirilmiştir.^[3]

PKOS'ye androjenetik alopesi de eşlik edebilir. Akne ve androjenetik alopesi PKOS'ye eşlik eden klinik hiperandrojenizm bulguları olmakla birlikte, PKOS tanısı koyarken tek başına akne ve/veya androjenetik alopesi varlığı klinik hiperandrojenizm tanısı koydurmamaktadır.



Şekil 2.9. Polikistik over sendromu olan 20 yaşındaki hastada akne ve hirsütizm.

Obezite ve dislipidemi tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte PKOS'li olgularda sık görülmektedir. PKOS'li olguların % 30 - 60'ına obezite eşlik etmektedir.^[231] Obezite sıklıkla bel-kalça oranının arttığı abdominal obezite tipindedir.^[231] Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel-kalça oranı artmıştır.^[232] Dislipidemi prevalansı PKOS hastalarında % 70'e ulaşabilmektedir.^[233-235] Çalışmalarda PKOS'li hastalarda metabolik sendrom prevalansının % 50'nin üzerinde olduğu rapor edilmiştir.^[236]

PKOS infertilite nedenidir.^[228] PKOS'li kadınlarda aşırı androjen yapımı ve LH yüksekliğinin oosit matüritesi ve fertilizasyon üzerinde olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir.^[220]

PKOS patofizyolojisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. PKOS gelişiminde rol oynadığı düşünülen bozukluklar arasında genetik faktörler, gonadotropin salgılamada bozukluklar, over fonksiyon bozuklukları, artmış periferik kortizol metabolizması ve insülin direnci yer almaktadır.^[237]

PKOS hastaları genellikle hirsütizm, adet düzensizliği ve infertilite problemleri ile doktora başvururlar. Günümüzde PKOS için önerilen standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kullanılan tedavi yöntemleri hirsütizm başta olmak üzere androjen fazlalığının klinik bulgularını azaltmaya, adetleri düzenlemeye ve gebe kalmayı sağlamaya yöneliktir.

Hiperandrojenizm Yapan Diğer Hastalıklar, Sendromlar ve İlaçlar

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, over ve adrenal kaynaklı tümörler, hiperandrojenizmle giden konjenital ve edinsel sendromlar (örn; HAIRAN sendromu) hiperandrojenizm yapan diğer hastalıklardır.^[164] Androjenler, progesteron içeren oral kontraseptifler, danazol ve valproik asit hiperandrojenizm yaptığı bildirilen ilaçlardır.^[238]

2.3. İnsülin Direnci

İnsülin pankreasın beta hücrelerinden sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur. İnsanlarda insülini kodlayan gen 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. İnsülin ve C-peptid beta hücrelerinde yer alan granüller içinde bulunur ve serum C-peptid düzeyleri endojen insülin salınımı hakkında bilgi verir [239]

İnsülin tokluk durumunda salgılanan, anabolik etkili bir hormondur ve sentezini ve sekresyonunu düzenleyen temel faktör serum glukoz düzeyidir. İnsülin karaciğer ve kas dokuya glukoz alımını arttırarak serum glukoz düzeyini düşürür, hormona duyarlı lipazı inhibe eder, lipoprotein lipazı uyararak karaciğer ve yağ dokuda trigliserid sentezini arttırır.

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusunda yer alan insülin reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörleri hücre membranı boyunca uzanır. Bu reseptör kompleksi sitoplazmik yüzde serin, treonin ve tirozin bağlı bölgeler içerir. İnsülin reseptörlerinin fonksiyon görebilmesi için sitoplazmik yüzde yer alan tirozin kinaz aktivitesi şarttır. Tirozinin otofosforilasyonu insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini arttırırken, serinin fosforilasyonu inhibe eder ve tirozinle fosforile insülin reseptörü sinyal iletimini başlatan ve insülinin hücre içi etkilerini sağlayan substratları fosforilize eder.^[240] Neticede kas ve yağ dokuda glukoz taşıyıcıların ekspresyonu artar ve glukozun hücre içine alınması kolaylaşır.

IGF'ler kimyasal yapısı insüline benzeyen büyüme faktörleridir. GH etkisiyle karaciğerden salınır. IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki tane alt tipi ve iki farklı IGF reseptörü tanımlanmıştır. IGF tip 1 reseptörleri insülin reseptörlerine benzemektedir. Kimyasal yapı benzerliğinden dolayı IGF'ler insülin reseptörlerine, insülin reseptörleri IGF reseptörlerine bağlanabilmektedir. IGF'ler serumda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanırlar. Altı farklı IGFBP

tanımlanmıştır. İnsülin artışı IGFBP düzeylerini azaltır. İnsülin direnci IGFBP sentezinin azalmasına ve serum IGF düzeylerinin artmasına neden olur.

İnsülin direnci, insülinin herhangi bir konsantrasyonuna karşı azalmış biyolojik etki olarak tanımlanır.^[16] Normal pankreatik fonksiyonların varlığında, insüline normalden alt düzeyde verilen yanıt olarak da tanımlanabilir. Pankreas insülin salgısını arttırmak suretiyle insülin direncini kompanze etmeye çalışır. Zamanla artan glukoz yüküne yetersiz ve bozulmuş beta hücre yanıtı gelişir. Takip eden süreçte glukoz tolerans bozuklukları ve tip 2 diyabet gelişimi görülür.

İnsülinin reseptörüne bağlanması ve/veya sonrasında meydana gelen hücre içi sinyallerin oluşması ve iletilmesinde bozukluğun olduğu durumlar insülin direncine neden olmaktadır. İnsülin direncine yanıt olarak hiperinsülinizm gelişir. İnsülin seviyelerinin artışı insülin reseptörlerinin sayısını azaltır. Neticede yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğerde glukoz taşıyıcıların ekspresyonu azalır ve glukozun bu dokular tarafından kullanılması zorlaşır.

Genetik faktörler, dislipidemi, obezite ve inflamasyon insülin direnci ile ilişkili faktörlerdir. Ayrıca yaş, fizik aktivite ve ilaçlar insülin duyarlılığını etkilemektedir.^[239]

İnsülin reseptörlerinde oluşan genetik mutasyonlar, reseptör sayısını, ligand reseptör ilişkisi ve sonrasında meydana gelen hücre içi sinyallerin oluşumu ve iletilmesini etkiler. PPAR γ yağ dokuda en fazla bulunan reseptördür.^[65] Lipogenezin yanında bir çok gen ile etkileşerek, insülin aracılı metabolik etkilerde önemli fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Şiddetli insülin direncine neden olan genetik sendromlarda PPAR γ mutasyonu tanımlanmıştır.^[241]

Yağ dokudan insülin duyarlılığını etkileyen parakrin ve endokrin etkili birçok sitokin ve hormon üretilir. TNF α , IL-6, leptin ve adiponektin bunlara örnektir.^[239] TNF α parakrin etkilerle reseptör sonrası sinyal iletiminde bozukluk yaparak insülin direncine yol açmaktadır ve TNF α aktivitesinin azalması, insülin duyarlılığını arttırmaktadır.^[239] PPAR γ agonistlerinin TNF α etkilerini baskılayan anti-inflamatuvar özellikleri olduğu gösterilmiştir. IL-6 glikoprotein yapıda bir sitokindir, lipolizi arttırarak serbest yağ asitlerini arttırmak suretiyle insülin direncine neden olabilir. Yağ dokuda bulunan makrofajların artışı insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur. Leptin ve adiponektin yağ dokudan salınan protein yapıda

hormonlardır. Leptin glukoz metabolizmasını uyarıp, enerji tüketimini hızlandırarak, hipotalamustaki tokluk merkezini uyarır. Leptin geninde mutasyon gelişimi morbid obezite ve insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur.^[239] Leptin ve adiponektin lipolizi ve yağ asidi oksidasyonunu artırır ve lipogenezi inhibe ederler. Morbid obezlerde ve insülin direncinde leptin ve adiponektin seviyeleri azalır. PPAR γ agonistleri insülin duyarlılığını artırırken leptin ve adiponektin düzeyleri artmaktadır.

İnsülin, glukoz ve trigliseridlerin adipositler içine girişini arttırarak lipogenezi uyarmaktadır. İnsülin direncinin ortaya çıkardığı hiperinsülinemik durum, yağ metabolizması üzerinde adipositlere glukoz alımının artması, trigliserid yapımı ve hormon duyarlı lipazın inhibisyonu gibi anabolik etkiler ile obezitenin ortaya çıkmasına neden olur.^[242] Obezite insülin direncini daha da artırır. Özellikle bel-kalça oranının artışı ile giden abdominal obezite, insülin direnciyle daha yakın ilişkilidir. Kadınlarda bel-kalça oranının 0.8'in, bel çevresinin 88 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak tanımlanmaktadır. Karın içi visceral yağ birikimleri daha yüksek lipoliz hızına sahiptir ve artan serbest yağ asitleri insülin direncini kötüleştirir. İnsülin direnci obez olmayan kişilerde de görülmektedir. Obez olmayan kişilerdeki insülin direnç mekanizmasının obez olanlarla aynı olup olmadığı bilinmemektedir.^[243]

Metabolik sendrom tanı kriterlerine göre trigliserid düzeylerinin 150 mg/dl'nin üzerinde, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinin 50 mg/dl'nin altında olması dislipidemi olarak tanımlanır.^[244] Hipertrigliseridemi insülin direncine bağlı olarak gelişebilir. İnsülin direncine kas ve yağ dokusu gibi ekstrahepatik dokulardan yağ asitlerinin salınımını arttırarak trigliserid sentezini artırır.^[245]

İnsülin direncinin damar duvarından nitrik oksit salınımını azaltıp vazodilatasyonu engelleyerek veya sempatik sinir sistemini aktive ederek hipertansiyona neden olabilmektedir.^[246]

Metabolik sendrom hipertansiyon, abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi olmak üzere dört komponentten oluşur.^[244] Metabolik sendrom tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı gelişiminde en önemli risk faktörüdür.

İnsülin Direnci Nasıl Belirlenir?

İnsülin direncini klinik olarak değerlendirmede yaygın olarak kabul görmüş bir kılavuz, bir kriter ya da sayısal bir değer bulunmamaktadır. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri arasında hiperinsülinemik glukoz klempi, sık örnekleme ile intravenöz glukoz tolerans testi, insülin infüzyon duyarlılık testleri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yer almaktadır.

OGTT, uygulanması kolay ve ucuz bir testtir. Sekiz saatlik gece açlığını takiben, 75 gr glukoz suda çözünmüş şekliyle hastaya içirilir. OGTT esnasında eğer insülin konsantrasyonları da ölçülürse insülin duyarlılığı hakkında bilgi edinilebilir.^[16]

En çok kullanılan insülin duyarlılık indeksleri homeostatik model-insülin direnci (HOMA-IR), açlık kan şekerinin açlık insülinine oranı, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) ve açlık insülin konsantrasyonudur. HOMA-IR'de açlık kan şekeri ve açlık insülin değerleri kullanılarak insülin duyarlılığı hesaplanır.^[16] Açlık kan şekerinin açlık insülinine oranı insülin duyarlılığını açlık durumlarında değerlendiren bir yöntemdir. Normal açlık kan şekeri aralığında açlık insülin seviyesinin normalden yüksek olması insülin direncini gösterir.

İnsülin direnci hiperinsülinizme neden olur. Çoğu hasta insülin direncini pankreas insülin salgısını arttırmak suretiyle kompanse eder. Zamanla glukoz yüküne bozulmuş ve yetersiz beta hücre yanıtı gelişir. Glukoz intoleransı gelişene kadar insülin salınımındaki bozukluklar sessiz kalabilir.

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanımları normal glukoz homeostazı ve aşikar diyabet arasında yer alan metabolik evreleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Bozulmuş açlık glukozu, açlık kan şekeri değerinin 100 mg/dl'den yüksek, 126 mg/dl'den düşük olmasıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 75 gr OGTT testinde 2. saat kan şekeri değerinin 140 mg/dl'den yüksek 200 mg/dl'den düşük olmasıdır.

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörüdür. Bozulmuş açlık glukozu olan kişide 5 - 10 yıl içinde diyabet gelişme riski % 20 - 30, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birlikteliğinde bu riskin % 50'den fazla olduğu bildirilmektedir.^[247]

Diabetes mellitus bozulmuş glukoz metabolizmasına bağlı metabolik etkiler ve uzun dönemde görülen kardiyak, vasküler ve nörolojik komplikasyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabet hastalarının % 90'dan fazlasını tip 2 diyabetikler oluşturur. Diyabet hastalarında ölüm nedenlerinin % 80'ini myokard enfarktüsü ve iskemik olmayan kardiyovasküler hastalık oluşturmaktadır. Sigara, hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer risk faktörlerinin de eklenmesi diyabet hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi daha da arttırır. Kronik dönemde regüle edilmemiş yüksek kan glukoz düzeyleri retinopati, kronik böbrek yetmezliği ve bacak ülserleri gibi diyabete bağlı morbiditelere yol açmaktadır.

Diyabet gelişmesinde başlıca risk faktörleri yaş, vücut kitle indeksi, vücut yağ dağılımı, gestasyonel diyabet ve ailedeki diyabet öyküsüdür.^[239] Tip 2 diyabetin genç erişkinlerde görülme sıklığı giderek artmakla birlikte, çoğu hasta 45 yaşından sonra tanı almaktadır. Tip 2 diyabet tanı kriterleri ve diğer hiperglisemi sınıflandırması Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından düzenlenmiştir. Buna göre diyabet tanısı için Tablo 2.7'de belirtilen üç kriter önerilmiştir ve her bir kriterin iki farklı zamanda tekrarlanması gerekmektedir.^[239]

Tablo 2.7. Tip 2 diyabet ADA tanı kriterleri

1. Rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl
2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl
3. 75 gr OGTT testinde 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

2.3.1 PKOS ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci PKOS'nin önemli bir özelliğidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda PKOS hastalarında % 70'e varan oranda insülin direnci saptanmıştır.^[248, 249] İlk kez 1980 yılında Burghen ve ark tarafından obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından bir çok çalışmada obez olan ve olmayan PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir.^[248, 249] PKOS'li hastaların tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme sıklığı, yaş ve vücut kitle indeksi eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuştur.^[250]

Genel olarak kabul edilen görüş hiperinsülineminin PKOS’de androjen düzeylerini arttırdığı şeklindedir. PKOS’deki hiperinsülinemik durumun gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti uygulamasıyla değişmemesi ve bilateral ooferektomiyle hiperandrojeneminin azalmaması hiperinsülineminin birincil faktör olduğunu göstermektedir.^[251, 252]

PKOS’de androjenler de insülin direncine katkıda bulunur.^[253] Androjenler adipositlerden serbest yağ asidi salınımını arttırıp kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek insülin duyarlılığını azaltırlar.^[254] Yapılan bir çalışmada PKOS hastaları arasında hiperandrojenemisi olanlarda, serum androjen düzeyleri normal olan hastalara göre insülin direncinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir.^[255]

PKOS’de tanı almamış diyabet sıklığı % 10 civarındadır.^[256] PKOS’de tip 2 diyabet gelişimi riski, yaş ve vücut kitle indeksi benzer sağlıklı kontrollere göre 5-10 kat arasında artmıştır.^[257] Özellikle obez PKOS hastalarda normal glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelişme hızı daha da artmıştır.^[258] İnsülin direnci ve buna bağlı gelişen glukoz tolerans bozukluklarının sık görülmesi nedeniyle PKOS tip 2 diyabet gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve ADA bu hastalarda tip 2 diyabet taramasını rutin olarak önermektedir.^[18-20]

PKOS’li hastalarda insülin duyarlılığını arttıran ilaçların diyabet gelişimini önlemek açısından faydalı oldukları gösterilmiştir.^[259] Metformin ve thiazolidinedion (TZD) lar bu grupta yer alan en önemli ilaçlardır. Metforminin, insülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan overler ve adrenal bezlerde androjenlerin yapımı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.^[260, 261] TZD’ler PPAR γ ’lara bağlandığında bu reseptörleri aktive etmektedir. PPAR γ aktivasyonunun karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda insülinin etkilerini arttırdığı gösterilmiştir.^[262]

2.3.2. Akne ve İnsülin Direnci

İnsülinin akne patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir. Sebosit kültürlerinde yüksek doz insülinin sebace bez proliferasyonu yaptığı gösterilmiştir.^[12, 54] Sebace bezlerde IGF-1 reseptörleri bulunmaktadır. Hiperinsülinizm durumunda artan insülinin sebace bezlerdeki IGF-1 reseptörlerine bağlanarak sebum içindeki lipidlerin sentezini arttırdığı düşünülmektedir.^[12, 54]

Hiperinsülinizm karaciğerden IGF-1 bağlayan protein sentezini azaltmasına bağlı olarak IGF-1 düzeyleri arttırır ve IGF-1 sebace bezlerdeki IGF-1 reseptörlerine bağlanarak sebace lipidlerin sentezinde artışa yol açabilir.^[12, 54]

Adölesan dönemde fizyolojik insülin direnci görülür ve adölesan dönemde görülen akne plazma insülin ve IGF-1 düzeylerinin arttığı dönemde başlamaktadır.^[24] Adölesan dönemde insülin ve IGF-1 düzeyleri plazma androjen düzeylerindeki yükseklikle paralel seyretmekte, üçüncü dekattan sonra insülin ve IGF-1 düzeyleri, belirgin olarak azalmaktadır.^[263] Bu dönemden sonra akne gelişiminin azalıyor olması insülinin akne patogeneğinde rolü olabileceği hipotezini destekleyebilir.

Adrenal kortekste ve overlerde, IGF-1 reseptörleri bulunmaktadır.^[23, 264, 265] IGF-1'in adrenal korteks hücrelerinin farklılaşmasında ve adrenal androjenlere ACTH yanıtında önemli rolü olduğu düşünülmektedir.^[264, 266] İnsülin ve IGF-1'in adrenal korteks hücrelerinde 3 β -OHS D enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.^[267] Hiperinsülinizm durumunda artan insülin ve IGF-1 adrenal korteks ve overlerdeki IGF-1 reseptörlerine bağlanarak over ve adrenal kaynaklı androjenlerin sentezinde ve/veya sebace bezlerde lokal olarak üretilen androjenlerin sentezinde artışa yol açarak akne patogeneğinde rol oynuyor olabilir.^[12, 54, 267-270]

Yağ dokuda bulunan ve insülin aracılı metabolik etkilerde önemli fonksiyonları olduğu bilinen PPAR γ reseptörleri sebositlerde de gösterilmiştir.^[63] PPAR γ agonistlerinin yağ dokusunda insülinin etkilerini arttırdığı bilinmektedir.^[262] Bu bilgilere dayalı olarak PPAR γ 'ların sebace bezler üzerindeki etkilerinin insülin aracılı etkiler olabileceği düşünülebilir.

İnflamasyonun insülin direncine yol açan ve/veya insülin direncini etkileyen bir faktör olduğu bilinmektedir. Abulnaja ve arkadaşları, serum insülin düzeylerinin obezitesi ve aknesi olan hastalarda, obezitesi olan aknesi olmayan hastalardan yüksek olduğunu tespit etmişler ve obezitesi olan akne hastalarında akne patogeneğinde insülin direncinin rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmacılar serum IL-1 β düzeylerini obezitesi olan ve olmayan akne hastalarında, aknesi olmayan kişilerden yüksek bulunmuşlar ve aknedeki insülin direnci mekanizmasında inflamatuvar sitokinlerin rolü olabileceği ileri sürmüşlerdir.^[271] Sebosit kültürlerinde PPAR γ aktivasyonu ile IL-1 α , IL-6, TNF α düzeylerinin arttığının gösterilmiş olması inflamasyonun akne insülin direncine yol açan

ve/veya insülin direncini etkileyen bir faktör olabileceğini destekleyen diğer bulgulardır.^[98, 99, 101]

Bu çalışmanın amacı, şiddetli aknesi olan kadın hastaların PKOS'de olana benzer şekilde insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk taşıyıp taşımadıklarını belirlemek ve izotretinoinin akne patogeneğinde suçlanan hormonal değişiklikler ve insülin direnci üzerine etkisi olup olmadığını test etmektir. Bu amaçla şiddetli aknesi olan kadın hastaların serum androjen düzeyleri, bazal ve glukozla stimüle edilmiş insülin yanıtları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve izotretinoin ile tedavi edilen akne hastalarında tedavi öncesi ve sonrası serum androjen düzeyleri ve insülin yanıtları karşılaştırılmıştır.

3. BİREYLER ve YÖNTEM

2007 - 2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne başvuran akne hastaları arasından aşağıdaki kriterleri karşılayan bireyler değerlendirmeye alındı. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu onayı alındı (Etik kurul karar no: HEK 07/28, Onay tarihi: 14.03.07). Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözel bilgi verilip "Araştırma Amaçlı Aydınlatılmış Onam Formu" kullanılarak yazılı onayları alındı (Bkz. EK 2).

3.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

1. Kadın olmak
2. 18 yaşında veya 18 yaşından büyük olmak
3. Şiddetli akne tanısı almak
4. Çalışmaya katılmaya yazılı rıza göstermek

3.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Gebe olmak veya son gebeliğinin üzerinden 1 yıldan az süre geçmiş olmak
2. Daha önce akne tanısı ile izotretinoin tedavisi almış olmak
3. Akne fulminans veya akne konglobata varlığı
4. Hırşutizm varlığı
5. Bilinen PKOS, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, over ve/veya adrenal kaynaklı tümör tanısı olmak
6. Glukoz tolerans bozukluğu veya tip 2 diyabet varlığı
7. Tiroid fonksiyonlarında bozukluk olması
8. Son 3 aydır akne yapan ilaç kullanıyor olmak (Bkz. Tablo 2.1)
9. Son 3 aydır OK ve/veya hiperandrojenizm yapan ilaç alıyor olmak
10. Son 3 aydır insülinin etki ve/veya kinetiklerini etkilediği bilinen tedavi alıyor olmak
11. Son 3 ay içinde sistemik antibiyotik, son 3 hafta içinde topikal antibiyotik ve/veya retinoik asit tedavisi almış olmak

12. Son 3 aydır fotobiyolojik bir yöntemle tedavi alıyor olmak ve/veya günlük hayatında maruz kaldığından daha fazla ultraviyoleye maruz kalmış olmak

3.3 Kontrol Grubu

2007 - 2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne başvuran ve çalışmaya kabul edilme ve dışlanma kriterlerini sağlayan ancak aknesi olmayan sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözel bilgi verilip "Araştırma Amaçlı Aydınlatılmış Onam Formu" kullanılarak yazılı onayları alındı (Bkz. EK 2).

3.4 Çalışma Planı

Tüm katılımcıların tıbbi öyküleri ve fizik muayeneleri önceden hazırlanmış formlara kaydedildi (Bkz. EK 1). Menarştan 5 yıl sonra halen devam eden akne postadölesan akne, postadölesan akne grubu içinde 18 yaşından önce başlamış olan akne persistan akne olarak tanımlandı.

Akne hastaları uygun aydınlatılmış bir odaya alındı ve her hastanın detaylı dermatolojik incelemesi yapıldı. Hastalar muayeneye makyaj yapmadan gelmeleri konusunda uyarıldı. Makyaj yaparak gelmiş olan hastaların makyajları temizlendikten sonra oluşan eritemin geçmesi için 30 dakika beklendi. Hastalar, Burke ve Cunliffe tarafından oluşturulan "Leeds Akne Evreleme Yöntemi" kullanılarak değerlendirildi.^[4, 161] Bu yöntemle aknenin şiddeti akne lezyonlarının tipi ve inflamatuvar lezyonların sayısına göre, aknenin sık yerleştiği bölgeler göz önüne alınarak değerlendirildi.^[4, 161, 162, 272] Her hastanın alın, çene, burun, yanaklar, omuzlar, gövde ön yüz ve sırt olmak üzere 7 bölgede yer alan inflamatuvar lezyonlarının sayısı hesaplandı. Onayı alınan hastaların lezyonları dijital makine ile fotoğraflandı. Yedi bölgede en az birisi nodül veya kist olmak üzere, toplam 40'tan fazla inflamatuvar lezyonun olması "şiddetli akne", 5'ten fazla nodülökistik lezyon olması ise "çok şiddetli akne" olarak tanımlandı (Tablo 3.1).

Hastalar akne skarları yönünden değerlendirildi. Alın, çene, burun, yanaklar, omuzlar, gövde ön yüz ve sırt olmak üzere 7 anatomik bölge akne skarlarının varlığı değerlendirildi.

Tablo 3.1. İnflamatuvar lezyonların tipive sayısına göre klinik evreleme

Evre	Lezyon Sayısı
Hafif	10'dan az papül ve püstül, nodül ve kist yok
Orta	10 - 40 papül ve püstül, nodül ve kist yok
Şiddetli	40 - 400 papül ve püstül, 5'ten az nodül ve kist
Çok şiddetli	5'ten fazla nodül ve kist

Tüm katılımcıların boy, kilo, bel ve kalça çevreleri [bel: kostaların alt çizgisi ve iliak krest arasındaki orta hattan; kalça: büyük trokanterin üzerindeki en geniş yerden] ölçüldü. Vücut kitle indeksi [ağırlık (kilogram)/boyun karesi (metre)²], bel çevresi ve bel-kalça oranı hesaplandı. Vücut kitle indeksi değeri 18.5'in altında olanlar zayıf, 18.5 - 24.9 aralığında olanlar normal, 25 - 29.9 aralığında olanlar kilolu, 30'un üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi.^[273] Bel çevresinin 88cm'nin, BKO'nun 0.8'in üzerinde olması abdominal obezite olarak tanımlandı.^[244]

Tüm katılımcılar hirsutizm varlığı açısından mF-G skorlaması ile değerlendirildi (Bkz. Şekil 2.7) ve mF-G skoru > 6 olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Androgenetik alopesi klinik olarak Ludwig evreleme sistemi ile değerlendirildi (Bkz. Tablo 2.5) ve androgenetik alopesisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Oligomenore yılda 9'dan az sayıda menstrüasyon olması, amenore 6 aydan uzun süre menstrüasyon olmaması olarak tanımlandı. Oligo-amenore hastalardan alınan öyküye dayalı olarak değerlendirildi (Bkz Ek 1). Oligo-amenoresi olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Akne ve kontrol grubunda yer alan katılımcılardan hiçbirisi daha önce PKOS tanısı almamış olmakla birlikte, tüm katılımcılarda PKOS tanı kriterlerinin varlığı araştırılarak PKOS ekarte edildi (Bkz. Tablo 2.6). Her katılımcıya erken foliküler evrede pelvik ultrasonografi yapıldı. Pelvik ultrasonografisinde polikistik over görüntüsü tespit edilen hastalara 21. Gün progesteron düzeyi bakılarak anovulasyonun ekarte edilmesi planlandı.

Tüm katılımcılarda tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin düzeylerine bakılarak tiroid fonksiyon bozuklukları ve hiperprolaktinemi, beta HCG düzeylerine bakılarak gebelik ekarte edildi. Her katılımcıya erken foliküler evrede gece açlığını takiben sabah 8:30 - 9:00 arasında intravenöz yolla 0,25 mg Synacten[®] kullanılarak ACTH uyarı testi yapıldı. Synacten[®] enjeksiyonu öncesinde ve enjeksiyondan 30 ve 60

dakika sonra 17 hidroksi progesteron ölçümü yapıldı. 17 hidroksi progesteron düzeyinin erken folliküler fazda 2 ng/ml'den yüksek olması ve ACTH uyarısı ile ölçülen 17 hidroksi progesteron seviyesinin 10 ng/ml'nin üzerinde olması 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi olarak kabul edildi ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi planlandı.

Akne hastaları ve kontrol grubunda serum androjen ve lipid düzeyleri değerlendirildi. Kan örnekleri erken foliküler evrede (menstruasyonun 2 - 5. günleri), gece açlığını takiben sabah 8:30 - 9:00 arasında alındı. Alınan kan örneklerinde serumda total testosteron, DHEAS, androstenedion, SHBG, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri değerlendirildi. Total testosteron ve SHBG değerleri kullanılarak serbest androjen indeksi hesaplandı.

Akne hastalarına ve kontrol grubuna OGTT testi yapıldı. Gece açlığını takiben sabah 8:30 - 9:00 arasında periferik venöz kateter takılarak oral 75 gram glukoz alımını takiben 0. ve 120. dakikada glukoz ve 0. dakika insülin ölçümleri için kan örnekleri alındı. İnsülin direnci ölçüm parametreleri olarak açlık glukoz, açlık insülin, açlık glukoz-açlık insülin oranı ve HOMA-IR parametreleri kullanıldı. Tüm katılımcılarda açlık glukoz ve açlık insülin değerleri kullanılarak HOMA-IR hesaplandı. OGTT testi sırasında bakılan açlık kan şekeri değerinin 100 mg/dl'den yüksek 126 mg/dl'den düşük olması bozulmuş açlık glukozu, 120. dakika kan şekeri değerinin 140 mg/dl'den yüksek, 200 mg/dl'den düşük olması bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlandı.

Hastaların tümüne oral izotretinoin tedavisi 120 mg/kg kümülatif dozu hedeflenerek 20 veya 30 mg/gün şeklinde başlanması planlandı. İzotretinoin öncesi tüm hastaların bazal beta HCG ölçümleri, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık lipid profillerinin değerlendirilmesi planlandı. Hastalar izotretinoin tedavisi altında iken aylık olarak karaciğer fonksiyon testleri ve açlık lipid profilleri görülerek takip edilmesi, düzenli yapılan aylık kontroller sırasında, tedaviye uyum gösterdikleri ölçüde, izotretinoin dozunun maksimum 40 mg/gün'e kadar çıkılması planlandı.

Otuziki hastadan 2'si takiplere düzenli gelmedikleri için, 6'sı çalışmaya ayrılan süre içerisinde tedavi başlanamadığı için, tedavinin 6. ayında yapılan değerlendirmelerin dışında tutuldu. Geriye kalan 24 hastanın tedavinin 6. ayında

inflamatuvar akne lezyon sayıları yeniden hesaplandı, hastalardan alınan öykü ile premenstürel alevlenme ve akne ilişkisi yeniden değerlendirildi, hiperandrojenizm klinik bulguları ve mFG skorları yeniden hesaplandı, vücut kitle indeksleri, bel-kalça oranları, bel çevreleri, serum total testosteron, DHEAS, androstenedion, SHBG, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri, açlık glukoz, açlık insülin değerleri ve açlık glukoz/açlık insülin oranı yeniden değerlendirilerek, serbest androjen indeksleri ve HOMA-IR yeniden hesaplandı.

3.5. Yöntem

3.5.1. Laboratuvar Ölçümler

Total testosteron, solid faz, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi ile hazır kitler (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), solid faz, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi ile hazır kitler (Immulite® 2000, Los Angeles, USA) kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Ölçüm aralığı 15 - 1000 µg/dl idi. İntra ve interassay varyasyon katsayıları sırasıyla $\leq$ % 9.8 ve $\leq$ % 13 idi.

Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), immunoradyometrik yöntem ile hazır kitler (ZenTech, Belgium) kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. İntra ve interassay varyasyon katsayıları sırasıyla $\leq$ % 5.2 ve $\leq$ % 5.8 idi.

Plazma glukoz düzeyleri, spektrofotometre (Olympus AU 2700) kullanarak, glukoz oksidaz tekniği ile Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi laboratuvarında çalışıldı.

İnsülin, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi ile hazır kitler (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. İnsülin için 5 - 14 µIU/ml normal referans aralığı olarak kabul edildi.

Trigliserid, enzimatik kalorimetrik test yöntemi ile hazır kitler (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. İntra ve interassay varyasyon katsayıları sırasıyla % 1.5 ve % 1.8 idi. Metabolik sendrom tanı kriterleri dikkate alınarak 150 mg/dl'nin üstündeki değerler trigliserid yüksekliği olarak değerlendirildi.^[244]

Kolesterol düzeyleri, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri, enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile hazır kitler (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. 200 mg/dl'nin üstündeki değerler total kolesterol için, 130 mg/dl'nin üstündeki değerler LDL için üst sınır, 50 mg/dl HDL için alt sınır değerler olarak belirlendi.^[244]

3.5.2. Hesaplamalar

Veri analizlerinden serbest androjen indeksi (SAİ) = [testosteron (nmol/l) / SHBG (nmol/l)] x 100 formülü kullanılarak hesaplandı. İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesi için HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) = [Açlık insülini (μU/ml) x Açlık glukozu (mmol/L)] / 22.5 formülü ile hesaplandı.

3.5.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 15.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelendi. Bulgular ortalama değer ± standart sapma veya ortanca olarak verildi. Ailede diyabet öyküsünün karşılaştırılmasında khi-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında ailede diyabet tanı alma yaşları arasında fark olup olmadığının hesaplanmasında hesaplanmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında aknenin tetikleyen faktörlerle olan ilişkisi Mc Nemar testi ile değerlendirildi. İki grup arasında demografik nitel verilerden menstürasyon siklus düzeninin karşılaştırılmasında, Fisherin kesin khi-kare testinin çok gözlü tablolara genellenmiş biçimi kullanıldı. Vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı ve normal dağılım gösteren tüm hormonal parametreler t testi, mFG, menstürasyon sayısı ve SHBG gibi

normal dağılım göstermeyenler Willcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak değerlendirildi. Sayısal veriler açısından iki grup karşılaştırılırken normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız gruplarda t testi, normal dağılmayanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4.1. Hasta Grubuna Ait Veriler

Hasta grubunu oluşturan 32 kadın hastanın yaş ortalaması 24.6 ± 3.8 yıl (aralık: 20 - 33 yıl) idi. Menarş yaşı ortalaması 13.4 ± 1.3 yıl (aralık: 11 - 16 yıl) olarak belirlendi. Akne başlama yaşı ortalaması 16.3 ± 3.7 yıl (aralık: 12 - 24 yıl) ve hastalık süresi ortalaması 8.5 ± 4.2 yıl (aralık: 2 - 17 yıl) idi. Akne başlama yaşı ile menarş yaşı arasındaki sürenin ortalaması 11.2 ± 3.6 yıl (aralık: 6 - 20 yıl) olarak tespit edildi.

Otuziki hastanın 32'sinde (% 100) akne başlama yaşı ile menarş yaşı arasındaki süre 5 yıldan uzun idi ve bu veri, grubu oluşturan hastaların tümünün postadölesan aknesi olduğunu ortaya koydu. Hastaların 23'ünde ise akne başlama yaşı 18'den küçüktü ve bu veri, grubu oluşturan hastaların % 72'sinin persistan aknesi olduğunu ortaya koydu. Hasta grubuna ait bazı demografik veriler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Otuziki hastanın toplam inflamatuvar lezyon sayısı ortalaması 66.75 ± 22.5 (aralık: 23 - 117), toplam nodülokistik lezyon sayısı ortalaması 15.88 ± 5.92 (aralık: 8 - 30) idi. Otuziki hastadan 3'ünün toplam inflamatuvar lezyon sayısı 40'tan az olmakla birlikte, otuziki hastanın otuzikisi toplam nodülokistik lezyon sayısı 5'ten fazla olan hastalardı. Bu verilerle hastaların tümü çok şiddetli akne tanısı aldı. İnflamatuvar lezyonlar en fazla yanaklar en az burunda yerleşmişti ve toplam inflamatuvar lezyon sayısı ortalaması yanaklar için 30.37 ± 11.19 (aralık: 10 - 57) burun için 0.5 ± 1.01 (aralık: 0 - 5) olarak saptandı.

32 akne hastasının herbirinde 7 bölgeden en az birinde “ice-pick”, atrofik ve hipertrofik skar tiplerinden en az biri mevcuttu. Hastalarda en çok izlenen skar tipleri “ice-pick” ve atrofik skarlar olarak belirlendi. Hastaların akne skarları en çok yanaklar, en az burunda yerleşmişti

Hastalardan alınan öyküye göre 32 hastanın 30'unun (% 94) aknesi menstürasyon öncesi artış gösteriyordu.

Tablo 4.1. Çalışma grubunu oluşturan hastaların bazı demografik özellikleri: TİLS toplam inflamatuvar lezyon sayısını; süre (yıl) hastalık süresini; TNK toplam nodülökistik lezyon sayısını, KD (mg/kg) izotretinoin tedavisi verilen hastalarda 6 ayın sonundaki toplam kümülatif dozu simgelemektedir.

	Hasta	Yaş	Başlangıç yaşı	Süre (yıl)	Menarş yaşı	TİLS	TNK	KD (mg/kg)
1	GK	21	15	6	13	92	26	97
2	AM	20	12	8	12	53	17	88
3	GÖ	23	15	8	14	49	13	143
4	FY	33	23	10	16	94	16	112
5	ÜŞ	20	17	3	13	49	10	55
6	AK	26	24	2	15	52	19	102
7	YS	22	13	9	13	80	13	93
8	ÜS	26	16	10	15	69	14	108
9	ME	22	16	6	12	76	20	96
10	SK	26	16	10	13	57	10	75
11	HK	29	13	16	13	44	8	128
12	FG	21	12	9	12	86	23	72
13	SG	21	14	7	14	80	10	98
14	CY	21	14	7	14	70	20	100
15	BK	21	17	4	15	85	14	84
16	DŞ	25	14	11	14	53	10	72
17	SK	20	12	8	14	105	20	75
18	SY	25	18	7	15	99	20	80
19	SK	24	22	2	13	82	25	110
20	NR	21	12	9	12	44	14	98
21	İA	31	16	15	16	65	9	98
22	BT	23	13	10	13	81	12	104
23	AT	27	16	11	13	72	11	98
24	NÇ	31	14	17	14	64	15	93
25	HC	29	12	17	11	28	13	Veri yok
26	AK	27	15	12	13	49	12	Veri yok
27	YS	22	15	7	11	117	30	Veri yok
28	NA	23	19	4	13	23	9	Veri yok
29	ES	24	22	2	14	57	18	Veri yok
30	MB	25	21	4	13	71	29	Veri yok
31	CA	27	24	3	13	61	13	Veri yok
32	MÖ	32	20	12	12	29	15	Veri yok

4.2 Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Verilerin Karşılaştırılması

Otuziki akne hastası ve 21 sağlıklı kontrolün klinik, hormonal ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 4.2).

Akne ve kontrol grubunun yaş ortalaması benzer bulundu ve istatistiksel bir fark saptanmadı ($P = 0.053$). Otuziki akne hastası ve 21 sağlıklı kontrolün hiçbirinde hirsutizm, androjenetik alopesi ve akantozis nigrikans saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun menstürasyon sayıları benzer bulundu ve istatistiksel bir fark saptanmadı ($P = 0.161$). Menstürasyonlar arasındaki süre yirmiyedi hastada (% 84.4) 26 - 34 gün arasında, 3 hastada (% 9.4) 26 günden kısa idi ve hastaların hiçbirinde oligomenore saptanmadı. Menstürasyon siklus düzeni bakımından hasta ve kontrol grubu benzer bulundu ve istatistiksel bir fark saptanmadı ($P = 0.505$).

Pelvik ultrasonografide polikistik over görüntüsü saptanan 2 akne hastası ve 3 sağlıklı kadında menstrüel siklusun 21. gününde bakılan progesteron seviyeleri normal olarak değerlendirilerek PKOS ekarte edildi.

Akne ve kontrol grubunda yer alan bireylerin hiçbirisi geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almadı.

Akne ve kontrol grubunun 1. derece akrabalarında hiperandrojenizm klinik bulgularından akne, hirsutizm, androjenetik alopesi, infertilite ve PKOS varlığı sorgulandı ve iki grup arasında adı geçen parametrelerin öyküde varlığı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($P > 0.05$).

12 akne hastası (% 37.5), 11 sağlıklı kontrolün (% 52.4) 1. derece yakınlarında tip 2 diyabet öyküsü vardı. Birinci derece akrabalarında diyabet tanı yaşı akne hastaları için 55.8 ± 11.2 , kontrol grubu için 47.3 ± 13.9 idi. Hasta ve kontrol grubunun 1. derece akrabalarında diyabet varlığı ve diyabet tanı yaşları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($P = 0.119$).

Akne ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri, bel çevreleri ve bel-kalça oranları normal olarak değerlendirildi ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.822$, $P = 0.926$, $P = 0.404$ idi.

Yaş ve vücut kitle indeksi benzer olan 32 akne hastası ile 21 sağlıklı kontrolün serum total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS ve

androstenedion seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.333$, $P = 0.719$, $P = 0.160$, $P = 0.085$ idi.

Yaş ve vücut kitle indeksi benzer olan 32 akne hastası ile 21 sağlıklı kontrolün insülin direnci parametreleri olan açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR, açlık kan şekeri/açlık insülin oranı sonuçları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.550$, $P = 0.095$, $P = 0.210$, $P = 0.113$ idi. Akne ve kontrol grubunun açlık ve 120. dakika kan şekeri değerleri arasında fark bulunmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.550$, $P = 0.055$ idi. Akne ve kontrol grubunda glukoz tolerans bozukluğu gösteren birey saptanmadı.

Otuziki şiddetli akne hastası ve 21 sağlıklı kontrolün serum total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri normal olarak değerlendirildi ve iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.594$, $P = 0.529$, $P = 0.983$, $P = 0.649$ idi.

Tablo 4.2. Akne ve kontrol grubunun klinik, hormonal ve biyokimyasal parametreleri

Değişkenler	Akne grubu n = 32	Kontrol grubu n = 21	P
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	20.65 $\pm$ 2.22	20.8 $\pm$ 2.63	0.822
Bel çevresi (cm)	73.88 $\pm$ 8.43	74.09 $\pm$ 8.33	0.926
Bel-kalça oranı (cm)	0.8 $\pm$ 0.06	0.78 $\pm$ 0.07	0.404
Total testosteron (ng/dl)	38.51 $\pm$ 18.40	34.11 $\pm$ 11.48	0.333
SHBG (nmol/l)	58.16 $\pm$ 54.38	46.29 $\pm$ 19.37	0.342
Serbest androjen indeksi (SAİ)	3.23 $\pm$ 2.21	3.03 $\pm$ 1.72	0.719
DHEAS ($\mu\text{g/dl}$)	198.19 $\pm$ 60.81	168.75 $\pm$ 89.58	0.160
Androstenedion (ng/ml)	2.04 $\pm$ 0.71	1.71 $\pm$ 0.5	0.085
Glukoz 0.dakika (mg/dl)	81.91 $\pm$ 14.64	84.05 $\pm$ 8.83	0.550
Glukoz 120.dakika (mg/dl)	77.84 $\pm$ 20	88.33 $\pm$ 17.45	0.055
Açlık insülini ($\mu\text{IU/ml}$)	10.75 $\pm$ 4.33	8.9 $\pm$ 2.78	0.095
HOMA-IR	2.16 $\pm$ 1	1.85 $\pm$ 0.63	0.210
Açlık glukoz / Açlık insülin ($\text{mg}/10^{-4} \text{ U}$)	0.48 $\pm$ 0.21	0.58 $\pm$ 0.24	0.113
Total kolesterol (mg/dl)	159.62 $\pm$ 26.61	154.33 $\pm$ 45.18	0.594
HDL (mg/dl)	56.65 $\pm$ 13.52	59.26 $\pm$ 16.20	0.529
LDL (mg/dl)	86.84 $\pm$ 22.76	86.71 $\pm$ 19.40	0.983
Trigliserid (mg/dl)	70.87 $\pm$ 24.19	74.66 $\pm$ 36.13	0.649

4.3. İzotretinoin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Verilerin Karşılaştırılması

Yirmidört hasta izotretinoin tedavisi altında en az 6 en fazla 10 ay (ortalama 7.5 ay) süreyle takip edildi. Tedavinin 6. ayında kümülatif doz ortalaması 94.6 ± 18.8 mg/kg olarak hesaplandı. İzotretinoin ile tedavi öncesi toplam inflamatuvar lezyon sayısı ortancası 68, izotretinoin ile tedavinin 6. ayında toplam inflamatuvar lezyon sayısı ortancası 1 olarak saptandı ve tedavi sonrasında toplam inflamatuvar lezyon sayıları istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi ($P < 0.001$).

İzotretinoin tedavisinden önce aknesi premenstrüel alevlenme gösteren 23 hastanın 16'sının aknesinin tedaviden sonra premenstrüel alevlenme göstermediği saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Hastalardan alınan öyküye göre akne gelişimini tetikleyen faktörlerden diyet ve stresin akne gelişimi üzerindeki etkilerinde tedaviden sonra görülen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.001$).

Akne hastalarında izotretinoin tedavisi öncesi yıllık menstürasyon sayısı ortalaması 11.6 ± 0.8 ve tedavi sonrasında yıllık menstürasyon sayısı ortalaması 11.8 ± 0.4 olarak saptandı ve menstürasyon sayıları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($P = 0.221$). Tedavi öncesi ve sonrasındaki mFG skorları arasında fark tespit edilmedi ($P = 1$).

Akne hastalarında tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında klinik, hormonal ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı (Tablo 4.3). Tedavi öncesi ve sonrasında vücut kitle indeksleri, bel çevreleri ve bel-kalça oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.077$, $P = 0.064$, $P = 0.533$ idi.

İzotretinoin ile tedavi edilen 24 şiddetli akne hastasında bazal ve tedavinin 6. ayı karşılaştırıldığında total testosteron, serbest androjen indeksi, DHEAS ve androstenedion seviyeleri arasında fark saptanmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.221$, $P = 0.274$, $P = 0.71$, $P = 0.036$ idi.

Yirmidört şiddetli akne hastasında tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında insülin direnci parametrelerinden açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR, açlık kan şekeri/açlık insülin oranı arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ve P değerleri sırasıyla $P = 0.286$, $P = 0.254$, $P = 0.504$, $P = 0.179$ idi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında açlık ve 120. dakika kan şekeri değerleri arasında fark

bulunmadı, P değerleri sırasıyla $P = 0.286$, $P = 0.594$ idi ve izotretinoin tedavisi sonrasında glukoz tolerans bozukluğu gösteren birey saptanmadı.

Yirmidört şiddetli akne hastasında tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında serum total kolesterol, HDL ve LDL değerleri arasında fark saptanmazken ($P = 0.721$, $P = 0.295$, $P = 0.098$) trigliserid seviyeleri arasındaki fark tedavinin 6. ayında tedavi öncesine oranla istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($P = 0.003$).

Tablo 4.3. Akne hastalarında tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında klinik, hormonal ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	İzotretinoin grubu Ortalama $\pm$ SD n = 24		P
	Tedavi öncesi	6.ay	
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	20.3 $\pm$ 2,1	20.8 $\pm$ 2,7	0.077
Bel çevresi (cm)	72.2 $\pm$ 8.1	74 $\pm$ 8.1	0.064
Bel-kalça oranı (cm)	0.79 $\pm$ 0.06	0.79 $\pm$ 0.06	0.533
Total testosteron (ng/dl)	38 $\pm$ 16	33.6 $\pm$ 11.7	0.221
SHBG (nmol/l)	61.37 $\pm$ 62.3	69.5 $\pm$ 71.9	0.274
Serbest androjen indeksi (SAİ)	3.27 $\pm$ 2.23	3.03 $\pm$ 2.14	0.274
DHEAS ($\mu\text{g/dl}$)	197.3 $\pm$ 58.7	202 $\pm$ 97.9	0.71
Androstenedion (ng/ml)	2.11 $\pm$ 0.75	2.59 $\pm$ 1.02	0.036
Glukoz 0.dakika (mg/dl)	82.37 $\pm$ 16.5	77.25 $\pm$ 20.15	0.286
Glukoz 120.dakika (mg/dl)	77.5 $\pm$ 22.4	80.37 $\pm$ 18.63	0.594
Açlık insülin ($\mu\text{IU/ml}$)	10.26 $\pm$ 2.96	11.37 $\pm$ 4.2	0.254
HOMA-IR	2.06 $\pm$ 0.67	2.22 $\pm$ 1.09	0.504
Açlık glukoz /Açlık insülin	0.5 $\pm$ 0.23	0.42 $\pm$ 1.9	0.179
Total kolesterol (mg/dl)	156.54 $\pm$ 26.65	158.45 $\pm$ 25.45	0.721
HDL (mg/dl)	59.07 $\pm$ 14.14	56.74 $\pm$ 15.58	0.295
LDL (mg/dl)	81.87 $\pm$ 20.49	88.50 $\pm$ 21.28	0.098
TG (mg/dl)	71.20 $\pm$ 27.4	95.33 $\pm$ 41.11	0.003

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. p değerinin koyu renkle ifade edilmesi, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir.

5. TARTIŞMA

5.1 Demografik Karşılaştırmalar

Çalışmamızda değerlendirilen yaş ortalaması 24.6 ± 3.8 (aralık: 20 - 33 yıl) ve ortalama akne başlama yaşı 16.3 ± 3.7 (aralık: 12 - 24) olan 32 hastadan 23'ünün (% 72) akne başlama yaşı 18'den küçük olup çalışma grubumuzu oluşturan hastaların çoğunu persistan akne hastaları oluşturmaktadır. Çalışma grubumuzda aknesi 25 yaşından sonra başlayan hasta bulunmamaktadır. Goulden ve arkadaşları yaş ortalaması 35.5 (aralık 25 - 55 yıl) olan 152'si (%76) kadın 200 postadölesan akne hastasında yaptıkları çalışmada kadın hastalarda ortalama akne başlama yaşının 18.5 olduğunu ve hastaların çoğunun persistan akne hastası olduğunu belirtmişlerdir.^[7] Aynı çalışmada 152 kadın hastadan 28'inin (% 18.4) aknesi 25 yaşından sonra başladığı için geç başlangıçlı akne olarak kabul edilmiştir. ^[7] Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada yaş ortalaması 39.5 olan (aralık: 25 - 58) 749 akne hastasından % 82'sinin persistan akne hastası olduğunu bildirmişlerdir.^[46] Çalışmamız ve Goulden ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen veriler postadölesan akne hastalarının çoğunun persistan akne hastası olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda postadölesan şiddetli akne hastalarında ortalama menarş yaşı 13.4 ± 1.3 (aralık: 11 - 16) olarak belirlenmiş ve şiddetli aknesi olan kadınlarla sağlıklı kontroller arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdaki şiddetli akne hastalarının hiçbirinde erken menarş yaşı saptanmamıştır. Erken menarş yaşının, PKOS'li hastalarda şiddetli akne gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[164] Erken menarş yaşı ve şiddetli akne gelişimi arasındaki ilişki, hipotalamus-hipofiz-over aksının erken olgunlaşmasına bağlı olarak overlerden salgılanan progesteron ve androjenlerin uzun süre devam eden etkilerine bağlanmaktadır.^[164]

Çalışmamızda şiddetli akne hastalarının tümünde yüz yerleşimli inflamatuvar lezyonlar saptanmış ve yüzdeki inflamatuvar lezyonların toplam sayısı gövde ve ekstremitelerdeki inflamatuvar lezyonların toplam sayısından anlamlı yüksek bulunmuştur. Goulden ve arkadaşları yaş ortalaması 39.5 olan (aralık: 25 - 58 yıl) 427'si kadın 749 postadölesan akne hastası üzerinde yaptıkları çalışmada

postadölesan aknenin her iki cinste en sık yüzde yerleştiğini ve yüz yerleşiminin kadınlarda (% 54) erkeklerden (% 40) daha sık olduğunu göstermişlerdir.^[46] Çalışma sonuçlarımız, Goulden ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer şekilde postadölesan aknenin daha çok yüzde yerleştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda 32 hastanın 30'unun (% 94) premenstrüel, 18'inin (% 56.3) stresle akne alevlenme öyküsü verdiği tespit edilmiştir. Goulden ve arkadaşları, postadölesan akne hastalarından alınan öyküye göre akneyi tetikleyen faktörler olarak 152 kadından 129'unda (% 84.8) premenstrüel alevlenme, % 71'inde stresle alevlenme oranlarından bahsetmişlerdir.^[7] Çalışmamız ve Goulden ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen sonuçlar stres ve premenstrüel dönemin postadölesan akneyi alevlendirdiği yönündedir.

5.2 Serum Androjenleri ve Hiperandrojenizmin Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

Akne gelişimi birbiriyle ilişkili pek çok faktörün rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Androjenlerin sebace bez gelişimi ve fonksiyonu, keratinosit proliferasyonu ve inflamasyon gelişiminde rolü olduğu bilinmekle birlikte, serum androjenlerinin akne patogeneziindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.^[12, 68, 274] Postadölesan akne kadınlarda daha sık görülen ve etyolojisinde androjenlerin daha fazla rolü olduğu düşünülen akne tipidir. Çalışmamız şiddetli aknesi olan postadölesan dönem kadınlarda akneye eşlik edebilen diğer hiperandrojenizm klinik bulgularının değerlendirildiği ve serum androjen düzeylerinin serbest androjen indeksi hesaplanarak ve yaş ve vücut kitle indeksi benzer olan kontrol grubu ile karşılaştırılarak yorumlandığı bir çalışma olması bakımından öncül niteliktedir.

Çalışmamızda yaş ortalaması 24.6 ± 3.8 (aralık: 20 – 33 yıl) olan şiddetli akneli 32 kadın hasta ile yaş ve vücut kitle indeksi benzer olan 21 sağlıklı kontrolün serum total testosteron, SHBG, DHEAS, androstenedion seviyeleri ve serbest androjen indeksleri karşılaştırıldığında bu değerler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Akne hastalarında serum androjenlerinin değerlendirildiği çoğu çalışmada kontrol grubuna göre yüksek düzeylerde saptanan hormonlar serbest testosteron DHEAS ve androstenedion düzeyleridir.^[77, 275-283] Slayden ve arkadaşları 8 hastada DHEAS, 6 hastada serbest testosteron düzeylerinin kontrol grubuna göre

belirlenen değerlerin üzerinde olmasını akne hastalarında hiperandrojenemi varlığı olarak yorumlamışlardır.^[284] DHEAS ve androstenedionun potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye dönüşümünde rol oynayan enzimlerin aktivitesi bireyler arasında farklılıklar gösterdiğinden hiperandrojenemi tanısı koymada serum testosteron düzeylerindeki yükseklik daha değerlidir.^[216] SHBG düzeylerinin değişmesi serum total testosteron düzeylerini etkileyeceğinden tek başına total testosteron düzeylerinde artışın gösterildiği çalışma sonuçları ile akne hastalarında hiperandrojenemi olduğunu söylemek doğru değildir.^[285] Serbest androjen indeksi, serum total testosteron ve SHBG düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve serum serbest testosteron düzeyleri ile korelasyon gösteren bir orandır ve androjen düzeylerini değerlendirmek için serum serbest testosteron düzeylerinden daha güvenilirdir.^[285] Slayden ve arkadaşlarının çalışmasında 6 hastada serum serbest testosteron düzeylerinde yükseklik olduğu gösterilmiş fakat serbest androjen indeksine bakılmamıştır.^[284] Çalışmamızda akne ve kontrol grubu arasında serbest androjen indeksi hesaplanarak yapılan karşılaştırmaya göre şiddetli akne hastalarında serum androjen düzeylerinin sağlıklı popülasyona göre yüksek olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda serum androjen düzeyleri, erken foliküler evrede değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalardan akne hastalarında hiperandrojenemi tespit edilen çalışmaların çoğunda serum androjenleri siklus ortasında değerlendirilmiş, bazılarında androjenlerin değerlendirildiği evre belirtilmemiştir ^[277, 286-288] Kadınlarda menstrüel siklus sırasında serum DHEAS ve androstenedion seviyelerinde değişiklik görülmediği, buna karşılık testosteron düzeylerinin siklus boyunca değişken olduğu, siklus ortasında en yüksek seviyelere çıktığı ve lüteal faz boyunca foliküler faza göre yüksek seviyelerde kaldığı bilinmektedir.^[164, 285] Bu nedenle kadınlarda serum testosteron düzeylerinin en doğru değerlendirilebileceği dönem, menstrüel siklusun 2 - 5. günleri arası olarak tanımlanan erken foliküler evredir.^[70, 164] Çalışmamızda serum androjen düzeylerine erken foliküler evrede bakılmış olmasının çalışma sonuçlarımızın güvenilirliğini arttırdığı görüşündeyiz.

Çalışmamıza şiddetli aknesi olan bireyler dahil edilmiştir. Oysa literatürde postadölesan dönemde serum androjenlerinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda hafif ve orta şiddetli aknesi olan kadınlar yer almıştır.^[2, 7, 284, 286, 287] Henze ve arkadaşlarının 471 akne hastasında serum androjenlerini değerlendirdikleri

çalışmada şiddetli aknesi olan hastaların sayısını ve akneyi skorladıkları yöntemi belirtmeksizin şiddetli aknesi olan hastalarda serum androjenlerinin normal seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir.^[277] Carmina ve arkadaşları, 15 - 49 yaşları arasında orta şiddetli aknesi olan 56 kadın hastada yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada serum androjenlerinden total testosteron, serbest testosteron ve DHEAS seviyelerinin normal sınırlarda olduğunu göstermişler ancak akne şiddeti ile serum androjen seviyeleri arasında korelasyonun gösterildiği diğer çalışma sonuçlarına dayalı olarak şiddetli akne patogenezinde serum androjenlerinin rolü olabileceğini ileri sürerek ve ileride yapılacak çalışmalarda nodülökistik şiddetli aknesi olan kadınlarda serum androjen düzeylerinin değerlendirilmesini önermişlerdir.^[279, 286, 287]

Çalışmamıza postadölesan şiddetli aknesi olan kadınlar dahil edilmiştir. Literatürde şiddetli aknesi olan adölesan ve erişkin dönem erkeklerde ve şiddetli aknesi olan adölesan dönem kadınlarda serum androjen düzeylerini değerlendiren prospektif kontrollü çalışmalardan bazılarında serum androjenlerinde yükseklik görülmüş, özellikle adölesan dönemde serum androjenlerinden DHEAS'deki yüksekliğin akne şiddeti ve puberte gelişim evreleri ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.^[36, 167, 289, 290] Çalışmamız postadölesan dönemde şiddetli aknesi olan kadınlarda serum androjen düzeylerini değerlendiren prospektif ve kontrollü ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Literatürde serum androjenlerinden DHEAS, androstenedion ve testosteronun normal sınırlarda olduğu akne hastalarında periferik androjen metabolitlerinin serum düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır.^[64, 71, 291] Orta ve şiddetli aknesi olan 18 - 37 yaşları arasındaki 15 kadın hastada yapılmış kontrollü bir çalışmada, serum androstenediol glukronid düzeylerinin akne hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir.^[64, 71, 291] Lookingbill ve arkadaşları hafif ve orta şiddette aknesi olan, 18 - 35 yaş arasındaki 18 kadın hastada androstenediol glukronid ve DHT düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermişler ve androstenediol glukronid düzeylerindeki yüksekliğin DHT'deki yükseklikten daha anlamlı olduğunu vurgulamışlardır.^[64, 71, 291] Lookingbill ve arkadaşları kendi çalışma sonuçlarını akne hastalarında serum DHT seviyelerinde artışın gösterilemediği diğer çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirerek DHT hızlı bir şekilde daha polar bir metabolit olan androstenediol glukronide dönüştüğü için, DHT

serum düzeylerinin çok artmadığı sonucuna varmışlardır.^[64, 71, 291] Çalışma sonuçlarımızla periferik androjen metabolitlerinin serum düzeylerinin değerlendirildiği çalışma sonuçları birlikte değerlendirilecek olursa serum androjen düzeyleri normal olan akne hastalarında normal serum androjen seviyeleri varlığında androjen reseptörlerinin sayısının fazla oluşuna bağlı olarak sebace foliküllerin normal serum androjen seviyelerine artmış yanıt verir duruma geldiği savı ortaya atılabilir. Akne patogenezinde gerek mikrokomedon gelişimi gerekse inflamasyon basamaklarında androjenler dışında pek çok faktörün rol oynuyor oluşu, şiddetli akne ve serum androjen düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermede güçlük yaratıyor olabilir ve bu nedenle de şiddetli akne gelişiminde androjenlerin rolünün belirlenmesinde doku düzeyindeki androjenik etkilerin değerlendirilmesi daha güvenilir olabilir.^[12]

Hirşutizm hiperandrojenemiyle sık birliktelik gösterdiğinden ve çalışmamızda sadece şiddetli akne ile serum androjen seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandığından hirşutizm varlığı dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Literatüre bakıldığında hirşutizme eşlik eden akne serum androjen düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği görülmektedir.^[216, 278-282] Voegeli ve arkadaşları 228 kadın hastada yaptıkları 6 yıllık retrospektif analiz sonucuna göre, hirşutizmi olan kadınlarda akne ve/veya androgenetik alopesisi olanlara göre serum androstenedion, DHEAS ve serbest testosteron yüksekliği ile SHBG düşüklüğünün belirgin olduğunu göstermişlerdir.^[216] Son yıllarda yapılan diğer çalışmalardan elde edilen veriler hirşutizmin serum androjen düzeylerinde yükseklikle en sık birliktelik gösteren hiperandrojenizm bulgusu olduğunu ortaya koymaktadır.^[216]

Çalışmamızda hastaların hiçbirinde menstrüel düzensizlik saptanmamıştır. Beverly ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akne ve hirşutizmi olan 16 - 40 yaşları arasındaki 151 kadından menstrüel siklus düzensizliği olanların çoğunda serum testosteron düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve testosteron düzeylerindeki yükseklik, akne ve hirşutizmden çok menstrüel düzensizlik ile ilişkilendirilmiştir.^[288] Voegeli ve arkadaşları hiperandrojenemisi olan 170 hastadan 75'inde (% 44) ve normal androjen düzeyleri olan 58 hastadan 11'inde (% 19) oligo-amenore olduğunu saptamışlar ve oligo-amenorenin hiperandrojenizm ile birlikteliğinin anlamlı olduğunu vurgulamışlardır.^[216] Oligo-amenore hiperandrojenemiyle sık birliktelik

gösterdiğinden hasta grubumuzu menstrüel düzensizliği olmayan hastaların oluşturuyor olması çalışmamızdaki verilerin güvenilirliğini arttırmaktadır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu erken foliküler evrede pelvik ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve 2 akne hastasında ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda polikistik over görüntüsünün PKOS olmaksızın hiperandrojenizmin diğer klinik bulgularıyla beraber görülebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarında yalnız başına oligomenoresi olan ovulatuvar kişilerin % 87'sinde, idiopatik hirsutizmi olan ovulatuvar kişilerin % 90'ında ultrasonografik olarak polikistik overlerin görüldüğü bildirilmiştir.^[15, 292, 293] Literatürde akne hastalarında pelvik ultrasonografik değerlendirmenin yapıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunker ve arkadaşları yaş ortalaması 25 olan 98 akne hastasından 82'sinde (% 84) yaptıkları pelvik ultrasonografik değerlendirmede hastaların 68'inde (% 83) polikistik over görüntüsü saptamışlar ve 24 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında akne hastalarında ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsünün daha sık olduğunu göstermişlerdir.^[21, 275] Bunker ve arkadaşlarının çalışmasında akne hastalarında hirsutizm ve hiperandrojenemi ile polikistik over görüntüsü arasında ilişki saptanmamış ve hiçbir hasta PKOS tanısı almamıştır. Cibula ve arkadaşları hafif ve orta şiddetli aknesi olan, 90 kadın hastadan 45'inde (% 50) ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü saptamışlardır.^[21, 275] Bu akne hastalarının 19'u (% 21) hirsutizmi olan, 73'ü (% 81) hiperandrojenemisi olan hastalardır. Walton ve arkadaşları, 14 - 34 yaşları arasında hirsutizmi olmayan, hafif ve orta şiddette aknesi olan 36 kadın hastadan 2'sinde ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü saptamışlardır..^[286] Çalışma sonuçlarına bakıldığında akne hastalarında polikistik overlerin görülme sıklığının Walton ve arkadaşlarının çalışmasında ve bizim çalışmamızda Bunker ve Cibula'nın çalışmasına göre daha düşük olduğu görülmektedir.^[21, 275, 286] Literatürdeki çalışmalardan elde edilen sonuçlar polikistik overlerin hiperandrojenizmin klinik bulgularından biri olduğu yönündedir ve polikistik overler şiddetli akneden ziyade hirsutizm ve hiperandrojenemi ile daha fazla birliktelik göstermektedir.

Çalışmamızda pelvik ultrasonografide polikistik over görüntüsü saptanan 2 akne hastasında menstrüel siklusun 21. gününde bakılan progesteron seviyeleri

normal olarak değerlendirilmiş ve PKOS ekarte edilmiştir. Bunker ve Cibula'nın akne hastalarının sırasıyla % 83 ve % 50 gibi yüksek oranlarda ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsüne sahip olduklarını bildirdikleri çalışmalarda hastaların ovulatuvar olup olmadıkları test edilmemiştir.^[21, 275] PKOS tanı kriterlerine göre, ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü saptanan hastalarda, PKOS'nin ekarte edilmesi için hastaların anovulatuvar olmadıklarının gösterilmesi gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda hiperandrojenizmin hiçbir klinik bulgusunu taşımayan sağlıklı popülasyonda ultrasonografik olarak polikistik overlerin görülme sıklığının % 19 - 22 olduğu gösterilmiştir.^[21] Çalışmamızda 21 sağlıklı kontrolden 3'ünde (% 14) pelvik ultrasonografide polikistik overler görülmüş olup, çalışmamızdaki sağlıklı popülasyonda ultrasonografik olarak polikistik overlerin görülme sıklığı literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir.

Çalışma grubumuzu oluşturan şiddetli akneli hastalarının hiçbirinde androjenetik alopesi saptanmamıştır. Literatürde akne ve androjenetik alopesi birlikteliğinin bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır.^[216, 294] Voegeli ve arkadaşları hiperandrojenizmin klinik bulgularının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada 271 kadın hastadan 14'ünde sadece akne ve androjenetik alopesi birlikteliği olduğunu göstermişlerdir.^[216] Yapılan çalışmalara bakıldığında akne ve androjenetik alopesisi olan hastalar hiperandrojenizmin diğer klinik ve laboratuvar bulguları olan hirsütizm, oligomenore, serum androjen düzeylerinde yükseklik, anovulasyon ve pelvik ultrasonografide polikistik over görüntüsü olan hastalardır.^[216, 294] Çalışma sonuçlarımız diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen androjenetik alopesinin hiperandrojenizmin birden fazla bulgusuyla bir arada görülen ve şiddetli akneye oranla hiperandrojenemi, hirsütizm ve oligomenore ile daha sık birliktelik gösteren bir bulgu olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda şiddetli akne hastalarında serum androjen düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandığından PKOS varlığı dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde PKOS'li hastalarda aknenin prevalansını ve şiddetini değerlendiren prospektif kontrollü bir çalışma bulunmamakla beraber PKOS'li hastalarda akne görülme oranlarının % 30 - 50 arasında değiştiği, PKOS'li

hastalarda görülen akne şiddetinin hafif, orta veya şiddetli olabildiği ve hastaların % 20 - 40'ında PKOS'ye eşlik eden aknenin şiddetli ve tedavilere dirençli olduğuna dair veriler mevcuttur.^[2, 3, 282]

Akne hiperandrojenizmin klinik bulgularından biri olarak bizi PKOS tanısına götüren klinik ipucu olabilir. Ancak PKOS ayırıcı tanısını yapabilmek için hangi akne hastasında serum androjen düzeylerine bakılması gerektiğine dair bir fikir birliği bulunmamaktadır.^[6, 8, 184] Aknenin başlangıç yaşı ve/veya şiddeti göz önüne alındığında geç başlangıçlı ve/veya şiddetli aknenin PKOS ile daha sık birlikte olduğuna dair de kesin veriler bulunmamaktadır. Çalışmamızda tek başına postadölesan şiddetli aknesi olan kadınlarda serum androjen düzeylerine bakılmasının gerekli olduğu gösterilememiştir. Akneye hiperandrojenizmin diğer klinik bulgularından en az birinin eşlik ettiği durumlarda veya hirsutizm hiperandrojenemi ile sık birliktelik gösteren bir bulgu olması nedeniyle akneye eşlik eden hirsutizm varlığında serum androjen düzeylerine bakılarak ve pelvik ultrasonografi yapılarak hastaların PKOS açısından değerlendirilmesi önerilebilir.^[184]

Çalışmamızda ACTH stimülasyon testi ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ekarte edilmiştir. Akne geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziye eşlik edebilmektedir. Yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili kadınlarda daha çok persistan veya geç başlangıçlı akne görüldüğü ve bu hastalarda görülen aknenin tedavilerine dirençli olduğu bildirilmiştir.^[8, 171] Yine yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili hastalarda hirsutizm, oligo-amenore gibi hiperandrojenizmin diğer klinik bulgularının hastalığa akneden daha sık eşlik ettiği bildirilmiştir.^[295] Hirsutizmi olmayan 30 akneli kadın hastada yapılan randomize prospektif kontrollü bir çalışmada, 19 hastadan 1'i (% 5.3) geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almıştır.^[284] Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan bu hasta 14 yaşında olup, tanı anında hiperandrojenizmin klinik bulgularından hiçbirine sahip değildir.^[284] McLaughlin ve arkadaşlarının çalışmasında hiperandrojenizmi olan 15 - 43 yaşları arasındaki 96 kadın ve 23 sağlıklı kontrole erken foliküler fazda ACTH stimülasyon testi yapılmış ve 96 kadından 6'sı (% 5.7) geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı almıştır.^[295] Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan 6 hastadan 4'ünde hirsutizm, amenore ve kistik akne birlikteliği, 2 hastada ise sadece

amenore olduğu bildirilmiş ve çalışma sonucuna göre hiperandrojenizmin birden fazla bulgusunun bir arada olduğu veya hiperandrojenizm bulgularının şiddetli olduğu hastalarda ACTH stimülasyon testi yapılması önerilmiştir.^[295] Çalışma grubumuzu oluşturan hastalarda hiperandrojenizm klinik bulgularından sadece akne mevcuttu. Bu hasta grubunda ACTH stimülasyon testi ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tespit edilememesi McLaughlin ve arkadaşlarının düşüncelerini destekler şekilde hiperandrojenizmin birden fazla bulgusunun bir arada olduğu ve/veya hiperandrojenizm bulgularının şiddetli olduğu hastalarda ACTH stimülasyon testi yapılmasının anlamlılığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde hiperandrojenizmin klinik bulgularından hirsutizm, androjenetik alopesi, oligo-amenore olmaması, hastaların obez olmaması, hastalarda klinik, laboratuvar ve ultrasonografik olarak PKOS'nin ekarte edilmiş olması, tek başına şiddetli akne ile hiperandrojenemi arasındaki ilişkiyi daha net değerlendirebilmemizi sağlamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde hiperandrojenizmin diğer klinik bulgularını taşımadan yalnızca şiddetli aknesi olan kadın hastalarda serum androjenlerini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışma sonuçlarımıza göre şiddetli aknenin serum androjenlerinde yükseklikle birliktelik göstermemesi, yalnızca şiddetli aknesi olan kişilerin hiperandrojeneminin getirdiği riskler olan kronik anovülasyon ve infertiliteyle karşı karşıya olmadığını düşündürmektedir.^[220]

5.3 İnsülin Direnci Değerlendirmeleri

Diabetes mellitus ciddi kardiyak, vasküler, nörolojik ve metabolik komplikasyonları olan kronik bir hastalıktır ve diabetes mellitus hastalarının % 90'dan fazlasını tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktadır. İnsülin direnci tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Diyabet gelişme riski taşıyan hastalarda aşikar diyabet gelişmeden önce insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluklarının saptanması ve bu kişilerin diyet, egzersiz ve insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar kullanması ile aşikar diyabet gelişiminin önlenilebileceği veya geciktirilebileceği bilinmektedir. Hiperandrojenizm insülin direnci ile ilişkili olması nedeniyle diyabet gelişmesi riski taşıyan bir durumdur.^[232, 243, 296]

Çalışmamızda hiperandrojenizmin klinik bulgularını taşımadan yalnızca şiddetli aknesi olan kadın hastalarda insülin direnci parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda şiddetli aknesi olan kadın hastaların PKOS'de olana benzer şekilde insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk taşıyıp taşımadıklarını belirlemek amaçlanmıştır. Şiddetli akne hastalarında insülin direnci ve/veya glukoz tolerans bozukluğu saptanması durumunda hastalara, insülin direncini arttırdığı bilinen obezitenin önlenmesine yönelik diyet ve egzersiz önerilmesi planlanmıştır. Yine şiddetli aknede insülin direnci varlığının gösterilmesi durumunda akne tedavisinde insülin duyarlılığını arttıran ilaçların etkili olabileceği öngörülmüştür. Çalışmamız obezite, hiperlipidemi, insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet gibi kardiyovasküler morbidite nedenlerini şiddetli akneli kadın hastalarda değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle öncül niteliktedir.

Çalışmamızda açlık kan şekeri/açlık insülin oranı, açlık insülin değerleri ve HOMA-IR kullanılarak insülin direnci değerlendirilmiş ve akne ve kontrol grubu arasında insülin direnci parametreleri bakımından fark saptanmamıştır. Açlık kan şekeri/açlık insülin oranı ve HOMA-IR insülin değerleri ile eş zamanlı kan şekeri değerlerinin oranlanarak yorumlandığı günümüzde birçok çalışmada insülin direncini değerlendirmek üzere kullanılan güvenilir yöntemlerdir. Hangi insülin direnci ölçüm metodunun kullanılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur.^[16] Hangi metodun kullanılacağına hipoteze, amaçlara, deneysel kısıtlılıklara, yapılacak çalışmanın tipine ve büyüklüğüne göre karar verilmektedir. Örneğin, hiperinsülinemik glukoz klemp veya sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi az sayıdaki hastada periferik insülin duyarlılığını ölçmek amaçlı intensif fizyolojik çalışmalarda tercih edilirken, klinik veya epidemiyolojik çalışmalarda açlık kan şekeri/açlık insülin oranı ve HOMA-IR kullanılmaktadır.

Çalışmamızda şiddetli aknesi olan ve obez olmayan 32 kadın hastada açlık kan şekeri/açlık insülin oranı, açlık insülin değerleri ve HOMA-IR kullanılarak insülin direnci değerlendirilmiş ve akne ve kontrol grubu arasında insülin direnci parametreleri bakımından fark saptanmamıştır. Aizawa ve Niimura, orta ve şiddetli aknesi olan ve obez olmayan 30 kadın ve 13 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada iki grup arasında serum bazal insülin seviyelerinin farklı olmadığını buna karşılık aknesi olan grupta OGTT esnasında bakılan 0., 30., 60., 90. ve 120.

dakikalarda, serum glukoz seviyelerinin benzer, insülin düzeylerinin farklı olduğunu ve OGTT sırasında insülin yanıtlarının artmış olduğunu göstermişlerdir.^[22] Araştırmacılar bu çalışmanın sonuçlarına göre, obez olmayan postadölesan akne hastalarında insülin direnci olduğunu belirtmişlerdir.^[22]

Çalışmamızda OGTT testi sonucuna göre, akne ve kontrol grubunda yer alan hastaların hiçbirinde glukoz tolerans bozukluğu tespit edilmemiştir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı, normal glukoz homeostazı ve aşikar diyabet arasında yer alan metabolik evreleri tanımlamak için kullanılmaktadır.^[239] Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörüdür.^[247] Bozulmuş açlık glukozu olan kişide 5 - 10 yıl içinde diyabet gelişme riski % 20 - 30 iken bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birlikteliğinde bu % 50'den fazladır.^[247] Çalışmamızda OGTT testi sonucuna göre, akne ve kontrol grubunda yer alan hastaların hiçbirinde insülin direncinin yanında bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransının bulunmaması şiddetli akne varlığının diyabet gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Literatürde diyetin akne patogenezindeki rolünü değerlendirmek üzere yapılan çalışmalarda hiperglisemik diyet verilen akne hastalarında insülin direnci değerlendirilmiştir. Akne hastalarında hiperglisemik diyet verilerek yapılan prospektif kontrollü çalışmalardan bazılarında hiperglisemik diyetin hiperinsülinemi ile ilişkisi olduğu gösterilmiş ve hiperglisemik diyetin hiperinsülinemiye, hiperinsülineminin de hiperandrojenemiye neden olarak akne gelişimini tetiklediği düşünülmüştür.^[134, 136, 297] Buna karşılık Kaymak ve arkadaşları, hiperglisemik diyet verilen 19 - 34 yaşları arasında, 30'u kadın (% 61.2) toplam 49 akne hastası ve 42 sağlıklı kontrolde, serum bazal glukoz ve insülin seviyelerinin ve HOMA-IR değerlerinin benzer olduğunu göstermişler ve akne hastalarının hiçbirisinde insülin direnci saptamamışlardır.^[135] Aizawa ve Niimura orta ve şiddetli aknesi olan 30 kadında yaptıkları çalışmada, bazal ve OGTT sırasında yapılan paralel ölçümlerde serum androjen ve insülin düzeylerinin akne ve kontrol grubu arasında farklı olmadığını göstermişler ve postprandiyal geçici insülin artışının hiperandrojenemi yaparak akneyi tetikliyor olma olasılığının düşük olduğunu belirtmişlerdir.^[22]

Onsekiz - 35 yaş hirsutizm, PKOS, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi hastalıklarda hiperandrojenizm ve insülin direnci ilişkisinin en sık gösterildiği yaş aralığı olup, şiddetli aknesi olan grubumuzu oluşturan hastalar da bu yaş aralığındadır. Çalışma grubumuzu oluşturan 32 şiddetli akne hastası 20 - 33 yaşlar arasındadır ve bu veri akne ile hiperandrojenizm ve insülin direnci ilişkisini değerlendirmek için çalışma grubumuzun yaş aralığının uygun olduğunu ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalar, PKOS'li hastalarda insülin direncinin hiperandrojenemi yaptığını destekler doğrultudadır.^[251, 252, 298-300] Androjenlerin yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımını arttırıp trigliserid sentezini arttırarak, kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek insülin duyarlılığını azalttıkları düşünülmektedir.^[254] Yapılan bir çalışmada, PKOS hastaları arasında hiperandrojenemisi olanlarda olmayanlara oranla insülin direncinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir.^[255] Yine bazı araştırmacıların bulgularına göre PKOS hastalarında anti-androjen tedavi veya androjen süpresyonu ile insülin direncinde düzelme, androjenlerin insülin direncine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.^[253, 301, 302]

Yapılan çalışmalarda idiopatik hirsutizmi olan hastalarda da insülin direnci olduğu gösterilmiştir.^[303-305] Melanie ve arkadaşları androjen seviyelerinden bağımsız olarak insülin seviyeleri ve hirsutizmin şiddeti arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.^[306] Hiperandrojenemi olmaksızın hirsutizmi olan hastalarda insülin direnci bulunması, insülinin terminal kıl folikülünde lokal androjen sentezini arttırarak hirsutizme neden olabileceğini düşündürmüştür. Hiperandrojenemisi olmayan şiddetli akne hastalarında insülin direnci bulunmaması terminal folikül ve sebase folikülde akne ve hirsutizme yol açan lokal androjen metabolizmalarının birbirinden farklı olabileceğini ve hirsutizmin akneye oranla insülin direnci ve dolayısıyla glukoz metabolizması ve diyabet ile daha yakından ilişkili bir hiperandrojenizm klinik bulgusu olabileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda akne hastaları ($20.65 \pm 2.22 \text{ kg/m}^2$) ve kontrol grubu ($20.8 \pm 2.63 \text{ kg/m}^2$) vücut kitle indeksleri benzer ve normal sınırlarda olan hastalardan oluşmakta idi. Çalışma grubumuzu oluşturan 32 şiddetli akneli postadölesan kadınların hiçbirinde obezite izlenmemesi, postadölesan şiddetli

aknenin obezite ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Bildiğimiz kadarıyla literatürde postadölesan akne ile obezite ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Abulnaja ve arkadaşları, 16-22 yaşları arasındaki 60 adölesan kadın hastayı, obezite ve şiddetli akne, akne olmadan obezite, obezite olmadan akne ve hem obezitesi hem de aknesi olmayanlar olmak üzere dört gruba ayırmışlardır.^[271] Obezitesi ve aknesi olanlarda, serum trigliserid, LDL seviyelerindeki yükseklik ve HDL seviyelerindeki düşüklük obezitesi olup aknesi olmayanlardan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Aynı çalışmada serum testosteron, insülin ve leptin düzeylerinin obezitesi ve aknesi olan hastalarda, obezitesi olan aknesi olmayan hastalardan yüksek olduğu gösterilmiş ayrıca obezitesi ve aknesi olan hastalarda testosteron ile leptin ve testosteron ile trigliserid seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda özellikle vücut kitle indeksinin 27 kg/m^2 'nin üzerine çıkmasının adölesan dönemde görülen aknenin bir nedeni olabileceği ve diyetin akne tedavi protokolleri arasında yer alması gerekliliği vurgulanmıştır. Obezlerde serum androjenlerinin artışının serum trigliserid düzeylerini artırarak, sebum içindeki trigliserid ve serbest yağ asitlerini arttırmak suretiyle akneye neden olabileceği ileri sürülmüştür.^[271]

Çalışmamızda vücut kitle indeksleri benzer ve normal sınırlarda olan ve insülin direnci saptanmayan akne ve kontrol grubunun serum lipid değerleri normal sınırlarda ve benzer olarak değerlendirilmiştir.^[233] Yapılan çalışmalarda dislipidemi hem obez, hem obez olmayan PKOS hastalarında gösterilmiştir. Yüksek trigliserid, LDL ve VLDL düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri PKOS hastalarında en sık tanımlanan dislipidemi profilidir.^[233, 234, 307] PKOS hastalarında dislipidemi nedenleri arasında insülin direnci de suçlanmaktadır.

Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişiminde vücut kitle indeksi ve vücut yağ dağılımı önemlidir. Obez hastalarda normal glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelişme hızı artmıştır.^[258] İnsülin direncinin ortaya çıkardığı hiperinsülinemik durum, yağ metabolizması üzerine olan anabolik etkileri yani yağ dokuya glukoz alımının artması, hormon duyarlı lipazın inhibisyonu ve trigliserid yapımı ile obezitenin ortaya çıkmasında etkili olabilir.^[242] PKOS'li olguların % 30-60'ına obezite eşlik etmektedir.^[308] PKOS'deki obezite sıklıkla abdominal obezitedir.^[309, 310] Abdominal obezitenin insülin direnciyle daha yakın ilişkisi olduğu

bilinmektedir.^[239] PKOS hastalarında görülen abdominal obezite, hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi birbiriyle ilişkilidir ve birliktelik gösterebilir.^[3] Bununla birlikte her obez hastada insülin direnci ortaya çıkmadığı gibi insülin direnci olan her hasta da obez değildir.^[249, 308] Çalışmamızda normal vücut ağırlığına sahip bel çevreleri ve bel-kalça oranları benzer olan şiddetli akne hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında gruplar arasında hiperandrojenemi, insülin direnci ve serum lipid düzeyleri arasında fark saptanmamış olması PKOS hastalarında gösterilen şekliyle tüm bu parametrelerin birbiriyle olan ilişkisini desteklemektedir.

5.4 İzotretinoin Öncesi ve Sonrası Değerlendirmeler

İzotretinoin şiddetli akne tedavisinde 20 yıldan uzun süredir kullanılmakta olan, etkinliği birçok prospektif kontrollü çalışma ile kanıtlanmış sistemik A vitamini türevidir ^[9]. Çalışmamızda şiddetli akne hastalarının izotretinoin tedavisi öncesi inflamatuvar lezyon sayısı ortancası 67 iken, tedavinin 6. ayında inflamatuvar lezyon sayısı ortancası 1 olup, tedavi öncesi ve 6. ayın sonunda inflamatuvar lezyon sayıları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Peck ve arkadaşları 33 kistik akneli hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada izotretinoin tedavisi öncesi ortalama inflamatuvar lezyon sayısı 40 iken, tedavinin 6. ayında inflamatuvar lezyon sayısının 10'dan az olduğunu göstererek çalışmamızdakine benzer şekilde şiddetli aknele izotretinoinin etkisini inflamatuvar lezyon sayısındaki azalmayı göstererek desteklemişlerdir. ^[311]

Çalışmamızda izotretinoin ile ortalama 7.5 ay tedavi edilen 24 şiddetli akne hastasında tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayı karşılaştırıldığında total testosteron, SHBG, DHEAS, androstenedion seviyeleri ve serbest androjen indeksleri arasında fark saptanmamıştır. Lookingbill ve arkadaşları yaş ortalaması 24 olan, 18 - 37 yaşları arasında 15 erkek, 9 kadında yapılan bir çalışmada 1 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi altında bazal, 8., 16., ve 24. haftalarda serum total testosteron, serbest testosteron, DHEA, DHEAS, DHT ve androstenediol glukronid düzeylerini değerlendirmişler ve kadınlarda serbest testosteron ve her iki cinste serum DHT ve androstenediol glukronid gibi hedef doku androjen düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir.^[200] Lookingbill ve arkadaşlarının çalışma

sonuçları ile çalışma sonuçlarımız bir arada değerlendirildiğinde izotretinoin tedavisinin serum androjenlerinden çok doku androjenlerinin serum düzeylerini düşürmek suretiyle sebum sekresyonunu azaltıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre izotretinoin tedavisi altında hastalarda tedavi öncesinde tespit edilen akne lezyonlarında premenstrüel alevlenme öyküsünde istatistiksel anlamlı olarak azalma saptanmıştır. İzotretinoin tedavisi altında inflamatuvar akne lezyonlarının tamamının iyileştiği ve hiç yeni lezyon çıkışı olmadığı düşünülecek olursa premenstrüel alevlenme olmaması da beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda izotretinoin tedavisi öncesi ve sonrasında açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, açlık kan şekeri/açlık insülin oranı, ve HOMA-IR kullanılarak insülin direnci değerlendirilmiş ve tedavi önce ve sonrasında insülin direnci parametreleri arasında fark saptanmamıştır. Yine hastalarda vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı ve bel çevresi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış ve benzer bulunmuştur. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar izotretinoin tedavisi öncesinde insülin direnci saptanmamış şiddetli aknesi olan kadınlarda izotretinoin tedavisine bağlı olarak da insülin direnci gelişmediğini göstermektedir.

Pham ve arkadaşları 32 yaşında, vücut kitle indeksi 29 kg/m^2 olan kadın hastada, şiddetli akne nedeniyle verilen izotretinoin tedavisinin 2. ayında amenore ve hirsutizm, tedavinin 20. haftasında serum androjenlerinde yükseklik geliştiğini (testosteron, DHEAS, LH/FSH oranında artma) göstermişler ve hastaya PKOS tanısı koymuşlardır. Aynı hastada tedavinin 20. haftasında bakılan trigliserid düzeyleri 430 mg/dl (aralık: $35\text{-}135 \text{ mg/dl}$), insülin düzeyleri $34 \text{ } \mu\text{IU/ml}$ (aralık: $0\text{-}20 \text{ } \mu\text{IU/ml}$), açlık glukoz düzeyi 96 mg/dl (aralık: $70\text{-}110 \text{ mg/dl}$) olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin kesilmesi ile birlikte tüm klinik ve biyokimyasal bulgulara düzelmeye görülmüştür.^[312] Bu hastada izotretinoinin, insülin direncine yol açarak ya da mevcut insülin direncini arttırarak PKOS bulgularını aşık hale getirdiği düşünülmüştür. Pham ve arkadaşlarının çalışma sonuçları, izotretinoinin, ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olan, obez ve PKOS'si olan akne hastalarında mevcut insülin direncini arttırıyor olabileceğini düşündürmektedir ve bu özelliklere sahip hastalarda izotretinoin tedavisi boyunca kan şekeri takibi yapılması önerilebilir.

Çalışmamızda tedavinin 6. ayında serum trigliserid seviyeleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekle birlikte normal sınırlar arasında kalmıştır. Hipertrigliseridemi izotretinoin tedavisi sırasında en sık saptanan lipid metabolizma bozukluğudur.^[212, 213] Yapılan çalışmalarda obezite ve bazal trigliserid düzeylerindeki yüksekliğin izotretinoin tedavisi altında görülen hipertrigliseridemiyi tetikleyen en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir.^[212] Koistinen ve arkadaşları, yaş ortalaması 24, vücut kitle indeksi 22 olan 11 akneli erkek hastada, 0.5 mg/kg/gün dozunda 5 aylık izotretinoin tedavisi sonrasında VLDL, LDL ve trigliserid düzeylerinin arttığını, aynı çalışmada izotretinoin tedavisi kesildikten üç ay sonra serum lipid düzeyleri yüksek seyretmekle birlikte insülin duyarlılığının tedaviden önceki haline döndüğünü göstermişlerdir.^[313] İzotretinoine bağlı gelişen trigliserid yüksekliğinin mekanizması bilinmemektedir.^[213] İnsülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemi, kas ve yağ dokusu gibi ekstrahepatik dokulardan yağ asitlerinin salınımını arttırarak trigliserid sentezini arttırıyor olabilir. Fakat çalışmamızda izotretinoin tedavisi altında insülin direnci gelişmeksizin trigliserid düzeylerinin normal sınırlarda kalmakla birlikte başlangıca göre yükselmesi izotretinoin kullanımına bağlı gelişen trigliserid düzeylerindeki yükselmenin insülin direncine bağlı gelişmediğini düşündürmektedir.^[213] Koistinen ve arkadaşlarının çalışmasında izotretinoin tedavisi kesildikten 3 ay sonra trigliserid düzeyleri yüksek seyrettiği halde insülin direncinin normale dönüyor olması, izotretinoine bağlı gelişen hipertrigliserideminin insülin direncinden bağımsız olarak geliştiği fikrini desteklemektedir.^[313]

Stoll ve arkadaşları yaş ortalaması 28, vücut kitle indeksi $24.5 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ olan, 15 hastada yaptıkları çalışmada 1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisinin 5. gününde görülen hipertrigliseridemi ile insülin direncinin ilişkili olmadığını göstermişler ve yüksek trigliserid düzeylerinin karaciğerde trigliserid sentezinin artışına veya trigliserid katabolizmasının gecikmesine bağlı gelişiyor olabileceğini belirtmişlerdir.^[213] Aynı araştırmacılar izotretinoine bağlı olarak apolipoprotein CIII düzeylerinin artışının lipoprotein lipaz aracılı lipolizin inhibisyonuna ve karaciğerde trigliserid partiküllerin fazlasının apolipoprotein E reseptörleri aracılığıyla temizlenmesinin azalmasına yol açıyor olabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir.^[213] Rodondi ve arkadaşları akne hastalarında yaptıkları farmakogenetik çalışmada,

izotretinoine bağılı gelişen lipid metabolizma bozukluğunun apolipoprotein E geni ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.^[314]

Çalışmamız şiddetli aknesi olan kadınlarda akneye eşlik edebilen diğer hiperandrojenizm klinik bulgularının ekarte edildiği, hiperandrojeneminin serbest androjen indeksi hesaplanarak değerlendirildiği ve yaş ve vücut kitle indeksi benzer olan kontrol grubu ile karşılaştırılarak yorumlandığı prospektif bir çalışma olması bakımından literatürde öncül niteliktedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların hiçbirinde şiddetli akne dışında hiperandrojenizm klinik bulgusu olmaması, tek başına şiddetli akne ve hiperandrojenemi ilişkisini daha iyi değerlendirebilmemizi sağlamış ve çalışma sonuçlarımızın güvenilirliğini arttırmıştır. Çalışma sonuçlarımız sadece şiddetli aknesi olan kadınlarda serum androjen düzeylerinin sağlıklı popülasyona göre yüksek olmadığını göstermektedir.

Hiperandrojenizm insülin direnciyle, insülin direnci de obezite, dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet ile ilişkilidir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız sadece şiddetli aknesi olan kadın hastalarda insülin direnci, obezite, dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet gibi kardiyovasküler morbidite nedenlerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarımıza göre obez olmayan, hiperandrojenemisi bulunmayan ve hiperandrojenizmin klinik bulgularından yalnızca şiddetli aknesi olan kadın hastalarda insülin direnci bulunmamaktadır. Buna dayalı olarak tek başına şiddetli akne varlığının glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda obezitesi ve hiperandrojenemisi bulunmayan şiddetli akne hastalarında insülin direncinin gösterilememiş olması, obezite ve hiperandrojeneminin insülin direnci ile olan ilişkisini dolaylı yoldan desteklemektedir. Buna karşılık obez olmayan PKOS hastalarında ve hiperandrojenemisi olmayan hirsütizmli hastalarda da insülin direnci gösterilmiştir. Hiperandrojenemisi olmayan şiddetli akne hastalarında insülin direnci bulunmaması, buna karşılık hiperandrojenemisi olmayan hirsütizmli hastalarda insülin direnci bulunması sebace foliküller ve terminal foliküllerde insüline yanıtlarının farklı olduğunu düşündürmekte ve lokal androjen metabolizmalarındaki farklılığın da bundan kaynaklanıyor olabileceğini akla getirmektedir. Sonuçta hirsütizmin şiddetli akneye oranla insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet ile daha

yakından ilişkili bir hiperandrojenizm klinik bulgusu olduğu söylenebilir. PKOS'ye eşlik eden hiperandrojenizm klinik bulgularının insülin direncine bağlı geliştiği ve insülin direncini düzelten ilaçlar ile akne de dahil olmak üzere tüm hiperandrojenizm klinik bulgularının kaybolduğu göz önüne alındığında PKOS'de görülen aknenin de sendromun bir parçası olarak insülin direncine bağlı olarak gelişiyor olduğu, buna karşılık çalışma sonuçlarımıza dayalı olarak PKOS sendromu olmaksızın sadece şiddetli aknenin patogenezinde insülin direncinin rol oynamadığı söylenebilir.

Çalışma sonuçlarımıza göre izotretinoin tedavisi öncesinde insülin direnci saptanmamış olan akne hastalarında, izotretinoin tedavisi sonrasında da insülin direnci tespit edilmemiştir. İzotretinoinin akneyi tedavi ederken serum androjen düzeylerini ve insülin direnci parametrelerini etkilememesi izotretinoine bağlı gelişen ve tedavi sonrasında normal sınırlar içinde kalmakla birlikte tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan serum trigliserid düzeylerindeki yükselmenin insülin direnci ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- Şiddetli aknesi olan kadınlarda serum androjen düzeylerinin artmadığı prospektif ve kontrollü bir çalışmayla desteklenmiştir.
- 2- Postadölesan şiddetli aknesi olan kadın hastalarda, hiperandrojenizmin diğer klinik bulguları yoksa serum androjen düzeylerine bakılmasının gerekliliği gösterilememiştir.
- 3- Obez olmayan, hiperandrojenemisi bulunmayan ve hiperandrojenizmin klinik bulgularından yalnızca şiddetli aknesi olan kadın hastalarda insülin direnci bulunmamaktadır. Buna dayalı olarak tek başına şiddetli akne varlığının glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabet gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı söylenebilir.
- 4- Aknede insülin direncinin saptanmaması, akne patogeneğinde hiperinsülinizm ve hiperinsülinizm ile tetiklenen androjen yüksekliğinin rol oynamadığını düşündürmektedir.
- 5- İzotretinoin şiddetli akne tedavisinde etkilidir. İzotretinoin akneyi tedavi ederken serum androjen düzeylerini ve insülin direnci parametrelerini etkilememektedir. İzotretinoinin şiddetli akne tedavisindeki etki mekanizmasını aydınlatmak amaçlı DHT, androsteron glukronidler ve sebace bezlerde lokal olarak sentezlenen diğer androjenler ve androjen reseptörleri üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar planlanabilir.
- 6- İzotretinoinin akneyi tedavi ederken serum androjen düzeylerini ve insülin direnci parametrelerini etkilememesi izotretinoine bağlı gelişen ve normal sınırlar içinde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan serum trigliserid düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Yıldız BO. Diagnosis of hyperandrogenism. *Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:167-76.
2. Borgia F ve ark. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:201-204.
3. Futterweit W, Azziz R. Clinical features of the polycystic ovary syndrome. In: Azziz R, Dewailly D (eds). *Androgen Excess Disorders in Women.* 2th ed. Humana Press, New Jersey. 2006;155-167.
4. Bikowski J. Adapting and innovative acne grading scale and practice. *Prac Dermatol.* 2008;48-52.
5. Burke M, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris the Leeds Technique. *Br J Dermatol.* 1984;3:83-92.
6. Olutunmbi Y, Paley K, Joseph C. Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21:171-176.
7. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Postadolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* 1997;136:66-70.
8. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:281-290.
9. Strauss JS ve ark. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:651-663.
10. Ghali F ve ark. Changing the face of acne therapy. *Cutis.* 2009;83:4-15.
11. Freak J. An overview of acne vulgaris. *Nurs Times.* 2006;102:30-32.
12. Kurokawa I ve ark. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18:821-832.
13. Kuaenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. *Br J Dermatol.* 2003;149:229-236.
14. Blaner WS. Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:129-135.
15. Azziz R. Definition and epidemiology of the polycystic ovary syndrome. In: Azziz R, Dewailly D (eds). *Androgen Excess Disorders in Women.* 2th ed. Humana Press, New Jersey. 2006;145-153.
16. Yıldız BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004;8: 649-656.
17. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86:13-14.
18. Ehrmann DA ve ark. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999;22:141-146.

19. Legro RS. Type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86:16-17.
20. Weerakiet S ve ark. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:177-184.
21. Bunker CB ve ark. Most women with acne have polycystic ovaries. *Br J Dermatol*. 1989;121:675-680.
22. Aizawa H, Niimura M. Mild insulin resistance during oral glucose tolerance test (OGTT) in women with acne. *J Dermatol*. 1996;23:526-529.
23. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol*. 1995;22:249-252.
24. Moran A ve ark. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999;48:2039-2044.
25. Rolland-Cachera MF, Peneau S, Bellisle F. Metabolic syndrome definition in children: a focus on the different stages of growth. *Int J Obes*. 2007;31:1760.
26. Grant RN. The history of acne. *Proc R Soc Med*. 1951;44:647-652.
27. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol*. 1997;38:115-123.
28. Uslu G ve ark. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:462-469.
29. Kilkenny M ve ark. Acne in Victorian adolescents: associations with age, gender, puberty and psychiatric symptoms. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:430-433.
30. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:8-9.
31. Federman DG, Kirsner RS. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Am J Manag Care*. 2000;6:78-87.
32. Schafer T ve ark. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*. 2001;145:100-104.
33. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol*. 2001;145:274-279.
34. Kilkenny M ve ark. The prevalence of common skin conditions in Australian school students. *Br J Dermatol*. 1998;139:840-845.
35. Lucky AW ve ark. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol*. 1994;130:308-314.
36. Lucky AW ve ark. Acne vulgaris in early adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age. *Arch Dermatol*. 1991;127:210-216.

37. Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents--prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *Int J Dermatol*. 2009;48:498-505.
38. Rehn LM ve ark. Depressive symptoms, suicidal ideation and acne: a study of male Finnish conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:561-567.
39. Zaenglein AL. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 2 nd ed. Edinburg, Mosby. 2007;495-508.
40. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol*. 1999;141:297-300.
41. Hamilton JB, Terada H, Mestler GE. Greater tendency to acne in white American than in Japanese populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:267-272.
42. Bataille V ve ark. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1317-1322.
43. Cunliffe WJ. Natural history of acne. In: Cunliffe WJ, Marks R (ed). *Acne*. 1st ed. United Kingdom. 1989;2-10.
44. Ghods SZ, Orawa H, Zouboulis C. Prevalance, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2136-2141.
45. Ballanger F ve ark. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*. 2006;212:145-149.
46. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:577-580.
47. Cunliffe WJ. Natural history of acne. In: Cunliffe WJ, Marks R (ed). *Acne*. 1st ed. United Kingdom. 1989;2-10.
48. Erkin G, Boztepe G. Akne Vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:207-211.
49. Schaller M. Structure and function of eccrine, apocrine, apoecrine and sebaceous glands. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 1st ed. Edinburg, Mosby. 2003;525-530.
50. Gollnick HP ve ark. Pathogenesis and pathogenesis related treatment of acne. *J Dermatol*. 1991;18:489-499.
51. Akaza N ve ark. Effects of *Propionibacterium acnes* on various mRNA expression levels in normal human epidermal keratinocytes in vitro. *J Dermatol*. 2009;36:213-223.
52. Hughes BR ve ark. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. *Br J Dermatol*. 1996;134:247-256.
53. Zouboulis C ve ark. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol*. 2008;17:542-551.

54. Zouboulis C, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea, seborrhoea and acne. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:397-413.
55. Koreck A ve ark. TLR2 and TLR4 polymorphisms are not associated with acne vulgaris. *Dermatology.* 2006;213:267-269.
56. Koreck, A ve ark. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology.* 2003;206:96-105.
57. Heymann WR. Toll-like receptors in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:691-692.
58. McInturff JE, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:73-78.
59. Burkhart CN, Gottwald L. Assessment of etiologic agents in acne pathogenesis. *Skinmed.* 2003;2:222-228.
60. Melnik B, Schmitz G. FGFR2 signaling and the pathogenesis of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:721-728.
61. Melnik BC, Schmitz G, Zouboulis C. Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1868-1877.
62. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:604-615.
63. Trivedi NR, Nelson CZ. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2002- 2009.
64. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363-392.
65. Sertzing P ve ark. Peroxisome proliferator activated receptors and the human hkin. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:15-31.
66. Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents: pathophysiology and treatment implications. *Treat Endocrinol.* 2003;2:215-230.
67. Hamilton F, Car J, Layton A. Acne vulgaris. *Br Med J.* 2009;338:2738.
68. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:571-578.
69. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology.* 2003;206:57-67.
70. Conn M. Ovarian and adrenal androgen biosynthesis and metabolism. In: Azziz R, Dewailly D (eds). *Androgen Excess Disorders in Women.* 2th ed. Humana Press, New Jersey. 2006;155-167.
71. Lookingbill DP ve ark. Tissue production of androgens in women with acne. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:481-487.
72. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20:144-153.

73. Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol.* 2004;19:629-636.
74. Simpson NB, Dick D, Hodgins MB. Effect of progesterone on sebum excretion rate. *Br J Dermatol.* 1979;100:735.
75. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:188-196.
76. Palatsi R, Reinila M, Kivinen S. Pituitary function and DHEA-S in male acne and DHEA-S, prolactin and cortisol before and after oral contraceptive treatment in female acne. *Acta Derm Venereol.* 1986;66:225-230.
77. Darley CR ve ark. Circulating testosterone, sex hormone binding globulin and prolactin in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1982;106:517-522.
78. Burton J ve ark. Sebum excretion in acromegaly. *Br Med J.* 1972;1:406-408.
79. Marples RR ve ark. The skin microflora in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1974;62:37-41.
80. Till AE ve ark. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *Br J Dermatol.* 2000;142:885-892.
81. Akamatsu H ve ark. Inhibition of neutrophil chemotactic factor production in comedonal bacteria by subminimal inhibitory concentrations of erythromycin. *Dermatology.* 1992;185:41-43.
82. Pulverer G ve ark. Granulocyte activating factor released from *Propionibacterium acnes*. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg.* 1988;270:246-251.
83. Eady EA ve ark. Erythromycin resistant *propionibacteria* in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol.* 1989; 121:51-57.
84. Puhvel SM, Sakamoto M. Cytotoxin production by comedonal bacteria (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum* and *Staphylococcus epidermidis*). *J Invest Dermatol.* 1980;74:36-39.
85. Webster GF ve ark. Complement activation in acne vulgaris: in vitro studies with *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium granulosum*. *Infect Immun.* 1978;22:523-539.
86. Lodes MJ ve ark. Variable expression of immunoreactive surface proteins of *Propionibacterium acnes*. *Microbiology.* 2006;152:3667-3681.
87. Gun JD. The role of *Propionibacterium acnes* in the pathogenesis of acne. *Int J Dermatol.* 1981;20:172-173.
88. Mourelatos K ve ark. Temporal changes in sebum excretion and *propionibacterial* colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol.* 2007;156:22-31.
89. Leyden J ve ark. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1975;65:382-384.

90. Leyden J ve ark. New developments in topical antimicrobial therapy for acne. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:8-11.
91. Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. *Clin Dermatol*. 2004;22:380-384.
92. Harper JC, Thiboutot D. Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv Dermatol*. 2003;19:1-10.
93. Thiboutot D ve ark. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1-50.
94. Wilcox HE ve ark. Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation of CD4+ T-cell responses to *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2007;156:460-465.
95. Holland DB, Gowland G, Cunliffe WJ. Lymphocyte subpopulations in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1983;109:199-203.
96. Karvonen SL ve ark. Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology*. 1994;189:344-349.
97. Puhvel, SM ve ark. Lymphocyte transformation in subjects with nodulo cystic acne. *Br J Dermatol*. 1977;97:205-211.
98. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology*. 2003;206:17-23.
99. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol*. 2002;12:422-427.
100. Ganceviciene R ve ark. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009;160:345-352.
101. Lee WJ ve ark. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:311-316.
102. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999. 140:273-82.
103. Kellett SC, Gawkrödger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol*. 2005;15:484-488.
104. Yazici K ve ark. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18: 435-439.
105. Klaz I ve ark. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1749-1752.
106. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:326-333.

107. Plewig G. Pathogenetic mechanism of steroid acne. *Arch Dermatol Forsch.* 1972;244:544-556.
108. Stabenow DL. Treatment of acne in a cold-dry climate. *Rocky Mt Med J.* 1978;75:85-88.
109. Cunliffe WJ ve ark. Acne vulgaris, etiology and treatment. A review. *Clin Exp Dermatol.* 1981;6:461-469.
110. Cunliffe WJ. Natural history of acne. In: Cunliffe WJ, Marks R (ed). *Acne.* 1st ed. United Kingdom. 1989;2-10.
111. Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2000;142:855-856.
112. Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol.* 2002; 138:1591-1592.
113. Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to prolonged total caloric deprivation. *J Invest Dermatol.* 1970;55:303-309.
114. Downing DT, Pochi PE. Changes in skin surface lipid composition induced by severe caloric restriction in man. *Am J Clin Nutr.* 1972;25:365.
115. Munroe M, Crutchfield C. Steroid acne. *Dermatol Nurs.* 2003;15:365.
116. Smith RA, Mountford R, Burton JL. Steroid acne with oral prednisolone metasulphobenzoate. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:536.
117. Monk B ve ark. Acne induced by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18:148-150.
118. Hopfl R ve ark. Long-term danazol therapy for hereditary angioedema. *Dtsch Med Wochenschr.* 1990;115:133-138.
119. Sloane DE, Lee CW, Sheffer AL. Hereditary angioedema: Safety of long-term stanazolol therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:654-658.
120. Greenwood R, Fenwick PB, Cunliffe WJ. Acne and anticonvulsants. *Br Med J.* 1983;287:1669-1670.
121. Frentz G. Phenytoin-induced acne. *Ugeskr Laeger.* 1977;139:338-339.
122. Bharti R, Agarwal L. Topiramate and scars. *Dermatol Online J.* 2005;11:42.
123. Guedes AC ve ark. Acne induced by amineptine. *An Bras Dermatol.* 2009;84:71-74.
124. Kanzaki T. Acneiform eruption induced by lithium carbonate. *J Dermatol.* 1991;18:481-483.
125. Fisman S, Reniers D, Diaz P. Erythromycin interaction with risperidone or clomipramine in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1996. 6:133-138.
126. Holdiness MR. Adverse cutaneous reactions to antituberculosis drugs. *Int J Dermatol.* 1985;24:280-285.

127. Blatt J, Lee PA. Severe acne and hyperandrogenemia following dactinomycin. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:373-374.
128. Sherertz EF. Acneiform eruption due to "megadose" vitamins B6 and B12. *Cutis.* 1991;48:119-120.
129. Yalçın S ve ark. Sparing of previously irradiated skin from erlotinib-induced acneiform rash. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:178-179.
130. Strahan JE, Burch J. Cyclosporine-induced infantile nodulocystic acne. *Arch Dermatol.* 2009;145:797-799.
131. Adebamowo CA ve ark. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:87-793.
132. Adebamowo CA ve ark. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 2006;12:1.
133. Adebamowo CA ve ark. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:207-214.
134. Smith R ve ark. A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:718-726.
135. Kaymak ve ark. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:819-823.
136. Cordain L ve ark. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-1590.
137. Treloar V ve ark. Comment on acne and glycemic index. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:175-177.
138. Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:274-280.
139. McKeown NM. Whole grain intake and insulin sensitivity: evidence from observational studies. *Nutr Rev.* 2004;62:286-291.
140. McKeown NM ve ark. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care.* 2004;27:538-546.
141. Steinberger E ve ark. The menstrual cycle and plasma testosterone levels in women with acne. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:54-58.
142. Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol.* 2004;140:423-424.
143. Shaw JC. Hormonal therapy in dermatology. *Dermatol Clin.* 2001;19:169-178.
144. Kaminer MS, Gilchrist BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:6-14.
145. Fisher DA. Desideratum dermatologicum cause and control of premenstrual acne flare. *Int J Dermatol.* 2000;39:334-336.

146. Ebling FJ. The role of the pituitary in acne. *Cutis*. 1976;17:469-474.
147. Nguyen QH, Kim YA, Schwartz RA. Management of acne vulgaris. *Am Fam Physician*. 1994;50:89-96, 99-100.
148. Cunliffe WJ ve ark. Pilo-sebaceous duct physiology. The effect of keratin hydration on sebum excretion rate. *Br J Dermatol*. 1976;94:431-434.
149. Thiboutot D. Overview of acne and its treatment. *Cutis*. 2008;81:3-7.
150. Cunliffe WJ. Clinical features of acne. In: Cunliffe WJ, Marks R (ed). *Acne*. 1st ed. United Kingdom. 1989;11-76.
151. Blair C, Lewis CA. The pigment of comedones. *Br J Dermatol*. 1970;82: 572-583.
152. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:303-308.
153. Dreno B ve ark. Acne: evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000. *Eur J Dermatol*. 2003;13:166-170.
154. Dreno B ve ark. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology*. 2007;214:46-51.
155. Jeremy AH ve ark. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121:20-27.
156. Holland DB ve ark. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004;150:72-81.
157. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg*. 2000;26:857-871.
158. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:109-117.
159. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:541-545.
160. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med*. 1995. 98:89-94.
161. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris the Leeds technique. *Br J Dermatol*. 1984;11:83-92.
162. James WD. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med*. 2005;352:1463-1472.
163. Dennis M. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier, Canada. 2008;969-1104.
164. Conn M. Androgens Throughout the life of Women. In: Azziz R, Dewailly D (eds). *Androgen Excess Disorders in Women*. 2th ed. Humana Press, New Jersey. 2006;35-47.

165. Evans DM ve ark. Teenage acne is influenced by genetic factors. *Br J Dermatol.* 2005;152:579-581.
166. Natoli A, Paggi A, Leri O. Pubertal acne: clinical aspects, hormonal influences and general and specific principles that should guide the treatment. *Clin Ter.* 1981;96:325-333.
167. Lucky AW ve ark. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr.* 1997; 130:30-39.
168. Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254:146-53.
169. Acar MA, Günaştı S, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalıklar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Sedaroglu S, Oğuz O (eds). *Dermatoloji.* 3rd ed. İstanbul, Nobel. 2008;1189-1216.
170. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:279-284.
171. Ostlere LS ve ark. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol.* 1998;48:209-215.
172. Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Semin Reprod Med.* 2003;21:295-300.
173. Cambazard F. Neonatal, infantile and pre-puberty acne. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:107-112.
174. Chew EW, Bingham A, Burrows D. Incidence of acne vulgaris in patients with infantile acne. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15:376-377.
175. Placzek M ve ark. Acne fulminans in late-onset congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 1999;354:739-740.
176. Wise CA ve ark. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet.* 2002;11:961-969.
177. Hong JB, Su YN, Chiu HC. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome): report of a sporadic case without an identifiable mutation in the CD2BP1 gene. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:533-535.
178. Globberman H ve ark. Analysis of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene in HAIRAN syndrome with obesity. *Clin Endocrinol.* 2000;52:479-485.
179. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol.* 2002;41:197-203.
180. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:200-210.
181. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology.* 1998;196:59-66.

182. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22:412-418.
183. Goulden V ve ark. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol.*1997;137:106-108.
184. Shaw JC, White LE. Persistent acne in adult women. *Arch Dermatol.* 2001; 137:1252-1253.
185. Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol.* 2009
186. Sirtuk-Ware R. New Progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update,* 2006;12:169-178.
187. Palombo-Kinne E ve ark. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception.* 2009;79:282-289.
188. Lucky AW ve ark. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:746-754.
189. Redmond GP ve ark. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1997; 89:615-622.
190. Gallo MF ve ark. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:3987.
191. Shaw JC. Hormonal therapies in acne. *Expert Opin Pharmacother.* 2002; 3:865-874.
192. Giusti M ve ark. Longitudinal study of the behaviour of certain hormonal parameters in women undergoing treatment with cyproterone acetate. *Acta Eur Fertil.* 1977;8:211-228.
193. Goodfellow A ve ark. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1984;111:209-214.
194. Burke BM, Cunliffe WJ. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* 1985; 112:124-125.
195. Hatwal A ve ark. Spironolactone and cimetidine in treatment of acne. *Acta Derm Venereol.* 1988;68:84-87.
196. Muhlemann MF ve ark. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol.* 1986;115:227-232.
197. Shaw JC, White LE. Long-term safety of spironolactone in acne: results of an 8-year followup study. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:541-545.
198. Lazar MA. Mecanism of action of hormones that act on nuclear receptors. In: Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Saunders Elsevier, Canada. 2008;37-46.

199. Coates P ve ark. Does oral isotretinoin prevent *Propionibacterium acnes* resistance? *Dermatology*. 1997;195:4-9.
200. Lookingbill DP ve ark. Effect of isotretinoin on serum levels of precursor and peripherally derived androgens in patients with acne. *Arch Dermatol*. 1988;124:540-543.
201. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004;22:439-444.
202. Layton AM ve ark. Isotretinoin for acne vulgaris 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993;129:292-296.
203. Harms M, Masouye I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica*. 1986;172:148-53.
204. Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne a study of relapses. *Dermatologica*. 1990;180:240-243.
205. Stainforth JM ve ark. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol*. 1993;129:297-301.
206. White GM ve ark. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1998;134:376-378.
207. Azoulay L, Oraichi D, Berard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157: 1240-1248.
208. Thielitz A, Krauthelm A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther*. 2006;19:272-279.
209. Berard A ve ark. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:196-205.
210. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:188-194.
211. Zane LT ve ark. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 2006;142: 1016-1022.
212. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:197-206.
213. Stoll D ve ark. Short-term administration of isotretinoin elevates plasma triglyceride concentrations without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *Metabolism*. 2004;53:4-10.
214. Ferahbas A ve ark. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:153-157.
215. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:92-102.

216. Karrer-Voegeli S ve ark. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine*. 2009;88:32-45.
217. Bhasin S. Testicular Disorders. In: Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier, Canada. 2008;645-684.
218. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril*. 2002;77:34-41.
219. Ding EL ve ark. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006. 295:1288-1299.
220. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol*. 1986;68:741-745.
221. Rittmaster RS, Deshwai N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1295-1300.
222. Yıldız BO ve ark. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2009;0:1-14.
223. Camacho-Martinez F. Hypertrichosis and Hirsutism. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 2 nd ed. Edinburg, Mosby. 2007;495-508.
224. Sperling L. Alopecias. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 2 nd ed. Edinburg, Mosby. 2007; 255-278.
225. Krause W. Androgen excess in women consequences for skin and hair *Fortschr Med*. 2008;150:38-40.
226. Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:813-823.
227. Stein IF ve ark. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-191.
228. Azziz R ve ark. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 2745-2749.
229. Reyss AC ve ark. Rotterdam consensus in adolescent girls: which investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34:341-346.
230. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-47.
231. Carmina E ve ark. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1807-1812.

232. Pasquali R ve ark. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res*, 1993;39:179-87.
233. Yıldırım B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79:1358-1364.
234. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-131.
235. Robinson S ve ark. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol*. 1996;44:277-284.
236. Korhonen S ve ark. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:289-296.
237. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2004;60:1-17.
238. Neraud B. Drug-Induced Hyperandrogenism. In: Azziz R, Dewailly D (eds). *Androgen Excess Disorders in Women*. 2th ed. Humana Press, New Jersey. 2006;121-127.
239. Buse J, Charles FB. Type II Diabetes Mellitus. In: Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier, Canada. 2008; 1329-1390.
240. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
241. Moller DE, Azziz R. Severe Insulin Resistance Hyperandrogenic Syndromes. In: Azziz R, Dewailly D (eds). *Androgen Excess Disorders in Women*. 2th ed. Humana Press, New Jersey. 2006;129-144.
242. Arner P ve ark. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:471-482.
243. Coşar E ve ark. Insulin sensitivity does not differentiate by hirsutism in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2008;55:465-468.
244. Grundy SM ve ark. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
245. Swenson TL ve ark. The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Rev*. 1991;7:139-153.
246. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 1999;21:885-894.
247. Abdul-Ghani MA ve ark. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2007;30:1544-1548.

248. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-2698.
249. Dunaif A ve ark. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165-1174.
250. Yıldız BO ve ark. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2031-2036.
251. Carmina E ve ark. Polycystic ovary syndrome: an update on diagnostic evaluation. *J Indian Med Assoc.* 2006;104:439-40, 442, 444.
252. Nagamani M, Van Dinh T, Kolver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986.;54:384-389.
253. Ibanez L, Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update.* 2006;12:243-252.
254. Diamond MP ve ark. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4420-4425.
255. Yıldız BO, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;100:62-66.
256. Legro RS. ve ark. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1999;84:165-169.
257. Ehrmann DA ve ark. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;96:520-527.
258. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:99-109.
259. Yıldız BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13:1295-1305.
260. Nestler JE ve ark. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002. 77:209-215.
261. Cheang KI, Nestler JE. Should insulin-sensitizing drugs be used in the treatment of polycystic ovary syndrome ? *Reprod Biomed Online.* 2004;8: 440-447.
262. Mitwally MF, Witchel SF, Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9:163-167.

263. Smith CP ve ark. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:932-937.
264. Pham-Huu-Trang M ve ark. Effects of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) on enzymatic activity in human adrenocortical cells: Interactions with ACTH. *J Steroid Biochem.* 1991;39: 903-909.
265. Pillion D ve ark. Receptors for insulin and insuline-like growth factor-1 in the human adrenal gland. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;165:204-211.
266. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005;141:333-338.
267. Kristiansen SB ve ark. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids*, 1997;62: 258-265.
268. Adashi EY. Insulin and related peptides in hyperandrogenism. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34:872-881.
269. Bebakar WM ve ark. Regulation of testicular function by insulin and transforming growth factor-beta. *Steroids.* 1990;55:266-270.
270. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1988;50:197-212.
271. Abulnaja KO. Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:501-505.
272. Cunliffe WJ. Techniques in the investigation of acne. *Acta Derm Venereol.* 1980;89:39-46.
273. Klein RJ. Obesity. In: Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier, Canada. 2008;1563-1587.
274. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol.* 2004; 22:419-428.
275. Cibula D ve ark. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol.* 2000;143:399-404.
276. Thiboutot D ve ark. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol.* 1999;135:1041-1045.
277. Henze C, Hinney B, Wuttke W. Incidence of increased androgen levels in patients suffering from acne. *Dermatology.* 1998;196:53-54.
278. Lawrence DM ve ark. Reduced sex hormone binding globulin and derived free testosterone levels in women with severe acne. *Clin Endocrinol.* 1981;15:87-91.
279. Schiavone FE ve ark. Elevated free testosterone levels in women with acne. *Arch Dermatol.* 1983;119:799-802.

280. Lucky AW ve ark. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1983;81:70-74.
281. Aizawa H, Niimura M. Adrenal androgen abnormalities in women with late onset and persistent acne. *Arch Dermatol Res.* 1993;284:451-455.
282. Vexiau P ve ark. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol.* 1990;94:279-283.
283. Marynick SP ve ark. Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med.* 1983; 308:981-986.
284. Slayden SM ve ark. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril.* 2001;75:889-892.
285. Rosner W ve ark. Position statement: utility, limitatations and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position in measuring testosterone: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:405-413.
286. Walton S ve ark. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1995;133:249-253.
287. Carmina E ve ark. The association of serum androsterone glucuronide with inflammatory lesions in women with adult acne. *J Endocrinol Invest.* 2002. 25:765-768.
288. Held BL ve ark. Acne and hyperandrogenism. *J Am Acad Dermatol.* 1984. 10:223-226.
289. Ramsay B ve ark. Raised serum androgens and increased responsiveness to luteinizing hormone in men with acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75:293-296.
290. Saray YK. Akne vulgarisli erkek hastalarda serum androjen hormon düzeyleri ve luteinizan hormona testiküler yanıtın değerlendirilmesi. 1998, Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Bölümü Uzmanlık Tezi: Ankara.
291. Carmina E, Lobo RA. Evidence for increased androsterone metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76:1111-1114.
292. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8:644-648.
293. Azziz R. Diagnosing the diagnosis: why we must standardize the defining features of polycystic ovary syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:3-5.
294. Carmina E ve ark. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2-6.
295. McLaughlin B ve ark. Late onset adrenal hyperplasia in a group of Irish females who presented with hirsutism, irregular menses and/or cystic acne. *Clin Endocrinol.* 1990;32:57-64.

296. Dunaif A ve ark. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:699-704.
297. Brismar K, Hilding A, Lindgren B. Regulation of IGFBP-1 in humans. *Prog Growth Factor Res.* 1995;6:449-456.
298. Diamanti-Kandarakis ve ark. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1995;44:525-531.
299. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 2006;12:324-332.
300. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine.* 2006;30:13-17.
301. Moghetti P ve ark. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:952-60.
302. Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Malinak LR. Insulin resistance improves in hyperandrogenic women treated with Lupron. *Fertil Steril.* 1993;60:634-41.
303. Glintborg D ve ark. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril.* 2004;82:1570-1579.
304. Paoletti AM ve ark. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1999;72:448-453.
305. Saraç F ve ark. Assessment of insulin resistance in the idiopathic hirsutism. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63:126-131.
306. Landay M., Huang A., Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril.* 2009;92:643-647.
307. Legro RS ve ark. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril.* 1999;72: 990-995
308. Silfen ME ve ark. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4682-4688.
309. Bjorntorp P. New concepts in the relationship obesity--non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Med.* 1992;1:37-42.
310. Bjorntorp P, Rosmond R. Visceral obesity and diabetes. *Drugs.* 1999;58:13-18.
311. Peck GL ve ark. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:735-745.
312. Pham T, Scofield RH. 13-cis-Retinoic acid (isotretinoin) unmasking of clinical polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2007;13:776-779.

313. Koistinen HA ve ark. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17:391-395.
314. Rodondi N ve ark. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med.* 2002;136:582-589.

EKLER**EK 1****HASTA TAKİP FORMU**

Adı Soyadı:

Dosya No:

Tel:

Cinsiyet:

Yaş:

Başlama Yaşı:

Menarş Yaşı:

Menstrasyon sayısı(yıllık):

Menstrasyon Düzeni: <26 gün

26-34 gün

35-45 gün

Maksimum kilosu:

Gravite:

Parite:

Abortus:

Tetikleyen Faktörler

Menstr. Periyodla İlişkisi:

Foliküler (1-7.gün) ☐Erken luteal (15-21 gün) ☐Preovulatuvar (8-14 gün) ☐Premenstrual (22-28 gün) ☐Etkilenmiyor ☐

Diyet:

Stres:

Özgeçmiş

Sigara içimi

Akne İçin Kullandığı Tedaviler:

Eşlik Eden Hastalık:

İlaç kullanımı:

Aile Öyküsü

Hirsutizm:

Alopesi:

Obezite:

İnfertilite:

PKOS:

Diabetes Mellitus:

Fizik Muayene:

Boy:

Kilo:

Bel çevresi:

Kalça Çevresi:

Kan Basıncı:

Nabız:

Dermatolojik Muayene:

Akne değerlendirilmesi:

Saçlı deri muayenesi:

Androgenetik alopesi:



Hirşutizm:

Ferriman-Gallwey Skor:

Akantozis Nigrikans:

Pelvik Ultrasonografi:

Lab:

Total Testosteron:

SAI (Serbest Androjen İndeksi):

DHEAS:

SHBG:

PRL:

Beta HCG:

21. gün progesteron (Ultrasonografik olarak polikistik overlerin varlığında):

Trigliserid:

LDL:

HDL:

Glukoz Tolerans Testi:

Glukoz: 0 120

İNSÜLİN: 0

Açlık glukoz /Açlık insülin:

HOMA-IR:

ACTH stimülasyon testi:

0.dakika Kortizol: Androstenedion: 17 OH Progesteron:

30.dakika Kortizol: Androstenedion: 17 OH Progesteron:

60.dakika Kortizol: Androstenedion: 17 OH Progesteron:

Tedavi:

Izotretinoin Tedavisi için:

Toplam Doz: mg

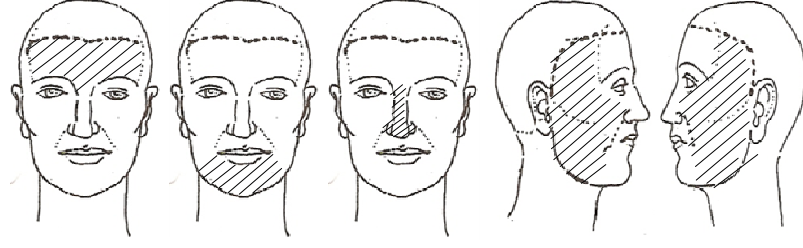
Toplam Doz:.....mg/kg

Takip süresi: ay

Yan Etkiler:

Hipertrigliseridemi;

Değişkenler	Tedavi öncesi	6.ay
Total testosteron		
SHBG		
Serbest androjen indeksi		
DHEAS		
Androstenedion		
Glukoz 0.dakika		
Glukoz 120.dakika		
Açlık insülin		
HOMA-IR		
Açlık glukoz /Açlık insülin		
Total kolesterol		
HDL, LDL, Trigliserid		



	Alın	Çene	Burun	Yanaklar		TOPLAM
İnflamasyon						
Papül						
Püstül						
Nodül						
Kist						
Skar						
Ice-peak						
Hipertrofik						
Atrofik						
TOPLAM						

	Omuz	Gövde Ön Yüz	Sırt	TOPLAM
İnflamasyon				
Papül				
Püstül				
Nodül				
Kist				
Skar				
Ice-peak				
Hipertrofik				
Atrofik				
TOPLAM				

EK-2**Araştırma Amaçlı Aydınlatılmış Onam Formu
(Hasta Grubu)**

Akne vulgaris ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “ Şiddetli Aknesi Olan Kadın Hastalarda Hiperandrojenizm ve İnsülin Direncinin Araştırılması ve İzotretinoin Tedavisinin Bu Parametreler Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Şiddetli akne, sıklıkla ergenlik döneminde görülmekle birlikte, ergenlikten sonraki dönemde de özellikle kadınlarda sık karşılaşılan bir deri hastalığıdır. Akneye neden olan pek çok faktör bulunmaktadır. Androjenler bu faktörler arasında önemli yeri olan hormonlardır. Hiperandrojenizm, adet düzensizliği, tüylenmede artış ve çocuk sahibi olmakta güçlük gibi klinik tablolara yol açmasının yanı sıra, kalp damar sistemi ile ilgili hastalıklara yatkınlığa ve vücutta kan şekerinin düzenlenmesini sağlayan insulin adlı hormona karşı direnç gelişimine ve buna bağlı olarak diyabete neden olmakla da suçlanmaktadır. Akne, hiperandrojenizmin tanı kriterlerinden biridir. Şiddetli aknesi olan kadınlarda, hiperandrojenizm bulunabilir. Bu çalışmada şiddetli aknesi olan kadınlarda androjen fazlalığının, insülin direnci, glukoz intoleransı ve diyabetin bulunup bulunmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları şiddetli akne patogenezinin daha iyi anlaşılması ve özellikle adrenal androjen fazlalığının şiddetli akne gelişimi yönünden bir risk faktörü olup olmadığının ve akne hastalarındaki potansiyel kardiyometabolik riskin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. İzotretinoin şiddetli akne tedavisinde etkili bir A vitamini türevidir. Sistemik antibiyotik tedavisine dirençli nodüloistik şiddetli akne tedavisinde kullanılmaktadır. Şiddetli akne tedavisi için size onayınız dahilinde başlanacak olan izotretinoin tedavisi altında hiperandrojenizm ve insülin direnci parametreleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılarak değerlendirilecektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesinin ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu çalışmaya davet edilmenizin sebebi şiddetli akne hastası olmanız ve buna bağlı olarak androjen hormonu fazlalığı açısından riskli bir popülasyona dahil olmanızdır. Androjen fazlalığı, insülin direnci, glukoz intoleransı ve diyabet risklerini de beraberinde getirdiğinden, sizin bu risk faktörlerini taşıyıp taşımadığınızın değerlendirmesi yapılacaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz öncelikle, Dr. Fatma Çetinözman tarafından dermatolojik muayeneniz yapılacak ve varolan akneniz skorlanacaktır. Muayene sonucundaki skorlamaya göre “Şiddetli Akne “ sınıfına dahil ediliyorsanız, doktorunuz tarafından çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan çalışmanın başlangıcında (adetin dört ve yedinci günleri arasında) 10-20 ml (1-2 tüp)

kadar kan almamız gerekmektedir. Kanlarınızı Dermatoloji polikliniğinde doktor gözetiminde vereceksiniz. Kan örneklerinden hormon analizi yapılacaktır. Ayrıca çalışmada şeker yükleme testi yapılarak (bu amaçla 75 gram şekerin suda eritilmesi ile yapılmış şekerli suyu içmeniz istenecektir), insuline karşı direnç gelişiminin olup olmadığının anlaşılabilmesi için insulin ve glukoz düzeyleri bakılmak üzere testin öncesinde ve testin 120. dakikasında 10'ar ml (1'er tüp) kan alınacaktır. OGTT(şeker yükleme testi) Endokrinoloji polikliniğinde sabah saat 08:30-10:00 arasında uygulanacaktır. Standart ACTH uyarı testi 0,25 mgr Synacten(ACTH) kullanılarak yapılacaktır. Synacten enjeksiyonu öncesinde ve bir saat sonrasında ikişer tüp toplam 10 ml. kan örneği alınacaktır. Bu örneklerde androstenedion hormonu düzeyleri ölçülecektir.

OGTT ve ACTH uyarı testleri, adet 4-7. günleri arasındaki bir zamanda ve her biri farklı günlerde Endokrinoloji polikliniğinde yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Şeker yükleme testi sırasında oluşabilecek riskler: Hafif bir bulantı hissi dışında bilinen riski yoktur.

ACTH stimülasyon testi sırasında oluşabilecek riskler: Bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Sayın Dr.Gonca Elçin, Dr. Okan Bülent Yıldız, ve Dr. Fatma Çetinözman tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fatma Çetinözman 3051704 (iş) veya 0532 4717392(cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-2**Araştırma Amaçlı Aydınlatılmış Onam Formu
(Kontrol Grubu)**

Akne vulgaris ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Şiddetli Aknesi Olan Kadın Hastalarda Hiperandrojenizm ve İnsülin Direncinin Araştırılması ve İzotretinoin Tedavisinin Bu Parametreler Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Şiddetli akne, doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen bir deri hastalığıdır. Akne, hiperandrojenizmin tanı kriterlerinden biridir. Hiperandrojenizm, adet düzensizliği, tüylenmede artış ve çocuk sahibi olmakta güçlük gibi klinik tablolara yol açmasının yanı sıra, kalp damar sistemi ile ilgili hastalıklara yatkınlığa ve vücutta kan şekerinin düzenlenmesini sağlayan insulin adlı hormona karşı direnç gelişimine neden olmakla da suçlanmaktadır. Şiddetli aknesi olan kadınlarda, hiperandrojenizm bulunabilir. Bu çalışmada şiddetli aknesi olan kadınlarda androjen fazlalığının, insülin direnci, glukoz intoleransı ve diyabetin bulunup bulunmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları şiddetli akne patogenezinin daha iyi anlaşılması ve özellikle adrenal androjen fazlalığının şiddetli akne gelişimi yönünden bir risk faktörü olup olmadığının ve akne hastalarındaki potansiyel kardiyometabolik riskin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesinin ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Sizin bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni bilinen herhangi bir sağlık sorununuzun olmamasıdır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz öncelikle, Dr. Fatma Çetinözman tarafından dermatolojik muayeneniz yapılacaktır. Muayene sonucunda çalışmaya dahil edilebilmeniz için doktorunuz tarafından yapılan değerlendirme sonucuna göre akneniz olmaması gerekmektedir. Eğer çalışmaya katılmaya uygun olduğunuza karar verilir ise, izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan çalışmanın başlangıcında (adetin dört ve yedinci günleri arasında) 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Kanlarınızı Dermatoloji polikliniğinde doktor gözetiminde vereceksiniz. Kan örneklerinden hormon analizi yapılacaktır. Ayrıca çalışmada şeker yükleme testi yapılarak (bu amaçla 75 gram şekerin suda eritilmesi ile yapılmış şekerli suyu içmeniz istenecektir), insuline karşı direnç gelişiminin olup olmadığının anlaşılabilmesi için insulin ve glukoz düzeyleri bakılmak üzere testin öncesinde ve testin 120. dakikasında 10’ar ml (1’er tüp) kan alınacaktır. OGTT(şeker yükleme testi) Endokrinoloji polikliniğinde sabah saat 08:30-10:00 arasında uygulanacaktır.

Standart ACTH uyarı testi 0,25 mgr Synacten(ACTH) kullanılarak yapılacaktır. Synacten enjeksiyonu öncesinde ve bir saat sonrasında ikişer tüp toplam 10 ml. kan örneği alınacaktır. Bu örneklerde androstenedion hormonu düzeyleri ölçülecektir.

OGTT ve ACTH uyarı testleri, adet 4-7. günleri arasındaki bir zamanda ve her biri farklı günlerde Endokrinoloji polikliniğinde yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Şeker yükleme testi sırasında oluşabilecek riskler: Hafif bir bulantı hissi dışında bilinen riski yoktur.

ACTH stimülasyon testi sırasında oluşabilecek riskler: Bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Sizlere çalışma öncesinde ayrıca sosyal ve psikolojik durumunuzu değerlendirmeyi amaçlayan HAD, GSA, STA1,2, BDE soru formları verilecek ve cevaplamanız istenecektir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Gonca Elçin, Dr. Okan Bülent Yıldız ve Dr. Fatma Çetinözman tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fatma Çetinözman 3051704 (iş) veya 0532 4717392(cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza