

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ANKARA**

**25 YAŞ ÜSTÜ BAYANLARDA AKNE ETYOLOJİSİNDE HORMONAL
DEĞERLENDİRME**

**Çağlayan Çağdaş DEMİRCİ
Dz.Tbp.Yzb.**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara–2013

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ANKARA**

**25 YAŞ ÜSTÜ BAYANLARDA AKNE ETYOLOJİSİNDE HORMONAL
DEĞERLENDİRME**

**Çağlayan Çağdaş DEMİRCİ
Dz.Tbp.Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Dermatoloji A.D.
için öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

**TEZ DANIŐMANI
Mustafa TUNCA
Doç.Tbp. Alb.**

Ankara-2013

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“25 Yaş Üstü Bayanlarda Akne Etyolojisinde Hormonal Değerlendirme”
konulu bu çalışma jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Alb. Mustafa TUNCA

Üye : Prof. Tbp. Alb. Ahmet AKAR

Üye : Prof. Tbp. Alb. Bilal DOĞAN

Üye : Doç. Tbp. Alb. Mustafa TUNCA

Yedek Üye : Doç. Tbp. Alb.Ercan ARCA

ONAY:

Tbp. Yzb. ağlayan ağdaş DEMİRCİ'nin 17.06.2013 tarihinde savunduğu
bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun
görölmüş ve kabul edilmiştir.

Saadettin ÇETİNER
Prof. Hv.Tbp. Tümg.
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı
Eğt. Hst. Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 06.06.2012 gün ve Deri Hst. AD: 3070-224-12/1552-53 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Akne vulgaris yaşam kalitesini belirgin düzeyde etkileyen, morbiditelere yol açan, kronik bir dermatozdur. İlerleyen yaşlarda özellikle kadınlarda olmak üzere adolesan dönem kadar olmamakla beraber sıklıkla gözlenebilmektedir. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak ortaya konamamakla beraber genetik zeminde multifaktöryel olarak geliştiği düşünülmektedir.

Akne gelişiminde etkili olduğu düşünülen bir faktör de başta cinsel hormonlar olmak üzere hormonlardır. 25 yaş üstü akneli bayanlarda hormonal etyoloji sıklıkla gözlenmesi ve var olan çelişkili çalışmalar nedeni ile 25 yaş üstü bayanlarda etyolojide ve akne şiddetinde hormonların önemi bu çalışmada araştırıldı.

Çalışmamda ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim dört yılda, yetişmemde emekleri geçen, eğitimime önemli katkılar sağlayan, derin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, Prof.Tbp.Alb. Ahmet AKAR'a, tez danışmanım Doç. Tbp. Alb. Mustafa TUNCA'ya, uzmanlık öğrenciliğim sırasında desteklerini gördüğüm Prof.Dz.Tbp..Alb. Zafer KURUMLU (E) 'ya, Doç.Tbp.Alb. Ercan ARCA'ya, Doç.Tbp.Alb. Erol KOÇ'a, Yrd.Doç.Tbp.Yb.Gürol AÇIKGÖZ'e, Yrd.Doç.Tbp.Bnb.Ercan ÇALIŞKAN'a, Uzm.Tbp.Bnb.Didem DİNÇER'e teşekkürlerimi sunuyorum. Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, saygı ve sevgi dolu yaklaşımları için bütün klinik personeline teşekkür ediyorum. Ayrıca her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim değerli eşime, kızıma, oğluma ve tüm yaşamım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili aileme de teşekkür ediyorum ve saygılarımı sunuyorum.

Dz.Tbp.Yzb.
Çağlayan Çağdaş DEMİRCİ
ANKARA-2013

ÖZET

Dz.Tbp.Yzb. Çağlayan Çağdaş DEMİRCİ, “25 YAŞ ÜSTÜ BAYANLARDA AKNE ETYOLOJİSİNDE HORMONAL DEĞERLENDİRME”, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Akne vulgaris yaşam kalitesini belirgin düzeyde etkileyen, morbiditelere yol açan, kronik, bir dermatozdur. Akne adolesan dönem kadar olmasada ilerleyen yaşlarda özellikle kadınlarda sıklıkla gözlenebilmektedir. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak ortaya konamamakla beraber genetik zeminde multifaktöryel olarak geliştiği düşünülmektedir.

Hormonlar akne gelişiminde etkili olduğu düşünülen faktörler arasındadır. Hormonal değişimler 25 yaş üstü bayanlarda akne etyolojisinde sıklıkla suçlandığından, bu çalışmada hormonların akne etyolojisindeki rolünü ve akne şiddeti ile hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedefledik.

Çalışmaya toplam 144 hasta alındı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için global akne skora sistemi kullanıldı. Serum prolaktin, folikülstimüle edici hormon(FSH), lüteinize edici hormon(LH), östradiol, total ve serbest testesteron, 17-hidroksi-progesteron, cinsiyet hormon bağlayıcı globülin(SHBG), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol, adrenokortikotropik hormon(ACTH), insülin, büyüme hormonu(GH), insülin benzeri büyüme hormonu-1(IGF-1) ve overin morfolojik yapısı değerlendirildi.

Çalışmamızda ölçüm yapılan hastalardan hormonları normal aralıktan yüksek saptananların oranı progesteron için %8,08, hidroksi-progesteron için %15,03, östrodiol için %3,73, LH için %6,71, FSH için %5,14, kortizol için %5,42, ACTH için %1,88, prolaktin için %8,39, GH için %6,81, insülin için %0,81, total testosteron için %0,75, serbest testosteron için %2,23, SHBG için %3,96, T3 için %0,74, T4 için %2,22, TSH için %0,76'dir. Hormon düzeyi normal aralıktan düşük saptanan hastaların oranı ise progesteron için %5,88, hidroksiprogesteron için %4,51, östrodiol için %6,71, LH için %3,73, FSH için %3,67, kortizol için %2,32, ACTH için %1,88, prolaktin için %0,76, GH için

%6,81, IGF-1 için %8,95, insülin için %0,81, total testosteron için %9,02, serbest testosteron için %2,23, SHBG için %3,96, T3 için %2,23, T4 için %2,22, ve TSH için %0,7'dir.

Ultrasonografi ile değerlendirmede ise 25 yaş üstü akneli bayanların %20,8'inde PCOS saptadık.

Yaş, total testesteron, DHEAS ve progesteron değerlerinin global akne skorlama sistemine göre belirlenen akne şiddeti ile istatikselsel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulundu. Ancak hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli derecelendirmesinde akne şiddetinin sadece yaş ile ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmadaki bulgular postadolesan akneli kadın hastaların önemli bir kısmında hormonal değişikliklerin etiolojide rolü olabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle post-adolesan akneli kadınlarda hormonal değerlendirme ve US ile over değerlendirmesi yapılmasının uygun olacağı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: akne, postadolesan, kadın, hormon.

SUMMARY

MD.Capt. Çağlayan Çağdaş DEMİRCİ, “The evaluation of the hormones in the etiology of female acne patients older than 25 years”, Gulhane Military Medical Academy, Military Medical School Department of Dermatology, Dissertation-Specialization in Medicine, Ankara, 2013.

Acne vulgaris is a chronic dermatosis that significantly affects the quality of life and leads to morbidity. Although not as frequent as the adolescents, acne is common also in older ages, especially in women. Patophysiology of acne is not fully understood, but it is thought to be multifactorial with a genetic background

Hormones are among the factors, affecting the development of acne. Because hormonal changes are often blamed in the etiology of acne in women over the age 25 years, in this study we aimed to investigate the role of the hormones in the etiology and relationship between hormone levels and severity of acne.

In this study 144 patients were enrolled. To asses the disease activity the global acne scoring system was used. Serum prolactin, FSH, LH, estradiol, total and free testosterone, 17 - hydroxy-progesterone, sex hormone-binding globulin(SHBG), dehydroepiandrosteronesulfate(DHEAS), cortisol, adrenocorticotrophic hormone(ACTH), insulin, growth hormone(GH), insulin-like growth factor -1(IGF-1) and ovarian morphological structure were evaluated.

The ratio of patients whose hormones were detected higher than normal ranges are %8.08 for progesterone, 15.03%for hydroxyprogesterone, 3.73% for estradiol, 6.71% for LH, 5.14% for FSH, 5.42% for cortisol, 1.88% for ACTH, 8.39% for prolactin, 6.81% for GH, 0.81% for insülin, 0.74% for total testosterone, 2.23% for freetestosterone, 3.96% for SHBG, 0.74% for T3, 2.22% for T4, 0.and 7.6% for TSH in our study. The ratio of patients whose hormones were detected lower than normal ranges are 5.88% for progesterone, 4.51% for hydroxyprogesterone, 6.71% for estradiol, 3.73% for

LH, 3.67% for FSH, 2.32% for cortisol, 1.88% for ACTH, 0.76% for prolactin, 6.81% for GH, 8.95% for IGF-1, 0.81% for insulin, 9.02% for total testosterone, 2.23% for free testosterone, 3.96% for SHBG, 2.23% for T3, 2.22% for T4, and 0.7% for TSH.

Statistically age, total testosterone, progesterone and DHEAS were found to be significantly associated with the acne severity which is determined by global acne scoring system. However, mild, moderate, severe and very severe acne severity grading was found to be associated only with age.

With the USG examination we found PCOS in the 20,8% ratio of female patients older than 25 years with acne.

As a result, findings of this study indicate a possible role of hormonal changes in the etiology of a significant proportion of female patients with acne. Therefore, we conclude that hormonal evaluation and assessment of ovarian with USG would be appropriate in women with post-adolescent acne.

Keywords: acne, postadolescent, female, hormone.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ	xi
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1- Akne Vulgaris	2
2.1.1- Tanım	2
2.1.2- Tarihçe	2
2.1.3- Epidemiyoloji	2
2.1.4- Patogenez	3
2.1.5- Akne Oluşumunu Etkileyen Fiziksel Ve Çevresel Faktörler	10
2.1.6- Klinik Bulgular	11
2.1.7- Histopatoloji	13
2.1.8- Derecelendirme	14
2.1.9.- Akne Varyantları	14
2.1.10- Laboratuvar Bulguları	20
2.1.11- Ayırıcı Tanı	21
2.1.12- Tedavi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1- Hormon Ölçülme Yöntemi	24
3.2- İstatistik	25
3.2.1-Yöntem	25
4- BULGULAR	27
4.1. Tanımlayıcı İstatistik Değerleri	27
4.2.- Global Derece Grupları Arasında Değişkenlerin Dağılımı	37
4.3.- Global Akne Skor Değerleri İle Belirtilen Değişkenler	

Arasındaki İlişki Dağılımı	43
5- TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6- KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

- AR : Androjen reseptörleri
- β -HSD: Beta hidroksi steroid dehidrogenaz
- BPO : Benzoil peroksit
- IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü (*İnsülin Growth factor*)
- EGF : Epidermal büyüme faktörü (*Epidermal Growth hormone*)
- GH : Büyüme hormonu (*Growth hormone*)
- FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon
- HLA : İnsan lökosit antijeni (*Human leukocyte antigen*)
- ICAM : İntersellüler adezyon molekülü (*İnterCellüler Adhesion Molecules*)
- IFN : İnterferon
- IL : İnterlökin
- İBH : İnflamatuvar barsak hastalığı
- İL : İntralezyonel
- KAH : Konjenital Adrenal Hiperplazi
- KGF : Keratinosit büyüme faktörü (*Keratinosit Growth factor*)
- LFA : Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (*Lymphocyte-function associated antigen*)
- LH : Lüteinize edici Hormon
- OGTT: Oral glukoz tolerans testi
- RAR : Retinoik asit reseptörü
- RXR : Retinoid x reseptör
- SHBG: Sex hormon bağlayıcı globülin
- T3 : Troid Hormon 3
- T4 : Troid Hormon 4
- TCR : T-hücresi reseptörü (T Cell Receptor)
- TGF : Transforme edici büyüme faktörü (*Transforming Growth Factor*)
- TNF : Tümör nekroz faktörü
- TSH : Troid Stimüle Edici Hormon
- VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü (*vascular cell adhesion molecule*)

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü (*Vascular endothelial growth factor*)

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 4.1. 25 yaş üstü akneli kadınlarda premens dönemde akne şikayetlerinde değişiklik	31
Şekil 4.2. 25 yaş üstü akneli kadınlarda mens düzeni	31
Şekil 4.3. 25 yaş üstü akneli kadınlarda ağırlıklı lezyon tipi	32
Şekil 4.4. 25 yaş üstü akneli kadınlarda ağırlıklı yerleşim yeri	32
Şekil 4.5. 25 yaş üstü akneli kadınlarda hirsütizm varlığı	33
Şekil 4.6. 25 yaş üstü akneli kadınlarda başlangıç zamanına göre türü	33
Şekil 4.7. 25 yaş üstü akneli kadınlarda çalışma durumu	34
Şekil 4.8. 25 yaş üstü akneli kadınlarda sigara kullanma alışkanlığı	34
Şekil 4.9. 25 yaş üstü akneli kadınlarda aile hikayesi pozitifliği	35
Şekil 4.10. 25 yaş üstü akneli kadınlarda ultrasonda PCOS ile uyumlu görünüm	35
Şekil 4.11. 25 yaş üstü akneli kadınlarda global derecelendirme Dağılımı	36
Şekil 4.12. Yaş değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı	41
Şekil 4.13. Progesteron değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı	41
Şekil 4.14. DHEAS değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı	42
Şekil 4.15. Total testesteron değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı	42
Şekil 4.16. Global akne skoruna göre yaş değişkeni	46
Şekil 4.17. Global akne skoruna göre progesteron değişkeni	47
Şekil 4.18. Global akne skoruna göre DHEAS değişkeni	47
Şekil 4.19. Global akne skoruna göre Total testesteron değişkeni	48

Tablo		Sayfa No
Tablo 2.1.	Yaşa göre akne karşılaştırması	12
Tablo 2.2.	Muhtemel etyolojiler için kullanılan testler	21
Tablo 3.1.	İlişki derecelendirmede katsayılar	25
Tablo 4.1.	Tanımlayıcı istatistiksel değerler	27
Tablo 4.2.	Tanımlayıcı istatistiksel değerler devamı	28
Tablo 4.3.	Hormon seviyeleri normal değerlerin dışında saptanan hastaların oranı	29
Tablo 4.4.	Global derece grupları arasında değişkenlerin dağılımı	37
Tablo 4.5.	Global derece grupları arasında değişkenlerin dağılımı Devamı	38
Tablo 4.6.	Global derece grupları arasında değişkenlerin dağılımı Devamı	39
Tablo 4.7.	Global derecede gruplarına göre belirtilen değişkenlerin Dağılımı	40
Tablo 4.8.	Global akne skor değerleri ile belirtilen değişkenler arasındaki ilişki dağılımı	43
Tablo 4.9.	Global akne skoru ile değişkenlerin değişimi	44
Tablo 4.10.	Global akne skoru ile değişkenlerin değişimi	45

1- GİRİŞ

Akne vulgaris sebace bezlerden ve kıl folikülünden kaynaklanan kronik tekrarlayıcı, multifaktöryel, inflamatuvar bir hastalıktır. Açık ve kapalı komedonlar, papülopüstüller, nodüller ve kistler ile karakterizedir(1).

Akne vulgaris etyopatogenezinde rol alan dört ana unsur anormal folliküler keratinizasyon, sebum üretiminde artış, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonunda artma ile inflamasyon ve immünedir (1).

Akne vulgaris sıklıkla adolesan dönemde gözlenir (1). Adolesan dönemde ortaya çıkan hormonal değişiklikler akne vulgarisin oluşmasında etkilidir (2). Akne vulgarisin etyopatogenezinde testesteronun aktif metaboliti olan 5 α -dihidrotesteronun önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (2,3). Bazı akneli olgularda sebace bezlerin androjenlere karşı şiddetli cevap verdikleri saptanmıştır (3). Premenstrüel, menapozal ve juvenil akne hormonal etki saptanmıştır (2).

Lokalize sitokin üretimi, sebace lipid içeriği gibi birçok faktör keratinosit proliferasyonunun artışında suçlanmaktadır (2). Tedavi akne şiddetine göre değişebilmektedir (5)

Bu çalışmada daha önce yapılmış çalışmaların birbiri ile çelişiyor olması ve akne şiddeti ile hormon serum seviyeleri arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamaması nedeni ile 25 yaş üstü akneli kadınlarda standart laboratuvar testlerle serumda bulunan cinsel hormonlar (prolaktin, FSH, LH, östradiol, total ve serbest testesteron, 17- hidroksi-progestron, seks hormon bağlayıcı hormon ve dihidroepiandrosteron sülfat), kortizol, ACTH, insülin, GH, İGH-1 düzeyine bakılarak akne ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2- GENEL BİLGİLER

2.1- Akne Vulgaris

2.1.1- Tanım

Akne vulgaris pilosebace ünitenin komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, yalancı kistler ve skarlar ile seyreden kronik, multifaktöriyel, enflamatuvar bir hastalıdır (2).

Sıklıkla adolesan dönemde gözlenmesine rağmen özellikle bayanlarda olmak üzere 25 yaş üstünde de gözlenmektedir. 25 yaş üstü gözlenen akne formu "erişkin aknesi" olarak adlandırılmaktadır (6).

2.1.2- Tarihçe

Akne terimi ilk olarak 6.yüzyılda imparator *Justinian*'ın doktoru *Aetius Amidenus* tarafından kullanılmıştır. Yunanca sivri uç veya sivri tepe anlamında acme sözcüğünden gelmektedir (4).

2.1.3-Epidemiyoloji

Dermatolojide en sık karşılaşılan hastalıklardan biri akne vulgaristir. Akne vulgarisin prevelansı adolesan dönemde %85-%90 olduğu bildirilmektedir (1). İnfantil dönemde de adrenal androjenlerden dolayı hafif akne oluşumu görülebilir. İnfantil akne bir yılın sonunda sıklıkla normale döner (2).

Ergenlik çağında neredeyse %100 gözlenen aknenin %60'ı fizyolojik akne olarak kabul edilir (7). Akne vulgaris genelde kadınlarda (14–17 yaş) erkeklerden (16–19 yaş) daha erken başlamakta ancak erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir (1,2,8).

Çeşitli çalışmalarda erişkin bayan aknesinin prevelansı %41-54 aralığında saptanmıştır (9).

Bin hasta ile yapılan incelemede postadolesan akneli erkek ve bayanlarda prevalanslar sırasıyla 20-29 yaş aralığında %43 ve %51, 30-39 yaş aralığında %20 ve %35, 40-49 yaş aralığında %12 ve %26 ve 50 yaş üstünde %7 ve %15 oranında bulunmuş olup her yaş grubunda erkek ve bayanlar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Her iki cinste de akne prevalansının yaş ile birlikte azaldığı gözlenmiştir (10).

Baba veya annesinden en azından birinde akne vulgaris olan çocukların %45'inde, ebeveynlerinde akne olmayanların ise %8'inde akne vulgaris olduğu bildirilmiştir (2). Genetik yatkınlık erişkin bayan ve dirençli akne de sıklıkla gözlenen bir faktördür. Çeşitli çalışmalarda bayan aknesinde %50-53 oranlarında birinci derece akrabalarda akne hikayesi pozitifliği saptanmıştır (9). Bu hastalık için ailesel yatkınlık genetik polimorfizm ile açıklanabilmektedir (7). Endokrin hastalığı ve XYY genotipinde olan bireylerde akne riskinde artış vardır (4).

Non inflamatuvar lezyonlar sigara içenlerde(%41,5) içmeyenlere göre (%9,7) daha fazla görülmektedir. Aile hikayesi pozitifliği erişkin akne riskini %3,93 oranında artırmaktadır. Bayanların %85'i premenstrüel periyotta semptomların arttığını bildirmektedir (11).

2.1.4- Patogenez

Akne vulgarisin genetik zeminde multifaktöryel nedenli olduğu düşünülmektedir. Lezyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler dört grupta toplanabilir:

1. Duktal kornifikasyon
2. Sebum üretiminde artış
3. Folliküldeki *P. acnes* kolonizasyonu
4. İnflamasyon ve immün yanıt (12).

Pilosebace Kanalın Kornifikasyonu: Sebace bezler holokrin bezlerdir. Dudak ve diğer mukozal alanlardaki serbest sebace bezler dışında kıl folikülleri ile ilişkilidirler. Sebace folikül keratinize foliküler infundibulum, kıl,

sebace gland ve infundibulum a açılan sebace kanaldan oluşur. Infundibulum distal parça veya akroinfundibulum ve infra-infundibulum olarak iki parçaya bölünmüştür (13).

Akne oluşumunda ilk olay, folikül kanalının akroinfundibulumdaki keratinositlerin aşırı proliferasyonu ve adezyonlarının artışıdır (2).

Hiperkornifikasyon ve folikül hücrelerinde hiperproliferasyon ve deskuamasyonda azalma folikül kanalındaki tıkanmaya ve böylece aknenin öncü lezyonları olan mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır (14). Korneositler arasındaki artmış yapışkanlıkta ultrastrüktürel hücre yapılarının hepsi rol oynar (4).

Aknede, monoklonal antikor Ki-67 ile yapılan boyamada komedonal folliküllerdeki keratinositlerin daha hızlı çoğaldıkları saptanmıştır. Bu gözlem komedonlarda keratin 6-16(hiperproliferasyonun keratin belirteçleri) varlığı ile de desteklenmiştir (15).

Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonunda suçlanan başlıca faktörler androjenler, lokal üretilen sitokinler, sebum yapısında farklılık ve *P.acnes* kolonizasyonudur (16).

Androjen hormonları pilosebace kanaldaki androjen reseptörlere bağlanarak komedon oluşumuna yol açar (2,17). Akne oluşumunda en etkili androjen dihidrotestesteron (DHT)dur (18).

Akneli hastalarda sebumda linoleik asit düşüklüğü kornifikasyonun artışına ve komedonların sayısında artışa neden olmaktadır (1,19). Topikal linoleik asidin 5 α reduktaz inhibisyonu yaptığı da ileri sürülmektedir (20).

Erken dönem komedonların %30'unda bakteriler saptanmamıştır. Ancak antibakteriyel tedavi ile komedon sayısında azalma gözlenmesi geç dönem komedogenezde *P.acnes*'in etkili olduğunu düşündürmektedir (21, 22).

Sebum Üretiminde Artış: Akneli hastalarda skualen, sterol esterleri ve bazı yağ asitleri yüksek düzeyde, linoleik asit ise düşük düzeyde saptanmıştır (2,1). Sebum yapısında ki linoleik asit eksikliği, epitelde bariyer bozukluğuna, dolaylı olarak sebum sekresyonu ve keratin tıkaçta yapışkanlık artışına neden olur (2, 23). Linoleik asit azlığı komedonal bir faktör olarak

değerlendirilir. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin komedon duvarından geçirgenliğinin artmasına neden olur. Linoleik asit dışında daha yüksek oranda skualan peroksit varlığı ve azalmış vit E seviyeleri şeklinde akneli bireylerde farklılık gözlenmektedir (24). Peroksitler, keratinositlerin proliferasyonuna, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR)'ın aktivasyonuna neden olmaktadır (25,26).

Aknenin şiddetiyle sebum üretimi çoğu zaman koreledir ve normal kişilere göre artmıştır (2,1,27). Sebace bezlerin aktivitesinde en önemli faktör genetik yatkınlık olup adrenal veya gonadal bezlerden salgılanan androjenik hormonlar büyük oranda etkilidir (28).

Sebumun yüksek seviyesi artmış androjenik hormon seviyeleri, SHBG azlığına bağlı serbest androjen seviyesinde artış, testesteronun 5-alfa redüksiyonu veya artmış androjen bağlayan intrasellüler reseptör nedeniyle artmış son organ cevabına bağlı olabilir (2,29).

Deri, özellikle pilosebace ünit kolesterolden de nova androjen sentezleyebilir veya dolaşan daha zayıf androjenleri daha potent türevlerine dönüştürür (30). Şiddetli akneli hastalarda serum androjen düzeyinde artış görülmüş ancak hafif ve orta dereceli aknelilerde artış gözlenmemiştir (31,32). Yapılan çalışmalarda prepubertal dönemdeki akneli hastalarda DHEAS düzeyi aknesi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (33). Fakat serum DHEAS düzeyinin akne şiddeti ile korelasyonu tartışmalıdır (34,35).

Testesterondan 5-alfa redüktaz aracılığıyla üretilen DHT erkek tipi saç dökülmesi, hirşutizm ve sebum üretiminde testesterondan çok daha fazla etkilidir (29,36,37). Yüzde, göğüste ve sırt bölgesindeki sebace bezlerde 5-alfa redüktaz aktivitesinin karın ve bacaktaakilere göre 5–10 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (29,37).

5-alfa redüktazın 3 tip izoenzimi bulunmakta olup, Tip 1 5-alfa redüktazın tip 2 5-alfa redüktazdan daha etkili olduğu düşünülmektedir (38). Akneli hastalarda aknesi olmayanlara göre 5-alfa redüktaz aktivitesi daha fazla olduğu ve buna bağlı DHT düzeyi ve sebum üretiminde artış

saptanmıştır (39,32). Akneli hastalarda bazı foliküller androjenlere artmış bir duyarlılık göstermekte ve daha fazla sebum üretmektedir (2,40).

Hangi androjen ve reseptörünün akne vulgariste sebosit aktivitesini kontrol ettiği tam olarak bilinmemektedir ve çeşitli olasılıklar ileri sürülmektedir. AR /androjen sadece sebace bez aktivitesini değil aynı zamanda inflamasyonda artırır (38).

Androjen reseptörleri, sebace bez bazal membranı ve kıl kökü dış kılıf keratinositlerinde intrasellüler kısımda bulunur. Akneli bireylerin derisinde testesteron-DHT dönüşümü, normal deriye göre 30 kat daha fazladır (28,41). DHT' nin androjen reseptör affinitesi testesterona göre 5-10 kat daha fazladır (42).

Bir çalışmada sebace lipid sentezinin, androjen ve PPAR ligandı ile stimüle edildiği saptanmıştır (41). Sebace bezlerde androjen reseptörlerine ek olarak PPAR- γ reseptörlerinin de bol miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (43).

Ek olarak, androjenlerin IGF-1 aracılığı ile keratinosit çoğalmasını anlamlı uyardığı gösterilmiştir. Bayanlarda komedon sayısı ile IGF-1 arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (15). IGF-1, 5 alfa reduktazı, adrenal ve gonadal androjen sentezini, androjen reseptör sinyal iletimini, sebositlerin proliferasyonunu ve lipogenezi uyarır. İnsülin duyarlılığı ile SHBG arasında pozitif korelasyon vardır. Yapılan bir çalışmada yemeği, postprandiyal insülini ve IGF-1'i azaltmanın sebum salgısında ve keratinosit çoğalmasında azalmaya ve böylece akne lezyonlarında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Kan şekeri seviyesinin de sağlıklı bireylere göre akneli hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca insülinin akne patogenezindeki rolü PCOS'lu bireylerce akne yüksek prevalansı ile de desteklenmektedir (44). Ayrıca yapılan bir çalışmada IGF-1 artması sırasında insülin azalmasının gösterilmesi aknenin oluşumunda insülinin ziyade IGF-1 in etkili olduğunu göstermektedir (45). Yüksek glisemik diyet ve *P.acnes* sinerjistik olarak IGF-1 ve IGFR sistemini uyarmaktadır (46).

Eksojen östrojenin serumdaki serbest testesteronun seviyesini azaltarak ve SHBG seviyesini artırarak akne lezyonlarını ve sebum üretimini

azalttığı çok iyi bilinmektedir. Östrojen akne lezyonlarında sebace bezde direkt androjenlere ters etki, gonadatropin üzerine negatif feed back etki ve sebace bezlerde büyüme faktörü veya yağ üretimindeki genleri etkileyerek endojen testesteron üretimini azaltabileceği düşünülmektedir. Östrojen reseptörleri akne patogenezinde suçlanan metalloproteinaz-9'u inhibe ederek önemli bir antiinflamatuvar etki yaratırlar (44).

Progesteron ise androjenik etkiyle aknede şiddetlenmeye neden olur. Olası mekanizma sebum salgısının ve keratinositlerin çoğalmasının uyarılması şeklindedir. Projestinler, ayrıca monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarabilirler (44).

Postadolesan dönemde ortaya çıkan veya tedaviye dirençli aknesi olan kadın hastalarda serumda testesteron ve prolaktin gibi hormonların arttığı gösterilmiştir (8). Tüm bu bulgulara rağmen akne vulgariste, lezyonların farklı şiddette olması ve tüm sebace folliküllerin etkilenmemesi, durumun androjen seviyesinden çok hedef organın aşırı cevabından kaynaklandığını düşündürmektedir (2).

Mikrobiyal Floradaki Değişiklik: Akne etyopatogenezinde, deri florasında bulunan *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ve *Malassezia furfur* (*M. furfur*) gibi komensal mikroorganizmalar suçlansa da, infeksiyöz bir hastalık değildir (1). Follikülde en çok, gram(+), anaerobik ve hareketsiz bir mikroorganizma olan *P. acnes* bulunur. *P. acnes* aknenin inflamatuvar sürecini başlatan en önemli etkendir (47, 48).

P.acnes hücre duvarındaki karbonhidrat antijene karşı oluşan antikorlar komplemanı aktive ederek inflamatuvar yanıtı artırmakta ve bir grup proinflamatuvar olayı başlatmaktadır (18).

Çeşitli gözlemler şiddetli akneli bireylerde *P.acnes'* e karşı daha yüksek seviyede antikor varlığını göstermiştir (15).

*P. acnes'*in ürettiği lipaz ile sebumdaki trigliseridler, serbest yağ asitlerine parçalanır. Serbest yağ asitleri keratinizasyon bozukluğuna ve nötrofiller için kemotaktik etkiye neden olurlar. *P. acnes* ayrıca düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler, fosfataz, hyalüronidaz, proteaz, nöraminidaz ve

lesitinaz gibi proteolitik enzimler, histamin, porfirin, interlökin-1 α (IL-1 α) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörler salgılar (47,49). Serbest yağ asitleri komedojenik etkisinin yanında *P. acnes* koproporfirin III üreterek skualen oksidasyonunda katalitik etki oluşturabilir (15,4).

Folikül duvarı parçalanması ve *P. acnes*' in ürettiği ısı şok proteinleri hipoksi yaparak lokal inflamasyona ve komedon oluşumuna katkıda bulunur (47, 48). TLR-2 keratinositlerde yer almakta olup, *P.acnes* hücre duvarındaki yapılar ile uyarılması ile IL-8 başta olmak üzere sitokin salınımına ve sonrasında nötrofil göçü ile yıkıcı enzimlerin pilosebase üniteyi etkilemesine neden olmaktadır (4).

Ayrıca *P.acnes* keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediğini, *P.acnes*'in hücre duvarındaki GroEL ısı şok proteinlerinin keratinositlerden sitokin üretimini artırdığını ve *P.acnes*' in biyofilminin korneositlerdeki artmış kohezyondan sorumlu olduğunu gösteren veriler vardır (50,51,52).

Sonuç olarak *P. acnes*, hem direkt hem de indirekt olarak akne oluşumunda önemli rol oynar (47, 48).

Enflamasyon Oluşumu: Aknede enflamasyonu başlatan faktörler kesin bir şekilde tanımlanmamıştır. Rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, langerhans hücreler, keratinositler ve sebositler olduğu bilinmektedir (53).

Komedon rüptürü bir seri inflamatuvar reaksiyonu tetikler. Ancak tek tetikleyici komedon rüptürü değildir. Zira hiperkeratizasyon öncesinde de akne eğilimli alanlarda CD4 hücre sayısında ve İL-1 aktivitesinde artış gösterilmiştir (4). Papüllerde ilk önce ortaya çıkan hücreler yardımcı T hücrelerdir. Burada tip IV immünolojik reaksiyon gösterilmiştir (2).

Aknesi olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, akneli hastaların lezyonel olmayan normal derisinde papiller dermis ve perifoliküler alanda T hücreleri ve makrofaj sayısında artış, E selektin ve vasküler adezyon molekül-1 artışı, İL 1- α 'da 3 kat daha yükselme bulunmuştur. Keratinositleri ve fibroblastları da içeren çok sayıda hücreden İL-1 salınır. Tüm bu veriler

akneli bireylerde klinik olarak normal akneye eğilimli alanlarda subklinik bir inflamasyon varlığını göstermektedir (15).

Androjenlerce uyarılması ile dermal fibroblastlardan FGF-2, FGF-7 ve FGF-10 sentezi artar. FGF-2 otokrin etki ile fibroblastlarca ve parakrin etki ile keratinositlerce İL-1- α üretimine neden olmaktadır. Androjen bağımlı FGF-7/10/FGFR2B-İL-1 α yolağı infindibular keratinositler ve sebositlerin hiperproliferasyonunu ve aktivasyonunu açıklayabilir. (54). Sağlıklı kontrollere göre akneli bireylerde anti inflamatuvar etkinliği olan İL-10 salınımının daha düşük olduğu saptanmıştır (15).

Bakteri hidrolaz enzimleri follikül duvarını rüptüre ederek keratinöz artıklar, lipidler, kıllar ve *P.acnes* gibi follikül içindeki maddelerin dermise geçmesine neden olmaktadır. Nötröfillerin toplanması sonrası bu bölgede ilk önce papül oluşabilir (2).

Akne inflamasyonu artıkça *P.acnes* tarafından aktive edilmekte olan TLR-2 ekspresyonu artmaktadır (55).

Human Beta Defensin-2 (HBD-2) birçok mikroorganizmayı yıkmasının yanında immünmodülatör etkiye de sahiptir (11). *P.acnes*' in TLR 2-4 ile tanınması ile human beta defensin salgılanmakta ve antimikrobiyal etki oluşturulmaktadır (56).

Lökotrien ve prostoglandinler gibi aktif lipid mediyatörleri de akne inflamasyonunda rol oynamaktadır (57). Araşidonik asit yolağında oluşan LTB4 gibi metabolitler PPAR α ve γ için liganlardır. Bu metabolitlerin oluşumunda rol alan 5-lipooksijenaz enzimi akneli bireylerde daha fazla saptanmıştır (58).

Direkt immunflorasan incelemede klasik ve alternatif kompleman aktivasyonunun enflamatuar ve non-enflamatuar lezyonların oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (1).

2.1.5- Akne Oluşumunu Etkileyen Fiziksel ve Çevresel Faktörler:

Diyet:

Yüksek glisemik indekse sahip batı tipi diyetle beslenen kişilerde insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörünün etkisiyle akneye yatkınlık olduğu düşünülmektedir (59). Ayrıca yapılan çalışmalarda plazma A ve E vitamin seviyelerindeki düşüklüğün de akne patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (60).

Premenstruel siklus:

Premenstrüel dönemde pilosebase epitelinde oluşan hidrasyon değişikliğinin follikülü tıkadığı ve alevlenmeye neden olduğu düşünülmektedir (61, 62). Yapılan bir çalışmada 33 yaş sonrasında premenstrüel alevlenmenin 20-33 yaş aralığına göre daha fazla olduğu saptanmıştır (63).

Terleme:

Terleme hastaların %15'inde kanalın hidrasyonu sonucu oluşan tıkanma ile aknenin alevlenmesine neden olur (2).

Ultraviyole Işığı:

Güneş ışığının akneye iyi geldiği düşünülmekle beraber kanıtlanmış bir veri gösterilmemiştir. Ultraviyole ışınları aynı zamanda komedon oluşumunu artırabilir (2).

Meslek:

Kumaş boyaları, kömür katranı ve klorinatlı hidrokarbonlara bağlı akne lezyonları oluşabilir (2).

Stres:

Stres sırasında üretilen substans-P, sebace bezlerin hem çoğalmasını hem de farklılaşmasını artırır. Ayrıca stres, glukokortikoid düzeylerinde artış sonucu anabolizan etkiyle de akneye neden olur (1,64).

Strese karşı nöroendokrin ve davranışsal cevabın kordinatörü olarak görev yapmakta olan CRH sebace bezlerde lipid üretimini, İL-6 ve İL-8 sentezini ve 3 β -HSD mRNA düzeylerini önemli ölçüde artırmaktadır (65). Aknenin kendisi de strese neden olur (66).

Sigara:

Klinik deneyimler sigara içme ile akne arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir (67,68).

Diğer taraftan toplumda akne epidemiyolojisi ile ilgili bir araştırmada akne sıklığı ve şiddeti ile günlük sigara sayısı arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (69).

Vücut kitle indeksi:

Çok az çalışma akne ve kilo ilişkisini incelemiş olup, yapılan bir çalışmada bayanlarda artmış BMI ve artmış akne riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (10).

İlaç kullanımı:

Akneiform döküntü glukokortikoid, fenitoin, lityum, izoniasid, epidermal growth faktör inhibitörleri, ioidler, bromidler, androjenler ve diğer ilaçlara bağlı olarak görülebilir (10).

Kozmetikler ve nemlendiriciler:

Kozmetik akne lezyonları atipik yerleşim göstermesi ile kozmetik kullanım hikayesi ile ayrılır. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol ve oleik asit gibi komedojenik ajanlar içeren ve yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler, ayrıca halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir (70).

2.1.6- Klinik Bulgular:

Akne en sık tutulan bölgeler yüz (%99), sırt (%60) ve göğüs (%15)dür. Yüzde en sık tutulan bölge yanaklar daha az tutulan bölge ise alın ve çenedir. Genç erkeklerde en sık tutulan bölge yüzdür, daha ileri yaşlarda ise sırt bölgesi fazla tutulmaktadır (8).

Akne vulgariste enflamatuar ve non-enflamatuar olarak iki çeşit lezyon mevcuttur. Akne patognomonik non-enflamatuar lezyon komedondur. Komedonlar daha çok genç hastalarda gözlenir. Komedonlar genelde alında oluşmaktadır. Beyaz komedonlar düzgün, soluk beyaz renkli, 1-2mm çapında papüller şeklinde görülür. Beyaz komedonlara kapalı komedon da denir.

Diğer komedonlar ise siyah başlı komedonlardır. Bunlara açık komedon da denir ve follikülün cilde açılan kanal ağzının genişlemesiyle oluşur. Makrokomedonlar çapları 1mm'den daha fazla olan açık ve kapalı komedonlardan oluşmaktadır (71, 72). Açık komedolardaki pigmentasyon melanin ve lipid oksidasyonundan kaynaklanır (4). Makrokomedonlar derinin derin tabakalarında oluşur ve enflamatuvar nodüler lezyonların kaynağıdır (72).

İnflamatuvar lezyonlar yüzeysel veya derin olabilir. İnflamatuvar lezyonlar, komedonun dermise açılmasıyla oluşurlar. Yüzeysel lezyonlar papül ve püstül, derin lezyonlar ise püstül ve nodüldür. Papüller 5 mmden ufaktır. Püstüller ise gözle görülebilen merkezi pürülan materyale sahiptir. Epitel ile örtülü olmadığı için akne kistleri gerçek kist değil, nodülün bir formudur. Nodüller 5 mm den büyüktür ve süpüratif veya hemorajik olabilir. Kistlerin tekrarlayan rüptürleri ve reepitelizasyonu şekil bozucu skarlarla sonuçlanan epitelize sinüs traktlarına neden olur (73,2,74).

Tablo 2.1. Yaşa göre akne karşılaştırması

Yaşa göre akne karşılaştırması (74)			
Yaş	Vücut lokalizasyonu	Morfoloji	Cinsiyet
12 yaş altı	Sentro-fasiyal	Komedonal	Her iki
12-20	Yüz, göğüs	Karışık	Her iki
20 yaş üzeri	Perioral, boyun, çene	İnflamatuvar	Kadın

Postadolesan akne baskın olarak inflamatuvar, hafif-orta şiddette, papül püstüller ile karakterizedir. Temel olarak alt üçte bir yüz bölgesinde, çenede ve boyunda lokalizedir. Komedonal lezyonlar ise nadirdir (75).

Bazı yazarlar erişkin aknesinde 2 patern tanımlamaktadır. İlki papül, püstül ve nodüllerden oluşan inflamatuvar lezyon şeklinde yüzün alt bölümünde gözlenen lezyonlardır. İkincisi ise çok sayıda komedonlar şeklinde yüzde yaygın olarak gözlenebilir (76).

Postadolesan akne klinik prezentasyona göre temel olarak ikiye ayrılabilir.

1-Persistan akne adolesan dönemden ileri dönemlere kadar devam eden akneyi temsil eder. Çoğu günler hasta lezyonlara sahiptir.

2-Geç başlangıçlı akne puberteden sonra ilk defa gözlenir.

A-Çene aknesi olgun bayanlarda premenstruel olarak alevlenir, çene ve perioral bölgede dağılır.

B-Sporadik akne belirgin bir neden olmaksızın ileri yaşlarda aniden oluşur.

Her iki persistan ve geç başlangıçlı akne bayanlarda sıklıkla yüzde gözlenir.

Persistan akne lezyonları sıklıkla alt çene ve boyun bölgesinde gözlenen inflamatuvar papüller ve nodüller şeklindedir. Omuzlar ve sırtta da gözlenebilir.

Komedonal lezyonlar alın veya yüzün yan kenarlarını kaplayabilir ama her zaman gözlenmez.

Sporadik geç başlangıçlı akne sistemik hastalıklar ile birlikte olabilir. Birkaç komedonla beraber sıklıkla inflamatuvar papüller ve püstüller şeklindedir. Atmış yaşından büyük yaşlı hastalarda, yüzden ziyade akne sıklıkla göğüste gözlenmektedir. Persistan akne gibi sporadik geç başlangıçlı akne de tedaviye dirençlidir (77).

Premens artış hormonal faktörün ayırt edici olmadığını gösterir şekilde her iki formda da görülür. Ayrıca kadın aknesinde sigara içimi ile doz bağımlı korelasyon mevcuttur (78).

Inflamatuvar olsun olmasın tüm akne lezyonları iyileşme esnasında lezyon yerinde eritem, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, atrofik veya hipertrofik skarlar bırakabilmektedir (4).

2.1.7- HİSTOPATOLOJİ

Aknenin elemanter lezyonu komedondur. Komedon, ince bir duvara ve az sayıda sebace hücreye sahiptir. Komedon içinde, keratinöz materyal, lamellar ve konsantrik bir şekilde bulunur. Lipid boyaları ile keratinin lipid içeriği gösterilebilir. Enine kesitlerde, keratinöz materyalin kıl gibi yapıların çevresinde lamellar halkalar şeklinde bulunduğu görülür. Açık komedonlarda folliküler orifisler genişken, kapalı komedonlarda dardır (1).

2.1.8- DERECELENDİRME

Akne hastasında uygulanması gereken en uygun tedavi biçimini belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek için hastanın akne lezyonlarının objektif ve doğru bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir.

1997 de, Doshi, Zaheer ve Stiller global akne derelendirme sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistem akne olan alanları yüz(alın, her bir yanak, burun, çene), göğüs, sırt olarak 6 alana bölmekte ve alan büyüklüğüne göre her bir alana bir faktör belirlemektedir.

Global akne skorlamada komedon:1, papül:2, püstül:3, nodül-kist:4 şeklinde lezyon tipine göre puanlama yapılır. Alan faktörleri ise her bir yanak ve alın için 2, burun ve çene için 1, göğüs ve sırt için ise 3 şeklindedir. Her bir alan şiddeti alan faktörü ile ağırlıklı lezyon tipinin çarpılması ile elde edilir. Global skor için lokal skorların toplamı yapılır. 1-18:hafif, 19-30:orta, 31-38:şiddetli, >39:çok şiddetli olarak derecelendirilir (79).

Dermatoloğa başvuran akne hastalarının %90'ında skar mevcuttur (80). Akneli hastalarda estetik görünüm bozulmasının psikiyatrik tedavi gerektirebileceği de unutulmamalıdır (81).

2.1.9.- Akne varyantları:

Akne fulminans

Ateş, artralji ve büyük inflamatuvar nodüllerin akut oluşması akne fulminansı düşündürmelidir (10).

Akne konglabata

Sıklıkla genç erkeklerde gözlenen şiddetli nodüler akne formudur. Sıklıkla gövdede gözlenmekle beraber diğer vücut alanlarında da gözlenebilir (10).

SAPHO

Sinovit, akne, püstüloz, hiperosteoz ve osteit'ten oluşur. Sistemik tedavi endikasyonu vardır (10).

PAPA

Steril piyozjenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akneden oluşan otozomal kalıtlımlı inflamatuvar bozukluktur (10).

Gram negatif folikülit

Uzun süreli antibiyotik tedavisi almış hastalarda gram negatif folikülit gelişebilir. Lezyon kùltürleri enterobakter, klebsiella, pseudomonas, proteus veya eschericia tiplerini ortaya koyarlar (10).

Neonatal akne

Androjen etki neonatal dönemde başlar. Erkek neonatalda testisin artmış aktivitesine bağlı LH ve testesteron artışı ile hem erkek hemde dişi neonatalda adrenal bez immatüritesine bağlı DHEAS artışı ile oluşur (4).

Akne ekskorye

Sıklıkla genç bayanlarda gözlenir. Altta yatan psikolojik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Tedavisi antidepresanları ve psikoterapiyi iğerir (10).

Solid fasiyal ödem(morbihan hastalığı)

Aknenin nadir komplikasyonu olup, yüzde eritem ve yumuşak doku ödemi şeklinindedir. Hastalık farklı şiddetlerde gözlenebilir ve tedavisiz spontan olarak düzelmez (10).

Radyasyon aknesi

İyonizan radyasyonun follikülde hiperkeratotik tıkağlarına neden olduğu ve bu mekanizmayla akneiform lezyonların gelişimini tetiklediği düşünölmektedir (18).

Akne ile İlgili Endokrinolojik Bozukluklar

Akne gelişimde merkezi bir önemi olan sebace bez aktivitesini hormonlar kontrol eder. Akne ile ilişkilendirilmiş başlıca hormonlar androjenler, GH, IGF-1, ACTH ve glukokortikoidlerdir(82). Akne ile en sık ilişkisi olan endokrinolojik anormallikler arasında polikistik over sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi yer almaktadır (18).

Polikistik Over Sendromu (PCOS), Stein-Leventhal Sendromu

PCOS'lu hastalarda klinik olarak ovulatuar olmayan ve düzensiz menstrüel sikluslar, obezite, androjenetik alopesi, hirsütizm ve akne gibi bulgular gözlenmektedir (18).

PCOS tanısı için hiperandrojenizm ve ovaryan disfonksiyon ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi şeklinde ki 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir (82).

PCOS'da temel anormallik androjenlerin artmış üretimidir. Artmış over androjenler lokal olarak over disfonksiyonu yaratırlar ve periferal olarak akne, hirsütizm ve androjenik alopesi oluşturur (82).

Neredeyse PCOS'lu kadınların %23-35'inde akne vardır. Şiddetli aknelilerin %83'i PCOS'ludur. Geç başlangıçlı akne, devam eden dirençli akne ve konvansiyonel tedavilere dirençli akne varlığında PCOS'dan şüphelenilmelidir. Geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler gibi androjen artışı nedenleri dışlanmalıdır (82). Serbest testesteron hiperandrojenemi için en sensitif testtir ve over androjeninin göstergesidir. PCOS'lu hastaların üçte birinde total testesteron ve serbest testesteron artışı saptanır. DHEAS beyaz PCOS'lu hastaların %20'sinde artmıştır ve bazen tek anormallik olabilir. DHEAS seviyesi 700 mg/dl geçmesi durumunda androjen salgılayan tümör akla gelmelidir. Artmış LH seviyeleri PCOS'lu hastaların %40-90'ında gözlenmektedir ve neredeyse hastalık için patognomoniktir. FSH normal aralıktayken hastaların %95 inde LH/FSH oranı üçten fazladır. Mens periyodunun değişik fazlarında değişiklik gösterdiğinden PCOS tanısında LH/FSH oranı düşük duyarlılığa sahiptir. (82).

PCOS'da akne tedavisi androjen seviyesini düşürmek veya sebace bezlerde androjenlerin etkilerini bloklamak şeklinde olmalıdır (82).

Cushing Sendromu

Cushing sendromu glukokortikoid salgılanmasının artışıyla oluşur. ACTH bağımlı veya bağımsız olabilir. Cushing sendromu sırasında akne de dahil olmak üzere birçok deri değişikliği olabilmektedir. Bu lezyonlar tipik

olarak monoformik, sıklıkla yüzde, göğüs ve sırtta perifoliküler papüller şeklindedir. Akne oluşumunda patofizyoloji kortizol, ACTH ve CRH anormallikleri nedeniyledir. Bu hormonlar sebace bezlerin büyümesini uyarır, lipogenezi ve sebum üretimini artırır ve testesteron seviyesini artırır (82).

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Genetik enzim eksikliği nedeni ile adrenal korteksde bozulmuş steroid sentezinden kaynaklanmaktadır. En sık 21 hidroksilaz sonrasında ise 11 hidroksilaz eksikliği gözlenir. Bu eksikliklerin olması durumunda steroidler kortizol sentezini şant ederek androjen sentezine kayar. Uygun kortizol değerleri bulunur ancak artmış miktarda adrenal androjen üretilir(82).

21 hidroksilaz enzim eksikliği klasik veya non klasik olarak sınıflandırılır. Klasik formunda tam enzim defekti vardır ve böylece hiperandrojenemi çok daha şiddetlidir. Daha hafif non klasik formunda, enzimde kısmi bir eksiklik vardır ve doğumda hiperandrojenemi belirgin değildir (82).

Non klasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'de akne tek belirti olabilir. Bu hastaların %33'ünde akne vardır. Şiddetli akneli erkeklerde diğer belirtiler maskelenebileceğinden non klasik KAH gözden kaçabilir. Adrenal androjen fazla sentezlenmesi DHEAS ile taranabilir. 17 OH progesteronun yüksek konsantrasyonu(>3 ng/ml) klasik KAH için tanısaldır. Non klasik formunda kortikotropin uyarımı sonrası 17-hidroksi progesteron testi altın standarttır. Kırkbeş nmol/l'den yüksek değerleri tanısaldır. Glukortikoid replasman tedavisi eksikliği ve hiperandrojenemik semptomları düzeltir (82).

Androjen Salgılayan Tümörler

Androjen salgılayan tümörler adrenal, over veya testiküler orijinli olabilir ancak androjen artışının sadece %0,2 nedenidir. Ani komedonal akne oluşumu androjen sentezleyen tümör için şüphe uyandırmalıdır. Bununla beraber bazı androjen salgılayan tümörler hafif androjen üretimiyle daha ılımlı seyrederek (82).

Adrenokortikal karsinomlar tipik olarak virilizasyon ile Cushing sendromunun karışımı kliniğe sahiptir. Daha nadiren sadece androjen

salgılanması durumunda sadece virilizasyon olabilir. Overin androjen salgılayan tümörü de benzer şekilde mens anormallikleri hirsutizm ve virilizasyon şeklinde bayanlarda hiperandrojenemi semptomları ile olabilir. Bu iki ayrı androjen salgılayan tümörün ayrımı labaratuvar olarak yapılır. DHEAS, total testosteron, LH ve FSH tüm hiperandrojeneminin taranması için uygulanmalıdır. DHEAS artmış androjenin adrenal kaynağı için, total testosteron over veya testiküler şüpe için kullanılır (82).

Akromegali

Growth hormon fazlalığı ile karakterize durum akne gelişimi ile ilişkilidir. Akromegalilerde sebum salgısında artış gösterilmiş ve sadece akne semptomu olan akromegali olgusu bildirilmiştir. Bu etki sebace bez aktivitesini ve büyümesini uyaran GH ve IGF-1 artmış seviyesi ve androjen bağımlı sebace lipogenez nedeni ile olabilir (82).

Postadolesan Akne

Erişkin aknesi olarak da adlandırılmaktadır (6). Erişkin bayanlarda daha sık gözlemlendiğini belirten çalışmalar olmakla beraber bu daha çok akne lezyonlarını bayanların daha az tolere etmesine ve daha çok doktora başvurmalarından kaynaklanmaktadır (6).

Akne etyopatogenezindeki kabul görmüş duktal hiperkornifikasyon oluşmasında androjen uyarımının ve duktusta hareket eden sebace lipidlerin iritan etkisinin yanında sebace bezlerin androjenlere artmış duyarlılığı veya deride potent metabolitlerine dönüşmesi postadolesan akne patogenezinde rol oynamaktadır (8).

Yüksek progesteron içeren oral kontraseptiflerin persistan aknede rolü olabileceği düşünülmektedir (83). Adolesan akne ve erişkin akne arasında sıklıkla belirgin morfolojik farklılıklar vardır. Üst ve alt yüz lezyonlarının oranı, nodüllerin karakteristikleri ve retansiyonel lezyonların varlığı şeklinde sınıflandırılabilir. Erişkinlerde yanaklar, perioral ve alt çene alanlarında olacak şekilde U dağılımı, adolesanlarda ise alın, burun, üst çene alanının da olacak şekilde T alan dağılımı vardır. Komedonlar adolesan da

yaygınken, erişkinde klinik olarak gözlenmeyebilir. Eğer varsa sıklıkla mikrokomedon şeklindedir. Böylece adolesanlara göre inflame lezyonların non inflame lezyonlara oranı daha fazladır (6).

Bazı yazarlar erişkin aknesinde inflamatuvar lezyon şeklinde yüzde yüzünde alt bölümünde ve çok sayıda komedonlar şeklinde yüzde yaygın olarak gözlenen 2 patern tanımlamaktadır (76).

Postadolesan akne klinik prezentasyona göre temel olarak persistan ve geç başlangıçlı akne ikiye ayrılabilir. Her iki persistan ve geç başlangıçlı akne bayanlarda sıklıkla yüzde gözlenir (77).

Erişkin bayan aknesi sıklıkla hafif-orta şiddette tespit edilmiştir. Farklı çalışmalarda persistan tip erişkin akne %80 oranında olmak üzere en sık gözlenen tiptir (9).

Mens siklusu sırasında androjende fluktuasyonlar premens akne şiddetinde artma olmasında değerlendirilmelidir. 33 yaş üstü bayanlarda premens dönemde akne şiddetinde artma 22-33 yaş grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca premens dönemde akne artışı tarif edenlerde akne şiddeti, etnik özellikler ve oral kontroseptif kullanımında farklılık saptanmamıştır. Premens artış mens periyodunun özel dönemlerinde artmış testesteron östrojen oranları ile açıklanabilmektedir (84).

Yayınlanmış veriler adolesan ve erişkin patogenezi arasında fark olduğunu desteklememekle beraber, klinik veriler patogenetik farklılıkları işaret etmektedir. Akne altta yatan endokrinolojik bir hastalığın göstergesi olabilir (6).

Aknenin sosyal ve psikolojik durumu olumsuz etkilemesinin yanında hastalık süresi ile skar oluşum şiddetinin korelasyon göstermesi 25 yaş üstü hastaların erken etkin tedavisinin önemini vurgulamaktadır (83).

Erişkin aknesinde dikkatli anemnez ve fizik muayene ile değerlendirme yapılmalıdır. Anemnezde ilaç, sigara ve uyuşturucu madde kullanımı, mens düzeni ve başlangıç yaşı, infertilite hikayesi ve kullandığı şimdiki ve eski akne tedavileri sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanı değerlendirmesi akne vulgaris değerlendirmesinde olduğu gibidir. Hiperandrojenemi başta olmak üzere altta yatan endokrin hastalıklar açısından tetkikler yapılmalıdır. Hirşutizm serbest

testesteron ile yüksek ilişkilidir. Hirşut bayanların %70 inde hiperandrojenemi saptanır (84).

Erişkin bayan aknesinin tedavisinde, akne tedavi hedeflerinin hepsi doğrudur. Ancak 25 yaş üstü bayanlarda daha yüksek başarısızlık oranları gözlenmektedir. Sistemik antibiyotik tedavisinden sonra %82, isotretinoin tedavisi sonrası %32 oranında relaps gözlenebilmektedir. İzotretinoin tedavisinden kısa zaman sonra rekürrens olması altta yatan hormonal etyoloji açısından şüphe uyandırmalıdır. İzotretinoin tedavisine başlamadan tam bir hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Bu kuşak popülasyonda izotretinoin kullanımının özel terotejenik bir önemi vardır ve özellikler 35 yaş üstü bayanlarda iskelet sistemi yan etkileri açısından artmış risk vardır. Oral kontroseptif ve antiandrojenler gibi hormonal tedaviler akne için tedavi seçeneklerini artırmaktadır. Ancak kanıta dayalı ne zaman ve nasıl kullanılacağına yönelik öneri bulunmamaktadır. Daha önce OKS başarısızlığı olan hastalarda spironolakton gibi antiandrojenler %50-80 etkili olabilmektedir (84).

2.1.10- Laboratuvar Bulguları:

Çoğu hastada anormal hormonal değerleri olmasa da DHEAS (adrenal bezi değerlendirmek için) testesteron over aktivitesi için, lüteinizan hormon (LH)/folikül stimülatör hormon(FSH) polikistik over sendromu için, pitüiter değerlendirme için prolaktin ölçülmelidir. Testler menstruel siklusun 1-5 günleri aralığında yapılmalıdır. Çalışmalar akneli bayanlarda endokrin hastalıkların dışlanması önermektedir. Hiperandrojenemi açısından araştırma yapılması gereken durumlar arasında virilizan belirtilerin varlığı(erkek tipi saç dökülmesi, frontotemporal dağ dökülmesi veya klitoromegali), düzensiz mens, infertilite, ani ve şiddetli akne başlaması, Cushingoid görünüm, şiddetli tedaviye dirençli akne, akantozis nigrikans ve obezite yer almaktadır (76). Laboratuvar çalışması için en azından 4-6 hafta önce oral kontroseptif kullanımı kesilmelidir (11).

Tablo 2.2. Muhtemel etyolojiler için kullanılan testler (11)

SEBEP	TESTLER
İyatrojenik	Kullandığı ilaçları içeren medikal geçmişinin sorgulanması
PCOS	Testesteron, LH/FSH
Konjenital adrenal hiperplazi	DHEAS, 17 hidroksi progesteron
Cushing sendromu	Deksametazon süpresyon testi konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromunun ayırt etmeyi sağlar
Over veya adrenal tümör	Testesteron, DHEAS

Orta derecede 4000-8000ng/dl DHEAS artışı konjenital adrenal hiperplaziye gösterirken daha yüksek seviyeler adrenal tümör açısından değerlendirmeyi gerektirmektedir. Total testesteronun 200 ng/dl yi geçen seviyeleri over tümöründe gözlenebilir veya daha azı PCOS'u gösterebilir. LH/FSH oranının 2-3 ün üzeride olması da PCOS'u gösterir (85).

2.1.11- Ayırıcı Tanı

Akne vulgarisin ayırıcı tanısı, lezyonların tipi göz önüne alınarak yapılır. Kapalı komedon ön planda ise milia, sebace hiperplazi, kolloid milyum, osteoma kutis, trikoepitelioma, trikodiskoma, fibrofolliküloma, erüptif vellüs kıl kisti, steatokistoma multipleks ile ayırıcı tanıya girer (1).

Açık komedon ön planda ise ayırıcı tanıda Favre-Racouchot hastalığı, nevus komedonikus akla gelmelidir(1).

İnflamatuvar lezyonlar ön planda ise akne rozasea, perioral dermatit, sakalın psödofollikülliti, akne keloidalis, pilar keratoz, akne ekskoriye, lupus miliyaris disseminatus fasiei ve, gram (-) follikülit düşünölmelidir (1).

2.1.12- Tedavi

Aknenin tedavisi genelde eğitim ile başlar (2). Aknenin kötü hijyen veya sık yüz yıkamanın akneyi azalttığına dayır hiç veri yoktur (86).

Topikal Tedavi

Topikal tedavi genellikle hafif, enflamatuar olmayan veya hafif-orta enflamatuar lezyonları olan akneli hastalarda kullanılır (87) Orta şiddette papüller-püstüler akneli hastalarda oral antibiyotiklerin topikal retinoidler ve benzoil peroksit ile kombinasyonu önerilmektedir (88,89).

Tetrasiklin, eritromisin, klindamisin ve sodyum sülfasetamid topikal olarak hafif-orta dereceli enflamatuar akne tedavisinde kullanılır(90,91,92,93).

Benzoil peroksit hafif komedolitik ve antiinflamatuvar özelliğe sahiptir(86,94).

Topikal retinoidler non-enflamatuar akne lezyonlarında birinci tedavi seçeneğidir (95,96).

Topikal retinoidler mikrokomedon oluşumunu inhibe eder, yeni lezyonların oluşumunu engeller ve diğer topikal ilaçların deriye penetrasyonunu artırır (97,98,14). Kullanılan retinoidler tretinoin, adapalen, izotretinoin, tazaroten, retinaldehit, retinoil beta glikuronit ve motretinidtir (5,99,100,101,102). Salisilik asit ve Çay ağacı yağı akne tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır (103,104).

Sistemik Tedavi

Akne vulgarisin sistemik tedavisi antibiyotikler, hormonlar, izotretinoin ve bazen steroidlerdir (105).

En sık kullanılan antibiyotikler tetrasiklinler (tetrasiklin, oksitetrasiklin, doksisisiklin, limesiklin ve minosiklin), azitromisin, eritromisin ve sülfonamidlerdir. Bunların arasında tetrasiklinler seçkindir (106,107). 3-6 ay aralığında konvansiyonel antibiyotik tedavisine cevapsızlık durumunda gram negatif folikülit akla gelmelidir (108).

Hormonal tedaviler, prednizolon, östrojen, antiandrojen, spironolakton, doğum kontrol hapları, enzim inhibitörleri, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri ve kombinasyonları şeklinde olabilir (106,105).

Hormonal terapi erişkin bayan aknesinde hormonal anomali olmaksızın yüksek etkinliktedir. Erişkin bayan aknesinde izotretinoin

tedavisine alternatif olarak, şiddetli sebore durumunda, mens öncesi akne şiddetlenmesi olanlar, endokrin anomalisi olanlar, standart tedaviye direnç gösteren inflamatuvar akne lezyonları olan ve aynı zamanda oral kontraseptif gerekliyse hormonal tedavi önerilmektedir (6,109,110,111). Hormonal tedaviye cevapsızlık durumunda sistemik izotretinoin tedavisine geçilmelidir (112). Hiperprolaktinoma durumunda akne tedavisinde kullanılabilecek diğer bir tedavide dopamin kullanımınıdır (7).

İzotretinoinin akne de bulunan tüm etiyolojik faktörlerin üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (87,113). Eskiden sadece şiddetli akneli hastalarda kullanılan izotretinoin, uzun süreli oral antibiyotikler ve topikal tedaviye cevap vermeyen orta şiddetli aknelerde, hafif aknesi olan ancak psikolojik sorunları yaşayan hastada da önerilmelidir (114,115,116,117,118). PCOS varlığı nodulokistik akneli bireyler arasında sistemik izotretinoin kullanımına cevap açısından etkili bir faktör değildir (119). Ancak teratojenik etkileri, benign intrakraniyal hipertansiyon ve psödotümör serebri yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır (120,121).

Diğer Tedavi Yöntemleri

Akne tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar çinko sülfat, dapson, klofazimin ve bazı non-steroid anti-enflamatuarlardır (2,122). Akne skarlarında peeling, keloid ve hipertrofik skarlarda intralezyonel steroid uygulanması, küçük ve sınırlı lezyonlarda eksizyon yapılabilir (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.08.2012-17.6.2013 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışma için 01.08.2012 tarihli 06 oturum nolu etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için onayları alındı.

Çalışmaya 25 yaş üzerindeki 144 akneli kadın hasta alındı.

Akne vulgaris tanısı için non-enflamatuar lezyonlar (kapalı ve açık komedonlar) ve enflamatuar lezyonlar (papül, püstül, nodül, kist) esas alındı.

Asağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı:

- 1) Son bir ay içinde topikal ya da sistemik antibiyotik kullananlar.
- 2) Son bir ay içinde oral retinoidler ile tedavi altında olanlar.
- 3) Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, polikistik over sendromu, adrenal ve over tümörü gibi bilinen hastalıkları olanlar.
- 4) Doğum kontrol hapları, östrojen, kortikosteroid veya finasterid kullananlar.
- 5) Gebe olan hastalar.

Hastalardan sabah alınan kanda prolaktin, FSH (folikül stimüle edici hormon), LH, Östradiol, Total Testesteron, Serbest Testesteron, SHBG, DHEAS, 17-OH-progesteron, IGF-1, GH, insülin ve kortizol seviyesi ölçüldü. Hasta grubunda yukarıda belirtilen hormon seviyeleri menstrüasyonun 3. ve 5. günlerin arasında ölçüldü. Her hangi bir dönemde GATA Radyoloji bölümünde US ile PCOS ile uyumlu overde periferik yerleşimli çok sayıda kist varlığı değerlendirildi.

3.1. Hormon Ölçülme Yöntemi

Hastalardan sabah 8.00–9.00 arasında alınan kan örneği Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ankara Eğitim Hastanesi biyokimya laboratuvarında analiz edildi.

İnsülin, kortizol, T3, T4, TSH, LH, FSH, progesteron, hidroksiprogesteron testesteron, total testesteron ölçümleri Siemens Advia Centaour XP immunoassay system cihazıyla, ACTH Siemens İmmulite-2000,

IGF-1 ve GH Berthold Multicystal Gamma Counter cihazları ile otomatik olarak ölçülmüştür.

3.2. İstatistik

3.2.1- YÖNTEM

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Normallik testi sonucunda, gruplar arasında farklılık incelenirken İkiden fazla gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır.

Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

Değişkenler arası bağımlılık incelenirken Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı bir bağımlılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arasında anlamlı bağımlılığın olmadığı belirtilmiştir.

Değişkenler arası ilişki Spearman Korelasyon Katsayısı ile incelenmiş olup, anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kullanılmıştır. $P < 0,05$ olması durumunda değişkenler arası anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenler arası anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. İlişkinin derecesi belirlenirken aşağıdaki tablodan yararlanılmıştır.

Tablo 3.1. İlişki derecelendirmede katsayılar

İlişki Katsayısı (r)	İlişkinin Gücü
0,00-0,25	Çok Zayıf
0,26-0,49	Zayıf
0,50-0,69	Orta
0,70-0,89	Yüksek
0,90-1,00	Çok Yüksek

Hormon normal aralığı progesteron 0,15-1,40 ng/ml, hidrokspogesteron 0,32-1,47 ng/ml, DHEAS 34,5-560,9 µg/dl, östrodiol 19,5-144,2 pg/ml, LH 1,9-12,5 iu/l, FSH 2,5-10,2 iu/l, Kortizol 4,30-22,40, ng/ml ACTH 0-46 pg/ml, prolaktin 2,80-29,20 ng/ml, GH 0-6,5 ng/ml, IGF-1 101-329 ng/ml insülin 2,6-37,6 µu/l, total testosteron 14-76 ng/dl, serbest testosteron 0,29-3,18 pg/ml, SHBG 27,8-146 nmol/ml, T3 2,3-4,2 pg/ml, T4 0,89-1,76 ng/ml ve TSH 0,35-6,50 µiu/ml kabul edilmiştir.

Çalışmamızda rutin ölçümlerde GATA biyokimya laboratuvarında çalışılmayan melanokortin, androstenedion hormonları postadolesan akne etyolojisinde değerlendirilememiştir. Rutin olarak yapılan biyokimya kitlerinde dönemsel eksiklikler olması nedeni ile hastaların bazılarında bazı hormonların (ACTH, İGF-1, GH) ölçümü yapılamamıştır. Diğer hormonlar ise % 90'lara varan oranlarda hastaların büyük kısmında ölçülmüştür.

4- Bulgular

4.1- Tanımlayıcı İstatistik Değerleri

Tablo 4.1. Tanımlayıcı istatistiksel değerler

		N(*)	%
Premens artma	Premens artma	118	81,9
	Fark yok	26	18,1
	Toplam	144	100,0
Adet düzeni	Düzenli	129	89,6
	Düzensiz	15	10,4
	Toplam	144	100,0
Ağırlıklı lezyon tipi	Komedon	0	0,0
	Papül	28	19,4
	Püstül	98	68,1
	Nodül/kist	18	12,5
	Toplam	144	100,0
Ağırlıklı yerleşim yeri	Alın	5	3,5
	Yanaklar	62	43,1
	Çene	64	44,4
	Gövde	13	9,0
	Toplam	144	100,0
Hirşutizm varlığı	Var	30	20,8
	Yok	114	79,2
	Toplam	144	100,0
Tipi	Ergenlikten beri	44	30,6
	Tekrar	100	69,4
	Toplam	144	100,0
Meslek	Çalışıyor	90	62,5
	Çalışmıyor	54	37,5
	Toplam	144	100,0
Sigara	Kullanıyor	44	30,6
	Kullanmıyor	100	69,4
	Toplam	144	100,0
Aile hikayesi varlığı	Var	22	15,3
	Yok	122	84,7
	Toplam	144	100,0
Ultrasonda PCOS varlığı	Yok	84	79,2
	Var	22	20,8
	Toplam	106	100,0
Global derece	Hafif	32	22,2
	Orta	89	61,8
	Şiddetli	23	16,0
	Toplam	144	100,0

(*)Her bir hormon için ölçüm yapılan hastaların sayısı

Tablo 4.2. Tanımlayıcı istatistiksel değerler devamı

	N(*)	Mean	Median	En Az	En Çok	SS
Yaş	144	32,1	32,0	25,0	47,0	5,4
Global akne skoru	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7
Progesteron	136	1,0	0,5	0,0	12,2	2,0
Hidroksiprogesteron	133	0,9	0,7	0,1	6,4	0,8
DHEAS	135	181,4	177,0	11,0	419,0	86,8
Östrodiol	134	49,6	41,0	11,8	209,2	34,7
LH	134	6,0	5,0	0,4	53,8	5,8
FSH	136	7,1	6,4	1,3	76,5	6,4
Kortizol	129	14,4	14,2	1,0	29,2	5,1
ACTH	53	18,9	18,0	5,0	49,4	10,7
Prolaktin	131	15,4	12,1	0,6	110,1	12,8
GH	88	1,5	0,5	0,0	9,5	2,3
IGF-1	67	185,0	189,0	28,6	308,0	60,6
İnsülin	122	9,0	7,4	2,2	81,2	8,1
Total testesteron	133	32,7	32,5	6,2	92,7	14,6
Serbest testesteron	134	1,6	1,5	0,3	3,5	0,6
SHBG	126	66,6	61,2	1,4	180,0	31,5
AKŞ	137	90,7	89,0	68,0	306,0	22,1
T3	134	3,0	3,1	1,0	4,3	0,5
T4	135	1,1	1,1	0,7	3,4	0,3
TSH	129	2,2	1,9	0,1	10,2	1,3
LH FSH_ORANI	135	1,8	0,8	0,2	114,3	9,8

(*)Her bir hormon için ölçüm yapılan hastaların sayısı

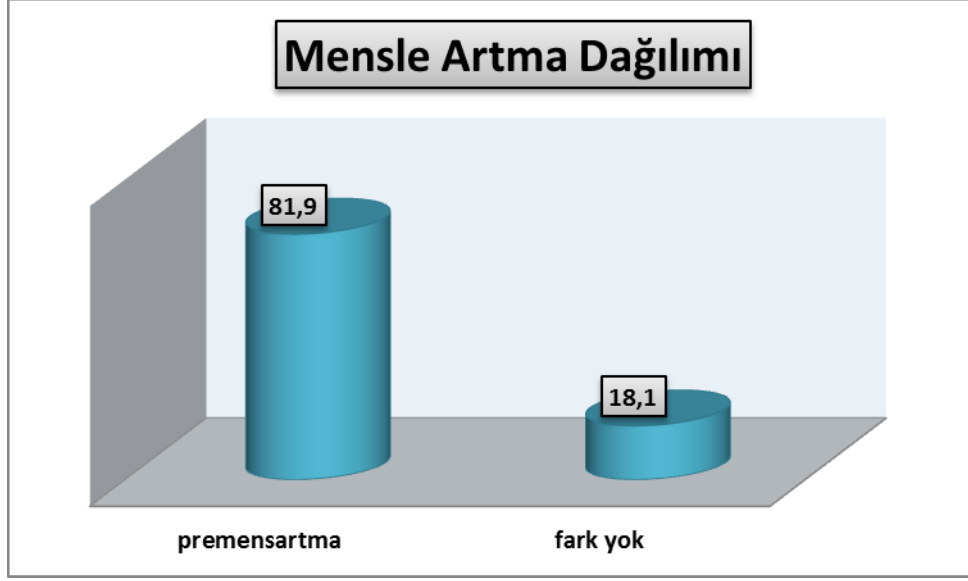
Ort. Yaş $32,1 \pm 5,4$, ort global akne skoru $23,9 \pm 6,7$, ort. Progesteron $1,0 \pm 2,0$, ort hidroksi progesteron $0,9 \pm 0,8$, ort DHEA-s $181,4 \pm 86,8$, ort östrodiol $49,6 \pm 34,7$, ort LH $6,0 \pm 5,8$, ort FSH $7,1 \pm 6,4$, ort kortizol $14,4 \pm 5,1$, ort ACTH $18,9 \pm 10,7$, ort prolaktin $15,4 \pm 12,8$, ort GH $1,5 \pm 2,3$, ort IGF-1 $185,0 \pm 60,6$, ort insülin $9,0 \pm 8,1$, ort total testesteron $32,7 \pm 14,6$, ort serbest testesteron $1,6 \pm 0,6$, ort SHBG $66,6 \pm 31,5$, ort AKŞ $90,7 \pm 22,1$, T3 $3,0 \pm 0,5$, ort t4 $1,1 \pm 0,3$, ort TSH $2,2 \pm 1,3$, LH-FSH oranı ise ort $1,8 \pm 9,8$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3. Hormon seviyeleri normal değerlerin dışında saptanan hastaların oranı

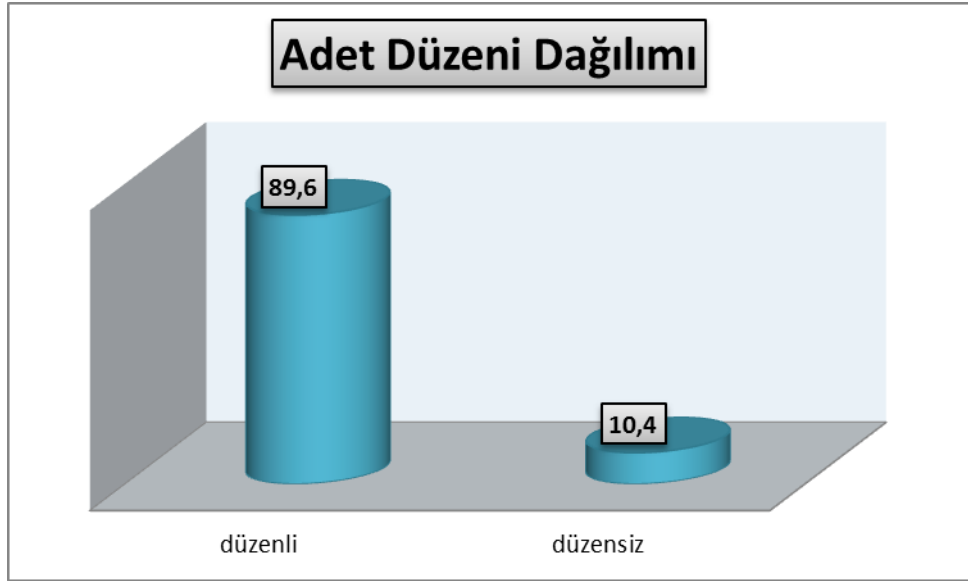
Hormon	Hormon düzeyi yüksek saptanan hastaların oranı(%)	Hormon düzeyi düşük saptanan hastaların oranı(%)
Progesteron	8,08	5,88
Hidroksiprogesteron	15,03	4,51
DHEAS	Hepsi normal aralıktadır	Hepsi normal aralıktadır
strodiol	3,73	6,71
LH	6,71	3,73
FSH	5,14	3,67
Kortizol	5,42	2,32
ACTH	1,88	1,88
Prolaktin	8,39	0,76
GH	6,81	6,81
IGF-1	-	8,95
İnsülin	0,81	0,81
Total testosteron	0,75	9,02
Serbest testosteron	2,23	2,23
SHBG	3,96	3,96
T3	0,74	2,23
T4	2,22	2,22
TSH	0,76	0,76

Çalışmada lm yapılan hormonlardan bazıları postadolesan akneli hastalarda normal sınırların dışında saptanmıştır. Progesteron çalışılmış 136 hastanın %8,08'inde yüksek, % 5,88'inde düşük değerler saptandı. Hidroksi

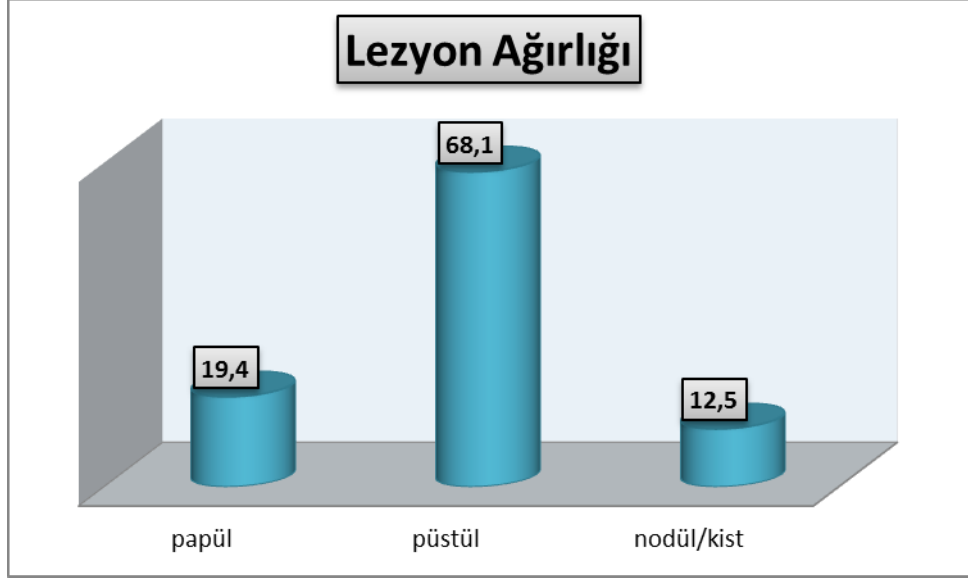
progesteron çalışılmış 133 hastanın %15,03'inde yüksek, % 4,51'inde düşük değerler saptandı. DHEAS çalışılmış 135 hastanın hiçbirinde anormal değerler elde edilmedi. strodiol çalışılmış 134 hastanın %3,73'sında yüksek, %6,71'nde düşük değerler saptandı. LH çalışılmış 134 hastanın %6,71'nde yüksek, %3,73'nde düşük değerler saptandı. FSH çalışılmış 136 hastanın %5,14'ünde yüksek, %3,67 'sinde düşük değerler saptandı. Kortizol çalışılmış 129 hastanın %5,42'sinde yüksek, %2,32'sinde düşük değerler saptandı. ACTH çalışılmış 53 hastanın %1,88 'inde yüksek değer saptandı. Prolaktin çalışılmış 131 hastanın %8,39'unda yüksek, %0,76'sında düşük değerler saptandı. GH çalışılmış 88 hastanın %6,81'nde yüksek değerler saptandı. IGF-1 çalışılmış 67 hastanın %8,95'inde düşük değerler saptandı. İnsülin çalışılmış 122 hastanın %0,77'sinin yüksek, %0,77'sinin düşük değerler aldığı belirlendi. Total testosteron kan rnekleeri çalışılan 133 hastanın %0,75' nde yüksek, %9,02'sinde düşük olarak saptandı. Serbest testosteron kan rnekleeri alınan 134 hastanın %2,23'ünde yüksek değerler saptandı. SHBG çalışılmış 126 hastanın %3,96'sında yüksek, %3,96'sında düşük değerler saptandı. T3, 134 hastanın %2,23'nde düşük %0,74'nde yüksek saptanmıştır. T4 kan rnekleeri alınan 135 hastanın %2,22'sinde düşük, %2,22'sinde yüksek saptandı. TSH 129 hastada çalışılmış olup %0,76'sında düşük, %0,76'sında yüksek saptandı.



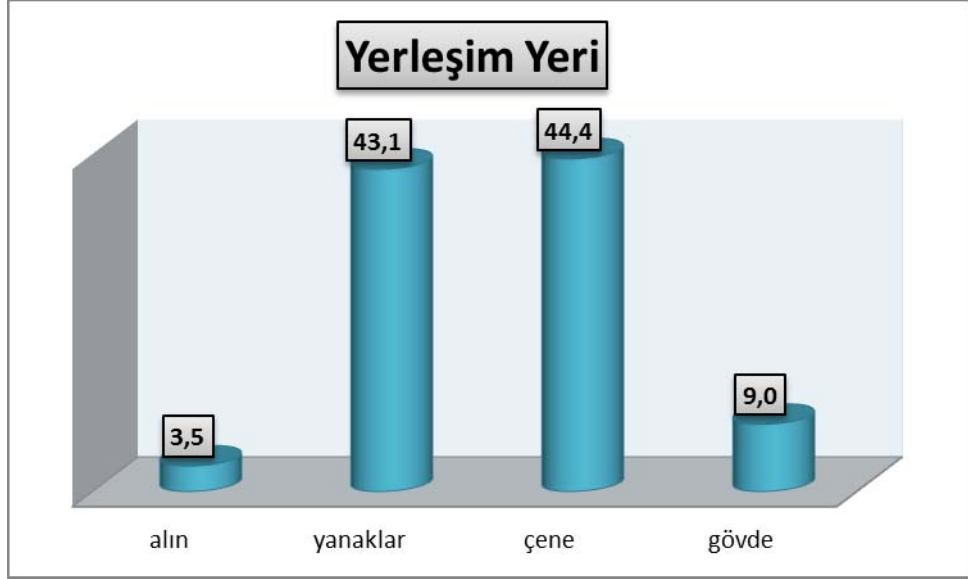
Şekil 4.1. 25 yaş üstü akneli kadınlarda premens dönemde akne şikayetleri



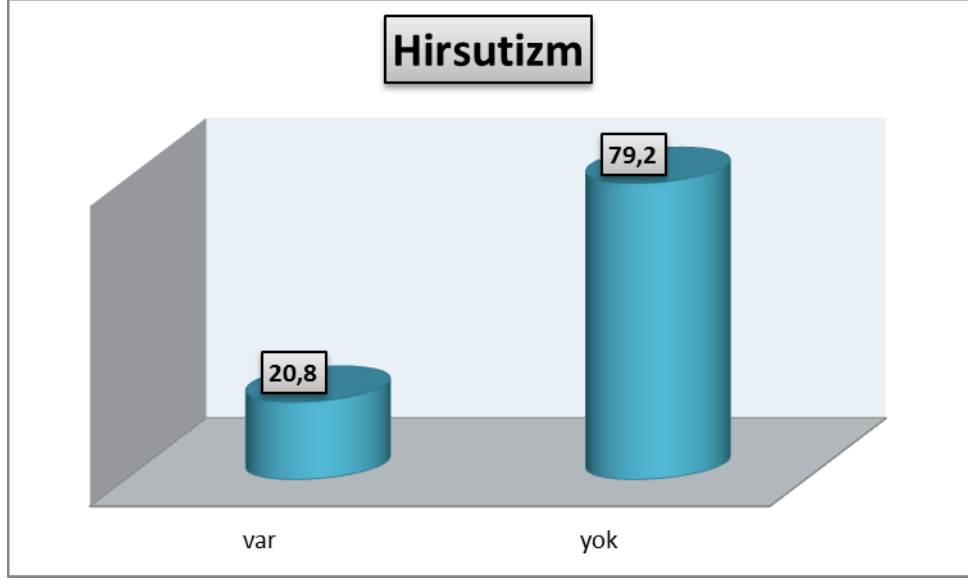
Şekil 4.2. 25 yaş üstü akneli kadınlarda mens düzeni



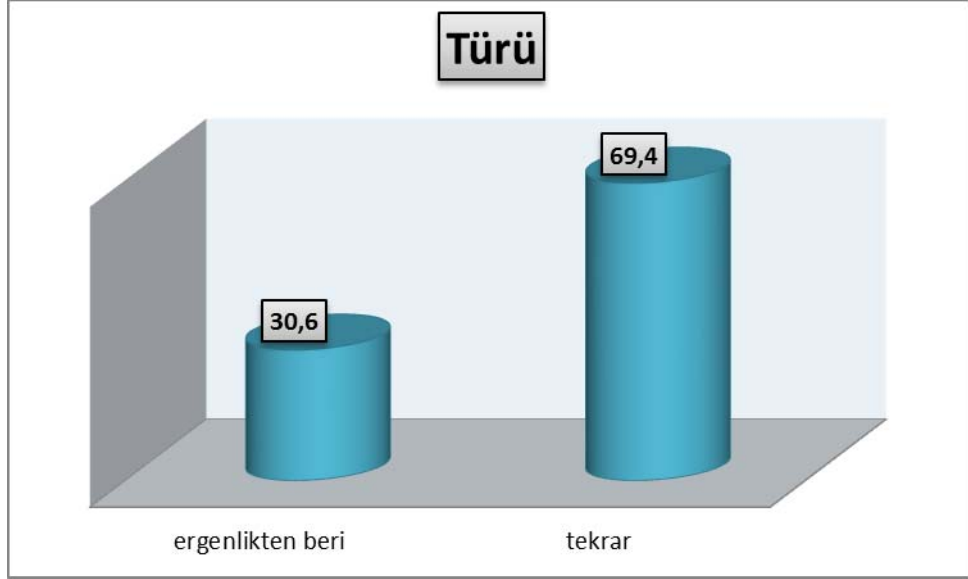
Şekil 4.3. 25 yaş üstü akneli kadınlarda ağırlıklı lezyon tipi



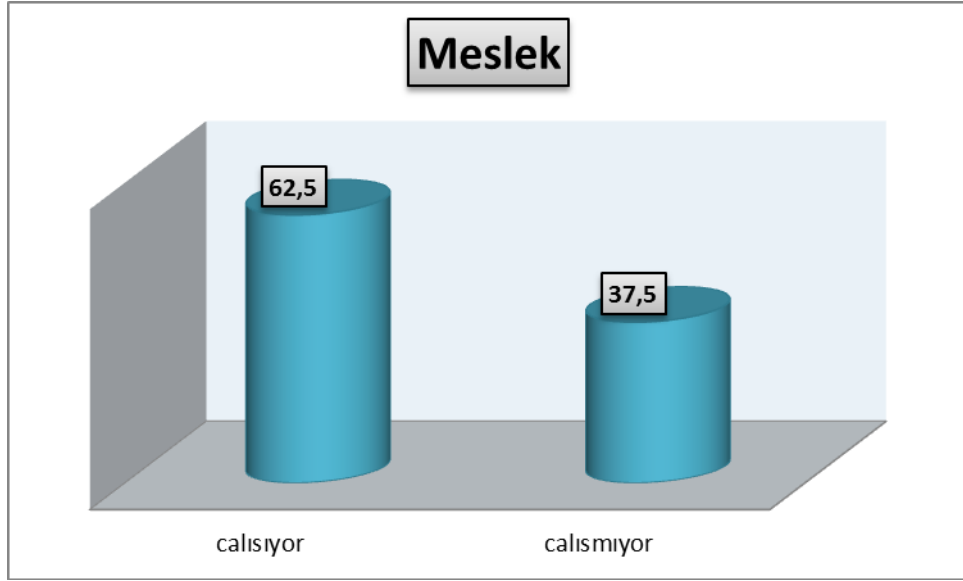
Şekil 4.4. 25 yaş üstü akneli kadınlarda ağırlıklı yerleşim yeri



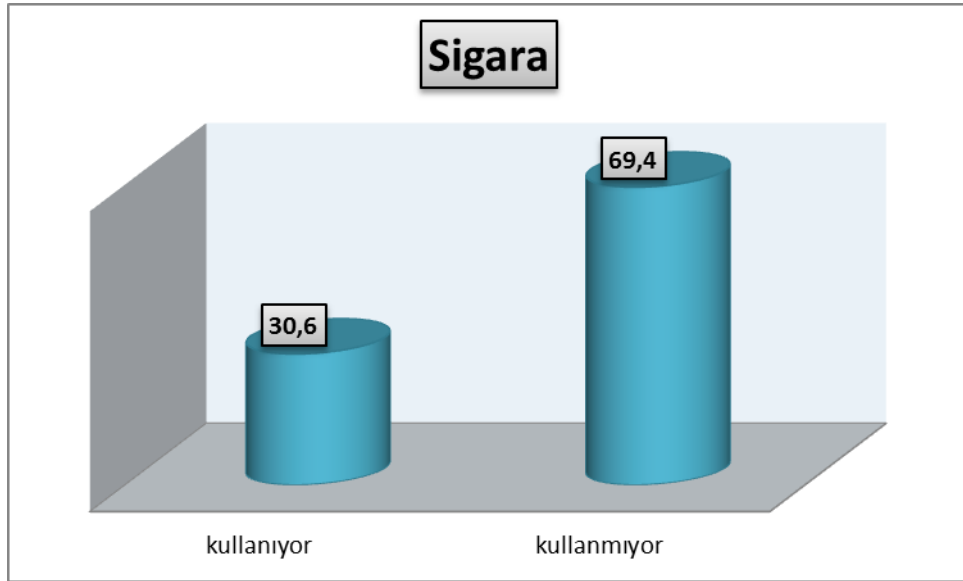
Şekil 4.5. 25 yaş üstü akneli kadınlarda hirsütizm varlığı



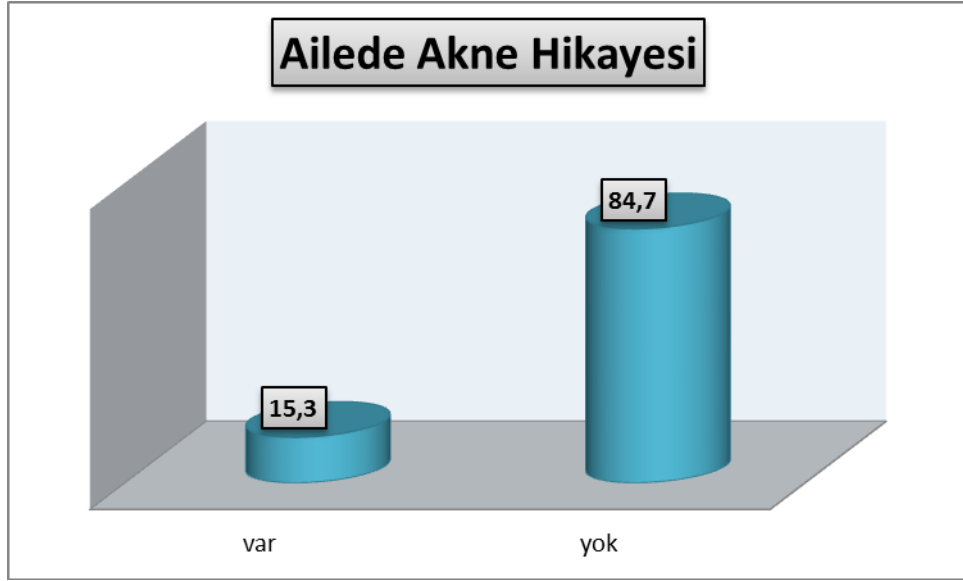
Şekil 4.6. 25 yaş üstü akneli kadınlarda başlangıç zamanına göre türü



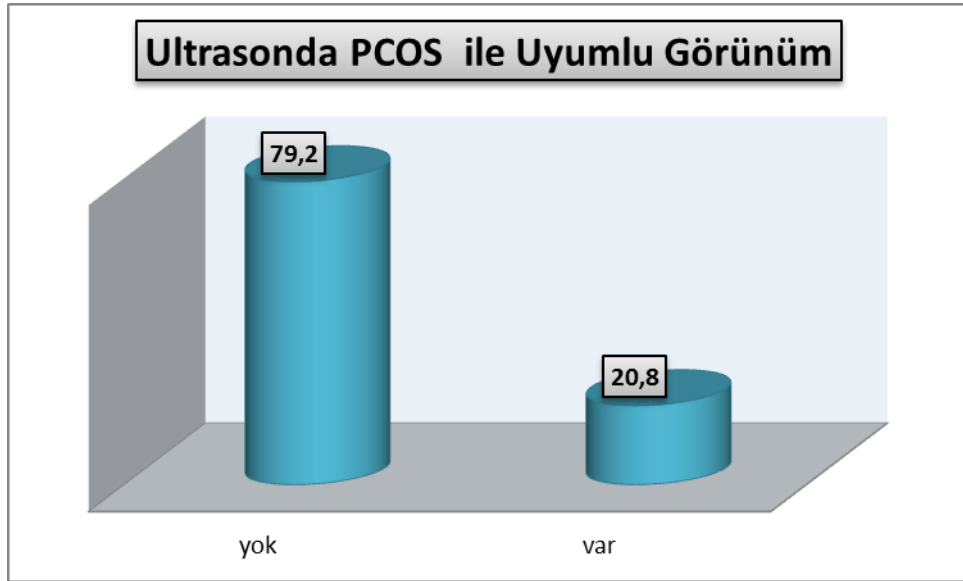
Şekil 4.7. 25 yaş üstü akneli kadınlarda çalışma durumu



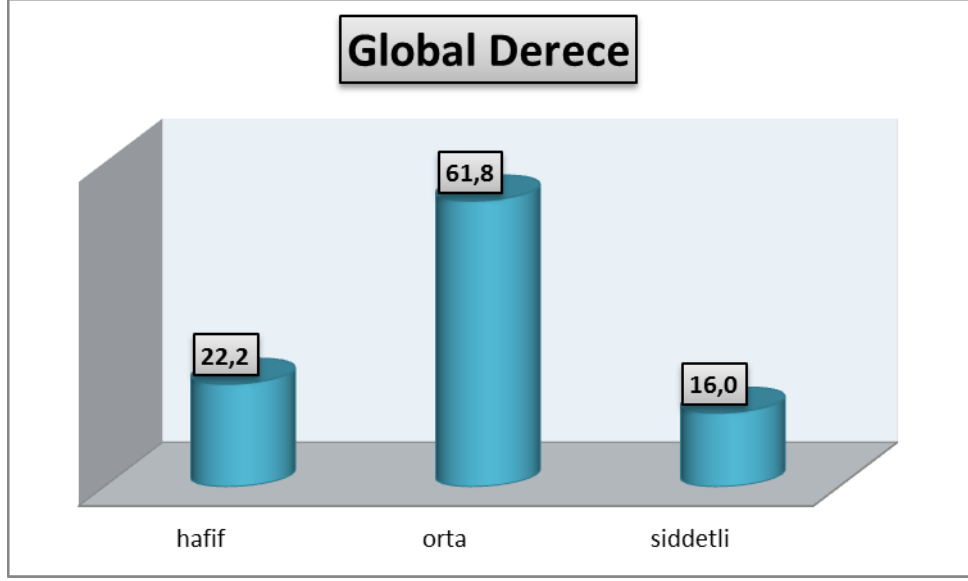
Şekil 4.8. 25 yaş üstü akneli kadınlarda sigara kullanma alışkanlığı



Şekil 4.9. 25 yaş üstü akneli kadınlarda aile hikayesi pozitifliği



Şekil 4.10. 25 yaş üstü akneli kadınlarda ultrasonda PCOS ile uyumlu görünüm



Şekil 4.11. 25 yaş üstü akneli kadınlarda global derecelendirme dağılımı

4.2.- Global Derece Grupları Arasında Değişkenlerin Dağılımı

Tablo 4.4. Global Derece Grupları Arasında Değişkenlerin Dağılımı

		Global derece					Kruskal Wallis H Testi			İkili Karşılaştırma	
		n	Mean	Median	En Az	En Çok	SS	Sıra Ort.	H		p
Yaş	1/Hafif	32	33,5	33,0	25,0	45,0	5,9	82,4	8,876	0,012	1-3 2-3
	2/Orta	89	32,3	32,0	25,0	47,0	5,3	74,8			
	3/Şiddetli	23	29,3	27,0	25,0	40,0	4,3	49,9			
	Toplam	144	32,1	32,0	25,0	47,0	5,4				
Global akne skoru	1/Hafif	32	14,9	16,0	8,0	18,0	2,8	16,5	107,341	0,000	1-2 1-3 2-3
	2/Orta	89	24,4	24,0	19,0	30,0	3,3	77,0			
	3/Şiddetli	23	34,2	34,0	31,0	38,0	2,4	133,0			
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7				
Progesteron	1/Hafif	30	0,4	0,3	0,0	1,4	0,3	48,6	10,773	0,005	1-3
	2/Orta	84	1,2	0,6	0,0	12,2	2,5	72,3			
	3/Şiddetli	22	0,7	0,6	0,1	2,1	0,4	81,3			
	Toplam	136	1,0	0,5	0,0	12,2	2,0				
Hidroksi progesteron	Hafif	29	0,8	0,6	0,2	1,6	0,4	61,2	2,565	0,277	-
	Orta	82	1,0	0,7	0,1	6,4	0,9	66,1			
	Şiddetli	22	1,0	0,9	0,4	2,7	0,6	78,2			
	Toplam	133	0,9	0,7	0,1	6,4	0,8				
DHEAS	Hafif	30	157,0	131,5	48,7	329,0	81,2	56,7	5,006	0,082	-
	Orta	83	180,1	187,0	11,0	365,0	81,4	68,6			
	Şiddetli	22	219,7	194,0	58,3	419,0	103,5	81,2			
	Toplam	135	181,4	177,0	11,0	419,0	86,8				
Östrodiol	Hafif	30	43,6	40,3	14,1	78,5	17,2	67,5	0,835	0,659	-
	Orta	83	51,1	40,4	11,8	209,2	40,1	65,8			
	Şiddetli	21	51,9	46,0	12,0	137,8	30,6	74,4			
	Toplam	134	49,6	41,0	11,8	209,2	34,7				
LH	Hafif	29	5,7	5,0	2,4	15,3	3,0	71,5	0,440	0,803	-
	Orta	83	5,7	4,7	0,4	34,2	4,6	66,0			
	Şiddetli	22	7,7	5,2	1,3	53,8	10,9	68,1			
	Toplam	134	6,0	5,0	0,4	53,8	5,8				

Global derece grupları arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir ($p < 0,05$). Global akne derecesi şiddetli olan bireylerde yaş değerleri global akne derecesi hafif ve orta olan bireylere göre anlamlı derecede düşüktür.

Global derece grupları arasında progesteron değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir($p<0,05$). Global derecesi şiddetli olan bireylerde progesteron değeri global derecesi hafif olan bireylere göre anlamlı derecede yüksektir.

Global derece grupları arasında hidroksi progesteron, DHEAS, östrodiol ve LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Tablo 4.5. Global Derece Grupları Arasında Değişkenlerin Dağılımı Devamı

		globalderece						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	En Az	En Çok	SS	Sıra Ort.	H	p
FSH	Hafif	30	6,6	6,2	4,1	12,0	1,6	69,5	0,027	0,987
	Orta	84	7,4	6,3	1,3	76,5	8,1	68,1		
	Şiddetli	22	6,5	6,6	4,6	9,3	1,3	68,7		
	Toplam	136	7,1	6,4	1,3	76,5	6,4			
Kortizol	Hafif	27	13,8	12,5	7,4	21,9	4,4	59,8	3,887	0,143
	Orta	80	14,1	14,1	1,0	29,2	5,1	62,9		
	Şiddetli	22	16,1	15,1	2,0	27,2	5,5	79,0		
	Toplam	129	14,4	14,2	1,0	29,2	5,1			
ACTH	Hafif	13	15,9	14,0	5,0	35,2	8,9	23,3	1,689	0,430
	Orta	32	19,5	17,7	5,0	49,4	11,2	27,2		
	Şiddetli	8	21,6	22,4	5,7	44,3	11,6	32,3		
	Toplam	53	18,9	18,0	5,0	49,4	10,7			
Prolaktin	Hafif	29	12,4	10,5	5,2	33,0	6,8	55,9	3,641	0,162
	Orta	81	15,4	12,0	0,6	63,2	11,2	67,0		
	Şiddetli	21	19,2	13,7	6,3	110,1	21,7	76,3		
	Toplam	131	15,4	12,1	0,6	110,1	12,8			
GH	Hafif	21	1,9	0,5	0,0	9,5	2,8	45,8	0,468	0,791
	Orta	55	1,3	0,4	0,0	9,0	2,1	43,2		
	Şiddetli	12	1,8	0,7	0,1	8,1	2,4	48,3		
	Toplam	88	1,5	0,5	0,0	9,5	2,3			
IGF-1	Hafif	17	184,2	192,0	76,5	268,0	55,9	34,1	4,092	0,129
	Orta	39	175,7	174,0	28,6	296,0	59,7	31,0		
	Şiddetli	11	219,4	223,0	124,0	308,0	63,7	44,5		
	Toplam	67	185,0	189,0	28,6	308,0	60,6			

Global derece grupları arasında FSH, kortizol, ACTH, prolaktin, GH ve IGF-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Tablo 4.6. Global Derece Grupları Arasında Değişkenlerin Dağılımı
Devamı

		Global derece						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	En Az	En Çok	SS	Sıra Ort.	H	p
İnsülin	Hafif	28	9,7	7,2	3,0	28,3	7,2	59,4	0,449	0,799
	Orta	74	9,2	7,9	2,2	81,2	9,3	63,2		
	Şiddetli	20	7,5	7,4	3,2	14,1	2,9	58,2		
	Toplam	122	9,0	7,4	2,2	81,2	8,1			
Total testesteron	Hafif	30	30,1	27,8	8,8	92,7	17,7	56,8	5,247	0,073
	Orta	83	32,4	32,6	6,2	68,2	13,7	67,0		
	Şiddetli	20	37,6	37,6	13,7	54,2	12,6	82,3		
	Toplam	133	32,7	32,5	6,2	92,7	14,6			
Serbest testesteron	Hafif	29	1,5	1,4	0,5	3,4	0,7	58,9	2,196	0,334
	Orta	83	1,6	1,5	0,3	3,5	0,6	68,7		
	Şiddetli	22	1,7	1,7	0,5	2,9	0,6	74,4		
	Toplam	134	1,6	1,5	0,3	3,5	0,6			
SHBG	Hafif	27	62,4	58,0	25,7	141,5	26,3	59,3	0,941	0,625
	Orta	78	69,9	61,2	1,4	180,0	35,4	66,0		
	Şiddetli	21	60,0	63,3	24,8	99,2	18,9	59,7		
	Toplam	126	66,6	61,2	1,4	180,0	31,5			
AKŞ	Hafif	30	99,0	90,0	72,0	306,0	44,8	71,2	1,049	0,592
	Orta	85	88,0	88,0	68,0	114,0	7,4	66,5		
	Şiddetli	22	89,5	90,0	76,0	102,0	6,6	75,7		
	Toplam	137	90,7	89,0	68,0	306,0	22,1			
T3	Hafif	29	2,9	3,0	1,0	3,5	0,6	60,1	1,965	0,374
	Orta	84	3,1	3,1	1,0	4,2	0,4	71,0		
	Şiddetli	21	3,1	3,1	2,4	4,3	0,4	63,6		
	Toplam	134	3,0	3,1	1,0	4,3	0,5			
T4	Hafif	29	1,2	1,1	0,7	3,4	0,6	69,7	0,384	0,825
	Orta	85	1,1	1,1	0,8	2,8	0,2	66,5		
	Şiddetli	21	1,1	1,2	0,9	1,6	0,2	71,9		
	Toplam	135	1,1	1,1	0,7	3,4	0,3			
TSH	Hafif	29	2,6	1,9	0,4	10,2	2,0	69,6	0,581	0,748
	Orta	80	2,1	1,9	0,1	4,9	1,1	63,5		
	Şiddetli	20	2,1	2,0	0,5	4,0	0,9	64,4		
	Toplam	129	2,2	1,9	0,1	10,2	1,3			
LH FSH_ORANI	Hafif	29	0,9	0,7	0,3	3,3	0,7	69,3	0,040	0,980
	Orta	84	2,2	0,8	0,2	114,3	12,4	67,6		
	Şiddetli	22	1,1	0,8	0,2	6,3	1,3	68,0		
	Toplam	135	1,8	0,8	0,2	114,3	9,8			

Global derece grupları arasında insülin, Total testesteron, serbest testesteron, SHBG, AKŞ, T3, T4, TSH ve LH/FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$).

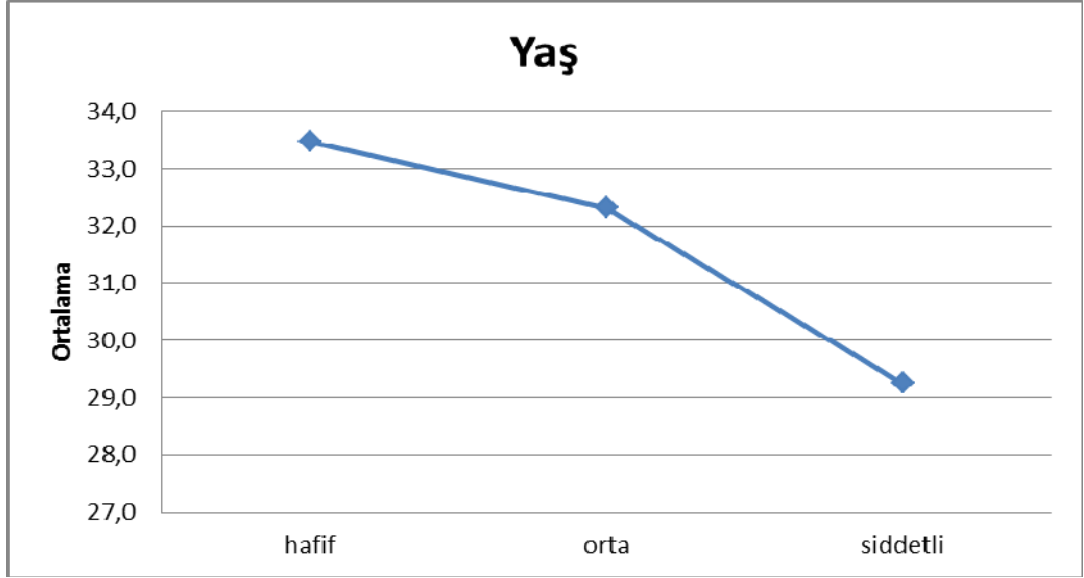
Tablo 4.7. Global Derecede Gruplarına Göre Belirtilen Değişkenlerin Dağılımı

		Global derece								İstatistiksel Analiz	
		hafif		orta		şiddetli		Toplam		Ki-kare	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Mensle artma	Premensartma	23	71,9	77	86,5	18	78,3	118	81,9	3,662	0,160
	Fark yok	9	28,1	12	13,5	5	21,7	26	18,1		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Adet düzeni*	Düzenli	29	90,6	78	87,6	22	95,7	129	89,6	-	-
	Düzensiz	3	9,4	11	12,4	1	4,3	15	10,4		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Lezyon ağırlığı*	Komedon	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
	Papül	12	37,5	16	18,0	0	0,0	28	19,4		
	Püstül	18	56,3	65	73,0	15	65,2	98	68,1		
	Nodül/kist	2	6,3	8	9,0	8	34,8	18	12,5		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Yerleşim yeri*	Alın	1	3,1	3	3,4	1	4,3	5	3,5	-	-
	Yanaklar	13	40,6	37	41,6	12	52,2	62	43,1		
	Çene	16	50,0	40	44,9	8	34,8	64	44,4		
	Gövde	2	6,3	9	10,1	2	8,7	13	9,0		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Hirşutizm	Var	9	28,1	17	19,1	4	17,4	30	20,8	1,359	0,507
	Yok	23	71,9	72	80,9	19	82,6	114	79,2		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Tipi	Ergenlikten beri	12	37,5	21	23,6	11	47,8	44	30,6	5,992	0,049
	Tekrar	20	62,5	68	76,4	12	52,2	100	69,4		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Meslek	Çalışıyor	21	65,6	54	60,7	15	65,2	90	62,5	0,332	0,847
	Çalışmıyor	11	34,4	35	39,3	8	34,8	54	37,5		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Sigara	Kullanıyor	10	31,3	26	29,2	8	34,8	44	30,6	0,276	0,871
	Kullanmıyor	22	68,8	63	70,8	15	65,2	100	69,4		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
Aile akne Hikayesi *	Var	3	9,4	13	14,6	6	26,1	22	15,3	-	-
	Yok	29	90,6	76	85,4	17	73,9	122	84,7		
	Toplam	32	100,0	89	100,0	23	100,0	144	100,0		
US	Yok	21	84,0	54	79,4	9	69,2	84	79,2	1,137	0,566
	Var	4	16,0	14	20,6	4	30,8	22	20,8		
	Toplam	25	100,0	68	100,0	13	100,0	106	100,0		

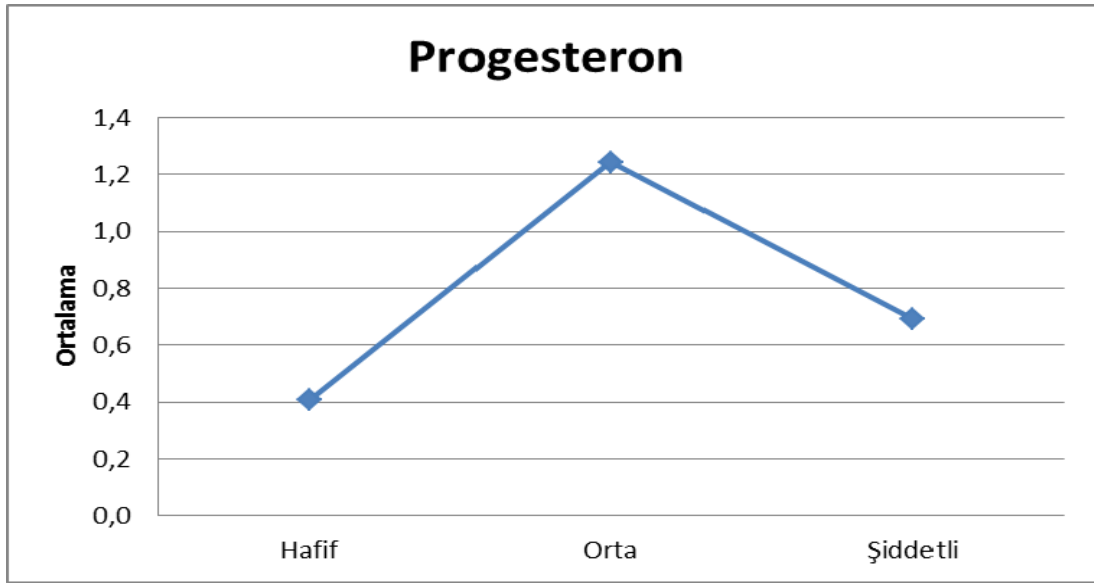
*Hücrelerdeki sayı yetersizliğinden dolayı istatistiksel test yapılamamıştır.

Global derecede grupları ile mens, hirşutizm meslek, sigara ve US grupları ile akne şiddetinde artma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bağımlılık görülmemektedir($p>0,05$).

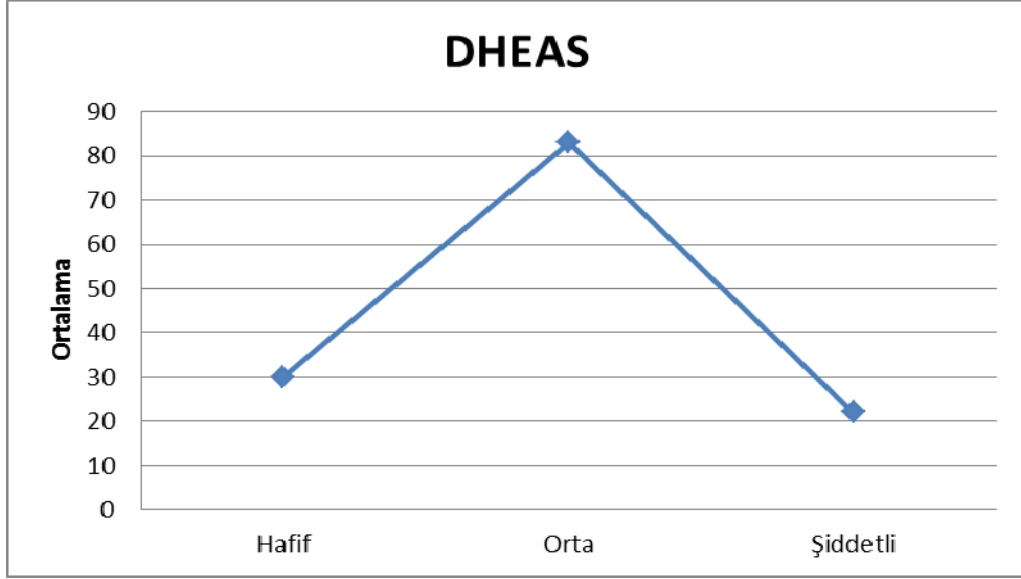
Global derecede grupları ile başlangıç dönemine göre türü grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bağımlılık görülmektedir($p<0,05$). Global derecesi şiddetli olan bireylerin anlamlı derecede yüksek oranda ergenlikten beri grubunda yer aldığı görülmektedir.



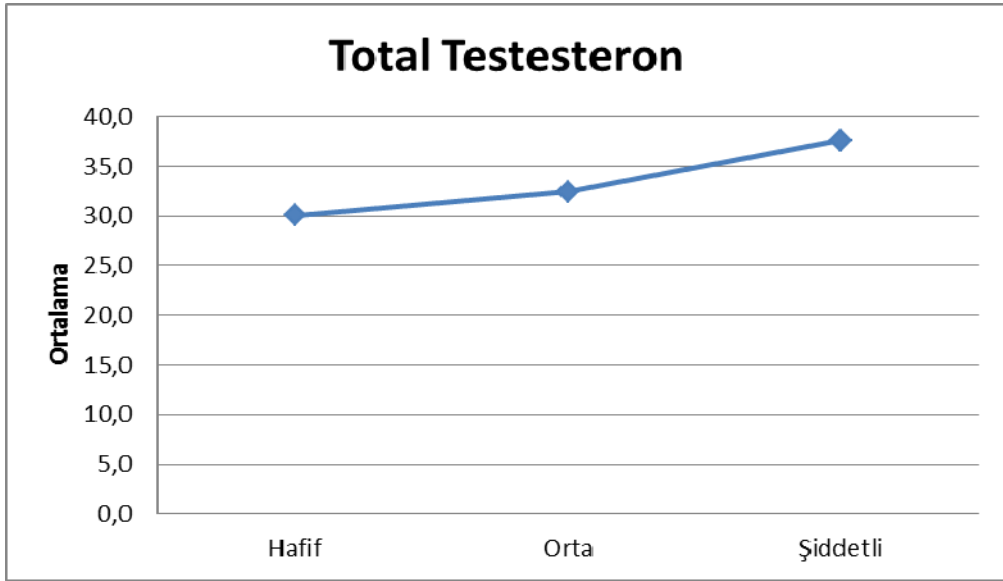
Şekil 4.12. Yaş değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı



Şekil 4.13. Progesteron değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı



Şekil 4.14.DHEAS değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı



Şekil 4.15.Total testesteron değişkeninin global akne şiddetine göre dağılımı

4.3- Global Akne Skor Değerleri İle Belirtilen Değişkenler Arasındaki İlişki Dağılımı

Tablo 4.8. Global Akne Skor Değerleri İle Belirtilen Değişkenler Arasındaki İlişki Dağılımı

Global Akne Skor Değerleri İle Belirtilen Değişkenler Arasındaki İlişki Dağılımı	r	p
Yaş	-0,307	0,000
Progesteron	0,191	0,026
Hidroksi Progesteron	0,134	0,125
DHEAS	0,178	0,039
Ostrodiol	0,055	0,530
LH	-0,015	0,859
FSH	-0,072	0,406
Kortizol	0,145	0,100
Acth	0,142	0,310
Prolaktin	0,111	0,205
GH	-0,027	0,806
IGF-1	0,093	0,452
İnsülin	0,010	0,912
Total testesteron	0,212	0,014
Serbest testesteron	0,155	0,073
SHBG	0,050	0,576
AKŞ	0,044	0,614
T3	-0,004	0,959
T4	0,087	0,318
TSH	-0,007	0,939
LHFSH Oranı	0,023	0,788

Global akne skor değerleri ile yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif yönlü zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0,05$). Yaş değerleri artarken global akne skor değerleri azalmaktadır.

Global akne skor değerleri ile progesteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0,05$). Progesteron değerleri artarken global akne skor değerleri de artmaktadır.

Global akne skor değerleri ile DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki

görülmektedir($p<0,05$). DHEAS değerleri artarken global akne skor değerleri de artmaktadır.

Global akne skor değerleri ile total testesteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0,05$). Total testesteron değerleri artarken global akne skor değerleri de artmaktadır.

Tablo 4.9. Global akne skoru ile değişkenlerin değişimi

		Global akne skoru						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	En Az	En Çok	SS	Sıra Ort.	U	p
Mensle artma	Premensartma	118	24,3	24,0	8,0	38,0	6,8	75,03	1235,5	0,121
	Fark yok	26	22,2	21,5	12,0	33,0	6,1	61,02		
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7			
Adet düzeni	Düzenli	129	24,0	24,0	8,0	38,0	6,7	73,06	895,5	0,637
	Düzensiz	15	23,2	23,0	12,0	37,0	6,2	67,70		
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7			
Hirşutizm	Var	30	22,7	22,0	11,0	38,0	6,8	62,98	1424,5	0,160
	Yok	114	24,2	24,0	8,0	37,0	6,6	75,00		
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7			
Türü	Ergenlikten beri	44	23,7	23,0	8,0	38,0	7,9	71,48	2155	0,845
	Tekrar	100	24,0	24,0	9,0	38,0	6,1	72,95		
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7			
Meslek	Çalışıyor	90	24,0	24,0	8,0	38,0	6,8	72,61	2420	0,967
	Çalışmıyor	54	23,7	24,0	9,0	38,0	6,6	72,31		
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7			
Sigara	Kullanıyor	44	23,7	23,5	11,0	37,0	7,0	70,31	2103,5	0,675
	Kullanmıyor	100	24,0	24,0	8,0	38,0	6,5	73,47		
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7			
Ailede akne hikayesi	Var	22	25,5	24,5	8,0	36,0	7,5	81,93	1134,5	0,249
	Yok	122	23,6	24,0	9,0	38,0	6,5	70,80		
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7			
US	Yok	84	22,9	23,0	10,0	38,0	6,1	50,82	698,5	0,079
	Var	22	25,1	25,5	16,0	34,0	5,4	63,75		
	Toplam	106	23,4	23,0	10,0	38,0	6,0			

Mensle artma grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Adet düzeni grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Hirşutizm grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Başlangıç tarihine göre türü grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Meslek grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Sigara kullanma grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

Aile hikayesi grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

US grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$).

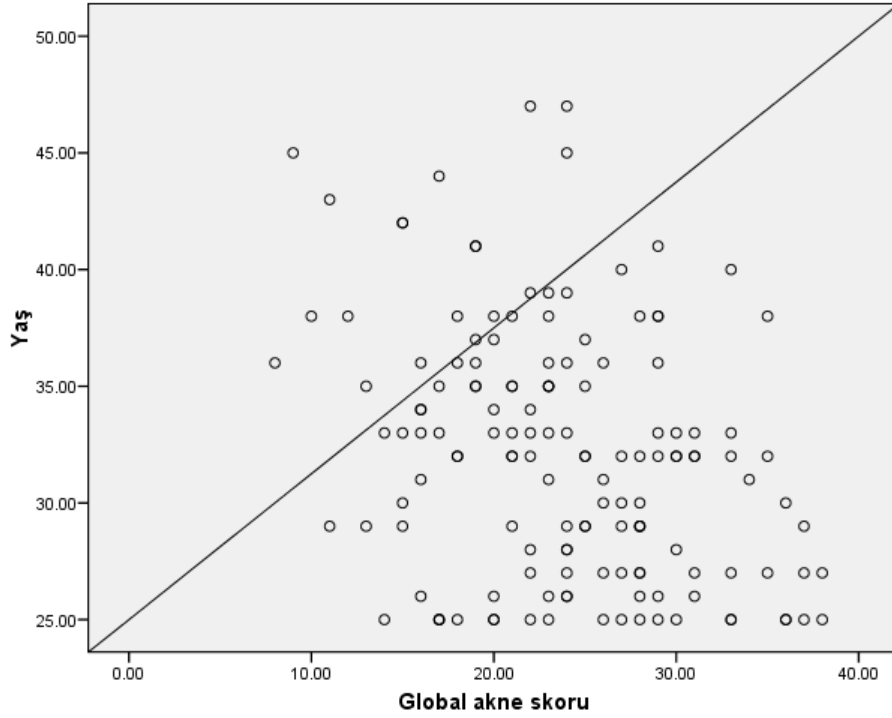
Tablo 4.10. Global akne skoru ile değişkenlerin değişimi

		Global akne skoru					Kruskal Wallis H Testi			İkili Karşılaştırma	
		n	Mean	Median	En Az	En Çok	S S	Sıra Ort.	H		p
Lezyon ağırlığı	1/papül	28	19,2	20,0	8,0	29,0	5,6	43,70	21,54	0,000	1-2 1-3
	2/püstül	98	24,4	24,0	11,0	38,0	6,3	75,77			
	3/nodül/kişist	18	28,3	28,5	16,0	37,0	6,5	99,50			
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7				
Yerleşim yeri	Alın	5*	26,8	29,0	16,0	31,0	6,1	95,50	-		
	Yanaklar	62	24,6	24,0	10,0	38,0	6,8	76,54			
	Çene	64	22,8	22,5	8,0	38,0	6,7	65,63			
	Gövde	13	24,8	24,0	15,0	36,0	5,8	78,23			
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7				
Global derece	1/Hafif	32	14,9	16,0	8,0	18,0	2,8	16,50	107,34	0,000	1-2 1-3 2-3
	2/Orta	89	24,4	24,0	19,0	30,0	3,3	77,00			
	3/Siddetli	23	34,2	34,0	31,0	38,0	2,4	133,00			
	Toplam	144	23,9	24,0	8,0	38,0	6,7				

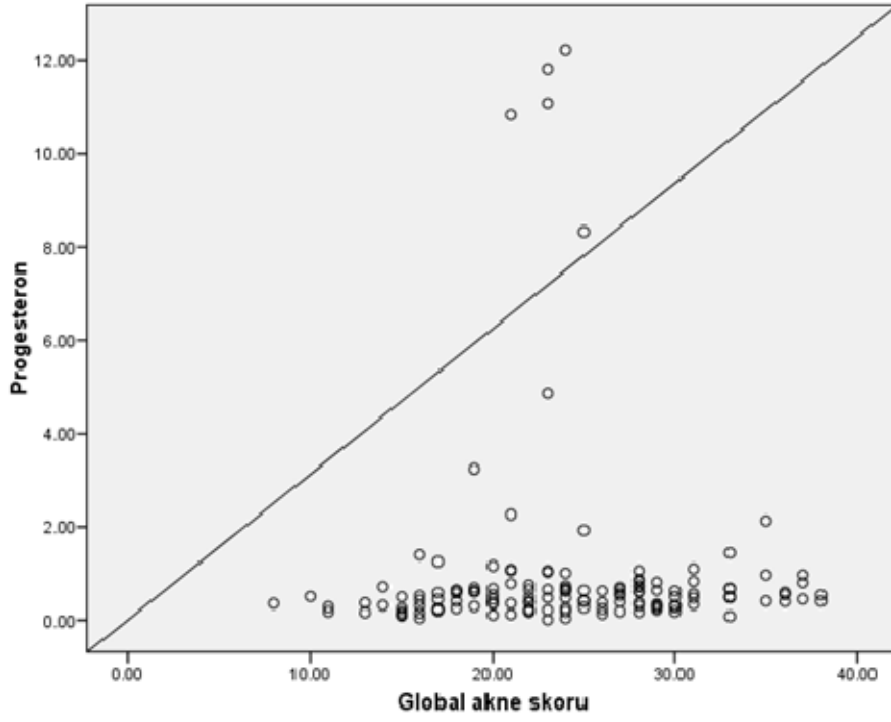
*Hücredeki sayı yetersizliğinden dolayı istatistiksel test yapılmamıştır.

Lezyon ağırlığı grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir($p<0,05$). Global akne skoru lezyon ağırlığı papül olan bireylerde lezyon ağırlığı püstül ve nodül/kist olan bireylere göre anlamlı derecede düşüktür.

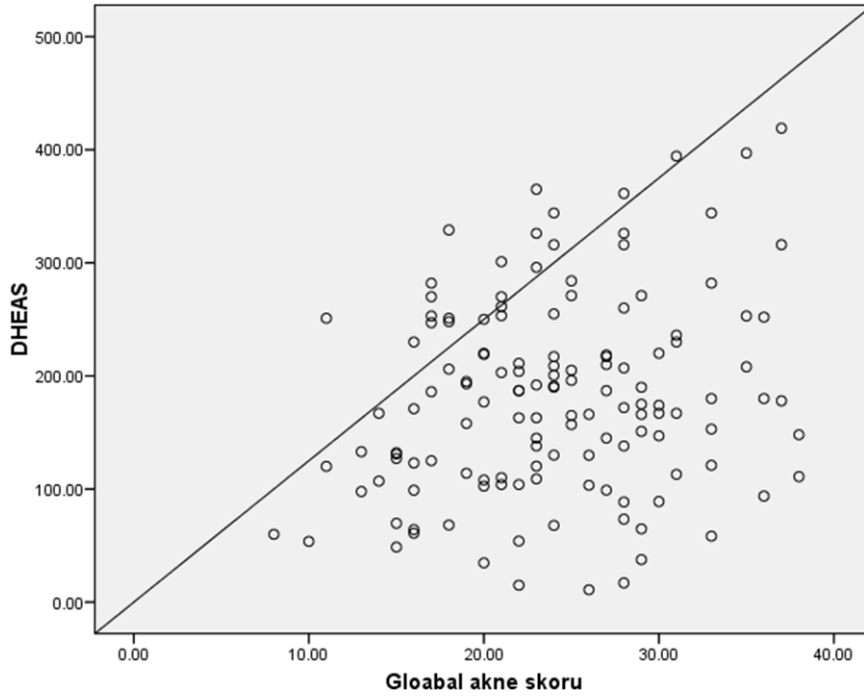
Global derece grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmektedir($p<0,05$). Global derecesi hafif olan bireylerde global akne skor değerleri global derecesi orta ve şiddetli olan bireylere göre anlamlı derecede düşüktür. Global derecesi orta olan bireylerde global akne skor değerleri global derecesi şiddetli olan bireylere göre anlamlı derecede düşüktür.



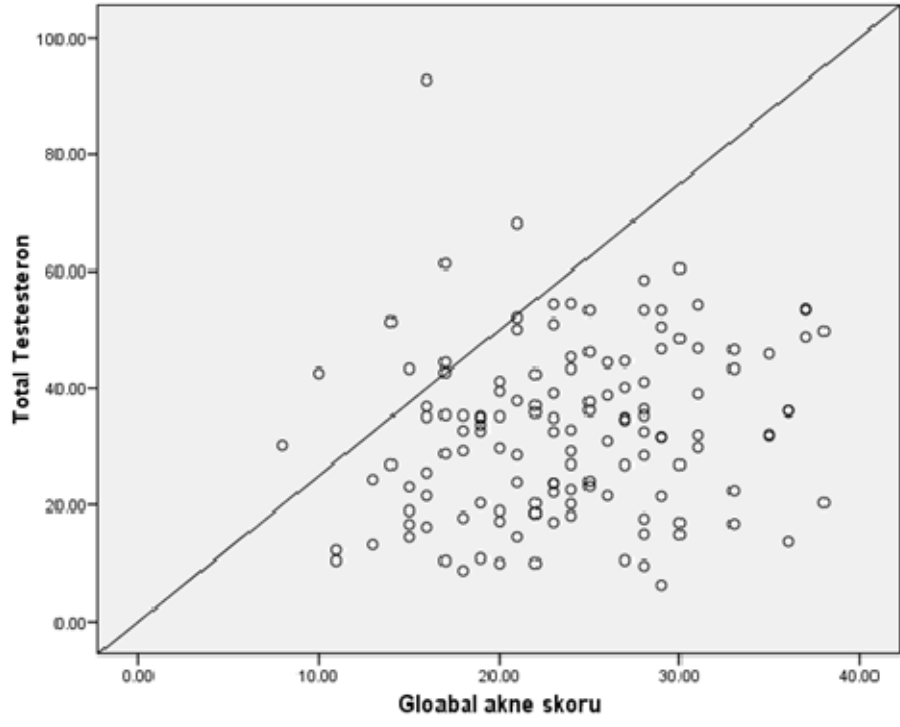
Şekil 4.16. Global akne skoruna göre yaş değişkeni



Şekil 4.17 Global akne skoruna göre progesteron değişkeni



Şekil 4.18 Global akne skoruna göre DHEAS değişkeni



Şekil 4.19 Global akne skoruna göre Total testesteron değışkeni

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Postadolesan akne başlangıç yaşına bakılmaksızın 25 yaş sonrası akne olması olarak tanımlanmıştır (124). Postadolesan akne lezyonları, adolesan dönemin aksine daha çok inflamatuvar tipte olup papül ve püstüllerle karakterizedir. En sık yüz, çene ve boyun üst kısmında ortaya çıkarlar(8).

Etyopatogenez tam aydınlatılmamış olsa da lezyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler dört grupta toplanabilir. Bunlar kornifikasyon bozukluğu, sebum sekresyon artışı, *P.acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon şeklindedir (12). Mevcut veriler postadolesan aknele ilgili faktörlerde sebum sekresyonunun daha ön planda yer aldığını düşündürmektedir.

Sebase bezlerin sekresyonunun düzenlenmesinde etkili birçok hormon akne ile ilişkilendirilmiştir. Bu hormonlar androjenler, östrojenler, GH, insülin, IGF-1, ACTH, melanokortinler ve glukokortikoidlerdir. Sebase bez ve puberte arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir. Akne hormonal değişimin sonucu olarak ilk olarak pubertede gelişmektedir (44).

Akne ve hirsütizm hiperandrojenizmin yaygın yansımalarıdır (124). Akne, hirsütizm, özellikle mens düzensizliği ve virilizasyon belirtilerinin olması durumunda hormonal değerlendirme yapılmasını öneren birçok çalışma vardır (44,124). Akneli olguların büyük bölümünde hormonal aktivite endokrinopatiler dışında normal aralıkta tespit edilmiştir. En sık endokrinopatiler PCOS, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi ve virilizan tümördür (44).

Akne patogenezinin hormonal temellerini irdeleyen birçok çalışmada birbiri ile çelişen bulgular ortaya konmuştur. Biz bu çalışmayı postadolesan kadın akne etyolojisinde yer aldığı düşünülen hormonların etyolojideki yerini tanımlamak ve akne şiddetine etkisini ortaya koymak amacıyla yaptık. Eğer akne derecesi ile artmış androjen üretimi arasında ilişki varsa şiddetli akneli kadınlar insülin bağımlı olmayan diyabet, koroner kalp damar hastalıkları ve arteriyel hipertansiyon açısından daha dikkatli takip edilmelidir (31). Dolayısıyla akne ile hormonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi önem arz eder.

Akne şiddetini belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmakta olup, kabul görmüş standart bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. 1997 de, Doshi, Zaheer ve Stiller global akne derecelendirme sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistem akne olan alanları yüz(alın, her bir yanak, burun, çene), göğüs, sırt olarak 6 alana bölmekte ve alan büyüklüğüne göre her bir alana standart bir katsayı belirlemektedir (79).

Global akne skorlamada komedon:1, papül:2, püstül:3, nodül-kist:4 olacak şekilde lezyon tipine göre puanlama yapılır. Her bir alana ait şiddet alan standart katsayısı ile ağırlıklı lezyon tipinin çarpılması sonucu saptanmaktadır. Global skoru belirlemek için elde edilen lokal skorlar toplanır (79).

Genel olarak kabul görmüş bir akne derecelendirme sistemi olmadığından lezyon sayma yöntemine göre nispeten daha sübjektif bir yöntem olan ve tedaviye cevap durumunu değerlendirmede küçük değişiklikleri ayırt edemeyen global akne skorlama sistemini basit ve ofis ortamında rahatça kullanılabilen bir yöntem olması nedeniyle bu çalışmada tercih ettik. (79).

Çalışmamızda rutin biyokimya şartlarında çalışılabilen hormonal parametreler değerlendirilebilmiştir. Melanokortinler, androstenedion kan düzeyleri rutin çalışılmadığından değerlendirilememiştir. Etyolojide hormonal faktörleri araştırırken hormon reseptör ilişkisinin ve *P.acnes* gibi suçlanan diğer etyolojik faktörlerin de eş zamanlı değerlendirilmemesi çalışmamızda eksik kalan yönler olarak gözükmektedir.

Akneli kadınlarda serum testosteronu akne patogenezinde temel suçlanan faktör olması nedeni ile birçok çalışmada değerlendirilmiştir.

Darley ve ark.(125) 50 akneli kadın ve 30 kontrol grubu arasında total testosteron plazma seviyesinde istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır. Yine Sbano ve ark.(126), Lucky ve ark.(61), ve Aizawa ve ark.(34) farklı çalışmalarda total ve serbest testosteronun plazma seviyelerinde akneli kadın hasta ve kontrol grubu arasında belirgin fark bulmamıştır.

Schmidt ve ark. (127) 60 akneli kadında(ort.yaş 23,2±5,0) plazma total testosteron seviyesini 28 kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek

bulmuş olmalarına rağmen serbest testosteron seviyesinde anlamlı fark saptamamışlardır. Oysa Cappel ve ark. (128) 8 akneli kadında total testosteron plazma seviyesini 10 kişilik kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda akne lezyon sayısı ile dihidrotestosteron serum seviyesinin pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır(128). Slayden ve ark. (129) 30 hirsütizm olmayan akneli kadın ve 24 kontrol grubunun alındığı çalışmada hirsütizm olmayan akneli kadınların çoğunda yaştan bağımsız olarak hiperandrojenemi saptamıştır. Bu çalışmada akneli kadınların plazma serbest testosteron seviyesini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır Bu verilere göre bu hastaların aknelerini tedavi etmede androjen süpresyonunun etkili olabileceği fikrine varmışlardır (129). Ayrıca Lawrence ve ark. (130), Darley ve ark. (131) ve Yang ve ark.(132) kadın hastalarda kadın kontrollere göre testosteron değerlerini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Aizawa ve ark.(133) de 30 akneli kadın hastada serbest testosteron, dihidrotestosteron değerlerini 30 kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulmuştur. Timpatanapong ve ark. (134) benzer şekilde 51 akneli kadın hastada 20 kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede total testosteron, serbest testosteron seviyeleri gözlemiştir.

Ancak Cibula ve ark. (31) 17 yaş üstü 90 kadın hastada çalışmada yüksek akne şiddetine sahip bireyler arasında daha düşük serbest testosteron değerleri gözlemişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada akne şiddetini belirlemede Leeds tekniği kullanmış olup total testosteron ile akne şiddeti arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Sonuç olarak erişkin kadınlarda akne şiddetinin androjen üretimi ile belirlenmediği sonucuna varmışlardır (31). Borgia ve ark. (135) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada akne şiddet indeksi ile serbest testosteronun pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlar ancak istatikselsel olarak anlamlı bulmamışlardır. Borgia ve ark. (135) akne şiddetini belirlerken Burke ve Cunliffe tekniğini kullanmışlardır. Schmidt ve ark.(127)'nin 34 kadın ve erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hem erkeklerde hem de kadınlarda total ve serbest testosteron ile akne lezyonları arasında korelasyon saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise global akne derece grupları arasında total testosteron ve serbest testosteron değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Global akne skor değerleri ile total testosteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki görülmektedir ($p<0,05$). Total testosteron değerleri artarken global akne skor değerleri de artmaktadır. Ancak serbest testosteron değerleri ile global akne skoru arasında ilişki saptanmadı.

Farklı çalışmalarda çelişen sonuçlara varılması farklı yaş gruplarını içeriyor olmasına ve bazı çalışmalarda hirşutizm varlığı durumunda kadın hastaların çalışma dışı bırakılmasına bağlanabilir. testosteronun akne patogeneğinde yeri olmadığını iddia eden çalışmalar, Lucky ve ark. (61), Sbano ve ark. (126) ve Aizawa ve ark. (34) gibi adolesan döneme değerlendiren çalışmalardır. Oysa bu dönem fizyolojik olarak normal kabul edilen hormonal dalgalanmalarla karakterizedir. Dolayısı ile adolesan dönem çalışmalarının farklı sonuçlar ortaya koyması bu dalgalanmaların sonucu olarak algılanabilir. Bu yönleri ile bizim çalışmamızdan tamamen ayrı bir yaş dönemini incelemişlerdir.

Bizim çalışmamız vaka kontrol çalışması olmayıp akneli 25 yaş üstü kadınlar arasında değerlendirmeye izin vermektedir. Bizim çalışmamızda ort. yaş $32,1\pm 5,4$ ' dir. Ayrıca akne şiddeti ile korelasyon çalışmalarında akne şiddeti belirlemede kabul görmüş bir yöntem olmaması nedeni ile farklı akne şiddet belirleme yöntemleri kullanılmıştır. Bu da korelasyon değerlendirmesinde farklı sonuçlar alınmasında etkili olabilir.

Akneli kadınlarda serum SHBG değerleri çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlanmıştır. Bunun yanında postadolesan kadınlar da elde edilen sonuçlar da farklılık göstermektedir.

Schmidt ve ark. (127) ve Timpatanapong ve ark. (134) akneli kadınlar ve kontrol grupları arasında SHBG'nin plazma seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır. Ancak. Lawrence ve ark. (130) 42 akneli kadında yaptıkları çalışmada SHBG seviyesini orta-şiddetli akneli

kadınlarda anlamlı düşük bulmuşlar ancak hafif akneli kadınlarda anlamlı farklılık bulmamışlardır.

Ancak Darley ve ark. (131) yaptıkları çalışmada akneli kadın hastalarda SHBG 'nin plazma seviyesini kontrol grubuna göre %60 oranında düşük saptamıştır. Slayden ve ark. (129) akneli kadınlarda plazma SHBG seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamıştır. 2007 de Seirafi ve ark. (124) 25 yaş üstü 35 beyaz akne ve hirsütizm, 35 sadece akne olan ve 35 aynı yaş grubuna uyan kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada erişkin kadın akneliler ile kontrol grubu arasında akne ve hirsütizm varlığında kontrol grubuna göre SHBG, serbest androjen indeksi farklılığı saptamıştır. Slayden ve ark. (129) 30 hirsütizm olmayan akneli kadın ve 24 kontrol grubunun alındığı bir çalışmada hirsütizm olmayan akneli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı daha az SHBG ve daha yüksek serbest testosteron saptamışlardır (129).

Borgia ve ark. (135) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların çoğunda en azından bir androjen yüksekliği saptamışlardır. Postpubertal bayanlarda akne şiddetini SHBG seviyesi ile negatif ilişkili olarak periferik hiperandrojenizme bağlamışlardır. Hirsütizmin de SHBG ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Uygun hormon rejimlerinden kimin fayda göreceğini tespit etmek için SHBG seviyelerinin ölçülmesini önermişlerdir (135). Ancak Cibula ve ark. (31) 17 yaş üstü 90 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada yüksek akne şiddetine sahip bireyler arasında daha düşük serbest testosteron, daha düşük hirsütizm skoru ve daha yüksek SHBG değerleri gözlemişlerdir. Bu çalışmaya göre erişkin kadınlarda akne şiddeti ile androjen üretimi arasında ilişki saptanmamıştır. Aksine yüksek akne şiddetine sahip bireyler arasında daha düşük serbest testosteron, daha düşük hirsütizm skoru ve daha yüksek SHBG değerleri gözlenmiştir (31). Walton ve ark. (35) 14-34 yaş aralığında 36 kadın akneli hastada yaptıkları çalışmada multiple lineer regresyon analizi ile akne skorunda SHBG'nin negatif belirleyici olduğu sonucuna varmıştır.

Bizim çalışmamızda ise global derece grupları arasında SHBG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık

görülmemektedir($p>0,05$). Aynı şekilde akne skoru ile SHBG değerleri ilişkisiz olarak saptanmıştır. SHBG seviyesi serbest testosteron un belirlenmesinde etkili bir faktördür. Bu bağlamda SHBG ve serbest testosteronun akne şiddetinde etkili olmaması birbiri ile uyumludur. Çeşitli çalışmalarda SHBG serum seviyeleri ile akne şiddeti arasındaki ilişki açısından farklı sonuçların çıkmasında muhtemel neden 25 yaş altındaki hastaların da çalışmaya dahil edilmiş olması ve denek sayısının çok daha az olmasıdır. Bizim çalışmamızda postadolesan dönem olarak 25 yaş üstü belirlenmesi nedeni ile adolesan dönem hormonal dalgalanmalarından etkilenmeden hormonal değerlendirme yapılabilmektedir.

Akne patogenezinde DHEAS serum değerlerinin önemini araştıran farklı çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar gözlenmiştir. Ayrıca korelasyon çalışmalarında da akne şiddeti ile DHEAS korelasyonunda çelişkiler gözlenmektedir.

Darley ve ark.(125) 50 akneli kadın ve 30 kontrol grubu arasında DHEAS'ın plazma seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır. Ancak Patrick ve ark. (136), lucky ve ark. (61), Slayden ve ark. (129) ve Aizawa ve ark. (133) farklı çalışmalarda akneli kadınlarda DHEAS'ın plazma seviyesini kontrol grubuna göre yüksek rapor etmişlerdir. Schmidt ve ark. (127) akneli kadınlarda DHEAS'ın plazma seviyesini kontrol grubuna göre yüksek bulmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır ($p<0,05$). Aizawa ve ark. (34) ve Seirafi ve ark. (124) farklı çalışmalarda akneli kadınlarda DHEAS'ın plazma seviyesini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptamışlardır ($p<0,05$). Seirafi ve ark. (124) 25 yaş sonrası gelişen aknesi olan ve hirsütizm olmayan 35 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada DHEAS'ın akne patogenezinde anahtar rol oynadığı sonucuna varmışlardır (124).

Akneli hastalarda yapılan çalışmaların çoğu DHEAS' ın akne patogenezindeki önemi vurgular niteliktedir. Fakat serum DHEAS düzeyinin akne şiddeti ile korelasyonu tartışmalıdır (34, 35). Cappel ve ark. (128) 8 akneli kadında plazma DHEAS seviyesini 10 kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamıştır ($p<0,05$). Bu çalışmada akne

lezyon sayısı ile serum DHEAS seviyesi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (128). Walton ve ark. (35) 14-34 yaş aralığında 36 akneli kadın hastada yaptıkları çalışmada akne skoru ile serum DHEAS değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptamışlardır. Borgia ve ark. (135.) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada akne şiddet indeksi ile DHEAS arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamamıştır. Ancak Cibula ve ark. (31) 17 yaş üstü 90 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada akne şiddeti ile serum DHEAS arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise global derece grupları arasında DHEAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Oysa global akne skor değerleri ile DHEAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0,05$). DHEAS değerleri artarken global akne skor değerleri de artmaktadır. Çalışmaların birçoğunda akne patogenezinde anahtar rol oynadığına kanaat ettirecek ölçüde DHEAS değerleri yüksek bulunmuştur. Ancak DHEAS'ın akne şiddeti ile korelasyonunda tartışmalıdır. Geçmişte yapılan korelasyon çalışmalarının çok daha az sayıda denek ile yapılmış olması ve 25 yaş altı kadınları da içeriyor olması bu farklılıkta rol oynuyor olabilir. DHEAS serumda ölçülebilen en yüksek yoğunluktaki androjenlerdir. Bu açıdan androjenik etkinin serumda saptanması oldukça kolay ve uygun bir yöntemdir. Daha önce saptanan testosteron akne skoru korelasyonuna benzer şekilde androjenik etkiyi yansıtan DHEAS serum düzeyleri de global akne skoru ile korelasyon göstermektedir.

Progesteron androjenik etki yaratan diğer bir hormondur. 17 OH progesteronun yüksek konsantrasyonu(>3 ng/ml) klasik KAH için tanısaldır (82). Normal aralıkta olsalarda progesteron değerleri ile akne şiddetinin korelasyonunu gösteren farklı çalışmalarda çelişen sonuçlar saptanmıştır. Patrick ve ark. (136) akneli kadınlarda 17-OH progesteronun plazma seviyesini kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Oysa Schmidt ve ark. (127) yaptıkları çalışmada akneli kadınlar ve kontrol grubu arasında 17-OH progesteron plazma seviyesinde istatistiksel olarak farklılık saptamamıştır.

Şiddetli akneli erkeklerde yapılan çalışmalarda, serum 17-OH progesteron düzeylerinde artma tespit edilmiştir (41).

Borgia ve ark.(135) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada akne şiddet indeksi ile 17-OH progesteron plazma seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise global derece grupları arasında Borgia ve ark. (135)'nin yaptığı çalışmadakine benzer şekilde 17-OH progesteron değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Ancak global akne skor değerleri ile progesteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki görülmektedir($p<0,05$). Progesteron değerleri artarken global akne skor değerleri de artmaktadır. Hafif global akne derecelendirmesinde progesteron değerleri şiddetli akne derecesine göre anlamlı daha düşük olmakla beraber progesteron seviyesi ile akne şiddeti arasında tam bir korelasyon kurulamamıştır.

Prolaktin değerleri için farklı çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar vardır:

Darley ve ark. (125) ve Darley ve ark. (131) yaptığı iki farklı çalışmada akneli bayanlarda plazma prolaktinin seviyesinin kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu saptamışlardır. Timpatanapong ve ark. (134) 51 akneli hasta ve 20 kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada akneli hastalarda daha yüksek seviyede prolaktin seviyeleri gözlemiştir.

Oysa Schmidt ve ark. (127) ve Sbano ve ark. (126) farklı iki çalışmada akneli kadın hasta ve kontrol grubu arasında prolaktinin plazma seviyesinde belirgin fark gözlememiştir.

Borgia ve ark. (135) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada akne şiddet indeksi ile prolaktin seviyeleri arasında ilişki olmadığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise global derece grupları arasında prolaktin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Aynı şekilde global akne skoru ile prolaktin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki

görülmemektedir($p>0,05$). Çalışmamızda Schmidt ve ark. (127) ve Sbano ve ark. (126)' nin yaptıkları çalışmalarda ortaya koydukları akne patogenezinde prolaktinin öneminin olmadığı sonucunu destekler şekilde akne şiddetinin belirlenmesinde de etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Yapılan çalışmalarda LH-FSH-LH/FSH değerleri birbiri ile uyumlu olacak şekilde akneli hastalarda kontrol gruplarına benzer sonuçlanmıştır. Ayrıca hormon düzeyi korelasyon çalışmalarında da LH-FSH-LH/FSH değerlerinin akne şiddetinde etkisi benzer şekilde etkisiz bulunmuştur.

Schmidt ve ark. (127) ve Sbano ve ark. (126) farklı iki çalışmada akneli kadın hasta ve kontrol grubu arasında FSH ve LH'nın plazma seviyelerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır. Benzer şekilde Timpatanapong ve ark. (134) 51 akneli hasta ve 20 kontrol grubunu arasında LH, FSH değerlerinde anlamlı bir farklılık saptamamıştır.

Cibula ve ark. (31) 17 yaş üstü 90 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada LH/FSH oranının akne şiddeti ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Benzer şekilde Borgia ve ark. (135.) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada akne şiddet indeksi ile LH, FSH ve LH/FSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olmadığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılmış çalışmalar ile benzer şekilde global derece grupları arasında ve global akne skoruna göre LH değerleri, LH/FSH oranı ve FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). LH, FSH ve LH/FSH değerleri ne etyolojik faktör olarak ne de şiddet belirleyici olarak aknede önemli gözükmemektedir.

Farklı çalışmalarda östrodiol değerleri açısından birbiri ile çelişen çalışmalar vardır:

Yang ve ark. (132) akneli kadın hastalarda ve kontrol grubunda östradiolun plazma seviyesinde farklılık bulmamıştır. Schmidt ve ark. (127) ve Sbano ve ark. (126) farklı iki çalışmada akneli kadın hastaların plazma östradiol seviyesini kontrol grubuna göre belirgin düşük saptamıştır.

Bizim çalışmamızda ise ne global derece grupları arasında nede global skora bağlı östrodiol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Östrodiolün akne şiddeti üzerindeki etkisiz olduğu sonucunu göstermektedir.

Akne etyopatogenezinde kortizol değerlerini inceleyen çalışma sayısı çok fazla olmamakla beraber mevcut çalışmalar arasında çelişkiler vardır.

Aksoylar ve ark. (137) akneli 15-36 yaş aralığında 60 kadın hasta ile benzer yaş grubundaki 30 kontrol olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada hasta grubunun serum kortizol düzeyini ($16,02\pm 7,19$ µg/dl) kontrol grubundan ($19,79\pm 6,98$ µg/dl) anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p=0,023$) (137). Oysa Schmidt ve ark. (127) erkek ve kadınların her ikisinde de anlamlı kortizol artışı saptamıştır.

Bizim çalışmamızda ise global derece grupları arasında kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Kortizol hormonu akne etyopatogenezinde suçlanmayan ve akne nasıl etkilediği çok araştırılmayan bir değişkendir. Biz bu çalışmada kortizolün akne şiddeti ile ilişkisinin olmadığı sonucuna vardık. Farklı çalışmalarda diyet ve kan şekeri düzeylerinin akne şiddetine olan etkisi araştırılmıştır. Akneli hastalarda IGF-1, insülin ve kan şekeri değerleri açısından çelişkili sonuçlar alınmıştır.

Cappel ve ark. (128) 8 akneli ve 10 aknesiz kadın üzerinde yaptıkları çalışmada androjenlere ilave olarak artmış IGF-1 seviyelerinin bayanlarda akneyi daha fazla etkileyebileceğini araştırmıştır. Klinik olarak aknesi bulunan bayanlarda bulunmayanlara göre testosteron ve DHEA-S değerleri daha önce bildirildiği gibi anlamlı daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmaya katılan tüm bayanlarda IGF-1, DHEAS ve DHT seviyeleri ile total akne sayısını korele bulmuşlardır (128).

Del Prete ve ark. (138.) yaptıkları bir çalışmada global akne skora göre akneyi derecelendirmişlerdir. 22 genç erkek hasta ve 22 kontrol grubu arasında glukoz, androjen ve IGF-1 açısından değerlendirme yapmışlardır. Hastalarda daha yüksek BMI ($P=0,003$), bazal ve 120'inci dakika OGTT serum insülin değeri ve bazal glukoz konsantrasyonu($p=0,03$)

saptamışlardır. Akne gelişiminde insülin direncinin ana rol oynadığı sonucuna varmışlardır (138).

Ancak Aizawa ve ark. (133.) 30 akneli erişkin kadın ve 30 aknesi olmayan kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada bazal insülin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulmamış ancak OGTT sırasında akneli grupta kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek insülin değeri saptamışlardır. Total testosteron ve serbest testosteron seviyesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayacak şekilde OGTT sırasında azalma saptamışlardır. Bununla beraber yemek sonrası hiperinsülineminin akneli kadınlarda hiperandrojenemi oluşumunda önemli olmadığı sonucuna varmışlardır (133). Kaymak ve ark. 49 akneli hasta ve 42 sağlıklı kontrol arasında serum glukoz, insülin, leptin, glisemik endeksi açısından anlamlı fark saptamamıştır (139). Aizawa ve ark. (140) 20-25 yaş aralığında 82 kadın hasta ve 31 kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada IGF-1 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulmuşlardır. Ama IGF-1' in ne akne şiddeti ne de testosteron, serbest testosteron, DHT ve DHEAS ile korelasyonunun olmadığını saptamışlardır (140).

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan korelasyon çalışmasına benzer şekilde global derece grupları arasında IGF-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Global akne skorları ile IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Global derece grupları arasında insülin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Global akne skoru ile insülin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Betti ve ark. (141) 49 geç başlangıçlı veya persistan aknesi olan kadında polikistik anormallik ve hormonal anormallik araştırdığı bir çalışmada 24 hastada (%48,97) US ile PCOS tespit etmiştir (141). Borgia ve ark. (135) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların sadece %19'unda PCOS saptamıştır. Serdar ve ark. (142) yaptıkları bir çalışmada, 80 akne vulgarisli hastada polikistik over sendromu sıklığını %40 olarak saptamıştır. Timpatanapong ve ark. (134) 51 akneli hasta ve 20

kontrol grubu arasında hastaların %37,3'ünde PCOS saptamıştır. Ancak kontrol grubunda hiç PCOS saptamamışlardır. Akneli bayanlarda yüksek PCOS prevalansı varlığı nedeni ile akne ile başvuran tüm bayanlara mens düzeni sorulmasını ve hiperandrojeneminin diğer bulguları açısından dikkatli olunması önermişlerdir. Menstrual düzensizliği olan akneli kadın hastalarda hormonal profil değerlendirmesi ve US ile over değerlendirmesinin yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır (134).

Cibula ve ark. (31) yaptıkları bir çalışmada 17 yaş üstü 90 kadın hastanın %58,4'ünde PCOS saptamıştır. Bu çalışmada akne şiddeti ile US ile PCOS saptanması arasında ilişki saptanmamıştır (31).

Bizim çalışmamızda ise ultrasonograf ile değerlendirmede 25 yaş üstü akneli bayanların %20,8'inde polikistik over sendromu ile uyumlu kistik yapılar gözlemlendi. US ile PCOS saptanan ve saptanmayanlar arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Akne şiddetine bakılmasızın akneli 25 yaş üstü kadınlarda US ile PCOS açısından değerlendirme yapılması gerektiği sonucuna vardık. Daha önce yapılan çalışmalarda denek sayısının yetersiz kalması ve deneklerin 25 yaş altı adolesan dönemini de içermesi PCOS oranlarının yüksek tespit edilmesinde etkili olabilir. Çalışmamızda benzer sayıda çalışma grubuna sahip Borgia ve ark.'nın çalışmasında bildirilene benzer oranda PCOS varlığı bildirilmiştir.

Timpatanapong ve ark. (134) 51 akneli hastanın %39,2'sinde anormal Menstrual hikayesi saptamıştır. Yang ve ark. (132) 18 kadın hastanın hastanın 16'sında değişik derecelerde menstrual disfonksiyonu ve hafif hirsütizm saptamışlardır. Walton ve ark. (35) 14-34 yaş aralığında 36 akneli kadın hastanın dokuzunda hirsütizm ve yedisinde irregüler menstrual siklus saptamışlardır. Borgia ve ark. (135) 17 yaşından büyük 129 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların akne şiddeti ve hirsütizm varlığı arasında korelasyon saptamamıştır. Cibula ve ark. (31) 17 yaş üstü 90 kadın hasta arasında hastaların %48'inde irregüler siklus ve hastaların %21'inde ise hirsütizm belirlemiştir. Akne şiddeti ile menstrual düzen ve hirsütizm varlığı arasında bir ilişki saptamamışlardır. Darley ve ark.(125) androjen seviyesi ile

akne şiddeti, akne dağılım paterni veya irregüler menstrual siklus varlığı veya hirsütizm varlığı arasında korelasyon olmadığını saptamıştır.

Bizim çalışmamızda 25 yaş üstü akneli bayanların %10,4'ünde adet düzensizliği ve %20,8'inde hirsütizm gözlenmektedir. Hirsütizm ve mens düzeni grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Bizim çalışmamız da daha önce yapılan korelasyon çalışmalarına benzer şekilde irregüler menstrual siklus varlığı, hirsütizm, akne dağılım paterni ve akne şiddeti arasında ilişki olmadığını sonucuna vardık.

Çeşitli çalışmalarda bayan aknesinde %50-53 oranlarında birinci derece akrabalarda akne hikayesi pozitifliği saptanmıştır (9).

Goulden ve ark.(143.) 152 kadın ve 48 erkek sivilceli 25 yaş üstü hastada yaptıkları çalışmada çoğunlukla persistan tip akne olduğunu saptamıştır. Postadolesan aknelilerin %50 sinde aile hikayesi pozitifliği saptamışlardır (143).

Bizim çalışmamızda ise 25 yaş üstü akneli bayanların %15,3'ünde aile hikayesi pozitif olarak saptanmıştır. Aile hikayesi grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Aile hikayesi pozitifliği akne şiddetinde belirleyici olmamaktadır. Goulden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek hastalarında çalışmaya dahil edilmiş olması yüksek oranda ailesel ilişki saptanmasında etkili olmuş olabilir.

Daha önce bilinen oranlara yakın olarak 25 yaş üstü akneli bayanların %81,9'unda premens dönemde lezyonlarda artma, %68,1'inde ağırlıklı olarak püstüller saptanmıştır. Ergenlik çağında gözlenen komedonal lezyonlar ise belirgin olarak gözlenmemektedir. Mensle artma grupları ve adet düzeni grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Premens artış olması ve adet düzensizliğinin varlığı akne şiddeti üzerinde belirleyici olmamaktadır.

Erişkin bayan aknesi sıklıkla hafif-orta şiddette tespit edilmiştir. Farklı çalışmalarda persistan tip erişkin akne %80 oranında olmak üzere en sık gözlenen tiptir (9).

Bizim çalışmamızda ise 25 yaş üstü akneli bayanların %30,6'sı persistan tip olup %69,4' ünde ise ergenlik sonrasında tekrarlama şeklindedir. Global derecesi şiddetli olan bireylerin anlamlı derecede yüksek oranda ergenlikten beri grubunda yer aldığı görülmektedir. Global derecesi hafif olan bireylerin ise anlamlı derecede yüksek oranda tekrar grubunda yer aldığı görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen 25 yaş üstü bayanların sıklıkla hafif-orta şiddette olması persistan tipin normalde gözlenen oranından daha az oranda gözlenmesine neden olabilir.

25 yaş üstü akneli bayanların %62,5 i çalışmakta olan kadınlardır ve sadece %30,6' sı sigara kullanmaktadır. Global akne skorlama sistemine göre derecelendirmede %61,8'i orta derece olarak saptandı. Sigara kullanma grupları ve çalışma-meslek grupları arasında global akne skor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir($p>0,05$). Çalışmamızda akne şiddetine sigara içiminin ve çalışıyor olmanın etkisinin olmadığı sonucu vardık.

Bizim çalışmamıza kadar yapılmış gerek vaka-kontrol gerekse de tanımlayıcı çalışmalarda akneli olarak değerlendirilen çalışmalarda 17-25 yaş aralığı kadın hastalarda çalışmalara dahil edilmiştir. Bu yönüyle postadolesan dönemi temsil yeteneği düşük çalışmalardır. Evreni temsil yetenekleri ise olgu sayısının yetersizliği nedeni ile düşüktür. Olgu sayısının azlığının istatistiksel anlamlılığı etkilemesi ise doğal sonuçtur.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda yaş değerleri artarken global akne skor değerleri azalmaktadır. Progesteron, total testosteron ve DHEAS değerleri artarken global akne skor değerleri de artmaktadır. Her üç hormonda androjenik özellikleri olan hormonlardır. Bu da akne patogenezinde suçlanan temel faktörlerden olan sebum salgısının kontrolünde androjenlerin etkinliğini destekleyen bir sonuçtur.

25 yaş üstü akneli bayanlarda hormonal değerler normal aralıkta olup, global akne skoru ile progesteron, DHEAS, total testosteron ve yaş korelasyonunun aksine T3, T4, TSH, IGF-1, insülin, GH, östrojen, LH, FSH, AKŞ ve US bulguları ile global akne skorlama sistemi ile elde edilen akne şiddeti arasında korelasyon saptamadık. Global derecesi şiddetli olan

bireylerin anlamlı derecede yüksek oranda ergenlikten beri grubunda yer aldığını tespit ettik.

Hiperandrojenemik komplikasyonlar açısından şiddetli postadolesan akneye sahip kadınlarda daha dikkatli olunmalıdır. Ancak tedavide PCOS gibi hiperandrojenemik durumlar dışında tedavi rejimi çok değişmemektedir. US ile PCOS tanısı ve kan hormon düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki olmadığından akne şiddetinden bağımsız olarak US ve kan hormon tetkikleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co; 2008. p.687-712).
- 2- Layton AM. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns DA, Breathnach SM, NH Cox, CEM Griffiths. *Rook's Textbook of dermatology*. 8th ed. London. Blackwell science. 2010; 42.1-42.88.).
- 3- Restrepo R, Mckee PH, Calonje E. Diseases of the hair. In: *Pathology of the skin*. 3rd ed. Elsevier Mosby. 2005; 1116–1119.
- 4- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier. 2008: 495-508.
- 5- Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 2004;22(5):439-44.
- 6- Dreno B, Layton A, Zouboulis CC, Lopez-Estebarez JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, Zmpeli VA, Yutskovskaya Y, Harper JC. Adult female acne: a new paradigm, *JEADV* 2013;jan:1-8.
- 7- Thelitz A, Golnick H. Recent therapeutic development for acne cme, expert rev. *Dermatol*, 2013; 8(1):37-50.
- 8- Kapulu N, Ermertcan AT, Şahin MT, İnanır I, Öztürkcan S. Postadolesan aknenin akne spektrumu içindeki yeri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4(1):5–8).
- 9- Preneau S.B. Female acne-a different subtype of teenager acne?. *JEADV* 2012;26:277-282.
- 10- Thiboutot D, Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of acne vulgaris. <http://www.uptodate.com/>. Erişim tarihi: 01.05.2013.
- 11- Rivera R, Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age. *Actas Dermosiliogr* 2009;100:33-7.
- 12- Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, Pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 2002;70(2):101-5.

- 13- Scaller M, Plewig G. Structure and function of eccrine apocrine, apoeccrine and sebaceous glands, In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier. 2008;489-494.
- 14- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):1-37.
- 15- Shaheen B, Gonzalez M. Acne sans p.acnes, *J EADV* 2013;27: 1-10.
- 16- Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: Etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22:367-74.
- 17- Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha reductase is greater in follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 136–171.
- 18- Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill. 2008;690-703.
- 19- Stewart ME, Wertz PW, Crahek MO. Relationship between sebum secretion rates and the concentration of linoleate in sebum and epidermal lipids. *Clin Res* 1985;33: 684–688. , Beylot C. Mechanisms and causes of acne. *Rev Prat* 2002; 52: 828–830.
- 20- Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008;158:201-2.
- 21- Forsmann T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assesment of therapy. *Curr Probl Dermatol*. 1995;22:91-7.
- 22- Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The pathological and aetiological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol*. 1985;20:11-6.
- 23- Burkhart CN. Clinical assessment of acne pathogenesis wiht treatment implications. *Int Pediatr* 2003;1:14-9
- 24- Picardo M, Ottaviani M, Camer E, Mastrofrancesco A. Sebace gland lipids. *Dermato-Endocrinology* 2009;1(2);68-71.

- 25- Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: A possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2430-7.
- 26- Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm.* 2010;1-6.
- 27- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22(5):360-6.
- 28- Plewig G. Acne and rosacea. In: Landthaler M, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WH. *Braun-falco's Dermatology.* 3th ed. Verlag-Italy, Springer Verlag, ,2009:993-1014.
- 29- Zouboulis CC, Eady A, Philpott M ve ark. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143–152).
- 30- Chen WC, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J invest dermatol* 2002; 119: 992-1007.
- 31- Cibula D, Hill M, Vohradnikova O ve ark. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000; 143: 399–404.
- 32- Thiboutot DM. Acne; an overview of clinical research findings. *Dermatologic Clinics* 1997; 15 (1): 97–109.
- 33- Stewart ME, Downing DT, Cook JS ve ark. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol* 1992;128: 1345–1348.
- 34- Aizawa H, Nakada N, Niimura M. Androgen status in adolescent women with acne vulgaris. *J Dermatol* 1995; 22: 530–532.
- 35- Walton S, Cunliff W, Keczkes K, Eealy AS, McGarrigle HH, Katz M, Reese RA. Clinical, ultrasound, and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1995; 133: 249–253.
- 36- Nguyen R, Su J. Treatment of acne vulgaris. *Pediatrics and child health* 2010;21(3): 119-125.

- 37- Thiboutot D, Haris G, Iles V ve ark. Activity of the type 1 5 α -reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 209–214.
- 38- Lia JJ, Chang P, Lai KP, Chen I, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol* 2012;304:499-510.
- 39- Thiboutot D. Acne: Hormonal Concepts and Therapy. *Clinics in Dermatology* 2004; 22: 419–428.
- 40- Thiboutot D, Gilliland K, Light J ve ark. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1041–1045.
- 41- Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004;123(1):1-12.
- 42- Randall VA, Ebling FJ. Is the metabolism of testosterone to 5 α -dihydrotestosterone required for androgen action in the skin? *Br J Dermatol*. 1982;107(suppl 23):47-53.
- 43- Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006;126(9):2002-9.
- 44- Arora MK, Yadav A, Saini V. Roles of hormones in acne vulgaris. *Clinical biochemistry* 2011;44:1035-1040.
- 45- Amitai DB, Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administratin on the occurrence of acne. *JEADV* 2011; 25: 950-954.
- 46- Isard O, Knol AC, Ariès MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N and Dréno B. *Propionibacterium acnes* Activates the IGF-1/IGF-1R System in the Epidermis and Induces Keratinocyte Proliferation. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 59-66.
- 47- Farrar MD, Ingham E. Acne inflammation. *Clin Dermatol* 2004; 22(5): 380-4.
- 48- Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of

antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006;8(8):2195-205.

49- Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004;3(4):220-9.

50- Jarraousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:441-7.

51- Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and p.acnes GroEL. *Br J Dermatol.* 2004;150:421-8.

52- Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:722-4.

53- Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:79-83.

54- Melnik B, Schmitz G. FGFR2 signaling and the pathogenesis of acne. *JDDG*;2008:721-728.

55- Harper J.C. An update on the pathogenesis and management of *acna vulgaris*. *J.Am.Acad.* 2004 july:536-538.

56- Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of *propionibacterium acnes* induce selective human beta defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors, *jinvast dermatol* 2005;124:931-98.

57- Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: A pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2003;139:668-70.

58- Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Entry into the postglucocorticoid era of skin treatment. *Drugs.* 2005;65:1919-34.

59- Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005;14:143-52.

- 60- El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin Exp Dermatol* 2006;31:430-4.
- 61- Lucky AW, Biro FM, Hauser GA ve ark. Acne vulgaris in premenstrual girls. *Arch Dermatol* 1994; 130: 308–314.
- 62- 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.
- 63- Stoll S, Shalita R.A, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:957-60.
- 64- Auffret N. What's new concerning the pathophysiology of acne? *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(1Pt 2):101-6.
- 65- Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009;160:345-52.
- 66- Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140: 672–676.
- 67- Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes-a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13 (Suppl 4):31-5.
- 68- Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:326-33).
- 69- Sarıcaoğlu H. Sigaranın deri hastalıkları üzerine etkileri *TÜRKDERM*. 2003;38:248-56.).
- 70- Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:316-23.
- 71- Leyden JJ, New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 15–25.
- 72- Cunliff WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084– 1091.

- 73- Habif TP, Clinical dermatology, Acne, rosacea and related disorders 5th ed. Elsevier Mosby 2010;217-263.
- 74- Raza K, Talwar V, Setia A, Katare OM. Acne: an understanding of the disease and its impact on life.int j drug dev. And res 2012(2):14-20.
- 75- Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V,Fei PC, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of postadolescent acne. J.Am.Acad dermatol 2010;63:782-8.
- 76- Reszko A, Berson Dİ. Postadolescent acne in women. <http://www.uptodate.com/>. Erişim tarihi: 01.05.2013.
- 77- Williams C,Layton AM. Persistent acne in women implications for the patient and for therapy. am j clin dermatol 2006;7(5):281-290.
- 78- Preneau S, Dreno B. Female acne a different subtype of teenager acne? JEADV 2012;26;277-282.
- 79- Adityan B, Kumari R, Thappa DM, Scoring systems in acne vulgaris Indian J Dermatol Venereol Leprol ; 2009: (75) Issue 3:323-326.
- 80- Oskay T, Bostancı S. Akne skarlarının tedavisi. T Klin Dermatoloji 2000; 10:44–50.
- 81- Chan JJ, Roher JB. Acne vulgaris: Yesterday, today and tomorrow. Austral J Dermatol 2000; 41 (Suppl.): 69–72.
- 82- Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. Med Clin N Am 2009;93:1161-1181.
- 83- Goulden V, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J am acad dermatol 1999;41:577-80.
- 84- Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. İnt.j dermatol 2012;51:1162-1174
- 85- Hopkins Mj, Stone S, Harper J. Hormonal therapy for acne. j am acad dermatol 2010;62:486-8.
- 86- Kraft J, Freiman A. Management of acne. cmaj 2011;183(7):E431-E435.
- 87- Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D ve ark. Management of acne. Report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49: (Suppl.): 1–37.

- 88- Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR, Side effects of common acne treatments expert opin. *Drug saf.*2013;12(1):39-51.
- 89- Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(6):747-53.
- 90- Purdy S. *Acne. Clin Evid* 2006; 15: 553–557.
- 91- Berry FW Jr, Ramsay DL. Erythromycins: identification, mechanisms of action and usage in dermatology. *Int J Dermatol* 1978;17(8):635-9.
- 92- Tütüncü D. Akne vulgaris tedavisinin burun mukozası stafilokok kolonizasyonu üzerine etkileri (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
- 93- Chivot M. Treatment of mild to moderate acne. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(1 Pt 2):132-5.
- 94- Ayer J, Burrows N. Acne: more than skin deep. *Postgrad Med J* 2006; 82: 500–506.
- 95- Barshad SV. The modern age of acne therapy. *Mt Sinai J Med* 2001; 68(4–5):279–286.
- 96- Russell JJ. Topical therapy for acne. *Am Fam Physician* 2000; 61(2): 357–366.
- 97- Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(3 Suppl):200-10.
- 98- Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15 (Suppl 3):43-9.
- 99- Rolewski SL. Clinical review: topical retinoids. *Dermatol Nurs* 2003;15(5):447-65.
- 100- Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol* 2004;22(5):398-407.
- 101- Percy SH. Safety and efficacy of adapalene gel %0,1 in acne vulgaris: Results of a post- marketing surveillance study. *IJDVL* 2003; 69(4): 277–280.
- 102- Saple DJ, Torsekar RG, Pawanarkar V ve ark. An open study to evaluate the efficacy and safety of tazarotene gel (%0,1) in acne vulgaris. *IJDVL* 2004; 70(2): 92–95.

- 103- Eady EA, Burke BM, Pulling K, Cunliffe WJ. The benefit of %2 salicylic acid lotion in acne-A placebo-controlled study. *J Dermatol Treat* 1996;7:93-96.
- 104- Basset OB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoyl peroxide in the treatment of acna. *Med J Aust* 1990;153:455-8.
- 105- Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS ve ark. Acne therapy: A methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 231–240.
- 106- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292: 726–735.
- 107- Tan HH. Antibacterial therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 307–314.
- 108- Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? *Facts and controversies clinics in dermatology* 2010;28:24-30.
- 109- Fasletti L, Gambera A, Tisi J. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrin, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 36–42.
- 110- Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 575–577.
- 111- Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 498–502.
- 112- Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003; 206: 57–67.
- 113- Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: Personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 45–49.
- 114- James WD. Acne. *N Engl J Med* 2005; 352: 1463–1472.
- 115- Kellet SC, Gawkrödger DJ. The psychosocial and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 272–282.

- 116- Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psych. *Cutis* 2002; 70: 133–139.
- 117- Cyrulnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ, Cohen SR, High dose isotretinoin in acne vulgaris: improved treatment outcomes and quality of life. *Int.j dermatol* 2012;51:1123-1130.
- 118- Rosso JQD. Face to face with oral isotretinoin. *The j clin and aesthetic dermatology* 2012;5(11):17-24.
- 119- Çakir GA, Erdogan FG, Gurler A. İzotretinoin treatment in nodülocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *int j dermatol* 2013;52:371-376.
- 120- Korem G, Avner M, Shear N. Generic. İzotretinoin: A new risk for unborn children. *CMAJ* 2004; 170: 1567–1568.
- 121- Lee A. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 1995, 55: 165–168.
- 122- Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. *Pediatric Annals* 2000; 29(1): 17–24.
- 123- Alam M, Dover JS. Treatment of acne scarring. *Skin therapy lett.* 2006; 11(10): 7–9.
- 124- Seirafi H, Farnaghi F, Farahani AV, Alirezai NS, Esfahanian F, Firooz A, Ghodi SZ. Assessment of androgens in women with adult-onset acne, *internal journal of dermatology* 2007;46:1188-1191.
- 125- Darley CR, Moore JW, Besser GM ve ark. Androgen status in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Clin and exp Dermatol* 1984; 9: 28–35.
- 126- Sbrano E, Altamura V, Galasso F ve ark. Sexual hormones and acne in adolescent women. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 125(9): 363–367.
- 127- Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Endocrine parameters in acne vulgaris. *Endocrinologia Experimentalis* 1990; 24: 457–464.
- 128- Cappel M, Muger 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.

- 129- Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr ve ark. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001; 75(5): 889–892.
- 130- Lawrence D, Shaw M, Katz M. Elevated free testosterone concentration in men and women with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11(3): 263–273.
- 131- Darley CR, Kirby JD, Besser GM ve ark. Circulating testosterone, sex hormon binding globulin and prolactin in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982; 106: 517–522.
- 132- Yang XQ, Shen XL, Wu ER ve ark. Testosterone and estradiol serum levels in acne. *Chin Med J (Engl)* 1989; 102(3): 236–238.
- 133- Aizawa H, Niimura M. Mild insulin resistance during oral glucose tolerance test (OGTT) in women with acne. *J Dermatol.* 1996 Aug;23(8):526-9.
- 134- Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol.* 1997 Apr;24(4):223-9.
- 135- Borgia F, Cannavo S, Guarneri F ve diğ. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta derm venereol* 2004;84:201-204.
- 136- Vexiau P, Husson C, Chivot M ve ark. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol* 1990;94: 279–283.
- 137- Aksoylar AN, Arıcan Ö, Koldaş M, Karaoğlu A. Akne vulgarisli kadın hastalarda seks hormonlarının serum düzeyleri. *J KARTAL TR.* 2002;1(13):9-13.
- 138- Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, Monfrecola G, Fabbrocini G, Colao A. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine.* 2012 Dec;42(3):555-60.
- 139- Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. 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(5): 819-823.

140- Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol.* 1995 Apr;22(4):249-52.

141- Betti R, Bencini P.L, Lodi A. Urbani C.E. Chiarelli G. Crosti C. Incidence of Polycystic Ovaries in Patients with Late-Onset or Persistent Acne: Hormonal Reports. *Dermatologica* 1990;181:109–111.

142- Serdar Z, Arica M, Sak N, Pınar OZ, Derici M. Akne vulgarisli kadınlarda polikistik over insidansı ve hormon düzeyleri. *Türkderm* 1996; 30: 28-31.

143- Goulden V, Clark S.M, Cunliffe WJ. Post-adelescent acne: a review of clinical features *Br j dermatol* 1997;136(1):66-70.