

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKNE VULGARİSİN ETYOPATOGENEZİNDE İNSÜLİN
DİRENCİ VE ENDOKRİN HORMON PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, ORAL İSOTRETİNOİN TEDAVİSİ
SONRASI İNSÜLİN DİRENCİ VE
HORMONAL PARAMETRELERDE DEĞİŞİKLİK OLUP
OLMADIĞININ İNCELENMESİ**

DR. SÜLEYMAN EMRE KOÇYİĞİT

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. MUSTAFA ŞAHİN**

ANKARA

2015

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Süleyman Emre Koçyiğit	Sınav tarihi: 29 /07 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Mustafa Şahin	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Akne Vulgarisin Etyopatogenezinde İnsülin Direnci ve Endokrin Hormonal Parametrelerin Değerlendirilmesi, Oral İzotretinoin Tedavisi Sonrası İnsülin Direnci ve Hormonal Parametrelerde Değişiklik Olup Olmadığının İncelenmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

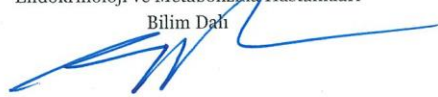
III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Murat Faik ERDOĞAN

Jüri Başkanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı



Prof.Dr.Nuri ÇAKIR

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı



Doç.Dr.Mustafa ŞAHİN

Tez Danışmanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı



TEŞEKKÜR

Bu tezin fikir ve planlanma aşamasından başlayarak, tamamlanmasına kadar geçen süre boyunca her aşamasında katkısı bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Şahin'e, fikir aşamasında önemli katkı gösteren ve tezimin Dermatoloji Anabilim Dalı ile işbirliği içinde yürütülmesinde önemli katkıları olan Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Pelin KOÇYİĞİT'e ve araştırma görevlisi Dr. Yousef Houshyar'a, tetkiklerin laboratuvarında uygulanmasına yardımcı olan Aycan Dilber ALIŞAN'a, istatistiksel anlamda yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalından Zeynep GENÇTÜRK'e, tezimin her aşamasında gösterdiği sabır ve destekten ötürü sevgili anne ve babama ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca eğitimimde katkısı bulunan başta Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof.Dr. Nahide KONUK, Prof.Dr. Murat TURGAY ve Prof.Dr. Kenan ATEŞ olmak üzere tüm hocalarıma ve Uzm. Dr. İsmail UÇAR, Dr. Aydan KÖKEN, Dr. Güner KILIÇ, Dr. Pınar KUBİLAY, Dr. Gülden PAÇACI ve Dr.Burak ÖZBAŞ olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
Teşekkür.....	iii
İçindekiler	iv
Kısaltmalar	vi
Şekiller dizini	viii
Tablolar dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	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. Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.5. Tetikleyici Faktörler.....	12
2.1.6. Klinik ve sınıflandırma	15
2.1.7. Ayırıcı Tanı	18
2.1.8. Tedavi.....	18
2.2. Hirşutizm.....	23
2.2.1. Kıl oluşum döngüsü	24
2.2.2. Etyoloji.....	25
2.3. İnsülin Direnci.....	28
2.3.1. PKOS ve insülin direnci.....	29
2.3.2. Akne ve İnsülin Direnci	30
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	32
3.1. Çalışma Protokolü.....	32
3.2. Kullanılan yöntemler.....	33
3.2.1. Serum örneklerinin incelenmesi.....	33
3.3. İstatistiksel Yöntemler	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	36

4.2. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	37
4.3. İzotretinoin tedavisi sonrası değerlendirme	39
4.4. İzotretinoin tedavi dozunun tedavi sonrasındaki laboratuvar değerlerine etkisi ...	40
4.5. Akne şiddetinin hormonal parametrelere etkisi	41
4.6. Korelasyon grafikleri ve tabloları	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	57
7. ÖZET.....	58
8. SUMMARY	59
9. KAYNAKLAR	60
EKLER.....	76
Ek-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Akne Vulgaris tanılı hastalar içindir) .	76
Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı bireyler içindir)	79

KISALTMALAR

3 β -OHSD	: 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
ALT	: Alanin transaminaz
AR	: Androjen reseptörü
AST	: Aspartat transaminaz
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dihidroepiandrostenedion
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedionsülfat
DHT	: Dihidrottestosteron
EBF	: Epidermal büyüme faktörü
FBF	: Fibroblast büyüme faktörü
FBFR	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
FOXO1	: Forkhead box O1
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GH	: Büyüme hormonu
HAIRAN	: Hiperandrojenizm, akne, insülin direnci, akantozis nigrikans
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: İnsülin direncinin homeostatik modelle değerlendirilmesi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-BP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
IGF-R	: İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü
IL	: İnterlökin
IVGTT	: İntravenöz glukoz tolerans testi
İR	: İnsülin reseptörü
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinleştirici hormon
LTB4	: Lökotrien B4
mF-G	: Modifiye Ferriman Gallwey skoru

NLRP3	: Nod-like reseptör P3
OKS	: Oral kontraseptif
P.acnes	: Propionibacterium acnes
PAPA	: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör
PTR	: Patern tanıtıcı reseptör
RAR	: Retinoik asit reseptörü
RXR	: Retinoid X reseptörü
SAPHO	: Sinovitis, akne, püstüloz, hiperosteozis, osteitis
SREBP-1	: Sterol response element binding protein-1
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
Th	: Yardımcı T lenfosit
TLR	: Toll-like reseptör
TNF α	: Tümör nekroze edici faktör
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
UVR	: Ultraviyole radyasyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Δ Tg	: Trigliseriddeki değişim

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Akne vulgaris patogenezi	5
Şekil 2.2.	İnsülin direnci ve periferik etkileri.....	28
Şekil 4.1.	Bazal IGF-1 ile bazal DHEAS ilişkisini gösteren korelasyon grafiği.....	42
Şekil 4.2.	Bazal IGF-1 ile bazal total testosteron ilişkisini gösteren korelasyon grafiği	42
Şekil 4.3.	Bazal T3 ile total testosteron düzeyi arasındaki korelasyon grafiği.....	43
Şekil 4.4.	Trigliseriddeki değişim yüzdesi ile bazal testosteron düzeyinin ilişkisi	45
Şekil 4.5.	Trigliseriddeki değişim yüzdesi ile bazal progesteron düzeyinin ilişkisi	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Akne yapan ilaçlar	14
Tablo 2.2.	Akne ayırıcı tanısı	18
Tablo 2.3.	Akne tedavisi	19
Tablo 2.4.	Progesteron ve sentetik progesteronların etki spektrumu	21
Tablo 2.5.	PKOS tanı kriterleri	26
Tablo 4.1.	Gruplara göre demografik ve klinik özellikler	36
Tablo 4.2.	Gruplara göre modifiye Feriman-Galway skorunun karşılaştırılması ..	37
Tablo 4.3.	Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .	38
Tablo 4.4.	Hasta grubunun isotretinoin tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.5.	İsotretinoin tedavi dozları ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması...	40
Tablo 4.6.	Bazal hormon düzeylerinin korelasyon analizi.....	41
Tablo 4.7a.	Hasta ve kontrol gruplarında IGF-1 ve androjen ilişkisi	43
Tablo 4.7b.	Hasta ve kontrol gruplarında Prolaktin ile ACTH ve kortizolün ilişkisi.....	44
Tablo 4.8.	Trigliserid düzeyindeki değişimin hormonal parametrelerle ilişkisini gösteren korelasyon analizi	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris yağ bezi ile ilişkili kıl foliküllerini içeren pilosebace biriminin kronik inflamatuvar hastalığıdır.[1] Genellikle adölesan dönemin hastalığı olarak bilinmesine rağmen, erişkin dönemdeki birçok bireyi etkilemektedir.[2].

Androjen hormonlar akne patogeneğinde önemli rol oynar.[1] Androjenlerden başka birçok faktör de normal sebace gland gelişimi ve farklılaşmasında etkilidir. Bu faktörlerden bir ya da daha fazlasının anormal ekspresyonu akne oluşumunu etkiler. [3] Sebace gland aktivitesini etkileyen hormonlar androjenlerden başka büyüme hormonu (GH),insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), melanokortin, glukokortikoid hormonlardır.[1] Akne gelişiminde insülinin rolü polikistik over sendromu (PKOS) tanılı hastalarda yüksek akne prevalansı ile desteklenmiştir.[4]

Sentetik bir retinoid olan isotretinoin akne tedavisinde en etkin tedavi olarak göze çarpmaktadır. Şiddetli akne hastalarında veya konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen orta şiddetli/şiddetli akne hastalarında kullanılmaktadır. Ciddi yan etkileri nedeniyle hastaların takipleri düzenli aralıklarla ilaç kullanımında deneyimli doktorlarca yapılmalıdır. İsoetretinoin tedavisi akneyi düzeltici etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Akne etyopatogeneğinde bilinen hormonlar üzerinde bu ilacın etkisini gösteren çalışma da literatürde az sayıdadır.[5, 6]

Bizim çalışmamızın amacı ise akne vulgaris nedeniyle takipli hastaların etyolojisinde hormonal bozuklukları tespit etmek ve sistemik tedavi ile bütün hormonlarda ve insülin direncindeki değişikliklerin olup olmadığını gözlemlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım

Akne vulgaris her yaşta görülebilen, yüz ve gövdeye yerleşen, komedon, papül, püstül, nodül ve kistlerle seyreden, yağ bezi ile ilişkili kıl foliküllerini içeren pilosebace ünitenin en sık karşılaşılan kronik inflamatuvar hastalığıdır.

2.1.2. Tarihçe

Literatürde akne vulgaris için kullanılan ilk terim ‘*acme*’ dir. ‘*Acme*’ Yunanca bir kelimedir ve sivri uç anlamına gelmektedir. ‘*Akne*’ terimi ise ilk kez 6. Yüzyılda Aetius Amidenus isimli Bizanslı bir hekim tarafından kullanılmış ve bu isimle tıp literatürüne yerleşmesi 1800’lü yılları bulmuştur.[7]

2.1.3. Epidemiyoloji

Akne vulgaris sık olarak karşılaşılan dermatozlardan biri olup sıklığı ırksal ve coğrafik faktörlerden etkilenmekte ve yaşla değişmektedir. Akne görülme sıklığının yaşlara göre dağılımını belirlemeye yönelik Amerika’da ve İngiltere’de yapılmış iki farklı toplum tabanlı kesitsel çalışmada aknenin adölesan popülasyonun %100’ünü etkileyen bir hastalık olduğu ve akne hastalarının %80’ini 11-30 yaş arası hastaların oluşturduğu gösterilmiştir[8-10]. Yani ergenlik dönemi hastalığı olarak bilinse de sıklıkla erişkin dönemde de görülmektedir. Almanya’da yapılmış olan bir popülasyon çalışmasında 20-29 yaş arasında %64, 30-39 yaş arasında %43 oranında akne görüldüğü belirtilmiştir. [11]

Akne tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte, öncelikle adölesan dönemin hastalığıdır. Adölesan dönemde erkeklerde daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir.[12, 13] Yapılan çalışmalarda akne başlama yaşı kızlarda 10, erkeklerde 12 olduğu gözlenmiştir.[14, 15] Türkiye’de ise 13-19 yaşları arasındaki 550 kişide uygulanmış bir çalışmada Uslu ve arkadaşları akne sıklığının %64, ortalama

akne başlama yaşının 15 olduğunu tespit etmişlerdir.[9] Brezilya’da yapılmış olan başka bir çalışmada ise, adölesanların yaklaşık yarısında ebeveynlerinde akne hikâyesi bulunduğu ve bunların da %20,6’sı ise akne için daha önce tedavi aldığı saptanmıştır.[16]

Adölesan dönem içerisinde de yaşla birlikte akne görülme sıklığı artmaktadır. Nijerya’da yapılmış bir çalışmada, 10-13 yaş aralığı erken, 14-16 yaş aralığı orta, 17-19 yaş aralığı geç adölesan dönem olarak tanımlandığında aknenin en sık orta ve geç adölesan dönemlerde görüldüğü tespit edilmiştir.[17] Genel çalışmalara bakıldığında akne erkeklerde en sık 16-19, kızlarda ise 14-17 yaşları arasında görüldüğü bilgisi kabul görmektedir.[11, 18]

Adölesan dönemde başlayan akne, kadınların %12’si erkeklerin %3’ünde 45 yaşına kadar devam edebilmektedir.[19] Adölesan dönemden sonra görülen akne ise kadınlarda erkeklerden dört kat daha sık izlenmektedir.[8, 20, 21] İngiltere’de yapılan bir çalışmada 25-34 yaşları arasında akne görülme sıklığı kadınlarda %16, erkeklerde %6 olarak bildirilmiştir.[22] 2000 erişkin arasında yapılan başka bir çalışmada ise 40-49 yaş arasında erkeklerin %3’ü, kadınların %5’inde halen hafif düzeyde aknenin görülmekte olduğu ifade edilmiştir.[23] Genel itibariyle kırk beş yaşından sonra akne görülme sıklığı belirgin olarak azalmaktadır.[19]

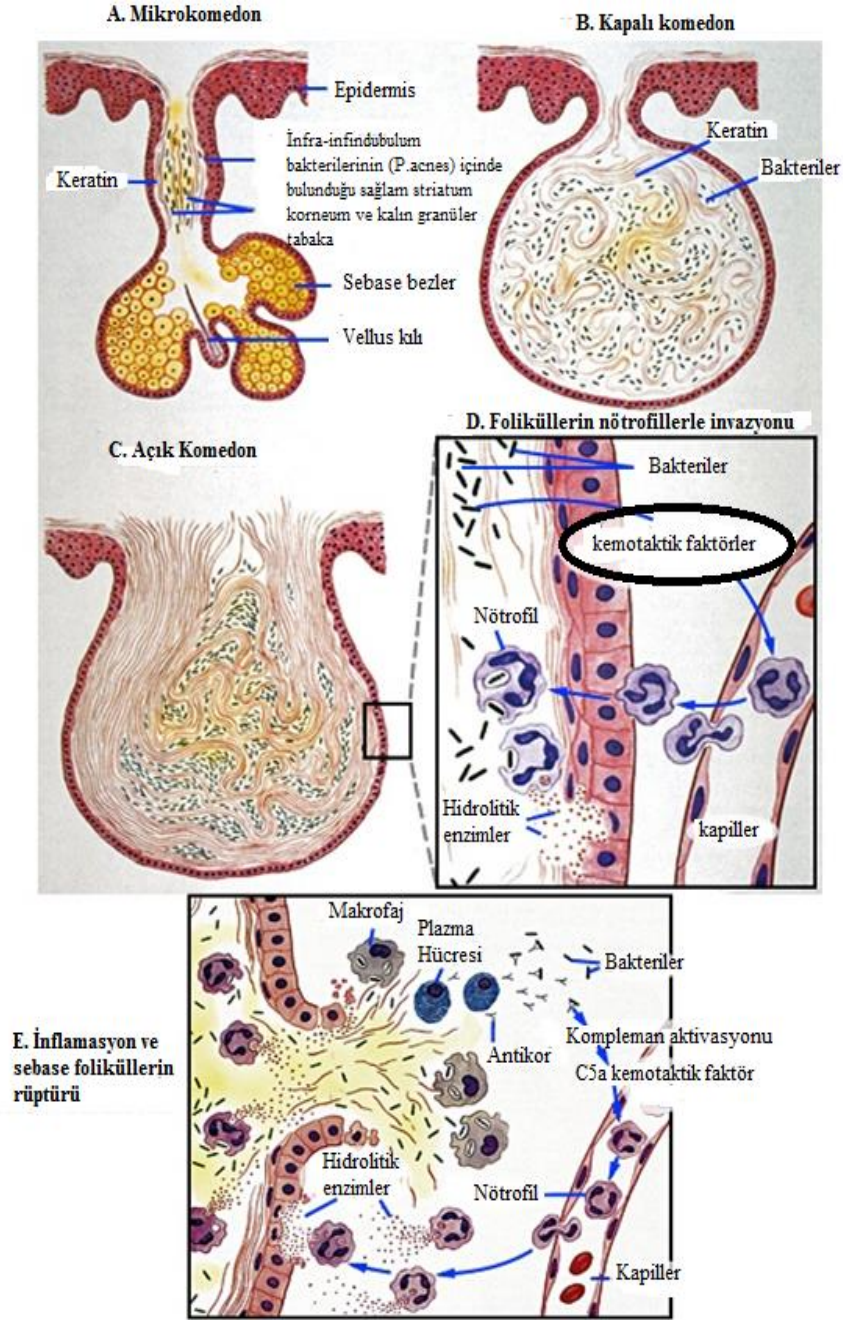
Siyah ırktaki erkeklerde, beyaz ırktan olanlara göre akne daha erken yaşta başlamaktadır. Hem adölesan hem de erişkin dönemde komedonal akne siyah ırkta daha fazla görülürken, nodülökistik akne beyaz ırkta daha fazla görülmektedir. Bu farklılık koyu cilt rengine sahip bireylerde inflamatuvar akne lezyonlarının daha az belirgin oluşuna bağlanmaktadır. Hamilton ve arkadaşlarının uyguladıkları epidemiyolojik bir çalışmada aknenin Amerika’da Japonya’ya kıyasla daha sık görüldüğünü ve daha şiddetli olduğunu bildirmişlerdir.[24] Bu coğrafi farklılığın genetik ve nutrisyonel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

Aknenin etyolojisi halen kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu ön görülmektedir. Genetik yatkınlığın akne gelişimindeki rolü de kesin olarak gösterilememiştir. Sebace bezlerin sayısı, boyut ve fonksiyonlarında hereditör özelliklerin önemli olduğu bilinmektedir. Tek yumurta ikizlerinde akne görülme

sıklığı ve aknenin şiddeti büyük oranda benzerlik göstermektedir. [25] Şiddetli aknesi olan adölesanların birinci ve ikinci derece akrabalarında akne şikâyeti olan kişi sayısının fazla olduğu ve annelerinde şiddetli akne öyküsü bulunduğu saptanmıştır.[26, 27] Yine postadölesan aknesi olan hastaların %95'inin birinci derece akrabalarında akne olduğu bildirilmiştir. Akne gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmaların sonuçları aknenin kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir.

Akne multifaktöriyel bir süreçtir. Patogeneizde foliküler keratinizasyon bozukluğu, *Propionibacterium acnes* (*P.Acnes*), sebum sekresyonu ve hormonal etkiler olmak üzere dört temel neden üzerinde durulmaktadır. Akne gelişimi birbirini takip eden komedogenez ve inflamasyon evrelerinden meydana gelmektedir. Komedo gelişimi foliküler kanalın keratin içerikle dolup tıkanması sonucunda oluşur. Sebum sekresyonunun artışı bakteriyel kolonizasyon takip eder. Foliküler kanalın distansiyonu, dermiste rüptüre sebep olur ve bu aşamadan sonra inflamasyon tetiklenir. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Akne vulgaris patogenezi [28]

Son yıllarda tek başına veya birbirleriyle etkileşerek komedogenez ve inflamasyonu tetiklemek suretiyle akne patogenezinde rol oynayan birçok hormon, sitokin, büyüme faktörü ve reseptör tanımlanmıştır.[29] Bu faktörlerin etkisi embriyolojik dönemden başlayıp, adölesan dönem ve sonra da devam etmektedir.

Akne patofizyolojisinde pilosebace ünitenin anatomik yapısı ve fizyolojik özellikleri önem teşkil etmektedir. İnsan vücudunda vellüs folikülü, sebace folikül ve terminal folikül yapısı olmak üzere üç farklı pilosebace ünite yapısı bulunmaktadır. Vellüs folikülü küçük sebace bez ve kısa kıl yapısı ile sebace folikül iyi gelişmiş sebace bez yapısı ile terminal folikül ise uzun kıl yapısı ile dikkati çekmektedir.[30]

Sebace foliküller, rudimenter bir kıl, geniş bir foliküler kanal, çok lobüllü ve büyük sebace bezler ve sebace bezler ile foliküler kanal arasında yer alan duktustan oluşur. Foliküler kanal infundibulum olarak adlandırılmaktadır. Infundibulum, proksimal kısmı akroinfundibulum, distal kısmı infrainfundibulum olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Komedon oluşumundan sorumlu temel foliküler yapı infundibulumdur.[30]

Bir akne lezyonunun gelişimine yol açan olaylar dizisi tam olarak anlaşılamamıştır. Pilosebace ünite de en erken değişiklik foliküler hiperkeratinizasyon olarak düşünülmüştür. Bu keratinizasyon foliküler açıklıkta yer alan keratinositlerin hem proliferasyonunda artma hem de deskuamasyonda azalma ile ilgilidir. Bu durum foliküllerin keratin ve sebumla parsiyel tıkanması ile sonuçlanır (mikrokomedo). Keratinizasyondaki değişikliklerden önce perifoliküler bölgede inflamatuvar hücre akışı olur.[31] Bu inflamatuvar süreci başlatan faktörler bilinmemektedir.

Foliküler keratinosit proliferasyonunu neyin tetiklendiği bilinmemektedir. Infundibulumdaki keratinositlerde, keratin 6 ve keratin 16 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bunlar keratinosit proliferasyon belirtecidir.[32] Normal infundibular keratinizasyonda rolü bulunan keratohyalin granülleri ve lameller granüllerin yapısındaki değişikliklerin mikrokomedo gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. Yine akne gelişim sürecinde infundibular keratinositlerde filagrin ekspresyonu da artmaktadır.

Keratinizasyon akroinfundibulumdan başlar, bu kısımda korneosit retansiyonu izlenir. Retansiyonun ardından korneositlerde kohezyon görülür. Böylece keratinositler yüzey epiteli boyunca deskuame olup foliküler kanaldan atılamaz. Keratinosit tabakaları konsantrik lameller halinde dizilirler. Bu kohezyonu sağlamada ve güçlendirmede rolü olan hücresel komponentler, lameller granülleri hücre membranı ve desmozomlardır. Korneositler arasında bu etkileşimin artması sonucu foliküler kanal tıkanır. Foliküler lümen içerisinde tabakalanma gösteren korneositler, foliküler açıklıkta birikir, buradan dışarı taşar ve foliküler hiperkeratoz gelişir. Bu süreçte sebum üretimi ve sebumun duktus

ve infundibular kanala akışı devam eder. Komedon büyüdükçe altta kalan sebase bez regresyona uğrar.

Sebase bezlerin akne gelişimindeki en önemli rolü sebum miktarının artışıdır. Sebum miktarı artışı sebore olarak adlandırılır. Sebase foliküllerin yoğun olarak izlendiği alanlar yüz, kulak arkası, gövde ön yüz ve sırt aknenin en çok lokalize olduğu alanlardır. Yapılan çalışmalarda sebum miktarındaki artış ile akne gelişimi ve şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.[33] Ancak tek başına sebum artışı akne vulgaris etyolojisini açıklayamamaktadır.

Sebum içerisinde bulunan lipidlerin eksikliğinin veya lipid oksidasyonu sonucunda gelişen anormal lipid yapılanmanın akne gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.[34] Linoleik asit sebase lipidlerin sentezinde ve sebosit proliferasyonunda düzenleyici rolü olan esansiyel yağ asididir. Yapılan çalışmalarda akne hastalarında sebumdaki linoleik asit düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve linoleik asit eksikliğinin, epitelyal bariyer fonksiyonlarını bozarak ve/veya anormal keratinizasyona yol açarak akneye neden olabileceği ileri sürülmüştür.[34]

Sebum içindeki okside lipidlerin doğal immün sistemin bir parçası olan patern tanıtıcı reseptörlerle etkileşerek inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir.[35-37] Patern tanıtıcı reseptör (PTR) ler doğal bağışıklık sistemin elemanlarıdır ve doku düzeyinde lipid içerikteki değişiklikleri algılayan bir sensör olarak görev aldıkları düşünülmektedir. PTR'ler lipid yapıdaki antiijenleri tanıyarak, yardımcı T lenfosit 1 (Th1) ve yardımcı T lenfosit 2 (Th2) aracılığıyla salgılanan sitokinler yoluyla inflamasyonu başlatırlar.[35-37] Akne patogenezi ile ilişkili olabilecek PTR'ler sebositler üzerinde eksprese edilen toll-like reseptör 2 ve 4 (TLR-2, TLR-4), CD14'tür.[35-37]

Araşidonik asit ve metabolitleri sebase lipidlerin sentezinde önemlidir. Araşidonik asit metabolitlerinden lökotrien B4 (LTB4) lipogenezi artırıp, interlökin-8 (IL-8) ve IL-6 salınımına neden olur ve inflamasyon tetiklenir.[34]

Büyüme faktörleri, retinoik asitler, hormonlar ve bunların reseptörleri embriyolojik süreçte epitelyal ve mezenşimal hücreler arasında ilişki kurarak pilosebace ünite ve sebase bez gelişimini kontrol eder.[38, 39] Bunlar içerisinde epidermal büyüme faktörü(EBF) ve fibroblast büyüme faktörü(FBF) reseptörleri

sebase bezler ve foliküller keratinositlerde eksprese olmaktadır. Bu iki reseptörün akne gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. (Şekil 2.2)

Retinoik asitlerin pilosebace ünite gelişiminde önemli rolleri bulunmaktadır. Retinoik asitler sebase bezlerde retinoik asit reseptörü(RAR) ve retinoid X reseptörü (RXR) olmak üzere iki tür reseptöre bağlanırlar. Sebase bezlerde RXR daha fazladır.[40] Retinoik asit reseptörleri nükleus içerisindeki peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör (PPAR) ler ile yan yana bulunmaktadır. Retinoik asit reseptörleri ile birlikte PPAR'ler sebosit maturasyonu ve sebum içerisindeki lipidlerin sentezinde etkileri olduğu düşünülmektedir.[41] PPAR'ler glukoz, aminoasit ve lipid metabolizmasıyla ilişkili birçok genin fonksiyon görebilmesi için gerekli olan transkripsiyonun düzenlenmesinden sorumlu nükleer reseptörlerdir. Nükleus içerisinde retinoik asit ile yan yana yerleşirler. PPAR'lere ligand bağlandıktan sonra aktifleşen peroksizom proliferasyonuna yanıt veren transkripsiyon faktörleri aracılığıyla PPAR'ler ile uyarılabilir genler aktive olarak, hücre proliferasyonu, farklılaşması, immünolojik, inflamatuvar yanıtlar ve apoptoz gelişmektedir.[41]

PPAR'ler en fazla karaciğer, yağ dokusu ve deride bulunur. PPAR'lerin α , γ , β/δ olmak üzere üç farklı tipi tanımlanmıştır. Sebositlerde α ve γ en fazla bulunan reseptör alt tipleridir. PPAR agonistleri lipogenezi arttırmaktadır, dolayısıyla sebum içinde lipid sentezi artmış olur. [41] Bir 5- lipoksijenaz inhibitörü olan Zileuton PPAR α ligandıdır. Zileutonun sebum içerisindeki lipidlerin sentezini azaltıp, akne lezyonlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir.[38]

Akne patogeneğinde hormonların rolü bulunmaktadır. Androjenler, östrojen, progesteron, prolaktin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sebase bez gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.[38] Androjen hormonlar akne patogeneğinde önemli rol oynarlar.[1] Bazı hastalarda androjenlere klinik cevaplarda farklılıklar olması vücutta dolaşan ve lokal androjenler dışındaki faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bu faktörler de ayrıca akne gelişimine yol açmaktadır. Hamilton 1941'de kastrasyona uğrayan erkeklerde akne gelişmediğini göstermiştir. Yine Pochi ve arkadaşları 1962 yılında kastrasyona uğrayan erkeklerde testosteron replasman tedavisinin sebum sekresyon hızını arttırdığı ve akne gelişimine yol açtığını göstermiştir.[42] Androjenler sebase bez proliferasyonu yaparlar, sebum

sekresyonunu arttırmaları, aynı zamanda keratinosit proliferasyonu ve inflamasyon üzerinde etkileri de mevcuttur.[38]

Sebum sekresyonu infant döneminden itibaren artıp, 6. aydan itibaren hormonal uyarının azalmasına paralel seyrederek düşmekte ve adölesan döneme kadar düşük seviyede kalmaktadır. Burada etkili hormon dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS)' tır. Sebace bezlerin boyutu ve sebum üretimi adrenarş ile birlikte artmaktadır. Adölesan dönemde androjenik etkilerden esas olarak adrenal androjenler sorumludur ve DHEAS bu dönemde en fazla artan adrenal kaynaklı androjendir. Sebum üretimi, tüm erişkin dönem boyunca adölesan dönemin bitiminde ulaştığı seviyede kalmakta, kadınlarda menapoz sonrasında, erkeklerde ise 6. ve 7. dekadlarda belirgin olarak azalmaktadır. Adölesan dönemde artan serum androjenleri, perifoliküler fibroblastlarda FBF sentezini artırdığı gözlenmiştir, yine keratinosit ve sebositlerdeki FBFR'ler aktive olmuştur. Bu aktivasyon IL-1 α salınımına neden olduğu ve IL-1 α 'nın sebum içindeki yağ asitlerinin sentezini arttırdığı, sebositlerde proliferasyona neden olarak akne gelişimine yol açabildiği düşünülmektedir.[43]

Androjenler dermal papilla, sebositler ve sebace bez duktusundaki keratinositlerde bulunan androjen reseptörlerine (AR) bağlanarak akne gelişimine neden olurlar. Testiküler feminizasyon gibi AR fonksiyon kaybıyla giden hastalıklarda serum androjen düzeyleri normal olmakla birlikte akne görülmemektedir.

AR'lere bağlanan androjenler testosteron, dihidrotestosteron(DHT) ve DHT metabolitleridir. [44, 45] DHT, AR'lere testosterondan 5-10 kat fazla afinite gösterir. DHT metabolitlerinin ise AR'lere afinitesi bilinmemektedir.[44, 45] Bu sebeple akne patogeneğinde periferik androjenik etkilerden daha çok DHT'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir.[46]

Androjenlerin sebum üzerine olan etkilerinin yanı sıra keratinosit proliferasyonu ve inflamasyon üzerine etkileri de mevcuttur ve bu etkilerin PPAR ve AR reseptörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[38]

Sebositlerde progesteron reseptörleri mevcuttur, yapısal olarak androjene benzeyen progesteron gerek kendi gerekse AR'lere bağlanarak androjenik etki gösterebilirler.[39, 47]

Sebositlerde östrojen reseptörleri de gösterilmiştir ve östrojen etkisini sebace folikül üzerinde göstermektedir. Sebace bezler üzerindeki lokal androjenik etkileri

baskılanır, negatif geri bildirim yoluyla hipofizer gonadotropin salınımı inhibe olur, gonadlardan androjen üretimi inhibe olur, gen regülasyonu yoluyla sebace bez gelişimi ve lipid üretimi baskılanır ve bu yolla sebum üretimi azalır. Oral kontraseptifler içerisindeki östrojenler bu etkisiyle akne tedavisinde kullanılmaktadır. Sebum üretimini baskılamak için verilen östrojen dozu, ovülasyonu baskılamak için verilen dozdan fazladır.[48]

Sebace bezlerde prolaktin reseptörleri gösterilmiştir. Hiperprolaktinemisi olan kadınlarda akne, sebore ve hirsutizm görülebilmektedir. Prolaktinin adrenal androjen sentezini artırarak akne gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.[38, 46, 49, 50]

Sebace bezlerde tiroid hormon reseptörleri de bulunmaktadır. Sebosit kültürlerinde tiroid hormonlarının lipogenezi arttırdığı gösterilmiştir.[38]

Büyüme hormonu (GH) ön hipofizden salınan polipeptid yapıda bir hormondur. GH'nin IGF-1 aracılığıyla hücre proliferasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Sebace bezlerde GH ve IGF-1 reseptörleri gösterilmiştir.[46] GH sebace bez gelişimi ve sebum üretimini etkilemektedir. Akromegalisi olan kişilerde sebum sentezinin arttığı gösterilmiştir.[51]

Akne gelişiminde *P.acnes*'in de rolü olduğu düşünülmektedir. Derinin normal florasını, *Staphylococcus aureus*, çeşitli streptokoklar, *Corynebacterium*, *Candida albicans*, *P.acnes* ve diğer bazı anaerob mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Baskın olarak bulunan mikroorganizma *Staphylococcus epidermidis*'tir. Mikroorganizmaların çoğu stratum korneumda yüzeysel olarak yer almaktadırlar. Yine sebace foliküller de bakteri ve mantardan zengindir.

P.acnes kolonizasyonu her iki cinsten sebum üretimi ile eş zamanlı olarak başlamakta ve 20-25 yaşlarında bakterinin sayısı çok artmaktadır.[52] Oral izotretinoin tedavisi altında sebum sekresyonu azalırken *P.acnes* sayısı da azalmaktadır. Dolayısıyla *P.acnes* kolonizasyonu için sebum varlığı bulunması gerekir.

Akne patogeneğinde *P.acnes*'in, özellikle inflamatuvar fazda rol aldığı düşünülmektedir.[53] Akne patogeneğinde doğal immun sistemin bakteriyel antijenlerle etkileşerek inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir. *P.acnes* ile etkileşen PTR'ler TLR2, TLR4, CD14'tür.

P.acnes genom dizilimi aşağıdaki inflamatuvar cevap ile ilişkilendirilebilen bakteriyel olayların tanımlanmasında önem teşkil etmektedir.[54, 55]

- *P.acnes* tarafından üretilen enzimler foliküler duvar yıkımına ve foliküler rüptüre neden olur.

- *P.acnes* yüzeyi proteinleri antijenlikte, hümoral ve hücrel immunitiyi tetiklemede bir rol oynayabilir.

- Doğal immun sistem yoluyla inflamasyona neden olan ısı şok proteinleri *P.acnes* tarafından üretilmektedirler.

- *P.acnes* tarafından üretilen porfirinler doku hasarı ve inflamasyonla ilişkilendirilebilirler.

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β akne vulgaristeki inflamasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Mekanizma, *P.acnes* 'in nod-like reseptör P3 (NLRP3) inflamazomu aktive etmesini kapsayabilir. Kaspaz-1 aktivasyonu ile NLRP3 inflamazom inaktif IL-1 β prekürsörlerine ayrılır. Sonuçta deride IL-1 β 'nın olgun formuna dönüşür.[56] *P.acnes* 'in bu etkisi insan sebositleri ve monositlerinde gösterilmiştir. Bu hücrelerde IL-1 β sekresyonunu artırmıştır.[57, 58] Dolayısıyla IL-1 β 'yı antagonize etmenin akne vulgaris tedavisinde faydalı olup olmayacağına karar vermek için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Konak doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan TLR'nin de *P.acnes* aracılı inflamatuvar cevapta önemli bir rol üstlendiğı düşünölmektedir.[59] Perifoliküler makrofajlarda yer alan TLR-2, *P.acnes* 'e bağlanır ve IL-8 ve IL-12'yi de içeren proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler.[60] Bu *sitokinler* nötrofillerin inflamatuvar bölgeye çekilmesini sağlarken, foliküler rüptürü tetikleyen nötrofil lizozomal enzimlerin salınımına da yol açarlar. *P.acnes* 'e konak inflamatuvar cevaplardaki ya da deride kolonize olan *P.acnes* 'in spesifik türlerinin patojenitelerindeki farklılıklar akne şiddeti ve prevalansındaki varyasyonlarla ilişkilendirilebilmektedir.[61, 62]

P.acnes, T hücreleri üzerindeki etkisiyle de akne gelişimini etkilemektedir. Bir in vitro çalışmada, *P.acnes* Th17 ve Th1 hücrelerini IL-17 ve diğeri proinflamatuvar sitokinleri üretmek için indüklediğı gösterilmiştir.[63]

İnflamatuvar yanıtın tipinin, klinik lezyonların tipini belirlediğı düşünölmektedir. Nötrofillerin baskın olduğı inflamatuvar yanıt püstöler lezyonlarla

giden akne formuna, T lenfositler ve yabancı cisim dev hücrelerinin baskın olduğu inflamatuvar yanıt nodül ve kistlerle seyreden akne formuna neden olmaktadır.[64] İnflamatuvar yanıtın tipi ve süresi skar gelişimi üzerinde de etkilidir.

2.1.5. Tetikleyici Faktörler

Akne lezyonlarının oluşumunda ve/veya alevlenmesinde etkisi olduğu tahmin edilen faktörler tetikleyici faktörler olarak ifade edilmektedirler. Bu faktörler içerisinde diyet, stres, mevsimler, sigara, ilaçlar, diyet, menstrüel siklus, gebelik, aile hikayesi ve vücut kitle indeksi yer almaktadır.

Genel anlamda psikososyal stres durumlarının akneyi alevlendirebildiğine inanılmaktadır.[65, 66] Ortaokul öğrencilerine yönelik yüksek stresli dönemlerde (sınav dönemleri) ve düşük stresli dönemlerde (yaz tatili) akne şiddeti ve sebum üretimini karşılaştıran prospektif bir kohort çalışmasında sebum üretimi stresle ilişkili bulunmamakla birlikte, akne şiddeti özellikle erkeklerde stresle ilişkili bulunmuştur.[67] Benzer bir şekilde 22 üniversite öğrencisinin yer aldığı bir başka çalışmada sınav zamanlarında stres ile akne şiddeti arasında ilişki tespit edilmiştir.[68] Strese cevap olarak yer alan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) reseptörleri insan sebase bezlerinde yer almaktadır.[69] Akneli dokuda normal dokuya oranla daha fazla miktarda CRH için boyama paterni olduğu gösterilmiştir. Ek çalışmalar gerekse de bulgular CRH sisteminin stresin alevlendirdiği akne oluşumunda önemli yer aldığı düşünülmektedir. Stresle artan CRH sebase bez içerisinde 3β -OHSD (3β hidroksi steroid dehidrogenaz) enzim düzeyini arttırarak DHEAS'den testosterona dönüşümü arttırdığı gösterilmiştir.[69] Stres durumunda artan bir diğer molekül nöropeptid P maddesidir. P maddesi dermiste sebase bez çevresindeki sinir uçlarından salgılanmakta ve sebase bez sayısı ve boyutunu arttırmaktadır. P maddesinin sebosit kültürlerinde PPAR γ aktivasyonu yaparak IL-1 α , IL-6, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF α) düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir.[70-72]

Sigara kullanmanın, her iki cinsten de inflamatuvar akne lezyonlarının üzerinde iyileştirici etkisi olduğu tespit edilmiştir ve bu durumun nikotinin anti-inflamatuvar etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir.[73, 74]

Akne, ilaçların yan etkisi olarak da ortaya çıkabilmektedir. Kortikosteroidler, lityum, fenitoin, izoniyazid, danazol, progesteron ve testosteron en sık akneye neden

olan ilaçlardır. Tablo 2.1’de akne yapan ilaçlar görülmektedir. Akne vulgaristeki polimorfik lezyon görünümünün aksine ilaca bağlı akne lezyonlarında monomorfik papül ve/veya püstüller izlenirken, komedo izlenmemesi tipiktir. İntravenöz deksametazon veya yüksek doz oral kortikosteroid kullanımına bağlı karakteristik akneiform lezyonlar klinikte en çok karşılaşılan ilaca bağlı akne lezyonları olup, gövde ön ve arka yüzde papül ve püstüller olarak görülmektedir.[75]

Mevsimlerin akne gelişimi üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir.[76] Ultraviyole radyasyonunun (UVR), akne lezyonlarını iyileştirdiği gözlemlenmiştir. UVR’nin antibakteriyel etkili olduğu bilinmektedir ve sebace folikül derin kısımlarında yerleşen *P.acnes*’e karşı antibakteriyel etkili olabileceği veya kserozis ve deskuamasyon yapıcı etkisi ile foliküler hiperkeratinizasyonu azaltıyor olabileceği ileri sürülmüştür.[77]

Akne üzerinde diyetin potansiyel rolünün olup olmadığı tartışmalıdır.[78-81] 47355 kadınla yapılmış retrospektif, veri toplanarak oluşturulan diyetin akne üzerindeki etkisinin bulunduğu bir çalışmada süt alımı ile akne arasında bir ilişki bulunmuştur.[82] Süt içerisinde doğal hormonal bileşenler ya da diğer biyoaktif moleküller akneyi alevlendirebildikleri düşünülmektedir.[82, 83] Süt tüketiminin akne gelişiminde bir rolü olduğu bilinen IGF-1 düzeylerinin artmasıyla ilgili olduğu gösterilmiştir.[84] Yüksek miktarda glisemik diyet alımı olanlarda IGF-1 düzeyi artmaktadır. Bu durum da akne ve diyet arasında bir bağlantı olabileceğini göstermektedir. 43 akneli erkek hastada yapılmış düşük ve yüksek glisemik diyetin karşılaştırıldığı 12 haftalık randomize bir çalışmada düşük glisemik diyetin lezyonları daha fazla oranda azalttığı gösterilmiştir.[85] Çikolata alımı ile akne şiddeti ya da akne prevalansı artması ile ilgili herhangi bir bağlantı bulunmamıştır.[81] Akne vulgaris üzerinde çinko, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar, vitamin A ve diyet lifi gibi diyet faktörlerinin olumlu etkisine dair bilgiler kısıtlıdır.[86]

Tablo 2.1. Akne yapan ilaçlar

İlaç sınıfı	İlacın adı
Kortikosteroidler	
Topikal Oral İnhaler	Betametazon Prednizolon Budesonid
Anabolik steroidler	Danazol, fenitoin, nandrolon
Antiepileptikler	Karmamazepin, stonozolol, topiramet
Antidepresanlar	Amineptin, lityum
Antipsikotikler	Risperidon
Antitüberküloz ilaçlar	İzoniyaizid, pirazinamid
Antineoplastik ilaçlar	Daktinomisin
Vitaminler	B6, B12
Progesteron	Medroksiprogesteron
Epidermal büyüme faktör inhibitörü	Erlotinib
Kalsinörün inhibitörü	Siklosporin

Menstrüasyon akneyi tetiklediği bilinen bir başka faktördür. Hastaların bir kısmında var olan akne lezyonları alevlenmekte, bir kısmında ise yeni akne lezyonları gelişmektedir.[87, 88] Hastalar çoğunlukla menstruasyon kanamasından 2-7 gün öncesinden inflamatuvar lezyonların sayısının ve şiddetinin artmaya başladığı ve menstruasyon kanaması ile birlikte lezyonların daha az seçilir duruma geldiği şeklinde öykü verirler.[89] Aknenin premenstrüel alevlenmesi luteal fazda yükselen progesteronun androjenik etkilerine bağlanmaktadır. Adölesan ve erişkin dönemde premenstrüel alevlenen aknenin hormonal tedavilerden daha fazla fayda gördüğü gösterilmiştir.[90, 91] Premenstrüel alevlenmede sebace bez duktusunu infundibulumla bağlayan açıklığın tıkanması, sebum lipid içeriğinde ve keratin hidrasyonundaki değişiklikler ve prostaglandinlere bağlı vazodilatör değişikliklerin de rolü olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir.[92-94] Cunliffe ve arkadaşları sebace duktusu infundibuler kanala bağlayan açıklığın çapını 5 hafta boyunca haftada bir ölçmüş ve menstruel siklus sırasında bu çapta belirgin değişiklikler olduğunu göstermişler ve premenstrüel olarak bu çapın daralmasının sebum çıkışını engelleyerek akneye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir.[95] Duktal açıklığın çapında meydana gelen bu dinamik değişikliklerin nedeni ise bilinmemektedir.

Gebeliğin akne üzerindeki etkileri değişkendir. Bazı çalışmalarda gebelik sırasında akne lezyonlarının düzeldiği, bazılarında değişmediği, bazılarında ise arttığı gösterilmiştir.[96] Gebelikte akne lezyonlarının artışı progesteron artışına bağlı olarak androjenik etkilerin artışı ile açıklanmaktadır.[96]

Birkaç çalışmada kilo ile akne vulgaris arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, çalışma sonuçları farklılık göstermektedir.[97-100] Adölesan ve genç erişkinlerin yer aldığı bir vaka-kontrol çalışmasında düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ile akne riskinde azalma tespit edilmiştir, özellikle bu bulgu erkek bireyler arasında en belirgin olarak görülmüştür.[97] Başka bir kesitsel, anket temelli bir çalışmada sadece kadınlar arasında ise artan VKİ ile akne riskinde artış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.[99]

2.1.6. Klinik ve sınıflandırma

Akne vulgaris tipik olarak hormonal olarak cevap veren sebace bezlerin en yoğun olduğu vücut bölgelerini etkilemektedir. Yüz, boyun, göğüs, sırt ve üst kollar aknenin en fazla görüldüğü bölgelerdir. Aknenin açık komedo, kapalı komedo, inflamatuvar lezyonlar gibi tipik lezyolarına ek olarak skarlaşma ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon da görülebilmektedir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon koyu cildi olan hastalarda daha yaygın görülmektedir. Tedavisiz hiperpigmente maküllerin kaybolması çok uzun sürede olmaktadır.

Erişkin kadınlarda aknenin yüzün alt kısmı ve boyun bölgesinde yerleşmiş olması, sıklıkla premenstruel alevlenmelerle ilişkilidir.[88] Bu kadınlar özellikle akne açısından hormonal tedavilerden fayda görürler. Aknenin premenstrüel alevlenmeleri 33 yaş üzeri kadınlarda 20-33 yaş arasındaki kadınlara oranla daha fazla miktarda görülmektedir.[101]

Akne vulgaris için evrensel bir sınıflandırma sistemi yoktur. Klinik bulguları oldukça yoğun bir şekilde farklılık göstermesi böyle bir sınıflandırma sistemini oluşturmakta zorluk teşkil etmektedir. Aknenin değerlendirilmesi esnasındaki mevcut lezyonların tanımlanması en yararlı yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Genç adölesan bireylerde inflamatuvar olmayan komedonal akne lezyonları öncelikle görülmekte olup, bu lezyonlar vücudun alın, burun ve çene bölgesinde sık

olarak görülmektedir. Akne eğer ilerlerse hastalarda inflamatuvar lezyonlar gelişir. (papül, püstül ve nodüller) Bazı hastalarda ise komedolar yoğun bir hal alabilir.

Nodüller, çapı 5 mm'den büyük hassas inflamatuvar lezyonlardır.[102] Nodüler akne bazen yanlış olarak *kistik* ya da *nodülokistik akne* olarak ifade edilmektedir. Aslında gerçek kistler nadirdir. Azalıp çoğalan bir şekilde ortaya çıkan lineer lezyonlar olarak ifade edilen sinüs yolları, nodüller birleştiğinde oluşmaktadır. Bunlar en şiddetli akne formları olup, tedavisi de zordur. Skarlaşma ya da postinflamatuvar hiperpigmentasyon varlığı da değerlendirilmelidir.

Aknenin klinik evrelemesi akne lezyonlarının tipi ve inflamatuvar lezyonlarının sayısı esas alınarak yapılmaktadır. Literatürde bugüne kadar akne için tanımlanmış fazla miktarda klinik evreleme yöntemi bulunmaktadır. İlk kez 1956 yılında Pillsbury ve arkadaşları akneyi dört evreye ayırarak değerlendirmişlerdir. Buna göre evre 1 inflamatuvar lezyon olmaması, evre 2 az sayıda inflamatuvar lezyon olması, evre 3 çok sayıda papülopüstüler lezyon olması, evre 4 ise nodül ve kistlerin varlığı olarak değerlendirmiştir. 1984 yılında Burke ve Cunliffe birbirlerinden bağımsız olarak 666 akneli hastanın inflamatuvar olan ve olmayan lezyonlarını sayarak ve fotoğraflayarak değerlendirmişlerdir. Bu yöntem '*Leeds tekniği*' olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre aknenin şiddetini belirleyen inflamatuvar lezyonların tipi ve sayısıdır. Buna göre 10'dan az sayıda papül ve püstülden oluşan akne hafif şiddetli, 10-40 arasında papül ve/veya püstülden oluşan akne orta şiddetli, 40-100 arasında papül ve/veya püstül ve 5'ten az sayıda nodül ve kistten oluşan akne şiddetli, 5'ten fazla sayıda nodül ve kistten oluşan akne ise çok şiddetli akne olarak değerlendirilmektedir.[103]

Postadelösan Akne

Postadölesan akne tanımı kadın hastalarda kullanılan bir tanımdır. Bir kadında aknenin menarştan beş yıl sonra başlaması veya adölesan dönemde başlayıp, menarştan beş yıl sonra halen devam etmesi postadölesan akne olarak tanımlanmaktadır. Postadölesan akne, persistan ve geç başlangıçlı akne olmak üzere ikiye ayrılır. Postadölesan persistan akne. Pubertede başlayan aknenin erişkin yaşlarda da devam etmesi olarak tanımlanır ve daha sık görülür.[104] Geç başlangıçlı akne, perimenapozal ve sporadik akne olarak iki gruba ayrılmaktadır. Perimenapozal akne,

daha çok çene ve perioral bölgede yerleşen tedaviye dirençli çoğunlukla postinflatuvar eritem, hipo-hiperpigmentasyon ve skar ile iyileşen papül ve nodüllerden oluşur. Sporadik akne ise ani başlayan, 60 yaşından sonra görülen ve sıklıkla gövdede yerleşen, çoğu zaman altta yatan over veya adrenal kaynaklı tümörler veya ilaçlar gibi androjen fazlalığının olduğu durumlarla ilişkili akne olarak ifade edilmektedir. Sporadik akne erkeklerde de görülebilir ve tüm akne formları içinde tedaviye en dirençli akne formudur.

Postadelösan dönemde görülen akne de en sık yüz bölgesinde yerleşmektedir. Postadölesan akne yüzün 1/3 alt kısmı ve boyun bölgesinde yerleşim daha sıktır.[27] Postadölesan akne adölesan akne ile karşılaştırıldığında klinik özellikleri benzer olmakla birlikte daha yavaş başlangıçlı ve kronik seyirlidir, komedonlar daha nadir görülmektedir. Postadölesan dönemde görülen persistan akne hiperandrojenizmin diğer klinik bulguları olan hirsutizm, androgenetik alopesi, menstruasyon düzensizlikleri ile birlikte görülebilmekte ve PKOS, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve hiperinsülinizm ile giden sendromlara eşlik edebilmektedir. [105, 106]

Diğer Akne Varyantları

Neonatal akne, infantil akne, akne fulminans, akne konglobata, akne mekanika, akne ekskoriye, meslek aknesi, klor aknesi, tropikal akne, radyasyon aknesi ve kozmetik aknesi literatürde tanımlanmış diğer akne varyantları arasında gösterilebilir.

Akne Görülen Sendromlar

Akne bazı sendromlara eşlik edebilmektedir. Akne görülen sendromlar arasında Apert sendromu, SAPHO, PAPA ve HAIRAN sendromu yer almaktadır. SAPHO sendromu sinovit, akne, püstüloz, hiperosteozeis, osteitis, PAPA sendromu piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne, HAIRAN sendromu hiperandrojenizm, akne, insülin direnci, akantozis nigrikans kelimelerinin baş harflerinden oluşan akronimlerdir.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Akne ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer dermatozlar Tablo 2.2’de ifade edilmiştir. Başlangıç yaşı, lezyon morfolojisi ve lezyonların lokalizasyonu bu hastalıkların birbirinden ayırt edilmesinde yardımcı olabilmektedir.

Tablo 2.2. Akne ayırıcı tanısı

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

2.1.8. Tedavi

Akne vulgariste tedavi hedefi lezyonların gelişiminde rol olan dört anahtar faktörün bir ya da bir kaçına yönelik olmaktadır. Bu dört faktör: foliküler proliferasyon ve anormal deskuamasyon, artmış sebum üretimi, *P.Acnes* proliferasyonu ve inflamasyondur. (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Akne tedavisi

Foliküler proliferasyon ve anormal deskuamasyon - Topikal retionidler - Oral retinoidler - Azelaik asit - Salisilik asit - Hormonal tedaviler	Artmış sebum üretimi - Oral isotretinoin - Hormonal tedaviler
<i>P.Acnes</i> proliferasyonu - Benzoil peroksit - Topikal ve oral antibiyotikler - Azelaik asit	İnflamasyon - Oral isotretinoin - Oral tetrasiklin - Topikal retinoidler - Azelaik asit

Topikal retinoidler

Hem noninflamatuvar hem de inflamatuvar akne de kullanılırlar. Çoğu hastada başlangıç tedavisinde yer almalıdır. İlk olarak akne tedavisinde kullanılan topikal retinoid *all-trans retinoik asit (topikal tretinoin)*'dir ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Adapalen ve tazaroten diğer etkin topikal retinoidlerdir. Topikal retinoidler keratinositlerdeki iki nükleer reseptör ailesine bağlanarak etki gösteren vitamin A türevleridir. Bu iki reseptör ailesi retinoik asit reseptörü (RAR) ve retinoid X reseptörüdür (RXR). Retinoik asitler foliküler keratinizasyon bozukluğunu düzeltip, korneosit kohezyonunu engelleyerek mikrokomedon gelişimini önlerler. Tek başına ya da diğer tedavilerle kombine olarak kullanılabilirler. En sık yan etkisi lokal irritasyondur.

Topikal antibiyotikler

Topikal antibiyotikler deride kolonize olan *P.Acnes* sayısını azaltıp, akne de yer alan inflamatuvar cevabı da azaltmaktadırlar. En yaygın kullanılan topikal antibiyotikler benzoil peroksit, klindamisin ve eritromisindir. Sulfasetamid ve dapson da bir başka tedavi seçenekleridir. Topikal retinoidlerle birlikte kullandıklarında daha etkilidirler.[107, 108] Benzoil peroksit *P.acnes*'e karşı etkili bakterisidal bir ajandır.

Diğer topikal antibiyotiklerin aksine, benzoil peroksit'e karşı bakteri direnci bildirilmemiştir.[109]

Azelaik asit antimikrobiyal, komedolitik, hafif anti-inflamatuvar etkileri olan doğal olarak bulunan bir dikarboksilik asittir. Tirozinaz üzerindeki inhibitör etkisiyle aknenin indüklediği postinflamatuvar hiperpigmentasyonu düzeltebilmektedir.

Sistemik antibiyotikler

Eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin ve azitromisin akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotiklerdir.[110] Sistemik antibiyotikler *P.acnes*'e karşı etkili ajanlar olup, bakterinin çoğalmasını ve bakteri aracılı inflamatuvar medyatör salınımını inhibe ederler. Tetrasiklin ve eritromisinin nötrofiller ve üretilen kemotaktik faktörler üzerinde inhibitör etkileri bulunmaktadır. Tetrasiklin ve eritromisin için 250 - 1500 mg/gün, doksisisiklin ve minosiklin için 50 -200 mg/gün, azitromisin için haftada üç gün 250 mg/gün dozlarında en az 4 ay tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.[96] Sistemik antibiyotiklerle birlikte en sık bildirilen yan etkiler bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkilere dir.

Hormonal tedaviler

Aknede hormonal tedavinin amacı pilosebace birim üzerindeki androjenik aktiviteyi azaltmaktır. Hormonal tedavi uygun ilaç seçimini ve tedaviye uygun hastayı seçmeyi kapsamaktadır. Kadınlarda akne için kullanılan hormonal tedaviler oral kontraseptifler ve anti-androjenlerdir.

Oral kontraseptifler

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptifler çeşitli mekanizmalarla androjenik aktiviteyi azaltırlar. Oral kontraseptiflerdeki östrojen komponenti ovaryan androjen üretimini inhibe eder ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini artırır.[48] Oral kontraseptiflerdeki çoğu progestinler ise androjenik aktiviteye sahipken, drospirenon, siproteron asetat, klormadinon asetat ve dienogest gibi bazı progesteronlar antiandrojenik etkiye sahiptirler.[111]

Hem östrojen hem de progesteronu içeren kombine oral kontraseptifler kadınlardaki akne vulgaris tedavisinde etkilidir. Çoğu kombine oral kontraseptiflerdeki östrojen komponenti etinil östradiol, progestin komponenti farklı androjenik etkilere sahip sentetik progesteronlardan biri olmaktadır. Androjenik etkili progesteronlar akne yapabileceğinden, akne tedavisinde kullanılacak OKS'nin zayıf androjenik etkili bir progesteron içermesi önemlidir.[90] İkinci kuşak OKS'lerde bulunan norgestrel, norgestimant ve norethindrone gibi progesteronların androjenik etkisi zayıftır. Drospirenon üçüncü kuşak progesterondur. Fonksiyonel olarak spirinolaktone benzer. Dolayısıyla hem antiandrojenik hem de anti-mineralokortikoid etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda drospirenon ve siproteron asetatın akne tedavisinde etkinliği benzer bulunmuştur.[112] Plasebo kontrollü çalışmalarda ise norgestimant içeren OKS ile aknenin plaseboya oranla %50 iyileştiği gösterilmiştir.[113, 114] Yine başka bir plasebo kontrollü çalışmada etinil östradiol 20 mcg/drospirenon 3 mg içeren kombine oral kontraseptif tedavide aknenin plaseboya oranla 6 siklusa belirgin bir şekilde düzeldiği gözlemlenmiştir.[115] Tablo 2.4'te progesteron ve sentetik progesteronların etki spektrumu özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Progesteron ve sentetik progesteronların etki spektrumu

	Progestojenik aktivite	Androjenik aktivite	Anti-androjenik aktivite	Anti-alдостeron aktivite	Glukokortikoid aktivite
Doğal progesteron	+	-	(+)	+	-
Siproteron asetat	+	-	+	+	(+)
Levonorgestrel	+	(+)	-	-	-
Desogestrel	+	(+)	-	-	-
Gestoden	+	(+)	-	(+)	-
Norgestimant	+	(+)	-	-	-
Dienogest	+	-	+	-	-
Drosperidon	+	-	+	+	-

+: Aktif, (+); Klinik açıdan anlamlı olmayan düzeyde aktif, -; Aktivitesi yok

OKS'lere bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, menstruasyon dışı kanamalar, memelerde hassasiyettir. Bu yan etkiler daha sonra takipte kaybolmaktadır.

Anti-Androjenler

Akne tedavisinde yer alan anti-androjenler spirinolakton, siproteron asetat ve flutamiddir.[116] Siproteron asetat ve spirinolakton akne tedavisinde en sık kullanılan anti-androjenlerdir. Siproteron asetat androjen reseptör blokajı yapan bir progesterondur.(Tablo 2.4) Spirinolakton da bir androjen reseptör blokörüdür. İlaç androjenlerin bağlandığı reseptörü yarışmalı olarak inhibe eder.[111] Antiandrojenik etkisine ek olarak androstenedionun testosterona dönüşümünü 5- α redüktaz blokajı ile inhibe eder ve SHBG düzeyini artırır.[48] Spirinolakton genelde konvansiyonel tedavilere cevapsız orta ya da şiddetli akne tedavilerinde kullanılmaktadır.Flutamid de bir androjen reseptör blokörü olup fatal hepatit yan etkisinden ötürü akne tedavisinde fazla kullanılmamaktadır.[117, 118]

İsotretinoin

İsotretinoin, normalde kanda ve dokuda az oranda bulunan bir vitamin A türevidir. Karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilen bu molekül, oral alımı takiben 1-4 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Retinoid düzeyleri ilaç kesimini takiben 1 ay sonra bazal değerlerine ulaşmaktadır.[119]

İsotretinoin sebace bezlerde atrofi yaparak, sebum üretimini azaltır, böylece foliküler keratinizasyon bozukluğu düzelter, korneosit kohezyonunu engelleyerek mikrokomedon gelişimini engellemektedir.[120] Literatürde isotretinoinin akne patogenezinde suçlanan hormonal değişiklikler üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Lookingbill ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada isotretinoin tedavisi sonrası serum DHT ve androstenediol glukronid düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir.[121] Hiperandrojenizmi olan ve isotretinoin tedavisinin etkili olduğu akneli hastalarda isotretinoin tedavi kesildikten sonra aknenin nüks ettiği gözlenmiştir.[122] Yine 105 akneli hastada yapılan ve isotretinoin tedavisinin farklı dozlarda hipofizer hormonlara etkisini amaçlayan başka bir çalışmada, tedavinin üçüncü ayında lüteinleştirici hormon (LH) , prolaktin, total testosteron, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, insülin benzeri büyüme

faktörü bağlayan protein 3 (IGF-BP3), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), büyüme hormonu (GH),serbest T3 düzeyi anlanmlı olarak azalmıştır.[5]

Akne tedavisinde isotretinoinin 0,5-2 mg/kg/gün dozunda, 16-20 hafta kullanılması önerilmektedir. Etkin tedavi ve uzun remisyon için olması gereken kümülatif doz 120-150 mg/kg'dır. İsoetretinoin tedavisinin ilk aylarında çoğu hastada inflamatuvar lezyonlarda alevlenme izlenmektedir. Bu sebepten ötürü tedaviye hasta uyumu açısından düşük dozda başlanması önerilmektedir.

Retinoik asitler teratojeniktir. Retinoid embriyopatisinde merkezi sinir sistemi, timüs, kraniofasyal ve kalp malformasyonları görülür.[123] İlaça başlamadan önce gebelik testi yapılmalı ve menstrüel siklusun 1-3. gününde tedaviye başlanmalıdır. Gebelik testinin her ay düzenli olarak yapılması ve ilaç kesiminde 1 ay sonrasına kadar gebeliğe izin verilmemesi gerekmektedir.

İsoetretinoine bağlı yan etkiler en sık deri ve mukozalarda görülür ve doz bağımlıdır. Keylit, oral mukoza ve burun mukozasında kuruluk, yüzde yanma ve hassasiyet en sık bildirilenlerdir. Myalji de sık görülen bir yan etkidir.[124] Kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nörit gibi oftalmolojik bulgular görülebilir. İsoetretinoin kullanımıyla korneal opasiteler ve işitme kaybı bildirilmiştir. Hipertrigliseridemi izotretinoin tedavisi sırasında en sık gelişen metabolik bozukluktur. Transaminazlarda yükselme isotretinoin kullanan hastaların %11'inde görülmektedir.[125] Lökopeni, trombositopeni, trombositoz, sedimentasyon artışı ve homosistein yüksekliği diğer bildirilen yan etkilerdir.[126, 127]

2.2. Hırşutizm

Hırşutizm, kadınlarda terminal kılların yüksek serum androjen seviyelerine duyarlı vücut bölgelerinde artmasıdır. Reprodüktif çağıdaki kadınların %5-10 arasında görülmektedir. Hırşutizm, androjen yoğun salınımının tek ya da ilk bulgusu olabilir. Beraberinde akne ve erkek tipi kellik (androjenik alopesi) kutanöz bulgular da olabilmektedir.

2.2.1. Kıl oluşum döngüsü

İnsanlar yaklaşık 5 milyon kıl folikülleriyle doğarlar. Bunların yaklaşık 80000-150000 kadarı skalp'ta yer almaktadır. Kıl, vellüs ve terminal kıl olmak üzere ikiye ayrılır. Kıl foliküllerinin sayısı yaşam boyunca değişmez, fakat kılların boyutu ve tipi zamanla değişir. Bu değişimde çeşitli faktörler, özellikle androjenler önemli bir şekilde rol oynamaktadır.

Kıl gelişimi üç fazdan oluşmaktadır:[128]

1. Büyüme fazı (anagen): 2-3 yıl sürer.
2. İnvölüsyonel faz (katagen): 2-3 hafta sürer.
3. Dinlenme fazı (telogen): 3-4 ay sürer.

Vücut bölgesine bağlı olarak hormonal regülasyon kıl büyümesinde önemli bir rol oynamaktadır.[46] Androjenler kıl folikülü boyutunu,kıl lifi çapını artırır ve anagen fazın süresini kısaltır.[129] Kadınlarda androjen fazlalığı, androjene duyarlı bölgelerde kıl gelişimini arttırırken (çene, sırt, karın, sternumun ortası, dudağın üst kısmı), skalp bölgesinde anagen faz kısaldığı için bu bölgede kıl kaybına neden olmaktadır. Androjenler terminal kıl ve sebace bez gelişimi için gereklidir ve pilosebace birimin farklılaşmasına neden olur.

Hiperandrojenizm doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık karşılaşılan endokrinopatidir. Kişide tek başına androjen fazlalığının klinik bulgularının olması veya androjen fazlalığının klinik bulgularıyla birlikte serum androjen düzeylerinde artış olması hiperandrojenizm olarak tanımlanır. Hiperandrojenemi ise klinik bulgu olmaksızın tek başına serum androjen düzeylerinin artışıdır. Hirsutizm kadınlardaki terminal kıl foliküllerinin erkek tipinde gelişmesi olarak tanımlanırken hiperandrojenizmin tanı kriteri olarak da değerlendirilmektedir. Daha nadir olan virilizasyon ise şiddetli hiperandrojenizm olarak tanımlanır, beraberinde seste kalınlaşma ve kliteromegali de mevcuttur.

Hirsütizm klinik olarak modifiye Ferriman-Gallwey (mF-G) yöntemi ile değerlendirilir.[130]Bu yöntem ile üst dudak, çene, göğüs arası, sırt ve karın üst ve alt kısımları, kol ve bacakların üst kısımları ve lumbosakral bölge olmak üzere toplam dokuz farklı alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır ve mF-G skorunun 8'in üzerinde olması hirsütizm olarak değerlendirilir.

2.2.2. Etyoloji

Hirsutizm dolaşan serum androjenleri ve androjenlere duyarlı kıl foliküllerinin etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Farklı androjenler bu süreçte fazla salgılanmaktadır:

1. Testosteron genellikle ovaryan kökenli olarak fazla salgılanır.
2. DHEAS genellikle adrenal kökenli olarak fazla salgılanır.
3. Androstenedion ya adrenal ya da ovaryan kökenli olarak fazla salgılanır.

DHEA ve DHEAS adrenal androjen üretiminin genel bir belirteci olsa da, az miktarda intrinsik adrenal aktiviteye sahiptirler. Küçük bir kısmı adrenal bezler ve kıl folikülleri ve dış genitelyayı içeren periferik dokularda androstenediona ve daha sonra testosterona dönüşür. Dolayısıyla hirsutizm ve virilizm, androstenedion ve testosteronun neden olduğu adrenal hiperandrojenizm nedeniyle oluşmaktadır.

2.2.2.1. Polikistik Over Sendromu(PKOS)

Kadınlarda hem menstrual düzensizliğin hem de androjen fazlalığının önemli bir nedenidir. Kadınlardaki en yaygın endokrinopatilerden biri olarak düşünülmektedir. Kadınların %6,5-8'ini etkilemektedir. Sendrom klinik olarak oligomenore ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. Yine bu sendromda kardiyovasküler risk faktörlerin varlığı eşlik etmektedir. Başlıca risk faktörleri obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve obstruktif uyku apnesidir.

PKOS için literatürde bugüne kadar en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından düzenlenmiş bir

konferansta oluşturulmuştur. 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen bir uzman toplantısında bu konferansta oluşturulan kriterler yeniden gözden geçirilerek PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek Cushing sendromu, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları ekarte edildikten sonra tablo 2.5'te belirtilen üç kriterden ikisinin varlığının PKOS tanısı için yeterli olduğuna karar verilmiştir.[131]

Tablo 2.5. PKOS tanı kriterleri

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

PKOS kadınlarda hirsutizmin en sık nedenidir. PKOS hastalarının büyük kısmının mF-G skorları 2 - 6 arasındadır. PKOS'li olguların % 22'sinde normal menstrüasyon düzeni izlenir. PKOS'li hastaların % 50-90'ında oligomenore, % 25-50'sinde amenore gözlenmektedir.[131-133] Anovülasyon ovülasyonun olmamasıdır ve ardışık olarak en az üç kez tekrarlanan ölçümler sonucunda 21. gün progesteron düzeylerinin 5 ng/ml'nin altında olması kronik anovülasyon olarak değerlendirilir. PKOS hastalarında % 30 - 50 arasında değişen oranlarda akne görülmektedir. PKOS ile birlikte görülen akne hafif, orta veya şiddetli olabilmektedir. Hastaların % 20 - 40'ında şiddetli ve tedavilere dirençli akne varlığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda PKOS'ye eşlik eden aknenin erken yaşta başlayabildiği (genellikle 9 yaşından önce) postadölesan dönemde devam etmeye eğilimli olduğu ve izotretinoin tedavisine yanıt vermekle birlikte tedavinin kesilmesini takiben hızla nüks edebildiği bildirilmiştir.

2.2.2.2. İdiopatik hirsutizm

İdiopatik hirsutizmin tanısı hirsutizimli kadınlarda serum androjen düzeylerinin normal, adet düzensizliğinin olmadığı ve diğer hirsutizm nedenlerinin dışlandığı tespit edilerek tanı konan bir durumdur. [134, 135]

2.2.2.3. Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

Erişkin dönemdeki Konjenital Adrenal Hiperplazi olarak tanımlanır. PKOS'a oranla daha nadir görülür. Tanı 17-OH progesteron ölçümüyle dışlanır. Erken foliküler dönemde ölçülen sabah 17-OH progesteron düzeyi 200 ng/dl (6 nmol/L)'den daha yüksek olması tanıyı şüphelendirir. ACTH stimülasyon testi ile tanı doğrulanır. Stimülasyon testi sonrası ölçülen serum 17-OH progesteron düzeyi 1000 ng/dl (30 nmol/L)'den düşük olması nonklasik KAH tanısını dışlamaktadır.[136]

2.2.2.4. Ovaryan Tümörler

Androjen sekrete eden tümörler nedeniyle oluşan hirsutizm yaşamın ileriki dönemlerinde görülür ve PKOS'un neden olduğu hirsutizme oranla daha hızlı ilerlemektedir. Androjen sekrete eden tümörler tüm ovaryan tümörlerin sadece %5'ini oluşturmaktadır.

2.2.2.5. Adrenal tümörler

Androjen fazlalığının nadir nedenlerindendir. Bir kısım adrenal adenomlar çoğunlukla testosteron sekrete ederler. Fakat adrenal karsinomlar sadece androjen değil aynı zamanda kortizol de sekrete ederler. Dolayısıyla klinik hem androjen fazlalığı bulguları hem de Cushing sendromu bulgularıyla karşımıza çıkar.

2.2.2.6. Cushing Hastalığı

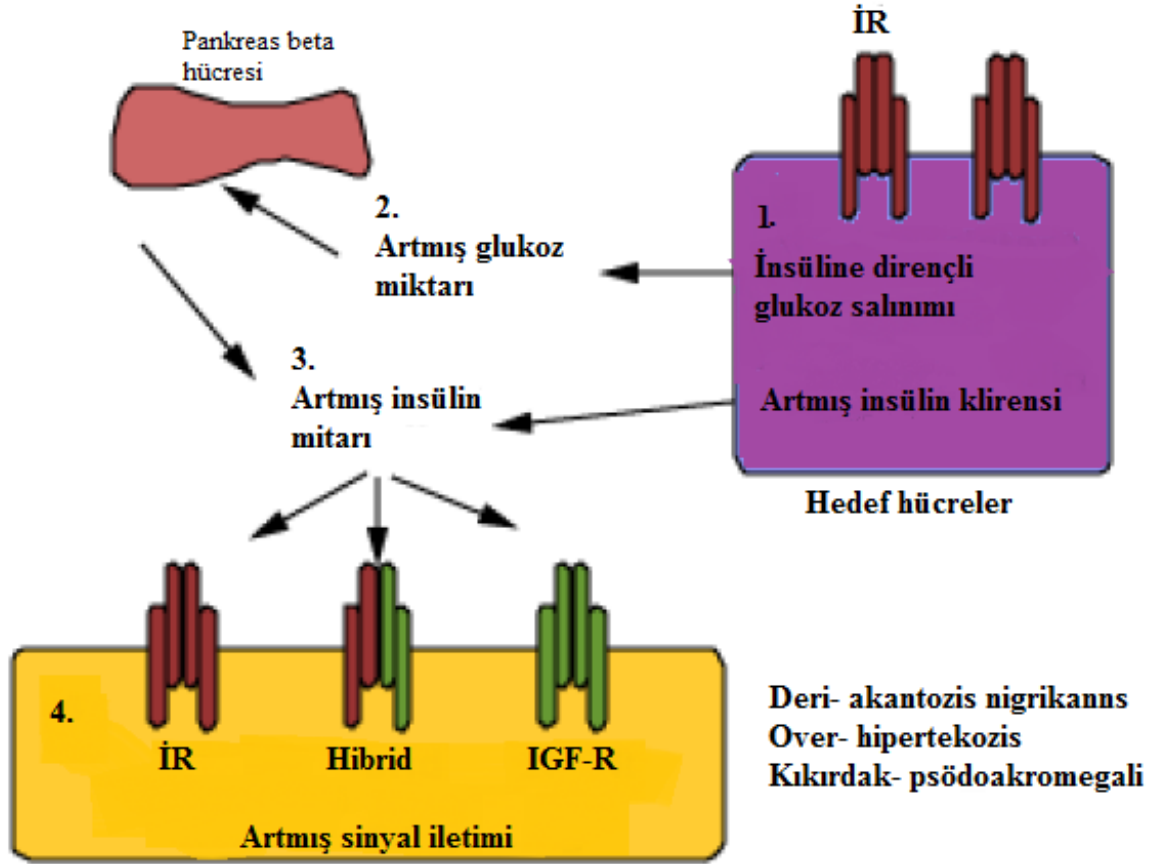
ACTH sekrete eden kortikotrop adenom nedeniyle oluşan adrenal bezin aktivasyon artışı sonucu hem yoğun kortizol sekresyonu hem de klinikte hirsutizm ile karşımıza çıkan artmış adrenal androjen aktivasyonu meydana gelmektedir. Cushing hastalığı olan kadınların büyük bir kısmında hirsutizm varken, hirsutizimli kadınların çok az bir kısmında Cushing hastalığı bulunmaktadır.

2.2.2.7. Hipertekozis

Hipertekozis, over stromasındaki luteinize tekal hücreler tarafından artmış testosteron üretimi ile karakterize overin malign olmayan bozukluğudur. Hipertekozisin ayrı bir hastalık mı ya da PKOS'un bir parçası mı olduğu kesin değildir.

2.2.2.8. Şiddetli insulin direnç sendromları

Şiddetli insulin direnç sendromları ve belitgin hiperinsülinemi durumlarından birine sahip olan kadınlar sıklıkla hirsutizm kliniği ile karşımıza çıkmaktadırlar. Belirgin hiperinsülinemi ovaryan hiperandrojenizme insülin ve IGF-1'in teka hücrelerindeki reseptörler yoluyla neden olmaktadır.(Şekil 2.2.) İnsülin aynı zamanda SHBG düzeyini azaltır.



Şekil 2.2. İnsülin direnci ve periferik etkileri.

Kas ve adipoz dokudaki insülin direnci hiperglisemiye yol açar ve pankreas beta hücrelerden insülin sekresyonu artar. Bu insülin doku, over ve kıkırdaklarda değişikliklere yol açar. Bu etki insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) reseptörlerinin ya da insülin (İR) ve IGF-1 (IGF-R)'in homolog reseptörlerinin altbirimlerinin kovalen bağla oluşturdıkları hibrid reseptörler yoluyla gerçekleştirir. (Uptodate'den alınmıştır)

2.2.2.9. İlaçlar

Androjen tedavi (testosteron ya da DHEA) hirsutizm ile ilişkili olabilir. Endometrioziste geçmişte yoğun bir şekilde kullanılan Danazol da hirsutizme neden olabilir.

2.3. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal insülin konsantrasyonlarına normal olmayan biyolojik cevap olarak kabaca olarak tanımlanabilir. Normal pankreatik fonksiyonu varlığında,

insüline normalin altında glukoz yanıtıdır. Pankreas direnci kompanze etmek için insülin düzeyini arttırır. Direnç sonucu glukoz yükü artar ve beta hücre yanıtı bozulur. İleriki dönemlerde glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet gelişebilmektedir. Eksojen insüline de direnç gelişmesi, insülin kullanan diyabet tanılı hastalarda hiperglisemiden korunmak için daha yüksek düzeylerde insülin gereksinimi olarak değerlendirilmektedir. Dolayısıyla insülin direnci olan çoğu hasta insülin ile tedavi edilmemektedir.

Obezite, dislipidemi, genetik faktörler ve inflamasyon insülin direnci ile ilişkilidir. Yine yaş, ilaçlar ve fiziksel aktivite insülin duyarlılığını etkilemektedir. İnsülin direncinin şiddetli olduğu durumlarda PPAR γ mutasyonu tanımlanmıştır.[137]

TNF α , IL-6, leptin ve adiponektin yağ dokudan insülin duyarlılığını etkileyen sitokin ve hormonlardır. İnsülinin lipogenezi uyardığı bilinmekte olup, insülin direnci durumunda hiperinsülinemi meydana gelir, adipositlere glukoz girişi artar, trigliserid artar ve hormon duyarlı lipaz inhibe olarak obeziteye neden olur.[138]

Metabolik sendrom hipertansiyon, abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi olmak üzere dört komponentten oluşmaktadır. Metabolik sendrom koroner arter hastalığı ve diyabet gelişiminde en önemli risk faktörüdür.

İnsülin direncini belirlemede araştırmalarda da tespit edildiği üzere altın standart test öglisemik insülin klemp tekniğidir. İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) ve/veya insülin tolerans testi sık kullanılan tanı testleridir.[139, 140] Ancak bu testlerin klinik olarak uygulanması zordur. Yine insülin duyarlılık indeksleri de insülin direncinde kullanılabilir. Bunlar içerisinde en sık kullanılanlardan biri homeostatik model insülin direnci (HOMA-IR)'dir. HOMA-IR'de açlık insülini ve açlık kan şekeri kullanılarak insülin duyarlılığı hesaplanır. HOMA-IR skoru 2,5'tan büyükse insülin direnci olduğu öngörülmektedir.

2.3.1. PKOS ve insülin direnci

PKOS hastalarında insülin direncinin çok sık olduğu bilinmektedir. PKOS'taki insülin direnci daha öncelerde obez hastalarda olduğu ileri sürülse de sonraki çalışmalarda obez olan ve olmayan PKOS hastalarında da insülin direnci gözlenmiştir.[141, 142] PKOS'lu hastaların birinci derece akrabalarında insülin direnci ve diğer glukoz metabolizma bozukluk sıklığı artmıştır.

Hiperinsülinizm PKOS'ta androjen düzeylerini arttırdığı düşünülmektedir. Bu hiperinsülinemik durumun gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti uygulaması sonucu değişmemesi ve bilateral ooferektomiye rağmen hiperandrojenik durumun devam etmesi hiperinsülineminin başlıca faktör olduğunu göstermektedir. [143, 144] Androjenlerin kendisi de insülin duyarlılığını azaltmaktadır. PKOS'ta diyabet sıklığı da artmıştır, özellikle obez olan PKOS'lu hastalarda bu risk daha belirgindir. Dolayısıyla PKOS'lu hastalarda ADA rutin tip 2 DM taraması önermektedir.[145] Böylece PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar etkilidir. Metformin, insülin direncini azaltır ve beraberinde over ve adrenal bezlerde androjen yapımı üzerinde etkilidir.

İnsülin duyarlılığını düzenlemede adipositokinler önemli rol oynarlar. İnsülin dirençli hastalarda anormal adipokin düzeyleri tespit edilmiştir. Apein ve visfatin gibi adipokinler PCOS'lu kadınlarda farklı mekanizmalarla insülin direnci geliştirmesinde katkısı olduğu belirlenmiştir. [146]

2.3.2. Akne ve İnsülin Direnci

İnsülin ile akne arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. İnsülin sebace bezlerdeki IGF-1 reseptörlerine bağlanarak sebum içerisindeki lipid içeriği arttırdığına inanılmaktadır. Hiperinsülinizm aynı zamanda karaciğerden IGF-1 bağlayan protein sentezini azaltarak IGF-1 düzeyini artırır. IGF-1 tıpkı insülin gibi sebace bezlerde lipid sentezini artırır.[34, 38]

Adölesan dönemde fizyolojik olarak insülin direnci vardır ve beraberinde IGF-1 düzeyi de yüksektir. Bilindiği üzere bu dönem akne açısından en yoğun dönemdir. Daha sonra üçüncü dekattan itibaren insülin ve IGF-1 düzeyleri azalmaktadır. Paralel olarak akne gelişimi de azaldığından insülinin akne patogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

IGF-1 reseptörleri sebace bez dışında adrenal korteks ve overlerde de bulunmaktadır. IGF-1'in, adrenal korteks hücrelerinde farklılaşma ve adrenal androjenlerde ACTH yanıtı oluşturduğu düşünülmektedir.[84] Dolayısıyla insülin direnci durumunda artan insülinler adrenal korteks ve overlerdeki IGF-1 reseptörlerinde bağlanarak ve androjen sentezini arttırarak akne patogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir.[34, 38]

Sebositlerde gösterilen PPAR γ reseptörlerinin aktivasyonu insülin etkisiyle olduğu düşünülmektedir.[147]

Bu çalışmanın amacı evre 2-4 akne vulgaris tanılı hastalarda insülin direnci ve PKOS, Cushing, Nonklasik KAH sıklığını belirlemek, aynı zamanda diğer endokrinolojik parametrelerde kontrol grubuna göre farklılık olup olmadığını tespit etmek, izotretinoin tedavisi sonrası insülin direnci ve diğer endokrinolojik parametrelerde değişiklik olup olmadığını değerlendirmektir.

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

Şubat 2015-Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Dermatoloji polikliniklerine başvuran, 18-45 yaş arasında olan ve klinik olarak şiddeti 2-4 olarak akne vulgaris tanısı konan, isotretinoin tedavi endikasyonu konan ve tedaviden üç ay sonra tekrar değerlendirilen 30 kadın hasta çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubuna ise akne ya da başka bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubuyla ortalama yaş açısından uyumlu olan 30 sağlıklı kadın gönüllü dâhil edilmiştir.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu onayı alındı. (Etik Kurul Karar No:02-57-15 Onay Tarihi:9 Şubat 2015) Tüm katılımcılara çalışmaya yönelik sözel bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. (Ek 1 ve Ek 2)

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- Kadın olması
- 18-45 yaş arasında olması
- Klinik olarak evre 2-4 şiddetinde aknesi olması
- Çalışmaya katıldığına dair yazılı onam vermiş olması

Çalışma için dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük olması
- Gebe olması
- Ek komorbiditesinin bulunması
- Bilinen bir endokrinopatisinin olması
- Hormon düzeyleri ve insülin direncini etkileyebilecek ilaç kullanmış olması
- Daha önce isotretinoin tedavisi almış olması

3.2. Kullanılan yöntemler

Hastalar için çalışmaya uygun olarak anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin de yer aldığı bir form oluşturuldu.(Ek 3) Bu forma uygun olarak hastaların yaşı, akne başlangıç yaşı, menarş yaşı, boy, kilo, bel çevresi, sigara içimi sorgulaması yapıldı. Vücut kitle indeksi kg/m^2 cinsinden değerlendirilmek üzere kilonun boyun metre cinsinden karesine oranlayarak elde edildi. Menarştan beş sene sonra devam eden akneli hastalar postadölesan akne olarak değerlendirildi.

Akneli hastaların değerlendirilmesi ise akne yerleşim yeri ve klinik şiddete göre evreleyerek yapıldı. Buna göre;

- Evre 1: Komedonal akne
- Evre 2: Hafif papülopüstüler akne
- Evre 3: Şiddetli papülopüstüler akne
- Evre 4: Nodülökistik akne

olarak değerlendirilen hastalar ayrıca hirsütizm açısından modifiye Feriman-Galwey skorum sistemi ile değerlendirildi. 8 ve üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Klinik evresi 2-4 olan ve isotretinoin ile tedavi endikasyonu konan hastalar, tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonra açlık kan şekeri, açlık insülini, lipid profili, alanin transaminaz(ALT), aspartat transaminaz(AST), TSH, T3, T4, LH, FSH, progesteron, östradiol, prolaktin, sabah ACTH, sabah kortizol, DHEAS, total testosteron, 17-OH progesteron, GH, IGF-1 düzeyleri değerlendirildi. Kortizol düzeyleri yüksek olan hastalara 1 mg deksametazon supresyon testi uygulandı. İnsülin direnci HOMA-IR skoru ile değerlendirildi. 2,5 ve üzerindeki değerler insülin direnci açısından pozitif olarak kabul edildi.

3.2.1. Serum örneklerinin incelenmesi

Serum örnekleri hastalardan en az 8 saatlik açlığı takiben sabah 8:00-9:00 arasında olmak üzere, erken foliküler dönemde (menstruasyonun 2-5.günleri) bulunan hastalardan venöz yoldan kan alınarak elde edildi.

Açlık kan şekeri: Spektrofotometre (UniCel DxC SYNCHRON) kullanarak, glukoz oksidaz tekniği ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı.

Açlık insülini, GH,17-OH progesteron: Radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile hazır kitler (DIAsource) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında çalıştırıldı. Serum örnekleri santrifüj sonrası 2-8 derecede saklandı.

Lipid profili: Direkt kantitatif yöntemle hazır kitler (Beckman coulter) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. Serum örnekleri santrifüj sonrası 2-8 derecede saklandı.

ALT,AST: Enzimatik kinetik yöntemle hazır kitler (Beckman coulter) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. Serum örnekleri santrifüj sonrası 2-8 derecede saklandı.

FSH,LH, progesteron, östradiol, kortizol, prolaktin, total testosteron, TSH,T3,T4: Paramanyetik partiküllü bir kemilüminesans yöntemi ile hazır kitler (Access Immunoassay Systems, Beckman Coulter, USA) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. Serum örnekleri santrifüj sonrası 2-8 derecede saklandı.

ACTH: Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile hazır kitler (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. EDTA'lı tüpe alındıktan sonra santrifüj edildi ve -20 derecede dondurularak saklandı.

DHEAS: ECLIA yöntemi ile hazır kitler (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. Serum örnekleri santrifüj sonrası 2-8 derecede saklandı.

IGF-1: RIA yöntemiyle hazır kitler (Beckman Coulter) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvarında çalışıldı. Serum örnekleri santrifüj sonrası 2-8 derecede saklandı.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi 'SPSS for Windows 15' paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart

sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median(min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearmankorelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Akne oluşumuna etki eden parametrelerden bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli logistik regresyon analizi yapılarak risk katsayıları belirtilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza akne vulgaris tanısı ile isotretinoin tedavisi planlanan 30 kadın hasta alınmıştır. Kontrol grubuna ise herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $23,2\pm3,7$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $23,4\pm5,2$ olarak saptandı ve gruplar karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı fark yoktu. ($p=0,592$) Hastalar akne başlangıç yaşları ve menarş yaşları açısından değerlendirildiğinde hastaların tamamında postadölesan akne tanısı mevcuttur. Menarş yaşı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve sigara içimi arasında hasta ve kontrol grupları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Gruplara göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş	$23,2\pm3,7$	$23,4\pm5,2$	0,592
Menarş yaşı	$13,3\pm0,85$	$13,07\pm0,98$	0,293
Boy (cm)	$163,03\pm6,3$	$164,83\pm4,7$	0,198
Kilo (kg)	$58,3\pm8,19$	$62,2\pm7,01$	0,051
VKI (kg/m^2)	$21,9\pm2,9$	$22,9\pm3,1$	0,169
Bel çevresi (cm)	$72,4\pm10,1$	$74,1\pm9,7$	0,373

Hasta ve kontrol grupları mF-G skorlaması olarak değerlendirildiğinde anlamlı olarak fark bulunmamıştır. Skoring sistemi 8'in altı ve üstü (≥ 8) olarak iki gruba ayrıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen hasta grubunun %30'unda mF-G skoru 8 ve üzerinde iken, kontrol grubunda bu oran %10 olarak görülmekteydi. ($p=0,053$)

Tablo 4.2. Gruplara göre modifiye Feriman-Galway skorunun karşılaştırılması

mF-G değeri	Hasta grubu(%)	Kontrol grubu(%)
<8	70	90
≥8	30	10

p=0,053

4.2. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

İsotretinoin tedavi öncesi hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ALT, AST ve serbest T4 değerleri kontrol grubunda daha yüksek olarak bulundu. LDL, TSH, ACTH, kortizol, prolaktin, progesteron, 17-OH progesteron, total testosteron düzeyleri hasta grubunda daha yüksek olarak izlendi. Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	82,6±7,03	86,8±11,7	0,124
Açlık insülini (mikroIU/ml)	10,1±4,8	10,5±10,8	0,436
HOMA-IR skoru	2,07±1,06	2,24±2,6	0,412
ALT (U/L)	14,4±3,02	17,07±4,8	0,013
AST (U/L)	18,4±3,3	20,8±5,4	0,048
LDL (mg/dl)	90,8±21,8	75,6±12,4	0,002
Trigliserid (mg/dl)	59,6±26,6	57,3±23,5	0,728
HDL (mg/dl)	55,6±12,2	54,7±13,06	0,662
TSH (mikroIU/ml)	2,34±1,6	1,37±1,16	0,001
Serbest T3 (pmol/L)	4,8±0,59	4,71±0,77	0,304
Serbest T4 (pmol/L)	10,6±1,65	11,8±1,8	0,02
ACTH (pg/ml)	30,1±18,7	12,3±7,4	<0,001
Kortizol (mikrogram/dl)	22,8±8,6	11,6±4,8	<0,001
Büyüme Hormonu (ng/ml)	2,3±2,6	1,3±2,1	0,078
IGF-1 (ng/ml)	322,2±153,5	283,1±106,9	0,264
Prolaktin (ng/ml)	18,3±7,3	11,7±4,8	<0,001
LH (mIU/ml)	8,78±6,1	12,1±14,6	0,859
FSH (mIU/ml)	5,38±2,21	6,69±3,5	0,181
Östradiol (pg/ml)	97,43±58,5	93,83±84,9	0,178
Progesteron (ng/ml)	2,9±3,1	0,8±0,9	<0,001
17-OH progesteron (ng/ml)	1,26±0,68	0,92±0,39	0,023
DHEAS(mikrogram/dl)	322,2±153,5	283,1±106,9	0,264
Total testosteron (ng/dl)	53,9±15,9	41,06±17,02	0,04

4.3. İsoetretinoin tedavisi sonrası değerlendirme

Çalışmamızın hasta grubundaki veriler isotretinoin tedavisinden 3 ay sonra değerlendirildiğinde ALT,AST,LDL,Trigliserid,DHEAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken, serbest T4 düzeyi azalmaktadır. Diğer değerler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (Tablo 4.4) Yine tedavi öncesi ve sonrasında VKI ve bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Tablo 4.4. Hasta grubunun isotretinoin tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedaviden 3 ay sonra	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	82,6±7,03	83,4±4,5	0,535
Açlık insülini (mikroIU/ml)	10,1±4,8	10,8±4,2	0,284
HOMA-IR skoru	2,07±1,06	2,22±0,88	0,206
ALT (U/L)	14,4±3,02	17,8±8,4	0,017
AST (U/L)	18,4±3,33	22,17±5,8	<0,001
LDL (mg/dl)	90,8±21,8	108,4±23,9	<0,001
Trigliserid (mg/dl)	59,6±26,6	89,2±41,3	<0,001
HDL (mg/dl)	55,6±12,2	56,10±13,2	0,837
TSH (mikroIU/ml)	2,34±1,66	2,12±1,11	0,405
Serbest T3 (pmol/L)	4,8±0,59	5,02±0,59	0,084
Serbest T4 (pmol/L)	10,6±1,6	10,1±1,3	0,04
ACTH (pg/ml)	30,1±18,7	30,06±21,9	0,478
Kortizol (mikrogram/dl)	22,8±8,6	24,8±10,5	0,417
Büyüme Hormonu (ng/ml)	2,3±2,6	3,1±4,04	0,484
IGF-1 (ng/ml)	326,7±146	264,1±73,6	0,184
Prolaktin (ng/ml)	18,3±7,3	16,9±9,8	0,289
LH (mIU/ml)	8,7±6,1	10,5±7,04	0,153
FSH (mIU/ml)	5,38±2,21	6,33±2,4	0,128
Östradiol (pg/ml)	97,4±58,5	90,4±52,7	0,614
Progesteron (ng/ml)	2,98±3,12	1,7±1,3	0,120
17-OH progesteron (ng/ml)	1,26±0,68	1,09±0,45	0,344
DHEAS(mikrogram/dl)	322,2±153,5	341,9±106,1	0,002
Total testosteron (ng/dl)	53,9±15,9	57,6±15,8	0,088

4.4. İstretinoin tedavi dozunun tedavi sonrasındaki laboratuvar değerlerine etkisi

İstretinoin tedavisi alan hastalar 0,5 mg/kg/gün dozunun altı ve 0,5 mg/kg/gün dozu ve bu dozun üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. 30 kişinin 16'sı 0,5 mg/kg/gün altı olarak (%53,3) ve geri kalan 14'ü 0,5 mg/kg/gün ve bu dozun üstü olarak (%46,7) olarak belirlendi. Bonferroni düzeltmesi kullanıldığından $p<0,025$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tedavi dozunun az ya da fazla olması boy, kilo,VKI, bel çevresi gibi değişkenlere etkisi olmadığı görüldü. AST, Total testosteron değeri $\geq 0,5$ mg/kg/gün alan hastalarda anlamlı şekilde artmışken, serbest T3 düzeyi sadece $<0,5$ mg/kg/gün alan hastalarda değişmiştir. DHEAS ise sadece $\geq 0,5$ mg/kg/gün alan hastalarda anlamlı olarak yüksek görülmüştür. LDL ve Triglicerid değerleri ise her iki grupta da anlamlı düzeyde artmıştır. Progesteron düzeyi ise $<0,5$ mg/kg/gün alan grupta anlamlı ölçüde azalmıştır.(Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. İstretinoin tedavi dozları ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Grup	Tedavi öncesi	Tedaviden 3 ay sonra	p değeri
ALT (U/L)	düşük doz	14,3 $\pm$ 3,09	17,7 $\pm$ 9,9	0,197
	yüksek doz	14,5 $\pm$ 3,05	17,9 $\pm$ 6,6	0,036
AST (U/L)	düşük doz	18,3 $\pm$ 3,5	21,06 $\pm$ 5,5	0,068
	yüksek doz	18,4 $\pm$ 3,2	23,4 $\pm$ 6,1	0,001
LDL (mg/dl)	düşük doz	90,6 $\pm$ 21,2	112,4 $\pm$ 24,1	<0,001
	yüksek doz	91,7 $\pm$ 23,3	103,7 $\pm$ 23,7	0,002
Triglicerid (mg/dl)	düşük doz	61,9 $\pm$ 29,1	100,1 $\pm$ 45,04	0,002
	yüksek doz	57 $\pm$ 24,2	76,7 $\pm$ 34,08	0,028
TSH (mikroIU/ml)	düşük doz	2,29 $\pm$ 1,4	2,15 $\pm$ 0,95	0,642
	yüksek doz	2,4 $\pm$ 1,9	2,09 $\pm$ 1,3	0,433
Serbest T3 (pmol/L)	düşük doz	4,7 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,5	0,015
	yüksek doz	4,8 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,5	0,997
Progesteron (ng/ml)	düşük doz	4,3 $\pm$ 3,6	1,4 $\pm$ 1,01	0,004
	yüksek doz	1,3 $\pm$ 1,18	2,08 $\pm$ 1,5	0,124
DHEAS(mikrogram/dl)	düşük doz	312,2 $\pm$ 65,3	347,01 $\pm$ 102,9	0,056
	yüksek doz	333,6 $\pm$ 217,7	336,1 $\pm$ 113,3	0,016
Total testosteron (ng/dl)	düşük doz	55 $\pm$ 15,05	54,06 $\pm$ 12,2	0,734
	yüksek doz	52,7 $\pm$ 17,3	61,7 $\pm$ 18,7	0,006

$p<0,025$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.5. Akne şiddetinin hormonal parametrelere etkisi

Klinik şiddete göre değerlendirilen 30 akne vulgaris tanılı hastaların 4'ü klinik olarak evre 2 iken (%13,3), 19'u klinik olarak evre 3 (%63,3) ve geri kalan 7'si klinik olarak evre 4 (%23,4) olarak tespit edildi. Bu hastaların akne şiddetine göre VKİ, HOMA-IR, açlık insülini, LDL, Trigliserid, TSH, kortizol, IGF-1 ve testosteronla uygulanan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

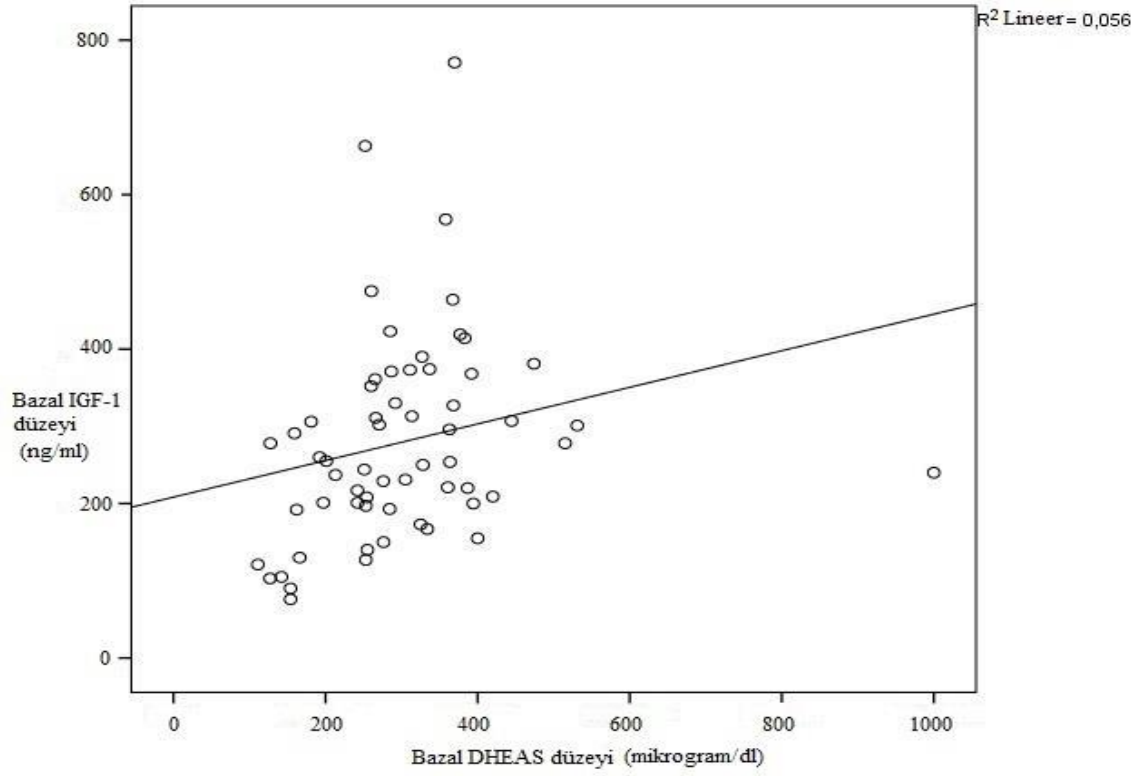
4.6. Korelasyon grafikleri ve tabloları

Akne vulgarisli hastalarda hormonların birbiriyle ilişkisini göstermek için oluşturulan korelasyon analizi aşağıda Tablo 4.6'da özetlenmiştir. Buna göre ALT ile TSH, ALT ile progesteron, ALT ile GH ve ACTH ile AST arasında zayıf bir şekilde ters orantılı olarak korelasyon mevcuttur. HDL ile Trigliserid arasında yine negatif yönde daha güçlü bir korelasyon vardır. Pozitif yönde olan korelasyonlar özellikle IGF-1'in hem DHEAS hem de Total testosteron ile olan korelasyonudur.(Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). Serbest T3 hem IGF-1, hem DHEAS hem de total testosteron ile korelasyon göstermektedir.(Şekil 4.3.) Ayrıca beklenildiği üzere ACTH ve kortizol arasında güçlü bir korelasyon mevcutken prolaktin düzeyleri hem ACTH hem de kortizol düzeyleri ile pozitif yönde güçlü bir korelasyona sahiptir.

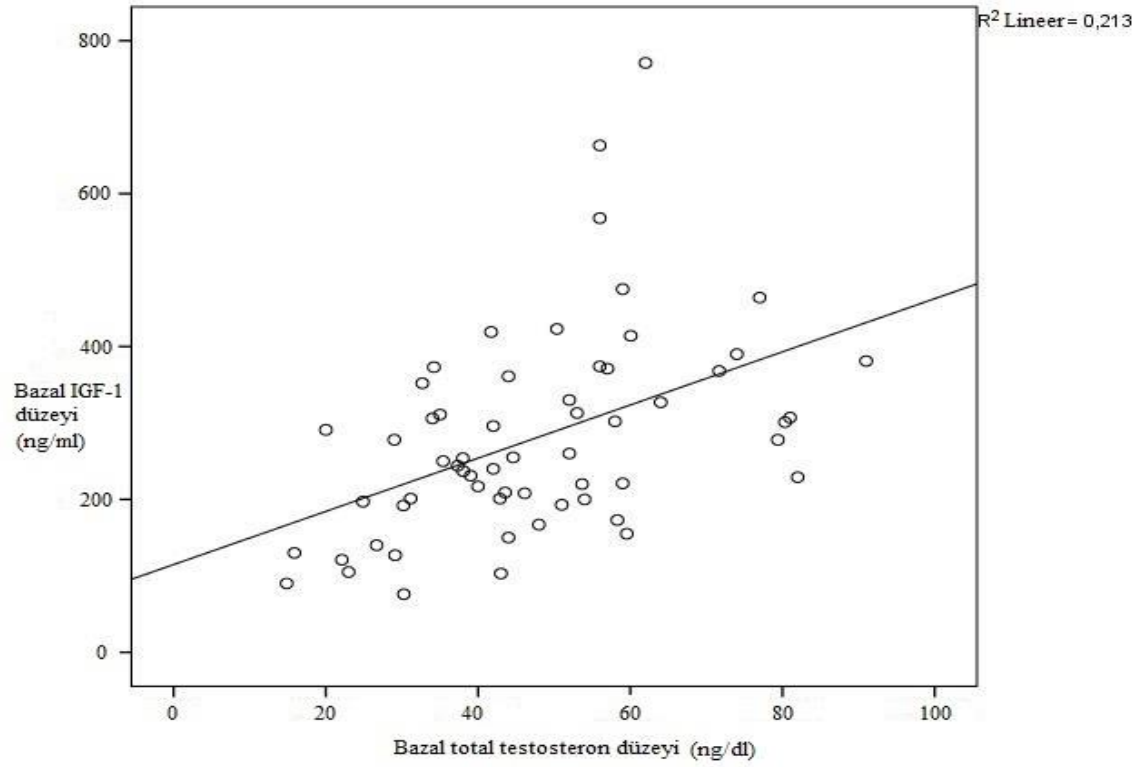
Tablo 4.6. Bazal hormon düzeylerinin korelasyon analizi

Korelasyon Katsayıları(r)	ALT	ACTH	Kortizol	HDL	IGF-1	DHEAS	T3
Trigliserid	ilişkisiz	0,259*	ilişkisiz	-0,472**	İlişkisiz	ilişkisiz	ilişkisiz
AST	0,631**	-0,301*	ilişkisiz	İlişkisiz	İlişkisiz	ilişkisiz	ilişkisiz
Prolaktin	İlişkisiz	0,480**	0,465**	İlişkisiz	İlişkisiz	ilişkisiz	ilişkisiz
Progesteron	-0,260*	0,374**	0,409**	İlişkisiz	0,283*	ilişkisiz	ilişkisiz
DHEAS	İlişkisiz	ilişkisiz	ilişkisiz	İlişkisiz	0,415**	-	0,343**
Testosteron	İlişkisiz	ilişkisiz	0,370**	İlişkisiz	0,512**	0,689**	0,399**
T3	İlişkisiz	ilişkisiz	ilişkisiz	İlişkisiz	0,406**	0,343**	-
Kortizol	İlişkisiz	0,709**	-	İlişkisiz	0,316*	ilişkisiz	İlişkisiz

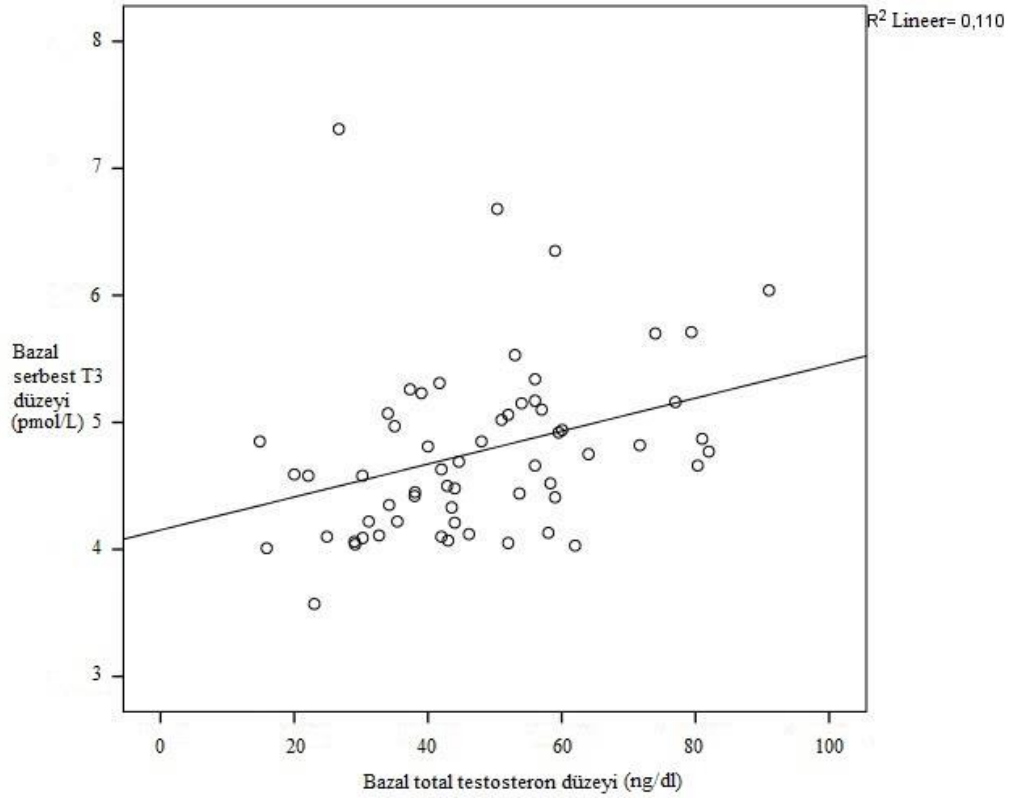
örneklem sayısı=60, *p<0,05 **p<0,01



Şekil 4.1. Bazal IGF-1 ile bazal DHEAS ilişkisini gösteren korelasyon grafiği



Şekil 4.2. Bazal IGF-1 ile bazal total testosteron ilişkisini gösteren korelasyon grafiği



Şekil 4.3. Bazal T3 ile total testosteron düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

Değişkenler arasında güçlü korelasyona sahip olanlar hasta ve kontrol gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, DHEAS ile testosteron, DHEAS ile IGF-1, testosteron ile IGF-1 arasındaki korelasyon hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda devam ederken, prolaktin düzeylerinin ACTH ve kortizol ile korelasyonları sadece hasta grubunda izlenmektedir. (Tablo 4.7a ve Tablo 4.7b)

Tablo 4.7a. Hasta ve kontrol gruplarında IGF-1 ve androjen ilişkisi

Alt grup	IGF-1 Korelatif androjen	Korelasyon Katsayısı (r)	
Kontrol grubu (n=30)	DHEAS	0,610	p<0,001
	Total testosteron	0,604	p<0,001
Hasta grubu (n=30)	DHEAS	ilişki yok	p>0,05
	Total testosteron	0,47	p=0,009
Toplam (n=60)	DHEAS	0,415	p=0,001
	Total testosteron	0,512	p<0,001

Tablo 4.7b. Hasta ve kontrol gruplarında Prolaktin ile ACTH ve kortizolün ilişkisi

Alt grup	Prolaktin Korelatif değişken	Korelasyon Katsayısı (r)
Kontrol grubu (n=30)	ACTH	ilişki yok
	Kortizol	ilişki yok
Hasta grubu (n=30)	ACTH	0,52 p=0,033
	Kortizol	0,44 p=0,024
Toplam (n=60)	ACTH	0,48 p<0,001
	Kortizol	0,46 p<0,001

Tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişimlerin tedavi öncesi bazal laboratuvar değerleriyle ilişkisini incelemeyi amaçlayan korelasyon analizinde ise ALT ve AST'deki değişimin hiçbir bazal değerle korele olmadığı görüldü. LDL'deki değişimin ise DHEAS ile pozitif yönde korele olduğu izlendi. ($r=0,458$ $p=0,012$) T4'deki değişimin ise TSH ve T3 dışında başka herhangi bir parametre ile korele olmadığı görüldü. DHEAS'taki değişim de hiçbir parametre ile korele olmadığı görüldü. Ancak trigliseriddeki değişim (ΔTg) ldl,alt,östradiol, progesteron, DHEAS, total testosteron ile korele olduğu görüldü. (Tablo 4.7., Şekil 4.4, Şekil 4.5.)

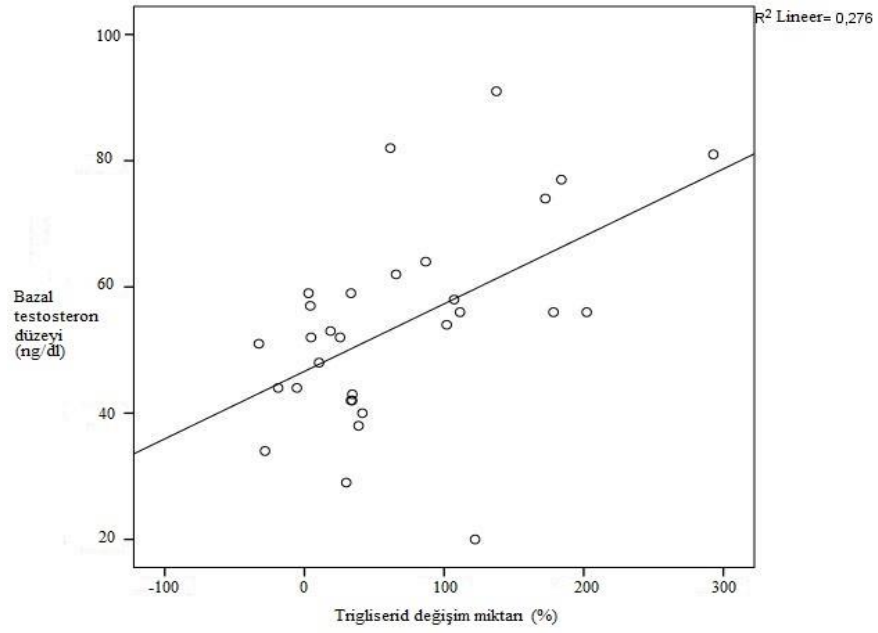
Tablo 4.8. Trigliserid düzeyindeki değişimin hormonal parametrelerle ilişkisini gösteren korelasyon analizi

Korelasyon sabit(r)	LDL	ALT	DHEAS	Total testosteron	Progesteron	Östradiol	IGF-1
(ΔTg)	-0,642**	-039*	0,413*	0,468**	0,51**	0,445*	0,385*

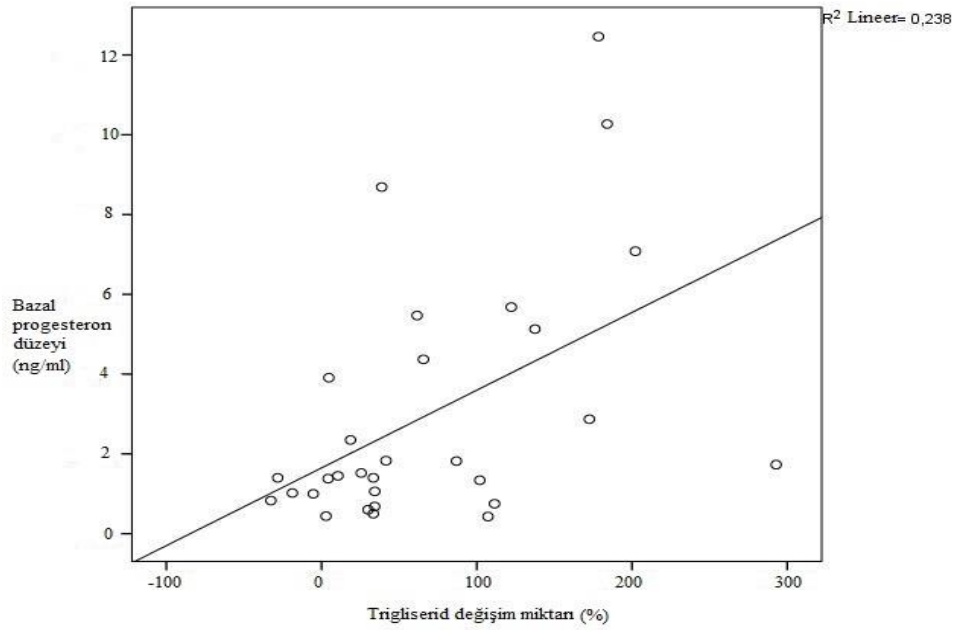
* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Trigliserid düzeyindeki değişimi etkileyen faktörleri değerlendirmek üzere uygulanan lineer regresyon analizinde, trigliseriddeki değişimin %44,8'ini açıklayacak şekilde incelendiğinde testosteronda meydana gelen bir birimlik değişim, trigliserid yüzdesinde 1,487 kat artmasına neden olurken ($p=0,05$), progesterondaki bir birimlik değişim 8,479 kat artmasına neden olur. ($p<0,026$) LDL düzeyinde ise meydana gelen bir birimlik değişim trigliserid yüzdesinde 1,175 kat azalmasına neden olur. ($p=0,048$)

Akne gelişiminde rol alan bağımsız değişkenler için uygulanan lojistik regresyon analizinde ise mF-G skoru ve kortizol düzeyinin etkili olduğu izlenmiştir. mF-G skoru için p değeri 0,027 iken tahmini rölatif risk oranı (odds ratio) 12,71 iken, kortizol için p değeri <0,001 iken tahmini rölatif risk oranı (odds ratio) 1,42'dir.



Şekil 4.4. Trigliseriddeki değişim yüzdesi ile bazal testosteron düzeyinin ilişkisi



Şekil 4.5. Trigliseriddeki değişim yüzdesi ile bazal progesteron düzeyinin ilişkisi

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, erişkinlerin %20 ile %40'ını etkileyen insidansının kadınlarda daha sık olduğu bildirilen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.[2, 23, 148, 149] Akne genel olarak adölesan dönemin bir hastalığı olarak bilinmektedir. Ancak son zamanlarda yer alan epidemiyolojik çalışmalar, postadölesan dönemde akne gelişiminde artış olduğunu ve tedavi edilmediği takdirde 40'lı yaşların ortasına kadar sürebildiğini ifade etmektedir.[2, 19] Postadölesan akne kadınlarda daha sık olarak görülmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalaması $23,23 \pm 3,7$ (aralık 18-35) ve ortalama akne başlangıç yaşı 19,8 (aralık 14-32) olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki hastalarımızın tamamında postadölesan akne tanısı mevcut olup ve 30 hastanın 18 (%60) 'inde akne başlangıç yaşı 20'den küçük olup, bu hastalarda persistan akne tespit edilmiştir. Collier ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve erişkinlerde akne prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada aknenin 20-29 yaşları arasında en sık olarak görüldüğü belirtilmiştir.[149] 374 kadının katılmış olduğu başka bir çalışmada, kadınların %53,2'sinde acne vulgarisin 25-30 yaşları arasında görüldüğü, akne başlangıç yaşının 12-20 yaş arasında en fazla olduğu ve vakların %50,8'ini persistan akneli hastaların oluşturduğu tespit edilmiştir.[150] Schmitt ve arkadaşlarının çalışmasında ise akneli kadınların %80'inde, aknenin 20 yaşından önce başladığı ve persiste olduğu vurgulanmıştır.[151] Goulden ve arkadaşlarının çalışmasında 749 rastgele seçilen bireylerde akne prevalansının %54 olduğu ve akne görülme yaşının 20,5-26,5 yaşları arasında en fazla olduğu gösterilmiştir.[2] Bizim çalışmamızda da postadölesan akneli bireylerin görülme yaşı, akne başlangıç yaşının literatürlerdeki bilgilerle benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Hastalarımızın çoğunu da persistan akneli hastalardan oluşması da bu bilgileri desteklemektedir.

Çalışmamızda postadölesan akneli hastaların menarş yaşı ortalama $13,37 \pm 0,85$ (aralık 12-15) olup kontrol grubuna göre farklılık göstermemektedir. Hastalarımızın hiçbirinde erken yaşta menarş hikayesi bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada erken yaşta menarş olanlarda daha şiddetli komedonal akne görüldüğü tespit edilmiştir.[152]

Akneyi yerleşim yeri açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda hastaların tamamında aknenin yüz bölgesinde yerleştiği, hastaların %33'ünde gövdede yerleşim

gösterdiği bulunmuştur. Dreno ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akneli hastaların %89,8'inde aknenin yüz bölgesinde yerleştiği, % 48,4'ünde ise gövdede yerleştiği tespit edilmiştir.[150] Goulden ve arkadaşları yaş ortalaması 39.5 olan (aralık: 25 - 58 yıl) 427'si kadın 749 postadölesan akne hastası üzerinde yaptıkları çalışmada postadölesan aknenin her iki cinsten en sık yüzde yerleştiğini ve yüz yerleşiminin kadınlarda (% 54) erkeklerden (% 40) daha sık olduğunu göstermişlerdir.[2] Bizim çalışmamızda da literatür bilgilerine paralel olarak aknenin en çok yüz bölgesinde yerleşim gösterdiği doğrulanmaktadır.

Androjenlerin sebum üretimi ve foliküler hiperkeratinizasyonu artırarak akne etyolojisinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir.[153] Dolayısıyla akne ve hirsutizm kadınlarda hiperandrojenizmin yaygın klinik bulgularıdır. Hirsutizm modifiye Ferriman-Galwey skorlamasıyla değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda hasta grubunun 9'unda (%30) ve kontrol grubunun ise 3'ünde (%9) mF-G skoru 8'in üzerinde bulunmuştur. Ancak mF-G skorunun akne şiddeti ve VKİ ile HOMA-IR skoru ile herhangi bir ilişkisi bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,052$) akneli grupta hirsutizm oranı çalışmamızda yüksek bulunmuştur. Borgia ve arkadaşlarının yapmış olduğu 129 akneli kadının yer aldığı çalışmada hirsutismus oranı %19,38 olarak tespit edilmiş ve hirsutizm ile akne şiddeti ilişkili bulunmamıştır.[154] Sheehan-Dare ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada akne şiddeti ile hirsutizm düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır.[155]

PKOS bilindiği üzere kronik anovülasyon, hiperandrojenizm ve USG'de polikistik overlerle giden bir hastalıktır.[156] Özellikle insülin rezistansı, dislipidemi, tip 2 diabetes mellitusun riski bu hastalarda artmıştır.[157] PKOS, akneli hastalarda sık görülmekte olup, özellikle postadölesan akneli hastalarda sıklığı artmaktadır.[158] Bizim çalışmamızda da 30 akneli hastanın 6'sında (%18) PKOS tanısı konmuş olup, 5 hastada mF-G soru 8'in üzerinde bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde akneli kadınlarda PKOS görülme sıklığı %13 ile %45 arasında değiştiği görülmektedir.[30, 159-162] Bizim çalışmamızda da PKOS oranının literatürdeki oranlara benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Akneli hastalarda PKOS sıklığı çalışmamızda %18 olarak görülmesi, akneli hastaların PKOS açısından da taranması gerektiğini gösterebilmektedir. Yine özellikle geç başlangıçlı akneli hastalarda nonklasik konjenital adrenal hiperplazi de görülmektedir.[163]

Çalışmamızda sadece bir hastada nonklasik KAH şüphesi gelişmiş olup, hastanın menstruasyonun 3.gününde 17-OH progesteron düzeyi >200 ng/dl'den yüksek tespit edilmiştir. Hastaya kortikotropin ile uyarı testi yapıldığında 17-OH progesteron düzeyi <1000 ng/dl olarak tespit edilerek KAH tanısı dışlanmıştır. Bazal kortizol düzeyi yüksek olan ve 1 mg deksametazon supresyon testinde yeterince baskılama olmayan bir hastada 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi normal olarak tespit edilerek subklinik Cushing tanısı da dışlanmıştır. Ancak hem nonklasik KAH hem de Cushing tespit edilememesinde örneklem sayısının az olmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Kan glukoz düzeylerinin akne vulgaris tanılı hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek olduğu daha önce de belirtilmiştir. Öncelikli olarak kan glukozundaki artış insülin sekresyonunu artırmaktadır. IGF-1'e bağlanan proteinleri azaltmaktadır. Böylece IGF-1'in hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi kolaylaşmaktadır. Açlık ve/veya postprandiyal durumlarda artan insülin düzeyleri bazal keratinositlerde proliferasyonu artırarak akne alevlenmelerine neden olmaktadır. İnsülin aynı zamanda androjen sentezini de uyararak sebum üretimini sağlamak ve salınımı akne şiddetiyle ilişkili olmaktadır.[164, 165] İnsülin direnci ya eksojen ya da endojen insüline bozulmuş biyolojik cevap olarak tanımlanmaktadır. İnsülinin glukoz metabolizmasından başka, lipid metabolizması, protein metabolizması, vasküler endotelial fonksiyonu ve gen ekspresyonu gibi görevleri de bulunmaktadır.[166, 167] Çalışmamızda postadölesan akneli kadınlarda kontrol grubuna kıyasla bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR skorunda farklılık gözlenmemiştir. İzotretinoin tedavisinin üçüncü ayında HOMA-IR skoru, açlık kan glukozu, açlık insülini, VKİ, bel çevresinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Kaymak ve arkadaşlarının yapmış olduğu daha genç yaşta akneli hastaların yer aldığı çalışmada kan glukozu, insülin düzeyleri ve HOMA-IR skoru kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır.[168] Aynı çalışmada insülin direnci ile akne şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır.[168] Balta ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise benzer olarak postadölesan akneli hastalarda HOMA-IR skorunun kontrol grubuna göre farklı olmadığı izlenmiştir.[4] Cetinözman ve arkadaşlarının çalışmasında ise şiddetli postadölesan akne tanılı kadınlarda isotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde bazal parametrelerin kontrol grubuyla benzer olduğu tespit edilmişken, tedaviden sonra da gerek androjenik hormonlarda gerek insülin rezistansında herhangi bir farklılık

izlenmemiştir.[30] Ertuğrul ve arkadaşları da akneli hastalarda isotretinoinden üç ay sonra değerlendirilen insülin duyarlılığında herhangi bir farklılık olmadığını göstermişlerdir.[169] Buna karşılık olarak Del Prete ve arkadaşları akne vulgarisli erkeklerde kontrol grubuna göre daha yüksek HOMA-IR skoru ve insülin düzeylerinin olduğunu bildirmişlerdir.[170] İsoetretinoinin etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte etkisini 13-cis-retinoik asite (RA) izomerizasyonu sonucu gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Nükleer retinoik reseptörler üzerinden etki göstererek, çoğu biyolojik aktivitesini bu reseptör üzerinden yapmaktadır.[171] Retinoik asit ek olarak PPAR reseptörleri için ligand görevi görmektedir. Bu reseptörler glukoz ve lipid metabolizmasında katılan genlerle ilişkilidir. Reseptörün aktivasyonu lipid katabolizmasını artırır ve obeziteye yatkın hücre modellerinde insülin duyarlılığını artırır ve obezite gelişimini engellemektedir.[172] PPAR β/δ agonistleri metabolik sendrom tedavisinde kullanılabilmektedir. Bu yüzden isotretinoin tedavisiyle insülin rezistansında azalma beklenebilir. Berry ve arkadaşları diyetle tetiklenmiş obeziteli ve insülin dirençli fare modelleri ve adiposit kültürlerinde RA etkisini incelemişlerdir. Obez farelere RA uygulamasını takiben, farelerde yağ kitlesi kaybı ve glukoz toleransında düzelme gözlenmiştir. RA tedavisi ile hepatik steatozun gerilemesi etkisinin PPAR β/δ reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiğini göstermişlerdir.[173] Başka bir çalışmada ise 5 aylık isotretinoin tedavisinin insülin toleransını bozabildiği gösterilmiştir.[174] Deneysel bir çalışmada on günlük isotretinoin tedavisinin sıçan adipoz dokuda anlamlı değişikliklere yol açtıkları gözlenmiştir. Araştırmacılar adiposit yağ asid bağlayıcı protein, PPAR γ , GLUT-4 ve Leptin düzeylerinin arttırdığını, TNF- α düzeylerini ise azalttığını gözlemlemişlerdir. Bu bulgulara da bağlı olarak isotretinoin tedavisi ile insülin duyarlılığında düzelme gözlenebilmektedir.[175] Başka bir deneysel çalışmada, RA obez olmayan farelere subkutan olarak verilmiş ve enjeksiyon sonrası insülin ve glukoz düzeylerinde değişiklik izlenmemiştir. RA uygulamasını takiben adipoz beyaz dokuda bir kısım değişiklik izlenirken, kahverengi doku dağılımında herhangi bir değişiklik izlenmemiştir.[176] Dolayısıyla kahverengi adipoz doku fenotipinde azalma tip 2 DM ve obezite ile ilişkili olabilmektedir. Bizim çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda insülin direncinde farklılık olmaması ve isotretinoin tedavisiyle insülin direncinde değişiklik olmaması literatürdeki bir kısım çalışmayla desteklenirken, farklı sonuç

tespit edilen çalışmalara kıyasla hastalarımızın obez olmaması, kadın olmalarına bağlanırken ve isotretinoin tedavisinin insülin direncine yönelik etkilerinin lokal olabileceği yorumu da yapılabilir.

Akne vulgaristeki sebum ekskresyonunda artış, lipid kompozisyonundaki değişiklik ve deri yüzeylerindeki lipidlerde oksidan/antioksidan oranındaki değişiklikler akne gelişimine neden olabilmektedir.[177] Çalışmamızda hasta grubunda LDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak izlenmiştir. Triglicerid ve HDL düzeylerinde herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Bakry ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 60 obez olmayan ve hirsutizmi bulunmayan akne vulgarisli kadın hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 60 sağlıklı gönüllü bireyler değerlendirilmiş ve total kolesterol ve LDL düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, HDL düzeyinin ise daha düşük olduğu görülmüştür. [178] Aynı çalışmada şiddetli akneli hastalarda daha yüksek düzeyde LDL ve total kolesterol ile daha düşük düzeyde HDL değeri bulunmuştur.[178] Ekiz ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise 184 akneli hasta çalışmaya alınmış ve 82 sağlıklı kontrol ile değerlendirildiğinde LDL ve triglicerid düzeyi farklı izlenmezken, HDL düzeyi daha düşük olarak görülmüştür.[179] Başka bir çalışmada ise 32 postadölesan akneli hastada kontrol grubuna göre HDL, LDL ve triglicerid düzeyleri farklı bulunmamıştır.[30] Genel itibariyle literatüre bakıldığında akne vulgaris ve lipid profili arasındaki ilişkilerde herhangi bir konsensus olmadığı görülmüş olup, bizim çalışmamızda sadece LDL düzeyi akneli hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda isotretinoin tedavisinin 3. ayında triglicerid ve LDL düzeylerinde anlamlı olarak artış izlenmiştir. Hipertrigliceridemi izotretinoin tedavisi sırasında en sık saptanan lipid metabolizma bozukluğudur.[180] Stoll ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kısa süreli isotretinoinin uygulanım sonrası triglicerid düzeylerinin belirgin arttığı görülmüşken, bu durumun insülin direnciyle ilişkili olmadığı ifade edilmektedir.[181] Bu durum isotretinoin tedavisi ile trigliserid zengin partiküllerin temizlenmesine ikincil gelişen hipertrigliceridemi nedeniyle gelişmesine bağlanarak, insülin direnci ile ilişki bulunmamıştır.[181] Hipertriglicerideminin insülin direnciyle ilişkili olduğu durum diabetik dislipidemidir. Ancak diabetik dislipidemide LDL artmaz ve HDL düzeyi düşüktür.[182] Bizim çalışmamızda da hipertrigliceridemi insülin rezistansı ile ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz isotretinoin tedavisinin trigliserid dışındaki HDL ve LDL üzerindeki etkisi de daha önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur.[169, 181] Yine çalışmamızda trigliseriddeki değişim ile androjenler ve IGF-1 düzeyinde güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu ilişkiyle hipertrigliseridemide isotretinoinden başka faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda IGF-1 sebositlerde lipid sentezini artırmada önemli rol oynamaktadır.[183] SEB-1 sebositlerde, IGF-1 *sterol response element binding protein-1* (SREBP-1) düzeyini arttırarak lipogenezisi artırmaktadır. Bunu PI3k/Akt ve MAPK/ERK sinyal iletim yolunu kullanarak yapmaktadır.[184] Yağ asit sentezi genlerini regüle eden SERBP-1 ekspresyonu androjenlerin etkisiyle de artmaktadır.[185] Bu moleküler düzeydeki ilişkiler laboratuvar olarak da çalışmamızla desteklenmiştir. Ancak lipogenezis üzerinde etkisi olan bir çok başka reseptörler de sebase bezlerde tanımlanmıştır. [186] Çalışmamızda trigliserid düzeyinde değişim bazal DHEAS, total testosteron, östradiol ve progesteron değerleriyle de ilişkili olduğu görülmüştür. Bununla beraber trigliserid düzeyindeki değişiklik bazal değerleriyle ilişkili olduğu parametrelerin tedavi sonrası değişim miktarlarıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla hipertrigliseridemi üzerinde bilmediğimiz başka faktörlerin de rol alabileceği düşünülmektedir. Örneğin selenyumun isotretinoinin indüklemiş olduğu dislipidemi üzerindeki olumlu etkilerinin gösterilmiş olduğu bir çalışmada, selenyumun oksidatif stresi azaltarak bu trigliserid düzeyini azalttığı gösterilmiştir.[187] Dolayısıyla hipertrigliseridemi üzerinde oksidatif stresin etkili olabileceği ve başka moleküller etkilerin de rol oynayabileceği yorumu yapılabilmektedir.

Akne vulgaris etyolojisinde kortizol önemli rol oynamaktadır. İn-vitro çalışmalarda hidrokortizonun doz bağımlı olarak sebosit proliferasyonunu arttırdığı, kortizolün sebosit diferansiyasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. [1] Akne lezyonlarında perifoliküler ve peribulber makrofajlarda TLR-2 ekspresyonunun fazla olduğu görülmüştür. [1]Shibata ve arkadaşları da insan keratinosit kültürlerinde glukokortikoidlerin TLR-2 gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.[59] Bizim çalışmamızda hem ACTH hem de kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Beraberinde akneli hastalarda prolaktin düzeylerinin de daha yüksek olması ve prolaktinin hem kortizol hem de ACTH düzeyleri ile güçlü korele olması CRH etkisine bağlanılabilmektedir.[69, 188]

Bizim çalışmamızda TSH düzeyleri akneli grupta daha yüksek, serbest T4 oranı daha düşük bulunmuştur. İzotretioin tedavisi sonrası serbest T4 düzeyinde azalma izlenmiştir. İnsan sebosit kültür çalışmasında tiroksinin mitotik aktiviteyi azalttığı, lipid sentezini arttırdığı gözlenmişken, TSH sebace gland hücre aktivitesini stimüle etmektedir.[189]Ekiz ve arkadaşlarının çalışmasında akneli grup ile kontrol grubu arasında tiroid hormonları açısından farklılık gözlenmemiştir.[179] Vergou ve arkadaşları 107 erişkin akneli hastada TSH,serbest T3, serbest T4, anti-TPO düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı, anti-Tg düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.[190] Karadag ve arkadaşlarının 47 hastada yapmış olduğu çalışmada isotretinoin sonrası TSH, serbest T3 düzeyi anlamlı olarak azalmıştır.[6] Karadag ve arkadaşlarının isotretinoin farklı dozlarıyla yapmış olduğu çalışmada tedaviden altı ay sonra TSH düzeyinde herhangi bir değişiklik izlenmezken, yüksek doz alan (0,5-1mg/kg/gün) grupta serbest T3 ve serbest T4'te anlamlı olarak azalma izlenmiştir.[5] Bizim çalışmamızda sadece yüksek doz alan grupta sadece T3 düzeyinde artış izlenmiştir. Bu açıdan bulgularımız literatür verileriyle farklılık göstermektedir. Yine Karadag ve arkadaşları isotretinoin sonrası LH, prolaktin, ACTH, kortizol, GH'de farklılık izlemiştir.[5] Ancak bizim çalışmamızda bu değişkenlerle isotretinoin sonrası farklılık izlenmemiştir. Bu farklılığın nedeni olarak bizim çalışmamızda örneklem sayısının az olması, sadece kadın cinsiyetlerle çalışmamız olması ve bizde isotretinoin tedavisiyle kümülatif doza ulaşmadan tedavinin üçüncü ayında verilerin değerlendirilmesi olarak sayılabilmektedir.

Akne vulgaris etyolojisinde IGF-1'in etkisi sebum üretimi aşamasında olmaktadır. Maksimum sebum üretimi pubertede başlar ve bu durum pubertenin orta evrelerinde IGF-1 ve GH seviyelerinin pik değerleriyle koreledir.[191, 192] Buradan yola çıkarak artmış büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyleri akne gelişiminde önemli rol oynar. Büyüme hormonunun salınımı ani patlamalarla ve aralıklı olduğundan serum düzeylerinin değerlendirilmesi sağlıklı olmamaktadır. Ancak IGF-1 salınımı stabil olduğundan ve büyüme hormonunun kümülatif etkisini yansıttığından serum testlerinde IGF-1'in değerlendirilmesi daha uygun olmaktadır. Daha önce yapılan 20-25 yaş arasındaki 82 kadın hastada kontrol grubuna göre IGF-1 düzeyi yüksek bulunmuştur.[193] Büyüme hormonu ve IGF-1 düzeylerine paralel olarak DHEAS düzeyleri pubertede progresif olarak artar. Prepubertal periyoda veya belki daha ileri

dönemlerde DHEAS sebum sekresyonunun başlamasında öncül bir faktördür.[194] Hem IGF-1 hem de DHEAS'ın artması aynı dönemlere denk geldiğinden bu iki hormon arasında bir ilişki olabileceği hakkında fikir verebilmektedir. Bu ilişki obez kadınlar ve normal prepubertal kızlar için gösterilmiştir.[195, 196] Aizawa ve arkadaşları akneli postadölesan kadınlarda IGF-1 artışına ek olarak DHEAS düzeyinde de artış olduğunu göstermişlerdir.[193] Ancak DHEAS düzeyleri ve IGF-1 arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Cappel ve arkadaşları 8 akneli kadınlarda IGF-1 düzeyi ile DHT ilişkili bulunurken, 8 akneli erkek hastada IGF-1 ile DHEAS ve androstenedion ilişkili bulunmuştur, IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır.[84] IGF-1 ve IGF-1'den başka faktörler kadınlarda akne gelişiminde rol oynarlar, dolayısıyla normal IGF-1 düzeylerinde bile kadınlarda akne gelişebilmektedir.[84] Serum DHEAS ve total testosteron düzeyleri prepubertal çağda ve adölesan 14-17 yaş arasındaki kızlarda akne varlığı ile ilişkili bulunmuştur.[152] Başka bir çalışmada 20'li yaşlarda akneli kadınlarda DHEAS ve total testosteron düzeyi kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir. Ancak erkek hastalarda farklı bulunmamıştır.[197] Birçok çalışmada IGF-1, insülin ve androjen arasında bir ilişkiye dikkat çekilmiştir. Ancak bu ilişki komplekstir ve anlaşılması zordur. İlişki en iyi polikistik over sendromlu kadınlarda gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda yüksek düzeylerdeki insülin, IGF-1 reseptörlerine bağlanmaktadır ve PKOS tanılı hastalarda yüksek IGF-1 düzeyleri gösterilmiştir.[198] Serum androjenlerle IGF-1 arasındaki ilişki bir çalışmada postmenopozal kadınlarda oral DHEAS uygulaması takiben IGF-1 artışı ile gösterilmiştir.[199] Benzer bir şekilde başka bir çalışmada testosteron verilen ooforektomize kadınlarda IGF-1 düzeyinde lineer bir artış izlenmiştir.[200] IGF-1 aynı zamanda gerek adrenal gerekse deri düzeyinde androjenleri arttırabilmektedir. IGF-1 kolesterolden DHEA ve androjen sentezinden sorumlu steroidojenik enzim ekspresyonunun idamesi ve salınımında rol oynadığı gözlenmiştir.[201] Başka bir çalışmada IGF-1, 5 α -redüktaz enziminin insan deri fibroblastlarında arttırdığı gösterilmiştir.[202] Bizim çalışmamızda IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İzotretinoin tedavisi sonrasında IGF-1 düzeyinde istatistiksel olarak değişiklik izlenmemiştir. Ancak yapılan korelasyon analizlerinde IGF-1 düzeylerinin hem DHEAS hem de testosteron düzeyleri ile güçlü şekilde ilişkili olduğu

bulunmuştur. Androjen reseptör aracılı sinyal iletimi sebum üretimi, sebosit boyut artışı ve keratinosit proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır.[203] Akneli hastaların derisinde androjen reseptör (AR) düzeyinde artış izlenmiştir. Forkhead box O1 (FOXO1) önemli bir AR korepresördür ve metabolik olarak regüle edilir. FOXO1'in AR baskılayıcı fonksiyonu artmış büyüme faktörü ile zayıflamaktadır. AR'de upregülasyona yol açarlar ve AR'ye cevap veren hedef genlerde ekspresyon artışına yol açmaktadır. Genetik düzeyde AR aktivitesinin FOXO1 regülasyonu IGF-1 ve androjenlerin ilişkisini açıklayan başka bir mekanizmadır. [204] İsoetretinoin tedavisi ile yapılan bir çalışmada IGF-1 düzeyinde azalma izlenmiştir.[5] Bu etkisini AR ile ilişkili gen ekspresyonunu azaltarak ve FOXO1 nükleer konsantrasyonunu artırarak yapmaktadır.[205] Bizim çalışmamızda IGF-1 düzeyinde isotretinoin tedavisinin üçüncü ayında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma izlenmiştir. Bu durum çalışmamızda örneklem sayısının az olması ve isotretinoin tedavisiyle kümülatif doza ulaşamamasına bağlanabilmektedir.

Akne patogeneğinde androjenlerin önemli rolü bulunmaktadır[206] Akne adrenarş ile başlar, bu süreçte adrenal bezde DHEAS üretimi fazla miktarda olmaktadır. [46] Hiperandrojenizm artmış sebum üretimi ve şiddetli akne gelişimi ile ilişkilidir.[207] Akneye yatkın olan ciltte daha yüksek oranda androjen reseptör yoğunluğu ve daha yüksek düzeyde 5 α -redüktaz aktivitesi vardır.[208, 209] Bakry ve arkadaşlarının yapmış olduğu 60 akneli hastada total testosteron ve progesteron düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.[178] Lawrence ve arkadaşlarının yapmış olduğu orta şiddetli akneli hastaların yer aldığı başka bir çalışmada total testosteron, DHT, androstenedion, SHBG anlamlı serbest testosteron, serbest DHT artmış olarak bulunmuştur.[210] Saleh ve arkadaşları total testosteron, androstenedion ve DHEAS düzeyleri akne şiddeti daha fazla olan grupta daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.[211] Karadağ ve arkadaşları isotretinoin tedavisinden üç ay sonra total testosteron ve DHEAS düzeyinde azalma tespit etmişlerdir.[6] Cetinözman ve arkadaşları ise isotretinoininden 6 ay sonra androjen düzeylerinde herhangi bir değişiklik tespit etmemişlerdir ve akne şiddeti ile androjenler arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır.[30] Bizim çalışmamızda total testosteron düzeyi akneli grupta kontrol grubuna göre daha yüksek izlenirken, isotretinoin tedavisinden üç ay sonra DHEAS düzeyinde artış tespit edilmiştir. Üç hastamız tedavinin üçüncü ayında vücutta

kullanma artışından şikayet etmişlerdir. Bu sonuçlarla isotretinoinin DHEAS düzeylerini artırabileceği de gösterilmiş olup, bu açıdan hastaları değerlendirmek gerektiği vurgulanmıştır. Yine çalışmamızda bazal serbest T3 ile hem DHEAS hem de total testosteron arasında güçlü bir şekilde pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum da akne vulgaris etyolojisinde SHBG'nin yanında tiroid bağlayıcı globulinin de yer alabileceğini düşündürmekte olup, bu açıdan ileri araştırmalar önerilmektedir.

Sebase bezlerde progesteronun etkisi tartışmalıdır. Menstrual siklus boyunca kadınlarda sebum üretiminde gerçekleşen dalgalanmadan progesteron suçlanmaktadır.[1] Progesteron 5 α -redüktaz enziminin yarışmalı inhibitörü olup, sebase bez aktivitesini azaltması beklenmektedir. Ancak insanlarda sebosüpresif etkisi minimal olup, daha ileri yaşlardaki kadınlarda progesteron uygulayımını takiben akne gelişebilmektedir. Bu etki genç kadınlarda görülmemektedir.[212] Literatürde akne vulgaris ile serum progesteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Bir çalışmada şiddetli akne vulgarisli kadınlarda progesteron düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu ilişki progesteron öncülü olan kolesterol düzeylerindeki artışlarla açıklanabilmektedir. [213] Başka bir olası mekanizma progesteronun sebum sekresyonu ve keratinosit proliferasyonunu arttırarak akne lezyonlarını alevlendirdiği düşünülmektedir.[214] Progestinler menstrual evrenin luteal fazında olduğu gibi IL-6 konsantrasyonunun artışına paralel olarak proinflatuvar sitokinleri arttırarak da akne lezyonlarının artışından sorumlu olabilmektedir. [215, 216] Bizim çalışmamızda progesteron düzeyleri akneli grupta daha yüksek olarak izlenmiştir. İsoetretinoin tedavisiyle progesteron düzeyinde herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Trigliseriddeki değişim progesteron ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu bulgularımız literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler arasında örneklem sayısının az olması, çalışmanın tek merkezli olması, akne vulgarisli hastaların klinik şiddet olarak eşit şekilde dağılım göstermemesi ve isotretinoin tedavisinin kümülatif doza ulaşamaması sayılabilmektedir.

Sonuç olarak akne vulgaris etyopatogenezinde gerek hormonal, gerek hormonların birbirleriyle etkileşimi ve gerekse moleküler düzeyde etkileşimler önemli rol oynamaktadır. Akne vulgaris tedavisinde halen en etkin tedavi olarak görülen

isotretinoin tedavisinde hipofizer, adrenal hormonlar üzerinde ve insülin direnci üzerinde belirgin bir etkisi gösterilememiştir. Hem akne vulgarisin etyopatogenezi hem de isotretinoinin etkisine yönelik ileri aşamalarda çalışmalar gerekmektedir. Dolayısıyla biz çalışmamızda bu açıdan ışık tutacak bulgularla literatüre katkı yapmayı ön görmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- 1- Akne vulgaris etyopatogenezinde insülin direncinin etkisi gösterilememiştir ve isotretinoin tedavisinin de insülin direnci, VKİ ve bel çevresi üzerinde ne olumlu ne de olumsuz bir etkisi bulunmaktadır.
- 2- Akne vulgarisli hastalarda prolaktin, ACTH, kortizol düzeyleri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre yüksektir. Prolaktin ile ACTH ve kortizol arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur.
- 3- Akne vulgarisli hastalarda IGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek görülse de bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine isotretinoin tedavisinde IGF-1 azaldığı gösterilememiştir. Ancak IGF-1 düzeyi DHEAS ve total testosteron ile güçlü bir korelasyon göstermektedir.
- 4- Akne vulgarisli hastalarda LDL düzeyi bazal olarak daha yüksekken, isotretinoin tedavisi ile trigliserid düzeylerinde belirgin bir artış mevcuttur. Trigliseriddeki değişim IGF-1, DHEAS, Total testosteron, Progesteron ve Östradiol düzeyleri ile korelasyon göstermektedir.
- 5- Akne vulgarisli hastalarda karaciğer hasar testleri gerek bazal olarak gerekse isotretinoin tedavisi sonrası artış göstermektedir. Bu testler normal değer aralığında kalmıştır.
- 6- Akne vulgarisli hastalarda bazal testosteron düzeyi daha yüksektir. İsoetretinoin tedavisi sonrası DHEAS düzeylerinde artış izlenmiştir. Hem DHEAS hem de total testosteron serbest T3 ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir.
- 7- Akne vulgarisi etkileyen bağımsız değişkenler açısından uygulanan lojistik regresyon analizinde mF-G skoru ile kortizol etkili olarak %90 oranında tespit edilmiştir.
- 8- Trigliserid değişim yüzdesini etkileyen değişkenler açısından uygulanan lineer regresyon analizinde progesteron, LDL, testosteron düzeyleri yer almaktadır.

7. ÖZET

AKNE VULGARİSİN ETYOPATOGENEZİNDE İNSÜLİN DİRENCİ VE ENDOKRİN HORMON PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ, ORAL İSOTRETİNOİN TEDAVİSİ SONRASI İNSÜLİN DİRENCİ VE HORMONAL PARAMETRELERDE DEĞİŞİKLİK OLUP OLMADIĞININ İNCELENMESİ

Giriş ve Amaç: Akne vulgaris, pilosebace birimin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Adölesan dönemde görülmekle birlikte postadölesan dönemde de görülebilmektedir. Çeşitli çalışmalar patogeneze adrenal ve hipofizer hormonların da önemli rol oynadığını göstermiştir. İsoetretinoinin hormonlara etkisini gösteren çalışmalar ise literatürde az sayıdadır. Çalışmamızın amacı akne vulgaris etyopatogenezinde rol alabilecek hormonal değişiklikleri tespit etmek ve sistemik tedavinin hormonlara ve insülin direncine etkisi olup olmadığını gözlemlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Şubat 2015 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve Dermatoloji Ana Bilim Dalı'na başvuran 30 akne vulgaris tanılı hasta çalışmaya alındı. Hasta grubu 18-45 yaş arasında, klinik olarak akne vulgaris tanısı almış ve isotretinoin tedavisi planlanmış kadınlardan oluşmaktaydı. Kontrol grubuna ise akne vulgaris hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 30 sağlıklı gönüllü birey katılmaktaydı. Hasta grubu ve kontrol grubu demografik özellikler, bazal insülin direnci ve endokrin hormonlar açısından karşılaştırıldı. İsoetretinoin tedavisinin üçüncü ayında insülin direnci ve endokrin hormonal parametreler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş, menarş yaşı, bel çevresi, vücut kitle indeksi benzerdi. Modifiye Ferriman-Gallwey skoru hasta grubunun %30'u kontrol grubunun %10'unda 8 ve 8'in üzerindeydi, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. ($p=0,053$) Gruplar arasında homeostatik model insülin direnci (HOMA-IR) değerleri açısından fark yoktu. Hasta grubunda kontrol grubuna oranla ALT, AST, LDL, TSH, serbest T4, ACTH, kortizol, prolaktin, progesteron, 17-OH progesteron, total testosteron değerleri anlamlı olarak yüksek izlendi. ($p<0,05$) Çalışmamızda bazal IGF-1 hem DHEAS, hem de total testosteron ile ilişkili saptandı. İsoetretinoin tedavisinin üçüncü ayındaki değerler ile bazal değerler karşılaştırıldığında HOMA-IR değeri değişmezken, DHEAS, serbest T4, ALT, AST, LDL, Trigliserid değerlerinde artış izlendi. ($p<0,05$) Trigliseriddeki değişim yüzdesi ile bazal IGF-1, DHEAS, total testosteron, östradiol, progesteron, LDL ile korelasyon gösterdiği tespit edildi. ($p<0,05$)

Sonuç: Akne vulgaris etyopatogenezinde hormonlar ve hormonların birbirleriyle etkileşimi önemli rol oynamaktadır. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan isotretinoinin hipofizer, adrenal hormonlar üzerinde ve insülin direnci üzerinde belirgin bir etkisi gösterilememiştir. Hipertrigliseridemi isotretinoin kullanan hastalarda önemli bir yan etkidir. Özellikle bazal hormon düzeyi yüksek kişilerde trigliserid artışı beklenmelidir. Hem akne vulgarisin etyopatogenezi hem de isotretinoinin etkisini değerlendirmek için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, isotretinoin, insülin direnci, endokrin hormonlar

8. SUMMARY

EVALUATION OF INSULIN RESISTANCE AND ENDOCRINE HORMONE PARAMETERS ON ETIOPATHOGENESIS OF ACNE VULGARIS, ANALIZING WHETHER THERE IS A CHANGE IN INSULIN RESISTANCE AND HORMONAL PARAMETERS AFTER ORAL ISOTRETINOIN TREATMENT

Introduction: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit, Apart from adolescence, it can be seen on postadolescence period. Several studies show that adrenal and pituitary hormones have an important role in the pathogenesis. The studies which show the isotretinoin treatment takes effect on hormones are phenomenal in the literature. The aim of our study is to identify hormonal alteration in etiopathogenesis of acne vulgaris and to observe whether there is an alteration with insulin resistance and hormones with a systematic treatment.

Patients and methods: 30 patients with acne vulgaris applied to the department of endocrinology and metabolic diseases and the department of dermatology in Ankara University Faculty of medicine between February 2015 and June 2015 were enrolled into the study. The patient group was composed of women diagnosed acne vulgaris clinically and practised the isotretinoin treatment. As for that, 30 healthy volunteer individuals who had similar sociodemographic characteristics to the patient group were participated in control group. Patient and control groups were compared to each other in terms of demographic, basal insulin resistance and endocrine hormones. Insulin resistance and endocrine hormonal parameters were evaluated on the third month of isotretinoin treatment.

Results: In our study, Age, menarche age, waist circumference and body mass index were similar between patient and control groups. Modified Ferriman-Gallwey score has ≥ 8 was %30 of patient group and %10 of control group, but there was no statistically difference between groups. ($p=0,053$) There was no difference in homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) values between groups. Values of ALT, AST, LDL, TSH, free T4, ACTH, cortisol, prolactin, progesterone, 17-OH progesterone, total testosterone was seen increased on patient group compared to control group. ($p<0,05$) In our study, basal IGF-1 was associated with DHEAS and total testosterone. When basal values with values of third month after isotretinoin treatment were compared, values of DHEAS, free T4, ALT, AST, LDL, triglyceride showed increase while values of HOMA-IR did not change. ($p<0,05$) It is identified that rate of change in the triglyceride was correlated with IGF-1, DHEAS, total testosterone, progesterone, LDL, estradiol. ($p<0,05$)

Cocclusion: In etiopathogenesis, both interaction with hormones and their interactions play important roles. Isotretinoin, is used in acne vulgaris, don't affect significantly pituitary, adrenal hormones and insulin resistance. Hypertriglyceridemia is an important adverse effect in patient used isotretinoin. Particularly, triglyceride increase should be expected to patient whom hormone levels are high. Further studies are necessary to evaluate both etiopathogenesis and the effect of isotretinoin.

Key words: Acne vulgaris, isotretinoin, insulin resistance, endocrine hormones

9. KAYNAKLAR

1. Arora, M.K., A. Yadav, and V. Saini, *Role of hormones in acne vulgaris*. Clin Biochem, 2011. **44**(13): p. 1035-40.
2. Goulden, V., G.I. Stables, and W.J. Cunliffe, *Prevalence of facial acne in adults*. J Am Acad Dermatol, 1999. **41**(4): p. 577-80.
3. Azmahani, A., et al., *The Role of Androgen under Normal and Pathological Conditions in Sebaceous Glands: The Possibility of Target Therapy*. Curr Mol Pharmacol, 2015.
4. Balta, I., et al., *Insulin resistance in patients with post-adolescent acne*. Int J Dermatol, 2015. **54**(6): p. 662-6.
5. Karadag, A.S., et al., *The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones*. Dermatology, 2015. **230**(4): p. 354-9.
6. Karadag, A.S., et al., *Isotretinoin influences pituitary hormone levels in acne patients*. Acta Derm Venereol, 2011. **91**(1): p. 31-4.
7. Grant, R.N., *The history of acne*. Proc R Soc Med, 1951. **44**(8): p. 647-52.
8. Stathakis, V., M. Kilkenny, and R. Marks, *Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community*. Australas J Dermatol, 1997. **38**(3): p. 115-23.
9. Uslu, G., et al., *Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(4): p. 462-9.
10. Kilkenny, M., et al., *Acne in Victorian adolescents: associations with age, gender, puberty and psychiatric symptoms*. J Paediatr Child Health, 1997. **33**(5): p. 430-3.
11. Schafer, T., et al., *Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking*. Br J Dermatol, 2001. **145**(1): p. 100-4.
12. Smithard, A., C. Glazebrook, and H.C. Williams, *Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study*. Br J Dermatol, 2001. **145**(2): p. 274-9.
13. Kilkenny, M., et al., *The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts*. Br J Dermatol, 1998. **138**(5): p. 840-5.
14. Lucky, A.W., et al., *Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone*. Arch Dermatol, 1994. **130**(3): p. 308-14.

15. Lucky, A.W., et al., *Acne vulgaris in early adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age*. Arch Dermatol, 1991. **127**(2): p. 210-6.
16. Bagatin, E., et al., *Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from Sao Paulo, Brazil*. An Bras Dermatol, 2014. **89**(3): p. 428-35.
17. Yahya, H., *Acne vulgaris in Nigerian adolescents--prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices*. Int J Dermatol, 2009. **48**(5): p. 498-505.
18. Rehn, L.M., et al., *Depressive symptoms, suicidal ideation and acne: a study of male Finnish conscripts*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(5): p. 561-7.
19. Goulden, V., S.M. Clark, and W.J. Cunliffe, *Post-adolescent acne: a review of clinical features*. Br J Dermatol, 1997. **136**(1): p. 66-70.
20. Williams, C. and A.M. Layton, *Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy*. Am J Clin Dermatol, 2006. **7**(5): p. 281-90.
21. Rzany, B. and C. Kahl, *[Epidemiology of acne vulgaris]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. **4**(1): p. 8-9.
22. Goulden, V., C.H. McGeown, and W.J. Cunliffe, *The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals*. Br J Dermatol, 1999. **141**(2): p. 297-300.
23. Cunliffe, W.J. and D.J. Gould, *Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults*. Br Med J, 1979. **1**(6171): p. 1109-10.
24. Hamilton, J.B., H. Terada, and G.E. Mestler, *Greater Tendency to Acne in White American Than in Japanese Populations*. J Clin Endocrinol Metab, 1964. **24**: p. 267-72.
25. Bataille, V., et al., *The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women*. J Invest Dermatol, 2002. **119**(6): p. 1317-22.
26. Ghodsi, S.Z., H. Orawa, and C.C. Zouboulis, *Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study*. J Invest Dermatol, 2009. **129**(9): p. 2136-41.
27. Ballanger, F., et al., *Heredity: a prognostic factor for acne*. Dermatology, 2006. **212**(2): p. 145-9.
28. Reproduced with permission from: Rubin E, M.a.F.J., MD. Pathology, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. Copyright ©1999 Lippincott Williams & Wilkins.

29. Eichenfield, L.F., et al., *Evolving perspectives on the etiology and pathogenesis of acne vulgaris*. J Drugs Dermatol, 2015. **14**(3): p. 263-72.
30. Cetinozman, F., et al., *Insulin sensitivity, androgens and isotretinoin therapy in women with severe acne*. J Dermatolog Treat, 2014. **25**(2): p. 119-22.
31. Jeremy, A.H., et al., *Inflammatory events are involved in acne lesion initiation*. J Invest Dermatol, 2003. **121**(1): p. 20-7.
32. Hughes, B.R., et al., *Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients*. Br J Dermatol, 1996. **134**(2): p. 247-56.
33. Federman, D.G. and R.S. Kirsner, *Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach*. Am J Manag Care, 2000. **6**(1): p. 78-87; quiz 88-9.
34. Zouboulis, C.C., S. Schagen, and T. Alestas, *The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhoea and acne*. Arch Dermatol Res, 2008. **300**(8): p. 397-413.
35. Koreck, A., et al., *TLR2 and TLR4 polymorphisms are not associated with acne vulgaris*. Dermatology, 2006. **213**(3): p. 267-9.
36. Koreck, A., et al., *The role of innate immunity in the pathogenesis of acne*. Dermatology, 2003. **206**(2): p. 96-105.
37. Heymann, W.R., *Toll-like receptors in acne vulgaris*. J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(4): p. 691-2.
38. Kurokawa, I., et al., *New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment*. Exp Dermatol, 2009. **18**(10): p. 821-32.
39. Zouboulis, C.C., et al., *Frontiers in sebaceous gland biology and pathology*. Exp Dermatol, 2008. **17**(6): p. 542-51.
40. Shulman, A.I. and D.J. Mangelsdorf, *Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome*. N Engl J Med, 2005. **353**(6): p. 604-15.
41. Trivedi, N.R., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production*. J Invest Dermatol, 2006. **126**(9): p. 2002-9.
42. Pochi, P.E., J.S. Strauss, and H. Mescon, *Sebum secretion and urinary fractional 17-ketosteroid and total 17-hydroxycorticoid excretion in male castrates*. J Invest Dermatol, 1962. **39**: p. 475-83.
43. Melnik, B.C., G. Schmitz, and C.C. Zouboulis, *Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne*. J Invest Dermatol, 2009. **129**(8): p. 1868-77.
44. Lookingbill, D.P., et al., *Tissue production of androgens in women with acne*. J Am Acad Dermatol, 1985. **12**(3): p. 481-7.

45. Thiboutot, D., *Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies*. Semin Cutan Med Surg, 2001. **20**(3): p. 144-53.
46. Deplewski, D. and R.L. Rosenfield, *Role of hormones in pilosebaceous unit development*. Endocr Rev, 2000. **21**(4): p. 363-92.
47. Simpson, N.B., D. Dick, and M.B. Hodgins, *Effect of progesterone on sebum excretion rate*. Br J Dermatol, 1979. **100**(6): p. 735.
48. George, R., S. Clarke, and D. Thiboutot, *Hormonal therapy for acne*. Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(3): p. 188-96.
49. Palatsi, R., M. Reinila, and S. Kivinen, *Pituitary function and DHEA-S in male acne and DHEA-S, prolactin and cortisol before and after oral contraceptive treatment in female acne*. Acta Derm Venereol, 1986. **66**(3): p. 225-30.
50. Darley, C.R., et al., *Circulating testosterone, sex hormone binding globulin and prolactin in women with late onset or persistent acne vulgaris*. Br J Dermatol, 1982. **106**(5): p. 517-22.
51. Burton, J.L., et al., *Sebum excretion in acromegaly*. Br Med J, 1972. **1**(5797): p. 406-8.
52. Mourelatos, K., et al., *Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne*. Br J Dermatol, 2007. **156**(1): p. 22-31.
53. Leyden, J., *New developments in topical antimicrobial therapy for acne*. J Drugs Dermatol, 2008. **7**(2 Suppl): p. s8-11.
54. Bruggemann, H., et al., *The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin*. Science, 2004. **305**(5684): p. 671-3.
55. Bruggemann, H., *Insights in the pathogenic potential of Propionibacterium acnes from its complete genome*. Semin Cutan Med Surg, 2005. **24**(2): p. 67-72.
56. Kistowska, M., et al., *IL-1beta drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(3): p. 677-85.
57. Li, Z.J., et al., *Propionibacterium acnes activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(11): p. 2747-56.
58. Qin, M., et al., *Propionibacterium acnes Induces IL-1beta secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(2): p. 381-8.

59. Shibata, M., et al., *Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines*. J Invest Dermatol, 2009. **129**(2): p. 375-82.
60. Kim, J., et al., *Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses*. J Immunol, 2002. **169**(3): p. 1535-41.
61. Lomholt, H.B. and M. Kilian, *Population genetic analysis of Propionibacterium acnes identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne*. PLoS One, 2010. **5**(8): p. e12277.
62. Sugisaki, H., et al., *Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease*. J Dermatol Sci, 2009. **55**(1): p. 47-52.
63. Agak, G.W., et al., *Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(2): p. 366-73.
64. Puhvel, S.M., et al., *Lymphocyte transformation in subjects with nodulo cystic acne*. Br J Dermatol, 1977. **97**(2): p. 205-11.
65. Rasmussen, J.E. and S.B. Smith, *Patient concepts and misconceptions about acne*. Arch Dermatol, 1983. **119**(7): p. 570-2.
66. Green, J. and R.D. Sinclair, *Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers*. Australas J Dermatol, 2001. **42**(2): p. 98-101.
67. Yosipovitch, G., et al., *Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents*. Acta Derm Venereol, 2007. **87**(2): p. 135-9.
68. Chiu, A., S.Y. Chon, and A.B. Kimball, *The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress*. Arch Dermatol, 2003. **139**(7): p. 897-900.
69. Ganceviciene, R., et al., *Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris*. Br J Dermatol, 2009. **160**(2): p. 345-52.
70. Toyoda, M. and M. Morohashi, *New aspects in acne inflammation*. Dermatology, 2003. **206**(1): p. 17-23.
71. Toyoda, M., M. Nakamura, and M. Morohashi, *Neuropeptides and sebaceous glands*. Eur J Dermatol, 2002. **12**(5): p. 422-7.
72. Lee, W.J., et al., *Influence of substance-P on cultured sebocytes*. Arch Dermatol Res, 2008. **300**(6): p. 311-6.

73. Klaz, I., et al., *Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men*. J Invest Dermatol, 2006. **126**(8): p. 1749-52.
74. Rombouts, S., T. Nijsten, and J. Lambert, *Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. **21**(3): p. 326-33.
75. Plewig, G., *[Pathogenetic mechanism of steroid acne (SA)]*. Arch Dermatol Forsch, 1972. **244**: p. 544-6.
76. Stabenow, D.L., *Treatment of acne in a cold-dry climate*. Rocky Mt Med J, 1978. **75**(2): p. 85-8.
77. Cunliffe, W.J. and V. Goulden, *Phototherapy and acne vulgaris*. Br J Dermatol, 2000. **142**(5): p. 855-6.
78. Cordain, L., et al., *Acne vulgaris: a disease of Western civilization*. Arch Dermatol, 2002. **138**(12): p. 1584-90.
79. Thiboutot, D.M. and J.S. Strauss, *Diet and acne revisited*. Arch Dermatol, 2002. **138**(12): p. 1591-2.
80. Bershad, S., *The unwelcome return of the acne diet*. Arch Dermatol, 2003. **139**(7): p. 940-1.
81. Spencer, E.H., H.R. Ferdowsian, and N.D. Barnard, *Diet and acne: a review of the evidence*. Int J Dermatol, 2009. **48**(4): p. 339-47.
82. Adebamowo, C.A., et al., *High school dietary dairy intake and teenage acne*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(2): p. 207-14.
83. Danby, F.W., *Acne and milk, the diet myth, and beyond*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(2): p. 360-2.
84. Cappel, M., D. Mauger, and D. Thiboutot, *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**(3): p. 333-8.
85. Smith, R.N., et al., *The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(2): p. 247-56.
86. Bowe, W.P., S.S. Joshi, and A.R. Shalita, *Diet and acne*. J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(1): p. 124-41.
87. Steinberger, E., et al., *The menstrual cycle and plasma testosterone levels in women with acne*. J Am Acad Dermatol, 1981. **4**(1): p. 54-8.

88. Lucky, A.W., *Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women*. Arch Dermatol, 2004. **140**(4): p. 423-4.
89. Kaminer, M.S. and B.A. Gilchrest, *The many faces of acne*. J Am Acad Dermatol, 1995. **32**(5 Pt 3): p. S6-14.
90. Thiboutot, D. and W. Chen, *Update and future of hormonal therapy in acne*. Dermatology, 2003. **206**(1): p. 57-67.
91. Thiboutot, D., et al., *New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(5 Suppl): p. S1-50.
92. Fisher, D.A., *Desideratum dermatologicum--cause and control of premenstrual acne flare*. Int J Dermatol, 2000. **39**(5): p. 334-6.
93. Ebling, F.J., *The role of the pituitary in acne*. Cutis, 1976. **17**(3): p. 469-74.
94. Nguyen, Q.H., Y.A. Kim, and R.A. Schwartz, *Management of acne vulgaris*. Am Fam Physician, 1994. **50**(1): p. 89-96, 99-100.
95. Cunliffe, W.J., et al., *Pilo-sebaceous duct physiology. 2. The effect of keratin hydration on sebum excretion rate*. Br J Dermatol, 1976. **94**(4): p. 431-4.
96. Thiboutot, D.M., *Overview of acne and its treatment*. Cutis, 2008. **81**(1 Suppl): p. 3-7.
97. Di Landro, A., et al., *Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults*. J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(6): p. 1129-35.
98. Tsai, M.C., et al., *Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren*. Eur J Dermatol, 2006. **16**(3): p. 251-3.
99. Halvorsen, J.A., et al., *A population-based study of acne and body mass index in adolescents*. Arch Dermatol, 2012. **148**(1): p. 131-2.
100. Galobardes, B., et al., *Acne in adolescence and cause-specific mortality: lower coronary heart disease but higher prostate cancer mortality: the Glasgow Alumni Cohort Study*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(12): p. 1094-101.
101. Stoll, S., et al., *The effect of the menstrual cycle on acne*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(6): p. 957-60.
102. Pochi, P.E., et al., *Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990*. J Am Acad Dermatol, 1991. **24**(3): p. 495-500.
103. Burke, B.M. and W.J. Cunliffe, *The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique*. Br J Dermatol, 1984. **111**(1): p. 83-92.

104. Gollnick, H.P., A.Y. Finlay, and N. Shear, *Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when?* Am J Clin Dermatol, 2008. **9**(5): p. 279-84.
105. Ostlere, L.S., et al., *Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne.* Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **48**(2): p. 209-15.
106. Moran, C. and R. Azziz, *21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender.* Semin Reprod Med, 2003. **21**(3): p. 295-300.
107. Gollnick, H., et al., *Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.* J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(1 Suppl): p. S1-37.
108. Mills, O.H., Jr., et al., *Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris.* Int J Dermatol, 1986. **25**(10): p. 664-7.
109. Eady, E.A., *Bacterial resistance in acne.* Dermatology, 1998. **196**(1): p. 59-66.
110. Katsambas, A. and A. Papakonstantinou, *Acne: systemic treatment.* Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 412-8.
111. Katsambas, A.D. and C. Dessinioti, *Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies.* Clin Dermatol, 2010. **28**(1): p. 17-23.
112. Palombo-Kinne, E., et al., *Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate.* Contraception, 2009. **79**(4): p. 282-9.
113. Lucky, A.W., et al., *Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris.* J Am Acad Dermatol, 1997. **37**(5 Pt 1): p. 746-54.
114. Redmond, G.P., et al., *Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial.* Obstet Gynecol, 1997. **89**(4): p. 615-22.
115. Koltun, W., et al., *Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mug plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **155**(2): p. 171-5.
116. Shaw, J.C., *Hormonal therapies in acne.* Expert Opin Pharmacother, 2002. **3**(7): p. 865-74.

117. Wysowski, D.K., et al., *Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide*. Ann Intern Med, 1993. **118**(11): p. 860-4.
118. Garcia Cortes, M., et al., *Flutamide-induced hepatotoxicity: report of a case series*. Rev Esp Enferm Dig, 2001. **93**(7): p. 423-32.
119. On, S.C. and J. Zeichner, *Isotretinoin updates*. Dermatol Ther, 2013. **26**(5): p. 377-89.
120. Blaner, W.S., *Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(5): p. S129-35.
121. Lookingbill, D.P., et al., *Effect of isotretinoin on serum levels of precursor and peripherally derived androgens in patients with acne*. Arch Dermatol, 1988. **124**(4): p. 540-3.
122. Ingram, J.R., D.J. Grindlay, and H.C. Williams, *Management of acne vulgaris: an evidence-based update*. Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(4): p. 351-4.
123. Berard, A., et al., *Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **63**(2): p. 196-205.
124. McLane, J., *Analysis of common side effects of isotretinoin*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(5): p. S188-94.
125. Zane, L.T., et al., *A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris*. Arch Dermatol, 2006. **142**(8): p. 1016-22.
126. Ferahbas, A., et al., *A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin*. J Dermatolog Treat, 2004. **15**(3): p. 153-7.
127. Marqueling, A.L. and L.T. Zane, *Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review*. Semin Cutan Med Surg, 2005. **24**(2): p. 92-102.
128. Paus, R. and G. Cotsarelis, *The biology of hair follicles*. N Engl J Med, 1999. **341**(7): p. 491-7.
129. Messenger, A.G., *The control of hair growth: an overview*. J Invest Dermatol, 1993. **101**(1 Suppl): p. 4S-9S.
130. Ferriman, D. and J.D. Gallwey, *Clinical assessment of body hair growth in women*. J Clin Endocrinol Metab, 1961. **21**: p. 1440-7.
131. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-7.

132. Azziz, R., et al., *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2745-9.
133. Reyss, A.C., et al., *[Rotterdam consensus in adolescent girls: which investigations and how to interpret them to make the diagnosis of PCOS?]*. Gynecol Obstet Fertil, 2006. **34**(4): p. 341-6.
134. Moore, A., et al., *Adrenal abnormalities in idiopathic hirsutism*. Clin Endocrinol (Oxf), 1983. **18**(4): p. 391-9.
135. Glickman, S.P. and R.L. Rosenfield, *Androgen metabolism by isolated hairs from women with idiopathic hirsutism is usually normal*. J Invest Dermatol, 1984. **82**(1): p. 62-6.
136. Azziz, R., D. Dewailly, and D. Owerbach, *Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(4): p. 810-5.
137. Rager, K.M. and H.A. Omar, *Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN*. ScientificWorldJournal, 2006. **6**: p. 116-21.
138. Arner, P., *Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. **19**(4): p. 471-82.
139. Buchanan, T.A., R.M. Watanabe, and A.H. Xiang, *Limitations in surrogate measures of insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 4874-6.
140. Tritos, N.A. and C.S. Mantzoros, *Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(9): p. 3025-30.
141. Legro, R.S., D. Finegood, and A. Dunaif, *A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(8): p. 2694-8.
142. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1989. **38**(9): p. 1165-74.
143. Carmina, E., *Polycystic ovary syndrome: an update on diagnostic evaluation*. J Indian Med Assoc, 2006. **104**(8): p. 439-40, 442, 444.
144. Nagamani, M., T. Van Dinh, and M.E. Kolver, *Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries*. Am J Obstet Gynecol, 1986. **154**(2): p. 384-9.
145. Ehrmann, D.A., et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome*. Diabetes Care, 1999. **22**(1): p. 141-6.

146. Ozegowska, K.E. and L.A. Pawelczyk, *The role of insulin and selected adipocytokines in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) - a literature review*. Ginekol Pol, 2015. **86**(4): p. 300-4.
147. Mitwally, M.F., S.F. Witchel, and R.F. Casper, *Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis*. J Soc Gynecol Investig, 2002. **9**(3): p. 163-7.
148. Poli, F., B. Dreno, and M. Verschoore, *An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001. **15**(6): p. 541-5.
149. Collier, C.N., et al., *The prevalence of acne in adults 20 years and older*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(1): p. 56-9.
150. Dreno, B., et al., *Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(6): p. 1096-106.
151. Schmitt, J.V., P.Y. Masuda, and H.A. Miot, *[Acne in women: clinical patterns in different age-groups]*. An Bras Dermatol, 2009. **84**(4): p. 349-54.
152. Lucky, A.W., et al., *Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study*. J Pediatr, 1997. **130**(1): p. 30-9.
153. Cibula, D., et al., *The role of androgens in determining acne severity in adult women*. Br J Dermatol, 2000. **143**(2): p. 399-404.
154. F, B., *Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women*. Acta Derm Venereol, 2004.
155. Sheehan-Dare, R.A., B.R. Hughes, and W.J. Cunliffe, *Clinical markers of androgenicity in acne vulgaris*. Br J Dermatol, 1988. **119**(6): p. 723-30.
156. Norman, R.J., et al., *Polycystic ovary syndrome*. Lancet, 2007. **370**(9588): p. 685-97.
157. Dunaif, A., *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev, 1997. **18**(6): p. 774-800.
158. Dekkers, O.M., et al., *[Acne vulgaris: endocrine aspects]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2006. **150**(23): p. 1281-5.
159. Timpatanapong, P. and A. Rojanasakul, *Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne*. J Dermatol, 1997. **24**(4): p. 223-9.
160. begum, S., *polycstic ovarian syndrome in women with acne*. Journal of Pakistan Association of Dermatologists 2012. **22**: p. 24-29.

161. Fraser, I.S. and G. Kovacs, *Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(5): p. 813-23.
162. Borgia, F., et al., *Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women*. Acta Derm Venereol, 2004. **84**(3): p. 201-4.
163. McLaughlin, B., et al., *Late onset adrenal hyperplasia in a group of Irish females who presented with hirsutism, irregular menses and/or cystic acne*. Clin Endocrinol (Oxf), 1990. **32**(1): p. 57-64.
164. Okita, K., et al., *Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy*. Endocr J, 2013. **60**(3): p. 283-90.
165. Edmondson, S.R., et al., *Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems*. Endocr Rev, 2003. **24**(6): p. 737-64.
166. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance, N.-., 1997. Diabetes Care 1998; 21:310-314.
167. Ludwig, D.S., *The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease*. JAMA, 2002. **287**(18): p. 2414-23.
168. Kaymak, Y., et al., *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): p. 819-23.
169. Ertugrul, D.T., et al., *Isotretinoin does not induce insulin resistance in patients with acne*. Clin Exp Dermatol, 2011. **36**(2): p. 124-8.
170. Del Prete, M., et al., *Insulin resistance and acne: a new risk factor for men?* Endocrine, 2012. **42**(3): p. 555-60.
171. Chambon, P., *A decade of molecular biology of retinoic acid receptors*. FASEB J, 1996. **10**(9): p. 940-54.
172. Wang, Y., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists enhance lung maturation in a neonatal rat model*. Pediatr Res, 2009. **65**(2): p. 150-5.
173. Berry, D.C. and N. Noy, *All-trans-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor beta/delta and retinoic acid receptor*. Mol Cell Biol, 2009. **29**(12): p. 3286-96.

174. Koistinen, H.A., et al., *Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13-cis-retinoic acid*. Diabetes Metab Res Rev, 2001. **17**(5): p. 391-5.
175. Krskova-Tybitanclova, K., et al., *Short term 13-cis-retinoic acid treatment at therapeutic doses elevates expression of leptin, GLUT4, PPARgamma and aP2 in rat adipose tissue*. J Physiol Pharmacol, 2008. **59**(4): p. 731-43.
176. Mercader, J., et al., *Remodeling of white adipose tissue after retinoic acid administration in mice*. Endocrinology, 2006. **147**(11): p. 5325-32.
177. Makrantonaki, E., R. Ganceviciene, and C. Zouboulis, *An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne*. Dermatoendocrinol, 2011. **3**(1): p. 41-9.
178. Bakry, O.A., et al., *Role of hormones and blood lipids in the pathogenesis of acne vulgaris in non-obese, non-hirsute females*. Indian Dermatol Online J, 2014. **5**(Suppl 1): p. S9-S16.
179. Ekiz, O., et al., *Assessment of thyroid function and lipid profile in patients with postadolescent acne in a Mediterranean population from Turkey*. Int J Dermatol, 2015.
180. Brelsford, M. and T.C. Beute, *Preventing and managing the side effects of isotretinoin*. Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(3): p. 197-206.
181. Stoll, D., et al., *Short-term administration of isotretinoin elevates plasma triglyceride concentrations without affecting insulin sensitivity in healthy humans*. Metabolism, 2004. **53**(1): p. 4-10.
182. Arca, M., G. Pigna, and C. Favoccia, *Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis*. Curr Vasc Pharmacol, 2012. **10**(6): p. 684-6.
183. Makrantonaki, E., et al., *Interplay of IGF-I and 17beta-estradiol at age-specific levels in human sebocytes and fibroblasts in vitro*. Exp Gerontol, 2008. **43**(10): p. 939-46.
184. Smith, T.M., et al., *IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(5): p. 1286-93.
185. Rosignoli, C., et al., *Involvement of the SREBP pathway in the mode of action of androgens in sebaceous glands in vivo*. Exp Dermatol, 2003. **12**(4): p. 480-9.
186. Zouboulis, C.C., *Acne and sebaceous gland function*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 360-6.

187. Saied, N.M. and A.A. Hamza, *Selenium ameliorates isotretinoin-induced liver injury and dyslipidemia via antioxidant effect in rats*. Toxicol Mech Methods, 2014. **24**(6): p. 433-7.
188. Traslavina, G.A. and C.R. Franci, *The CRH-R(1) receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats*. Brain Res, 2011. **1421**: p. 11-9.
189. Zouboulis, C.C., et al., *The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne*. Dermatology, 1998. **196**(1): p. 21-31.
190. vergou, T., Mantzou E, Tseke P, et al., *association of thyroid autoimmunity with acne in adult women* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**: p. 413-416.
191. Rosenfield, R.L. and D. Deplewski, *Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit*. Am J Med, 1995. **98**(1A): p. 80S-88S.
192. Cara, J.F., R.L. Rosenfield, and R.W. Furlanetto, *A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt*. Am J Dis Child, 1987. **141**(5): p. 562-4.
193. Aizawa, H. and M. Niimura, *Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne*. J Dermatol, 1995. **22**(4): p. 249-52.
194. Stewart, M.E., et al., *Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls*. Arch Dermatol, 1992. **128**(10): p. 1345-8.
195. de pergola, G., Cospite M, Giagulli V, et al., *Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and dehydroepiandrosterone sulphate in obese women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1993. **17**: p. 481-483.
196. Guercio, G., et al., *Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(3): p. 1389-93.
197. Schmidt, J.B., A. Lindmaier, and J. Spona, *Endocrine parameters in acne vulgaris*. Endocrinol Exp, 1990. **24**(4): p. 457-64.
198. Giudice, L.C., *Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999. **28**(2): p. 325-39, vi.
199. Genazzani, A.D., et al., *Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone-releasing hormone-induced*

growth hormone and insulin-like growth factor-1 secretion in early and late postmenopausal women. Fertil Steril, 2001. 76(2): p. 241-8.

200. Azziz, R., et al., *Regulation of extragonadal insulin-like growth factor-binding protein-3 by testosterone in oophorectomized women. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79(6): p. 1747-51.*
201. Pham-Huu-Trung, M.T., et al., *Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) on enzymatic activity in human adrenocortical cells. Interactions with ACTH. J Steroid Biochem Mol Biol, 1991. 39(6): p. 903-9.*
202. Horton, R., V. Pasupuletti, and I. Antonipillai, *Androgen induction of steroid 5 alpha-reductase may be mediated via insulin-like growth factor-I. Endocrinology, 1993. 133(2): p. 447-51.*
203. Ma, Q., et al., *FoxO1 mediates PTEN suppression of androgen receptor N- and C-terminal interactions and coactivator recruitment. Mol Endocrinol, 2009. 23(2): p. 213-25.*
204. Yanase, T. and W. Fan, *Modification of androgen receptor function by IGF-1 signaling implications in the mechanism of refractory prostate carcinoma. Vitam Horm, 2009. 80: p. 649-66.*
205. Melnik, B.C., *Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. Dermatoendocrinol, 2011. 3(3): p. 141-65.*
206. Rosenfield, R.L., *Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. J Am Acad Dermatol, 2001. 45(3 Suppl): p. S95-104.*
207. Chen, H.C., et al., *Leptin modulates the effects of acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase deficiency on murine fur and sebaceous glands. J Clin Invest, 2002. 109(2): p. 175-81.*
208. Zheng, Y., et al., *Scd1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebja mouse. Nat Genet, 1999. 23(3): p. 268-70.*
209. Yagyu, H., et al., *Absence of ACAT-1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. J Biol Chem, 2000. 275(28): p. 21324-30.*
210. Lawrence, D., M. Shaw, and M. Katz, *Elevated free testosterone concentration in men and women with acne vulgaris. Clin Exp Dermatol, 1986. 11(3): p. 263-73.*
211. Saleh, B.O., *Role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in hyperandrogenism and the severity of acne vulgaris in young males. Saudi Med J, 2012. 33(11): p. 1196-200.*

212. Simpson NB, C.W.D.o.s.g.I.B.T., Breathnach S, Cox N, Griffith C, editors. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Company; 2004. p. 43.1-43.78.
213. Arora, M.K., S. Seth, and S. Dayal, *The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris*. Clin Biochem, 2010. **43**(18): p. 1415-20.
214. Kanda, N. and S. Watanabe, *Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology*. J Dermatol Sci, 2005. **38**(1): p. 1-7.
215. Konecna, L., et al., *Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle in vivo and in vitro*. Brain Behav Immun, 2000. **14**(1): p. 49-61.
216. Rutanen, E.M., et al., *Recurrent fever associated with progesterone action and persistently elevated serum levels of immunoreactive tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(6): p. 1594-8.

EKLER

Ek-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Akne Vulgaris tanılı hastalar içindir)

Araştırmanın Adı:

Akne Vulgarisin Etyopatogenezinde İnsülin Direnci ve Endokrin Hormon Parametrelerin Değerlendirilmesi, Oral İzotretinoin Tedavisi Sonrası, Vücut Kompozisyonu, İnsülin Direnci ve Hormonal Parametrelerde Değişiklik Olup Olmadığının İncelenmesi

Araştırmanın Anlaşılır Dil ile Adı: Halk diliyle sivilce olarak da bilinen hastalığa neden olabilecek hormonların değerlendirilmesi, ağız yoluyla alınan sivilce tedavisinde kullanılan ticari adı Roacutan/Aknetrent olan ilacın hormone testleri, kilo, kan yağları ve şeker hastalığına yatkınlık üzerinde etkisi olup olmadığını incelemek

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Mustafa Şahin

Araştırmanın Yürütüleceği Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Sayın gönüllü,

Akne vulgaris (halkdiliyesivilce) hastalığı özellikle ergenlik döneminde sık görülmektedir. Ancak ergenlikten sonra da görülebilen bir hastalıktır. Bu dönemden sonar genellikle hastalığın gelişmesinde hormonlar de etkili olabilmektedir.

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Akne Vulgarisin Etyopatogenezinde İnsülin Direnci ve Endokrin Hormon Parametrelerin Değerlendirilmesi, Oral İzotretinoin Tedavisi Sonrası, Vücut Kompozisyonu, İnsülin Direnci ve Hormonal Parametrelerde Değişiklik Olup Olmadığının İncelenmesi”dir. Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’ na başvuru yapmış 17 yaşından büyük 30 (otuz) akne vulgaris (sivilce) tanısı almış hastalar ve 30 (otuz) sağlıklı birey alınacaktır.

Siz bu çalışmada akne vulgaris tanısı almış hasta grubunda yer almaktasınız.

Çalışmamızda amaç akne vulgaris(sivilce) tedavisinde kullanılan isotretinoin etken maddeli ilacın hormone testleri, kilo, kan yağları ve kan şekerine olan etkisini değerlendirmektir. Sizden bu amaç doğrultusunda sadece rutin tetkikler için kanlarınız alınırken kan örneği (7 tüp kadar) alınarak hormone düzeyleri, kan şekeri, kan yağları araştırılacaktır. Dermatoloji tarafından size başlanan ilaç kullanımından 3(üç) ay sonar tekrar

aynı tetkikler yapılacaktır. Araştırmada size herhangi bir ek ilaç tedavisi uygulanmayacaktır. Araştırma kapsamında tıbbi takibiniz sonucunda rutin klinik değerlendirilmeniz amacıyla yapılmış olan laboratuvar ve radyolojik tetkikleriniz değerlendirilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, kontrolünü yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizing isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizing tedavinizde olumsuz bir duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı da size araştırma dışında bırakabilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Yapılan kan tetkikinin ücreti Ankara Tıplılar Vakfı tarafından karşılanacaktır.

Bu çalışma Doç.Dr.Mustafa ŞAHİN sorumluluğunda Dr.Süleyman Emre Koçyiğit tarafından yürütülecektir. Bu çalışma ile ilgili olabilecek sorular ile ilgili olarak yardımcı araştırmacı **Dr.SüleymanEmreKoçyiğit 05076987961**no'lu telefondan irtibata geçilebilir

Çalışmada elde edilecek size ait verilerin başka çalışmalarda da kullanılıp kullanılmamasına izin vermeniz için aşağıda belirtilen bölümü lütfen işaretleyiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Ben

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim.

Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu çalışmada elde edilecek verilerin daha sonar başka araştırmalarda da kullanılmasına izin veriyorum.

Evet

Hayır

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi :

Adresi/Tel:

Tarih ve İmza:

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı bireyler içindir)

Araştırmanın Adı:

Akne Vulgarisin Etyopatogenezinde İnsülin Direnci ve Endokrin Hormon Parametrelerin Değerlendirilmesi, Oral İzotretinoin Tedavisi Sonrası, Vücut Kompozisyonu, İnsülin Direnci ve Hormonal Parametrelerde Değişiklik Olup Olmadığının İncelenmesi

Araştırmanın Anlaşılır Dil ile Adı: Halk diliyle sivilce olarak da bilinen hastalığa neden olabilecek hormonların değerlendirilmesi, ağız yoluyla alınan sivilce tedavisinde kullanılan ticari adı Roacutan/Aknetrent olan ilacın hormone testleri, kilo, kan yağları ve şeker hastalığına yatkınlık üzerinde etkisi olup olmadığını incelemek

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Mustafa Şahin

Araştırmanın Yürütüleceği Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Sayın gönüllü,

Akne vulgaris (halkdiliyesivilce) hastalığı özellikle ergenlik döneminde sık görülmektedir. Ancak ergenlikten sonra da görülebilen bir hastalıktır. Bu dönemden sonar genellikle hastalığın gelişmesinde hormonlar da etkili olabilmektedir.

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Akne Vulgarisin Etyopatogenezinde İnsülin Direnci ve Endokrin Hormon Parametrelerin Değerlendirilmesi, Oral İzotretinoin Tedavisi Sonrası, Vücut Kompozisyonu, İnsülin Direnci ve Hormonal Parametrelerde Değişiklik Olup Olmadığının İncelenmesi”dir. Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’ na başvuru yapmış 17 yaşından büyük 30 (otuz) akne vulgaris (sivilce) tanısı almış hastalar ve 30 (otuz) sağlıklı birey alınacaktır.

Siz bu çalışmada akne vulgaris tanısı almış kontrol grubunda yer almaktasınız.

Çalışmamızda amaç akne vulgaris(sivilce) tedavisinde kullanılan isotretinoin etken maddeli ilacın hormone testleri, kilo, kan yağları ve kan şekerine olan etkisini değerlendirmektir. Sizden bu amaç doğrultusunda sadece rutin tetkikler için kanlarınız alınırken kan örneği (7 tüp kadar) alınarak hormone düzeyleri, kan şekeri, kan yağları araştırılacaktır. Dermatoloji tarafından size başlanan ilaç kullanımından 3(üç) ay sonar tekrar aynı tetkikler yapılacaktır. Araştırmada size herhangi bir ek ilaç tedavisi uygulanmayacaktır. Araştırma kapsamında tıbbi takibiniz sonucunda rutin klinik değerlendirilmeniz amacıyla yapılmış olan laboratuvar ve radyolojik tetkikleriniz değerlendirilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, kontrolünü yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizing isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizing tedavinizde olumsuz bir duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı da size araştırma dışında bırakabilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Yapılan kan tetkikinin ücreti Ankara Tıplılar Vakfı tarafından karşılanacaktır.

Bu çalışma Doç.Dr.Mustafa ŞAHİN sorumluluğunda Dr.Süleyman Emre Koçyiğit tarafından yürütülecektir. Bu çalışma ile ilgili olabilecek sorular ile ilgili olarak yardımcı araştırmacı **Dr.Süleyman Emre Koçyiğit 05076987961** no'lu telefondan irtibata geçilebilir

Çalışmada elde edilecek size ait verilerin başka çalışmalarda da kullanılıp kullanılmamasına izin vermeniz için aşağıda belirtilen bölümü lütfen işaretleyiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Ben

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim.

Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu çalışmada elde edilecek verilerin daha sonar başka araştırmalarda da kullanılmasına izin veriyorum.

Evet

Hayır

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi :

Adresi/Tel:

Tarih ve İmza:

DEMOGRAFİK VERİLER		
ADI – SOYADI:		HASTA NO:
YAŞ:		
CİNSİYET:		
PROTOKOL NO:		
YAŞADIĞI YER:		
BOY/KG:	VKİ:	
HASTALIK ÖYKÜSÜ		
Akne başlangıç zamanı		
Akne başlangıç yaşı		
Aknenin bulunduğu vücut bölgesi	Yüz:	sırt: göğüs duvarı:
	Diğer:	
Aknenin şiddeti	Hafif:	Orta: Şiddetli: Nodulokistik:
Adet düzensizliği	Var:	Yok:
Hirsutizm:	FGS skorlaması <8: >8:	
Sigara içimi	Var:	Yok: Ex-smoker:
	Varsa kaç paket/yıl:	
Ek hastalık öyküsü	Var:	Yok:
	Varsa hangi hastalıklar:	
Ek ilaç kullanımı	Var:	Yok:
	Varsa hangi ilaçlar:	
LABORATUVAR TETKİKLERİ		
Testin Adı	0.Ay	3.Ay
Açlık kan şekeri		
Açlık insülini		
HOMA skoru		
HDL		
LDL		
Trigliserid		
ALT		
FSH		
LH		
Prolaktin		
Estradiol		
Progesteron		
ACTH(sabah)		
Kortizol(sabah)		
1mg deksametazon supresyon testi		
DHEAS		
Total testosteron		
GH		
IGF-1		
17-OH Progesteron		