



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**AKNELİ HASTALARDA ANDROJEN FAZLALIĞININ
GÖRÜLME SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsüm UYSAL

KAYSERİ – 2012



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**AKNELİ HASTALARDA ANDROJEN FAZLALIĞININ
GÖRÜLME SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsüm UYSAL

Danışman

Prof. Dr. Yılmaz ŞAHİN

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
TSU-10-3232 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2012

TEŞEKKÜR

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Yılmaz Şahin'ne,

Asistanlığım boyunca her konuda bana ışık tutan, emeklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen, yeni çıkacağım bu yolda bilgi ve destekleri için tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında ve klinik yaklaşımında bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Rektör Prof. Dr. Fahrettin Keleştimur'a, tezime büyük katkı sağlayan, çalışma disiplini ve insani değerlerini örnek aldığım Prof. Dr. Kürşad Ünlühızcı'ya ve tez ve klinik araştırmalarıma katkılarından dolayı Prof. Dr. Ayten Ferahbaşı'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum kliniği hemşire, teknisyen, sekreter ve personelimize,

Tezim sırasında göstermiş oldukları titizlik ve ilgilerinden dolayı Erciyes Üniversitesi Nükleer Tıp ve Biyokimya Laboratuvar çalışanlarına, Ferhan Elmalı'ya,

Sunmuş oldukları sonsuz sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme,

Bana her konuda destek olan, yaşam kaynağım sevgili eşim Onur'a ve tez yazım sürecinde hep yanımda olan kızım Ela'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2.1.1 TANI KRİTERLERİ ve PREVALANS	3
2.1.2 KLİNİK BULGULAR.....	6
2.1.2.1 Ovulatuvar Disfonksiyon	6
2.1.2.2 Hiperandrojenizm ve Hirsutizm	6
2.1.2.3 İnfertilite.....	10
2.1.3 LABORATUVAR BULGULARI.....	11
2.1.4 ETYOPATOGENEZ	12
2.1.4.1 İnsülin salınım defektleri ve etki bozuklukları.....	13
2.1.4.2 Primer nöroendokrin defekt	16
2.1.4.3 Androjen sentez defekti	16
2.1.4.4 Artmış periferik kortizol metabolizması	16
2.1.4.5 Genetik nedenler	17
2.1.5 UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ.....	17
2.1.5.1 Obezite	17
2.1.5.2 Bozulmuş Glukoz Toleransı, Tip 2 DM	17
2.1.5.3 Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon.....	18

2.1.5.4 Dislipidemi	18
2.1.5.5 Kardiyovasküler Hastalıklar	18
2.1.5.6 Metabolik sendrom	18
2.1.5.7 Riskli Gebelik	18
2.1.5.8 Kanser	19
2.1.5.9 Düşük Yaşam Kalitesi	19
2.1.6 TEDAVİ SEÇENEKLERİ	19
2.2.AKNE	21
2.2.1 AKNE ETYOPATOGENEZİ	22
2.2.1.1 Genetik	22
2.2.1.2 Sebum Salgılanmasında Artış	22
2.2.1.3 Bakteriyal Kolonizasyon	23
2.2.1.4 foliküler Keratinizasyon Bozukluğu	24
2.2.1.5 Androjenler ve diğer Hormonların Etkisi	24
2.2.2 AKNE SINIFLANDIRILMASI	25
2.2.3 AKNE VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	26
2.2.3.1 Topikal Tedavi	26
2.2.4. Sistemik Tedavi	27
3.GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	30
3.1 LABORATUVAR TESTLERİ	33
3.2 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇLAR	55
KAYNAKLAR	57
Kabul Onay Sayfası	70

KISALTMALAR

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
LH	: Lüteinizing hormon
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
E2	: Östradiol
PRL	: Prolaktin
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
A	: Androstenedion
17-OH-P	: 17 hidroksi progesteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
SHBG	: Seks hormonu bağlayan globulin
TT	: Total testosteron
Tkol	: Total kolesterol
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
TG	: Trigliserid
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
HOMA-IR	: Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance
İH	: İdiopatik hirsutizm
İHA	: İdiopatik hiperandrojenemi
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
NIH	: National Institutes of Health
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine

IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
mFG	: Modifiye Ferriman-Gallwey
NKAH	: Non klasik adrenal hiperplazi
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
P450c	: sitokrom p 450
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
DM	: Diabetes mellitus
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
ADA	: Amerikan Diyabet Enstitüsü
KŞ	: Kan şekeri
11β HSD	: 11β- hidroksi dehidrogenaz
Apo B	: Apolipoprotein B
Apo A	: Apolipoprotein A
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
DHT	: Dihidrotestosteron
TZD	: Tiazolidinedionlar
AKŞ	: Açlık kan şekeri
P.acnes	: Propionibacterium acnes
C5a	: Kompleman 5a
IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
TNF	: Tumor nekrosis factor

DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
USG	: Ultrasonografi
FAI	: Free Androjen indeks
HAIR-AN	: Hiperandrojenizm-İnsülin Rezistansı-Akantozis Nigrikans

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : PKOS'un tanı kriterleri	5
Tablo 2 : Hirsutizm sebepleri.....	8
Tablo 3 : Akne şiddetinin sınıflandırılması	26
Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların tanıları.....	36
Tablo 5 : PKOS ve diğer tanıları almış hastaların demografik özellikleri ve VKİ değerleri	36
Tablo 6 : PKOS'lu hastaların klinik özellikleri.....	37
Tablo 7: PKOS'lu ve diğer tanıları almış hastaların kan hormon düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo 8: Polikistik over + İdiyopatik hirsutizm + İdiyopatik hiperandrojenemi hasta grubu ile sadece aknesi olan hastaların karşılaştırılması	39
Tablo 9: PKOS' lu hastalar ve diğer tanıları almış hastaların Ferriman-Gallwey skoru, akne skoru, kan kolesterol ve kan şekerleri düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 10 : Polikistik over + İdiyopatik hirsutizm + İdiyopatik hiperandrojenemi hasta grubu ile sadece aknesi olan hastaların diabetes Mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı açısından karşılaştırılması	42

AKNELİ HASTALARDA ANDROJEN FAZLALIĞININ GÖRÜLME SIKLIĞI

ÖZET

Amaç: Tek başına akne ile başvuran, klinik olarak akne tanısı almış hastalarda; başta polikistik over sendromu olmak üzere hiperandrojenizm ile seyreden bozuklukların görülme sıklığının belirlenmesi ve altında yatan nedenlerin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışma Haziran 2010 ve Aralık 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesinde yapılmıştır. Çalışmaya asıl şikayeti akne olan yaşları 18-45 arasında değişen son 3 ayda hormonal tedavi almayan 207 hasta alındı. Her hastaya akne ve hirsutizm skorlaması, pelvik ultrason yapıldı. Erken foliküler dönemde serum LH, FSH, östradiol, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), DHEAS, androstenodion (A), SHBG ve total testosteron (TT) ölçüldü. Ovulasyon, menstrual döngünün 21-24. günlerinde ölçülen serum progesteron seviyesi ile belirlendi. Hastalara OGTT yapıldı, HOMA-IR ve serum lipid düzeyleri incelendi. Hastalar PKOS, idiyopatik hirsutizm (İH), idiyopatik hiperandrojenemi (İHA) ve izole akne olarak ayrıldı. Normal serum androjen (TT, DHEAS, A) düzeylerine sahip , USG de normal ovaryan morfoloji görülen, normal ovulatuar fonksiyonlu ve hirsutizmi olan hastalar İH olarak kabul edildi. En az bir yüksek androjen düzeylerine sahip, normal ovulatuar fonksiyonlu, USG de normal ovaryan morfolojiye sahip hastalar İHA olarak adlandırılmıştır. Aknesi olup, hiperandrojenemi ve hirsutizmi olmayan, normal ovulatuar fonksiyonlu hastalar “ izole akne” olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 207 akneli hastanın %39,6 ‘u (82/207) PKOS, % 8,6 ‘sı (18/207) İdiopatik hirsutizm, %23,6’sı (49/207) idiyopatik hiperandrojenemi, %28 (58/207) izole akne olarak bulundu. Akne skoru izole akne ve diğer hastalar arasında benzerdi. PKOS+İH+İHA hasta grubunda hirsutizm skoru, TT, DHEAS, androstenodion ve HOMA-IR izole aknesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek görülürken SHBG, FSH seviyeleri ise daha düşük bulundu. İnsülin direnci, izole akneli hastalara göre PKOS+İH+İHA hasta grubunda (p <0.05) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PKOS ve İHA hasta gruplarında diğer gruplara göre daha yüksek serum androjen düzeyleri izlendi. 114 (% 55) hastada en az bir serum androjen düzeyi yüksekti ve bütün gruplar arasında akne şiddeti ile hormonal değerler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Tüm akneli hastalarda serum lipid düzeyleri benzerdi. PKOS+İH+İHA hasta grubu ile sadece

aknesi olan hastalardaki DM, BAG (bozulmuş açlık glukozu), BGT (bozulmuş glukoz toleransı) görülme sıklığı benzerdi ($p>0.05$)

Sonuç: 207 hastanın 149'unda (%71.9) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi görüldü. Akne ile başvuran hastalarda hiperandrojenemi ve PKOS'un mutlaka göz önünde bulundurulması, PKOS ve hiperandrojenemiye neden olan klinik tabloların araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bundan sonraki çalışmalarda antiandrojen tedavilerin akneli hastalarda tedavi etkinliğinin araştırılmasını önermekteyiz

Anahtar kelimeler: Akne, Hiperandrojenemi, Hirsutizm, Polikistik over sendromu

THE PREVALENCE OF ANDROGEN EXCESS IN WOMEN PRESENTING ACNE

ABSTRACT

Objective In this study our aim was to investigate the prevalence of polycystic ovary syndrome and the underlying causes of androgen excess disorders among women presenting with acne alone.

Material and Methods: This prospective study was conducted between June 2010 and December 2011 at Erciyes University School of medicine. Two hundred and seven women whose main complaint is acne, aged between 18-45 years were included in the study. Detailed history, clinical examination, pelvic ultrasound, acne and hirsutism scores were obtained for all patients. LH,FSH, estradiole (E₂), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), DHEAS, androstenedione (A), total testosterone (TT) and SHBG in serum samples was measured in early follicular phase. Ovulation was confirmed by serum progesterone level in days 21-24 of menstrual cycle. Glucose tolerance status was evaluated by oral glucose tolerance test (OGTT). The presence of insulin resistance was investigated by homeostasis model assessment (HOMA) score. The patients were assigned as PCOS, idiopathic hirsutism (IH), idiopathic hyperandrogenemia (IHA) and isolated acne. Patients with hirsutism, ovulatory menstrual cycles and normal serum androgen levels were considered as IH. Patients with at least one high androgen levels and having regular cycles were named as IHA. Patients with acne but without hirsutism, hyperandrogenemia and ovulatory menstrual cycles were considered as "isolated acne".

Results: The prevalence of PCOS was 39.6% (82/207) in all women with acne, respectively. In patients not diagnosed with PCOS 8.6% was idiopathic hirsutism (18/207), 23.6% of the patients was idiopathic hyperandrogenemia (49/207), 28% (58/207) of the patients was isolated acne. Acne score was similar between the patients with isolated acne and the other patients. Patients with PCOS+IH+IHA had significantly higher hirsutism score, T, DHEAS, A, HOMA-IR and lower SHBG and FSH levels than patients with isolated acne. Patients with PCOS and IHA had higher serum androgen levels than other groups. 114 (55%) patients had at least one raised serum androgen level and there was no significant correlation between the severity of acne and hormonal values in all groups. Patients with acne have similar serum lipid and glucose levels.

Conclusions: In 149 of 207 patients (71.9%) had clinical and/or biochemical hyperandrogenism. This finding suggests that women presenting with acne should be evaluated in terms of PCOS, clinical and biochemical hiperandrogenism. Antiandrogen therapy may be useful in treating acne in most of these patients.

Keywords: Acne, Hyperandrogenism, Hirsutism, Polycystic ovary syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, pilosebace (kıl-yağ bezi) birimin bir hastalığıdır. Etyopatogenezinde sebum sekresyonunda artış, bakteriyel kolonizasyon, foliküler keratinizasyon bozukluğu ve androjenik hormonlar sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörler içerisinde androjenler akne patogenezinde rol oynayan esas etkenlerden birisidir (1-4).

Ani başlayan aknesi olan, kombine tedavilere cevap vermeyen ve hiperandrojenizm bulguları olan kadın hastalarda öncelikle endokrinolojik bir bozukluk olup olmadığı araştırılmalıdır (5). Hirsutizmi ve düzensiz menstrüel periyotları olan akneli kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir.

Akne hiperandrojenizmin bulgularından biridir. Akne ergenlik dönemindeki hastaların yaklaşık % 85’ni etkilemektedir (1). Akne tek başına görülebildiği gibi sebore, hirsutizm ve androjenetik alopesi gibi hiperandrojenizmin diğer deri bulguları ile birlikte de görülebilmektedir.

Hirsutizmin en sık görüldüğü durumlardan biri de Polikistik over sendromu (PKOS) dur. Polikistik over sendromu tanı kriterleri ve popülasyonlardaki sıklıkları değişiklik göstermesine rağmen üreme çağındaki kadınlardaki en sık endokrinolojik bozukluktur. Sendromun kliniği oligo-anovulasyon, hirsutizm, akne, infertilite, disfonksiyonel kanama gibi bulgulardır. Fakat son yıllarda polikistik over sendromu etyopatogenezinde insülin direncinin rolünün ortaya konması ve obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları gibi uzun dönem sağlık riskleriyle de dikkat çekmektedir. Hastaların semptomlarla ilk karşılaşması ve tıbbi yardım araması genellikle adolesan

yaşlarda olmaktadır. Adolesan yaşlarda hastayı doktora yönlendiren diğer bir semptom da aknedir.

Androjenlerin hem sebore artışı hem de hücre proliferasyonunda etkili olduğu söylenmektedir. Bu nedenle hiperandrojenizm, dolayısıyla polikistik over sendromu ile akne birlikteliği ön plana çıkmıştır. Aknede PKOS sıklığı daha önceden belirlenmiş ancak çalışmalar yenilenen tanı kriterlerine göre yetersiz kalmıştır ve mevcut çalışmalarda hasta sayıları yetersizdir. Bu nedenlerle bu çalışmada, tek başına akne ile başvuran, klinik olarak akne tanısı almış hastalarda; başta polikistik over sendromu olmak üzere hiperandrojenizm ile seyreden bozuklukların görülme sıklığının belirlenmesi ve altında yatan nedenlerin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik bozukluk olup %6 -10 oranında görülür. Klinik semptomları çeşitlilik göstermekle birlikte başlıca görülenler oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overlerin varlığıdır. Etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir (6).

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanı Kriterleri ve Prevalans

PKOS ilk kez 1935 yılında «Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries» başlıklı makalelerinde Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Amenore, hirsutizm ve büyümüş overleri olan 7 hastanın tarif edildiği ve wedge rezeksiyon sonrası sonuçlarının bildirildiği çalışma sonrasında uzun yıllar sendrom çalışmacıların adlarıyla anılmıştır (7). Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle genel kabul görmüştür. Semptomların ve tanı testlerinin geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır. Şu anda ise PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) seyreden, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Tanım ve kriterlerin net

tanımlanmış olması bilimsel çalışmalarda bilginin paylaşılabilmesi açısından önemli olduğu kadar klinik açıdan da önemlidir.

Bu sebeple öncelikle 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health: NIH) tarafından en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri oluşturulmuştur. 2003 yılında ise NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir. En son 2003 yılında kabul edilen kriterler şu şekildedir (8):

1. Ovulatuvar bozukluklar: Oligomenore (yılda 8 siklustan az veya siklus uzunluğunun 35 günden fazla olması) ve/veya anovulasyon şeklindedir.

2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları: Klinik olarak; hirsutizm, akne, alopesi, akantozis nigrikans gözlenmesi veya laboratuvar testleriyle hiperandrojenizmin gösterilmesidir. Ancak hiperandrojenizmin ayırıcı tanılarında bulunan; hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, akromegali, klasik veya nonklasik konjenital adrenal hiperplazi veya androjen sekrete eden tümörlerin dışlanması gerekmektedir.

3. Polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesi: Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile çapı 2-9 mm arasında 12 veya daha fazla follikül ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) şeklinde değerlendirilmektedir. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (8). Polikistik overler normal kadınların % 6-25'inde görülürken, PKOS'lu kadınların %67-86'sında izlenmektedir (9-10).

PKOS'nun tanısını koymak için yukarıda sayılan kriterlerden 2 ve/veya daha fazlası bulunmalıdır.

Tablo 1. PKOS'nun tanı kriterleri (8)

<u>1990 kriterleri (1 ve 2 beraber olmalıdır.)</u> 1. Kronik anovulasyon ve 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması (Diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra)
<u>Revize edilmiş 2003 kriterleri (3'ünden ikisi olmalıdır.)</u> 1. Oligomenore veya anovulasyon 2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 3. Polikistik overler Diğer etyolojilerin ekarte edilmesi (Konjenital Adrenal Hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing Sendromu)

2006 yılında Androgen Excess Society PCOS Phenotype Task Force raporu ile geniş bir konsensus açıklanmıştır. Sendromun temel kriterleri; ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında tekrar özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Polikistik over sendromunun insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır ve raporda da bunun tersini savunan kanıta rastlanmadığı belirtilmiştir (11).

Adolesanlar için ayrı tanı kriterleri yoktur. NIH ve Rotterdam kriterlerinin ikisi de kullanılmaktadır. Fakat bazı önemli noktalar göz önüne bulundurulmalıdır. Menarş sonrası iki yıl anovulasyon olabileceği için fizyolojik anovulasyon ile polikistik over sendromuna bağlı anovulasyon ayırt edilmelidir. Adolesanlarda multikistik overler normal bir bulgu olabilir ve polikistik overlerden ayrılmalıdır. Kandaki androjen düzeylerine bakılarak androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür çünkü adolesanlar için tanımlanmış normal değerler yoktur (12). En yeni geniş katılımlı konsensus ise 2012 ESHRE/ASRM 3. PKOS Konsensus Workshop grubu raporunda açıklanmıştır. Bu raporda temel klinik

özellikler tekrar vurgulanmış, PKOS'un uzun dönem sağlık etkileri (obezite, DM, Kardiyovasküler Hastalıklar, kanser gibi) tartışılmıştır. PKOS hakkında yanıtlanmamış sorular tek tek incelenmiş ve henüz çözümlenememiş durumlar listelenmiştir yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmiştir. Adolesanlar açısından 2006 raporu ile benzer sonuçlar çıkarılmış ancak PKOS'un uzun dönem etkileri göz önüne alındığında, obezite, hirsutizm ve mental düzensizlikleri olan hastaların tedavi edilmesi önerilmiştir (6).

Sendromun prevalansı kullanılan tanı kriterlerine ve toplumlara göre değişiklik göstermektedir. Bir çalışmada adolesanlarda prevalansı % 3 ile % 23 arasında bildirilmiştir (12). Son çalışmalarda prevalansın adolesanlarda 1990 kriterlerine göre %6-10, Rotterdam kriterlerine göre en fazla %15 olduğu bildirilmiştir (6).

2.1.2 Polikistik Over Sendromunda Klinik Bulgular

Genel olarak PKOS, peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (13).

2.1.2.1 Ovulatuvar disfonksiyon

Polikistik over sendromlu kadınlarda en sık bildirilen semptomlar arasında anovulasyona bağlı menstrüel düzensizlik vardır. Balen ve arkadaşlarının yaptığı 1871 PKOS hastasını kapsayan geniş çalışmada % 30'unun düzenli adet gördüğü, % 50'sinin oligomenore ve %20'sinin amenore şikayeti olduğu bildirilmiştir (14). Hiperandrojenemisi olan ve düzenli adet gören kadınlarda yapılan bir araştırmada anovulasyon oranı %21 olarak bildirilmiştir (15). Son yapılan çalışmalarda yaşın ilerlemesine bağlı olarak menopoza yaklaşırken PKOS'lu kadınların daha düzenli adet gördükleri ve ovulatuvar sikluslara sahip oldukları gösterilmiştir (16,17,18).

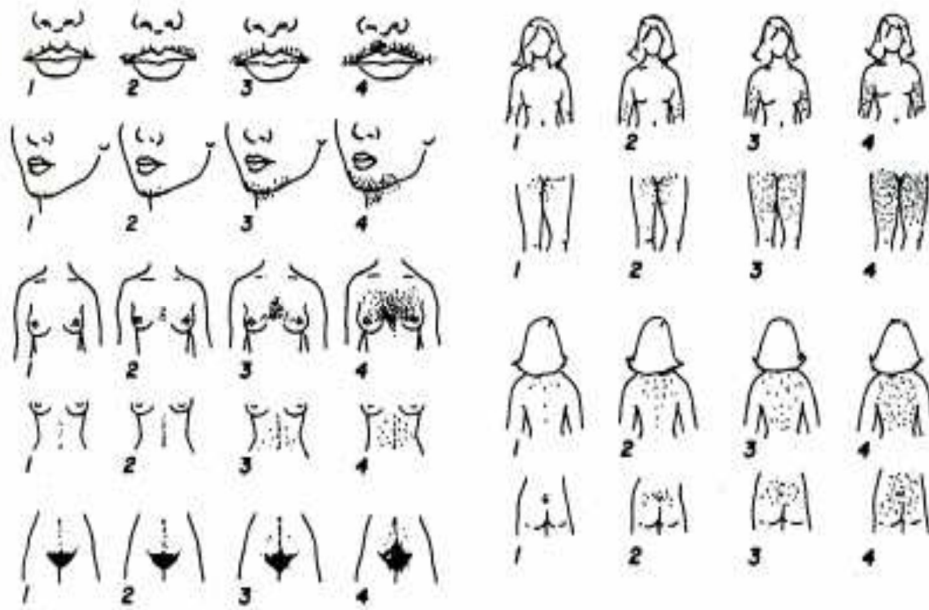
2.1.2.2 Hiperandrojenizm ve Hirsutizm

Hiperandrojenizmin klinik bulguları alopesi, akne ve hirsutizmdir. Alopesi özellikle temporal bölgedeki kafa derisinin terminal kıllarının kaybı olarak tanımlanır. (14). PKOS'lu kadınlarda androjenik alopesi sıklığı %6 olarak bildirilmiştir. Akne vulgaris, pilosebace (kıl-yağ bezi) birimin birçok faktöre bağlı olarak gelişen, komedon, papül, püstül, kist, nodül ve skarlarla karakterize kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Polikistik overli kadınlarda akne sıklığı %34 olarak bildirilmiştir (14). İzole aknede androjenik alopesi ve hirsutizmin tersine androjen düzeylerinde yükselme izlenmemiştir (19,20).

Diğer bir hiperandrojenemi bulgusu akantosiz nigrikanstır. Aksilla, kasık, deri kıvrımları ve boyunda görülebilen artmış pigmentasyon ve papillomatoz ile karakterize bir görüntüdür. İnsülin direnci ve artmış insülin düzeylerine işaret eder (21). Polistik overli kadınlarda sıklığı %2 olarak bildirilmiştir (14).

Hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm terminal kıllardaki artışın; yüz, göğüs, alt karın gibi erkek tipi kıllanmanın olduğu bölgelerde olmasıdır. Yüz, alt karın, üst bacak iç yüzleri, göğüs, meme uçları, pubik ve aksilla bölgelerindeki kıllar seks hormonlarına duyarlıdır. Androjenler kılların büyümesini hızlandırır, çapını ve pigmentasyonunu artırır. Testestoronun 5-alfa redüktaz tarafından dihidrotestesterona çevrilmesiyle kıl folikülü etkilenir. Bu nedenle 5-alfa redüktaz düzeyini etkileyen ailesel ve ırksal faktörler hirsutizmin görülme sıklığı ve coğrafi dağılımı üzerinde etkilidir (22). Insulin like growth factor-I (IGF-I) 5-alfa redüktaz aktivitesini artırır (23). Bu durum insülin direnci olan anovulatuvar hastalarda hirsutizmi artırır. Balen ve arkadaşlarının çalışmasında polikistik over sendromlu kadınlarda hirsutizm görülme sıklığı %66 olarak bildirilmiştir (14).

Hirsutizm, en yaygın olarak modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir (24, 25). Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır. Toplam mFG skoru ≥ 8 hirsutizm olarak tanımlanır.



Şekil 1. Ferriman-Gallwey skorlama skalası (26)

Hirsutizm, dolaşımda artmış androjen salgısı, kıl folliküllerinin artmış hassasiyeti ya da bu faktörlerin birlikte etkisiyle ortaya çıkabilir. Androjenlerin kaynağı adrenaller, overler ve periferik dokulardır (27). Hirsutizm sebepleri tablo 2.'de gösterilmiştir

Tablo 2: Hirsutizm sebepleri .(28)

SEBEPLER	SIKLIK (%)
1.Adrenal kökenli sebepler:	% 3-5
a) Konjenital adrenal hiperplazi	
21 hidroksilaz eksikliği (geç başlangıçlı-NKAH)	%1
11 beta hidroksilaz eksikliği	<%1
3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği	<%1
b) Cushing sendromu	<%1
c) Androjen salgılayan adrenal tümörler	<%1
2. Over kaynaklı sebepler:	%70-80
PKOS	%70-80
Androjen salgılayan over tümörleri	<%1
3. İdiyopatik hirsutizm	%5-15
4. İdiyopatik hiperandrojenizm	%1,7-2
5. Diğer sebepler:	
a) İlaçlar: Fenitoin, diazoksit, siklosporin, dilantin, streptomisin, heksaklorobenzen, minoksidil, anabolik ve ekzojen steroidler(14)	%2
b) Hiperprolaktinemi	
c) Akromegali	

Tabloda görülen sebepleri yakından inceleyecek olursak;

1. Non Klasik Adrenal Hiperplazi(NKAH): Hirsutizmlı kadınların % 2-5'inde altta yatan sebeptir ve etkilenen kadınların % 83'ünde ultrasonografide overlerde polikistik değişiklikler mevcuttur. Ovaryan morfolojideki bu değişiklikler hiperandrojenemiye sekonder olarak gelişir. Adrenal bezdeki enzim defekti sonucunda glukokortikoid sentezinin azalmasıyla artan ACTH, androjen sekresyonunda ve glukokortikoid prekürsörlerinde artışa neden olur. Bu durum adrenal kortekste hiperplazi ile sonuçlanır. NKAH, steroid biyosentezinde yer alan 21-hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz ve 3 β -HSD enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların çoğunluğunu (%90'ından fazlasını) 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır (27). Konjenital adrenal hiperplazilerde bulgular doğumla birlikte başlar. Non klasik formlar genellikle erken puberte dönemine kadar pek bulgu vermezler (29).

2. Adrenal Tümörler: Adrenal adenomlarda ve adenokarsinomlarda DHEAS düzeyleri genellikle 8000 ng/ml'den yüksektir. Nadiren testosteron üreten tümörlere rastlanabilir ve bu tümörler düşük DHEAS düzeyleriyle ilişkili olabilir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme tanıda yardımcı olur (27).

3. Cushing Sendromu: Cushing hastalığı ve Cushing sendromu hirsutizmin nadir nedenleridirler. Bununla birlikte morbidite ve mortalite ile ilişkisi sebebiyle klinik yaklaşımda hastalar değerlendirilirken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun bir tarama için 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi kullanılabilir. Hiperkortizolemi tespit edilen hastalarda endokrin ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi hipofiz kaynaklı ve hipofiz dışı hastalığın ayırımında yardımcı olur (27).

4. İdiyopatik Hirsutizm

Sık görülmekle birlikte patogenezi halen tartışmalıdır. Günümüzde; normal ovulatuar fonksiyonlu, normal androjen düzeyi olan hirsutizm olarak tanımlanır (30). Ultrasonografik olarak overlerde polikistik görünüm izlenmez. Hirsutizm görülen kadınların % 5-15'ini oluşturur (30,31). Türk toplumunda prevalans % 16 olarak bulunmuştur (32). Hastalığın patogenezinden artmış periferik 5 α -redüktaz aktivitesinin, androjen reseptör polimorfizminin, androjen metabolizmasındaki değişikliklerin ve insülin direncinin sorumlu olduğu öne sürülmektedir (30,33).

5. İdiyopatik Hiperandrojenemi

Hirsutizm ve hiperandrojenemi için adrenal, ovaryan veya başka bir neden gösterilemeyen, ovulatuvar siklusları olan ve normal ovaryan morfolojiye sahip vakalar idiyopatik hiperandrojenemi olarak tanımlanır. 168 kişilik hirsutizmlı hasta grubunda yapılan bir çalışmada idiyopatik hiperandrojenizm sıklığı % 17,4 olarak bulunmuştur (32). Diğer bir çalışmada böyle bir grubun tanımlanması gerektiği savunulmuş ve idiyopatik hiperandrojenizm sıklığı % 6,75 olarak bildirilmiştir (22). Bu hastalarda fonksiyonel, ovaryan ve/veya adrenal hiperandrojenizm mevcut olabilir. GnRH analoglarıyla belirgin ovaryan steroidojenik cevap gözlenen hiperandrojenemik kadınlarda hiperandrojenizm fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm olarak tanımlanmıştır. Bu hastalardaki adrenal veya ovaryan veya her ikisinin disfonksiyonundan P450c17 α enzim disregülasyonunun önemli oranda sorumlu olduğu düşünülmektedir (34).

6 .Diğer Nedenler:

İlaçlar: Androjenler, danazol, glukortikoidler, metirapon, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin) gibi ilaçlar hirsutizme; minoksidil, siklosporin, diazomid gibi bazı ilaçlar da hipertrikozise yol açabilirler. Minoksidil ve diazoksit hücre membranında hiperpolarizasyona neden olan potasyum kanallarını açarlar. Açılan potasyum kanalları ise hipertrikotik aktivitede ana rol oynar (35).

Hiperprolaktinemi: DHEAS düzeyleri hiperprolaktinemili hastalarda yükselmiştir. Bromokriptin tedavisi ile hem prolaktin hem de DHEAS seviyelerinde düşme sağlanır. Hiperprolaktinemili hastalarda hiperandrojeneminin mekanizması tam bilinmemesine ve birçoğunda hirsutizm olmamasına rağmen prolaktin ölçümü yol göstericidir (31).

2.1.2.3 Gebelik ve İnfertilite

PKOS'lu kadınlar subfertil olabilmektedir. Bu durum obezite, metabolik, inflamatuvar ve endokrin anormalliklerin ovulatuvar fonksiyon, oosit kalitesi ve endometriyal implantasyon üzerine etkileri ile açıklanabilir (6). Ovaryan hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi prematür granüloza hücre luteinizasyonunu tetikleyebilir. Ayrıca büyüme faktörlerinin parakrin disregülasyonu intrafoliküler ortamı ve oositlerin sitoplazmik ve nükleer matürasyonunu bozabilir (36). Sonuç olarak bu faktörler hastadan hastaya değişiklik gösterir. Gebelik ve infertilite her bir hastanın bireysel oosit kalitesi, fertilizasyonu ve endometriyal implantasyon oranlarına göre değişebilir.

2.1.2.4 Obezite

Obezite PKOS'da görülebilen bir bulgudur. Kilogram olarak ağırlığın metre olarak boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) >25 ise kişi fazla kilolu, >30 ise kişi obez olarak tanımlanır (37).

Obezite genellikle bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir (38). Bel/kalça oranı 0.85'den fazla olduğunda android tipte yağ dağılımı söz konusudur (39,40). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır (41). Artmış bel/kalça oranı insülin direncine işaret eder (42). Obezite, periferik östrojen üretiminin ve pankreatik insülin üretiminin artması sonucunda LH düzeylerinin artarak folikül maturasyonunun bozulması yoluyla anovulasyonu artırır (43).

2.1.3. Polikistik Over Sendromunda Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulgularından özellikle androjen düzeyleri tanıda önemlidir. Normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg testosteron (T) üretilir. % 50'si androstenedionun (A) periferik dönüşümünden, geri kalanı eşit miktarlarda % 25 over ve % 25 adrenal salgılanır. Dehidroepiandrostenedion sülfatın (DHEAS) neredeyse tamamı, dehidroepiandrostenedionun (DHEA) ise % 90'ı adrenal kaynaklıdır. Dolaşımdaki testosteronun % 80'i bir beta globulin olan seks hormonu bağlayıcı globuline (sex hormone binding globulin-SHBG) bağlı olarak bulunur. % 19'u ise albumine gevşek bağlıdır. % 1'i serbest durumdadır. Androjen etkisi bu serbest kısım ve bir miktarda albumine bağlı kısma bağlıdır. DHEA, DHEAS ve androstenedion ise belirgin şekilde proteine bağlı değildir ve rutin immunassay testler biyolojik aktif düzeylerini yansıtır. Testosteron için durum farklıdır, rutin testler bağlı olan ve olmayan total testosteron düzeyini ölçer. SHBG düzeyleri artmış androjen ve hiperinsulinemi varlığında düşer. Östrojen ve tiroid hormonu ise SHBG düzeylerini artırır (44). Hirsutizmi olan kadınlarda artmış testosteron ve androstenedionun kaynağının over olduğu gösterilmiştir (45).

Testler arasında farklılıklar olması ve farklı popülasyonlarda normal değerlerin farklılık göstermesine rağmen tanımı gereği PKOS'da androjen düzeyleri ölçülür. Polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık % 60-80'inde artmış androjen düzeyleri görülür. (11). Genelde serbest ve total testosteron düzeyleri yükselmiştir (46). DHEAS PKOS'lu kadınların % 25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür (47). DHEA ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. Androgen Excess Society 2006 raporunda serbest testosteron dahil

androjenlerin kan seviyelerinin hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcı olduğunu, tanı için tek kriter olmadığını ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığını belirtmiştir (11).

Total testosteron düzeylerinin 200 ng/dL nin üzerinde olması over ve adrenal tümör araştırılmasını, DHEAS düzeylerinin normalin iki katından yüksek olması adrenal tümör araştırılmasını gerektirir (48). Testosteron>200 ng/dL, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)> 7.000 ng/mL olması adrenal veya over tümörünü düşündürmelidir.

Luteal fazın ortasında ölçülen progesteron düzeyleri ile ovulasyon objektif olarak gösterilebilir. Bazal foliküler faz 17 hidroksi progesteron (17-OH Progesteron) ölçümü ise polikistik over sendromunun geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir. 2 ng/ml nin altındaki değerler tanıdan uzaklaştırır. 8 ng/mL nin üzerindeki değerler ise tanı koydurucudur bu iki durumda başka teste ihtiyaç yoktur. Bu iki değer arasındaki ölçümlerde ACTH stimülasyon testi yapılır. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide değerler test sonrası genelde 10 ng/mL nin üzerindedir (48).

Polikistik over sendromlu hastaların % 25 kadarında hafif artmış prolaktin düzeyleri görülebilir. Hipofize anormal östrojen feedback olması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bromokriptin tedavisi LH düzeylerini ve ovulasyonu düzeltebilir (49). Anovulasyonun ayırıcı tanısı için hipotiroidi ve hipertiroidi ekarte edilmelidir.

Total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein-LDL) düzeyleri artmış, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein-HDL) ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır (42,50). En karakteristik lipid değişikliği HDL azalmasıdır (51).

Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi ve deksametazon supresyon testi tarama için kullanılabilir.

2.1.4 Polikistik Over Sendromunun Etiyopatogenezi

Yaygın bir endokrinolojik problem olmasına rağmen PKOS'nun patofizyolojisi hala net olarak gösterilememiştir. Patogeneizde birçok mekanizma öne sürülmektedir.

Başlıcaları şunlardır (52,53):

1. İnsülin sekresyonu ve aktivasyonunda bir defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci,

2. Bir primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınımının sıklık ve amplitüdünde abartılı sekresyon,
3. Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryan ve / veya adrenal androjen üretiminin artması,
4. Kortizol metabolizmasındaki değişiklik sonucu; androjen üretiminin artması, Genetik geçiş.

2.1.4.1 İnsülin salınım ve etki bozuklukları

İnsülin direnci, verilen belirli bir insülin miktarına karşı elde edilen normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. Normalde insülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılamakta, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını arttırmaktadır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir (54).

İnsülin direncinin klinik önemi ise; yetersiz insülin etkisi sonucu gelişen bozukluklar (DM, Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), büyüme gecikmesi, lipoatrofi) ve aşırı insülin sekresyonu sonucu gelişen durumlardır. (akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm vb.) (54,55).

PKOS'da insülin direnci gelişiminde etkili faktörler çok çeşitli olup bunlar arasında obezite, sitokrom P450c17 α aktivitesinde artış, SHBG seviyelerinde azalma üzerinde en çok durulanlardır. PKOS'lu hastaların % 40-60'ında obezite mevcuttur. Obezitenin varlığı, diğer durumlarda olduğu gibi PKOS'da da insülin direncini arttırmaktadır.

Başlangıçta kompensasyon etkin olup görülen tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. Çoğu hastada pankreasın β hücreleri sonunda bu tempoya cevap verememekte, insülin düzeylerinde gelişen azalma önce glukoz toleransında bozulmaya yol açmakta, daha sonra tip 2 DM gelişmektedir. PKOS'lu kadınlarda β hücrelerindeki disfonksiyon glukoz intoleransı gelişmeden de belirlenebilmektedir (56). Böylece hastalarda BGT ve tip 2 DM riski artar. Bununla birlikte, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (57). PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı durumunda; insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanırken, bazı araştırmacılar tarafından kalıcı olduğu ileri sürülen β hücre defekti devam eder (58).

Hiperinsülineminin PKOS'da androjen üretimini arttırdığı genel kabul gören görüştür. İnsülin birçok yolla endojen androjen üretimini artırır. Periferik direnç nedeniyle insülin düzeyleri artar, artan insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır ve LH stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinden androjen üretimini artırır (59). Artmış insülin aynı zamanda karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltır ve dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri artmış olur (59). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) salınımını azaltarak over folikül maturasyonu ve steroidogeneizde önemli düzenleyici rol oynayan IGF-1 ve IGF-2 nin artmasına yol açar (60,61).

İnsülinin bir etkisi de sitokrom p-450c enzim aktivitesini arttırmaktır, over ve adrenalden steroid hormon sentezinde görevli bu enzimin artmasıyla androjen düzeyleri artar (62). İntraovaryan androjen artışı granuloza hücrelerinin apoptozu ile karakterize foliküler atreziye yol açar. Ovulasyon gerçekleşemez, stroma miktarı artar ve artan stromada LH ya yanıt olarak androjen sekresyonu devam eder (59).

Hiperinsülineminin hiperandrojenizm yapıcı etkilerini tekrar özetleyecek olursak;

- 1) İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri ve insülin reseptörleri benzer yapıdadır. IGF-1'in teka hücrelerinin LH'a karşı androjen cevabını artırıcı etkisi mevcuttur. IGF-1 reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesi teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmaktadır.
- 2) Artmış insülin, seks steroidleri üzerinde bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder (63). SHBG'in azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesini sağlamaktadır.
- 3) IGF'lerin aktiviteleri, düşük moleküler ağırlıklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)'ler tarafından düzenlenir. Yine yemek sonrasında olduğu gibi artmış insülin düzeyleri karaciğeri etkileyerek IGFBP-1 sentezini azaltmakta, böylece dolaşımdaki IGFBP-1 düzeylerini düşürmektedir (63). IGFBP düzeylerindeki düşüş IGF-1 düzeylerindeki artış ile sonuçlanır.

Bununla birlikte PKOS'lu kadınların en az % 50'sindeki insülin direnci için potansiyel mekanizmanın; insülin reseptörlerinin aşırı serin fosforilasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İnsülin reseptörlerinin ekstresek bir faktörle serin fosforilasyonu, insülinin reseptör aracılı etkisini engeller (64). Aynı zamanda serin fosforilasyonun, androjen biyosentezinde kilit rol oynayan P450c17 α enzim sisteminin hem adrenallerde

hem de overlerde etkisini düzenlediği kabul edilmektedir. Bu bölgelerdeki serin fosforilasyonundaki tek bir defekt PKOS’lu kadınların bir kısmında hem insülin direncinden, hem de hiperandrojenizmden sorumludur (52). Sonuç olarak artmış serin fosforilasyonu, enzim aktivitesini ve androjen sekresyonunu artırır.

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve homeostasis model assessment (HOMA)’dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı, OGTT ile HOMA’dır.

Açlık glukoz/insülin oranı: Pratikte sık olarak kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Açlık glukozu/açlık insülin oranının 4.5’tan küçük olması insülin direncini göstermektedir. Ancak, bu oranın doğruluğu obez olmayan hastalarda doğrulanmamıştır (65,66).

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT): OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik β hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap yeteneğini yansıttığından dolayı, β hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıkça kullanılır (65,66,67). Bozulmuş glukoz toleransını göstermede de etkili bir yöntemdir. 75 gram glukoz ile 2 saatlik glukoz tolerans testi yapılır.

2. saat glukoz yanıtının yorumu(44):

Normal <140 mg/dL

Bozulmuş glukoz toleransı 140-199mg/dL

Diabetes mellitus ≥ 200 mg/dL

2. saat insülin yanıtının yorumu:

Olası insülin direnci 100-150 μ U/mL

İnsülin direnci 151-300 μ U/mL

Ağır insülin direnci >300 μ U/mL

2011 ADA kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı 100-125 mg/dL olarak değiştirilmiş ve kriterlere HbA1c de eklenmiştir (68).

HOMA: β hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir.

Formül olarak; **HOMA-IR** (Homeostasis model assessment for insulin resistance) = Açlık serum insülini ($\mu\text{U/mL}$) X Açlık serum glukozu (mMol/L) /22.5

HOMA diğer tekniklere göre daha basit ve pahalı olmayan bir alternatif olarak yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır (65,69,70). Bu metoda göre yüksek HOMA değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, bazı yayınlarda ise 2.8'in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (55,71). Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır. Yapılan bir çalışmada HOMA'nın insülin direncini göstermede açlık glukoz/insülin oranından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (71).

2.1.4.2. Primer nöroendokrin defekt

PKOS'nda hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar olduğu gösterilmiştir. LH atımlarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama 24 saatlik serum LH konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (72). GnRH atım sıklığındaki artış ve GnRH uyarısına artmış hipofizer cevap başlıca sorumlu tutulan mekanizmalardır.

2.1.4.3.Androjen sentez defekti

Androjen sentezinde düzenleyici rolü olan çok sayıda hormon vardır. Androjenler ve östrojenler LH etkisini negatif yönde etkilerken IGF'ler pozitif yönde etkiler. insülin kendi reseptörleri üzerinden veya IGF reseptörleri üzerinden LH ile uyarılan androjen yapımını artırır. inhibin androjen sentezini artırır, androjenler de inhibin üretimini artırarak kısır döngü oluşturur, activin ise inhibinle ters etki gösterir. inhibinin artışı aynı zamanda FSH'yı düşürerek rölatif LH artışına yol açar. Özetle PKOS'lu larda gonadotropinlere aşırı yanıt sonucu hem androjen hem östrojen düzeyi artmıştır (59).

2.1.4.4. Artmış periferik kortizol metabolizması

PKOS'lu kadınların %25'inde artmış adrenal androjen üretimi bulunur. Kortizol metabolizması için önemli yollar; kortizolun 5 alfa redüktaz ve 5 beta redüktaz enzimi tarafından karaciğerde inaktivasyonu ve karaciğer ile yağ dokusunda 11-beta hidroksi dehidrogenaz (11 β HSD) ile kortizona reversibl dönüşümünü içerir. Bu teoriye göre artmış 5 alfa redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11 β HSD aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bunun sonucunda da normal serum kortizol seviyelerini temin etmek için

ACTH salınımı kompensatuar artmıştır. PKOS'lu kadınlarda kortizolun idrar metabolitlerinin anormal olması ve artmış adrenal androjen üretimi olması bu teoriyi desteklemektedir (52). PKOS'lu kadınların %50'si aşırı kilolu olup, obezite de kortizol metabolizmasında anormalliğe neden olabilmektedir.

2.1.4.5. Genetik nedenler

Vakaların belli ailelerde yoğunlaşması, hastalığın genetik kökenine kanıt oluşturur. Yapılan çalışmaların kıyaslamasında hastalığın heterojen prezentasyonu ve farklı tanı kriterleri nedeniyle zorluklar olsa da büyük ailelerin incelendiği çalışmalarda otozomal dominant genetik geçişe işaret eden bulgulara ulaşılmıştır. Erkeklerde hastalığın prezentasyonu erken kellik olarak izlenmiştir (73,74). Genetik çalışmalar PKOS'a yatkınlık yaratan gen veya genlerin varlığına işaret eden sonuçlar vermektedir. Bu gen defektlerinin çevresel ve hiperinsülinemiye neden olan diğer faktörlerle etkileşmesi sonrasında hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gen bağlantı analizleri kromozom 19p13.3 üzerinde insülin reseptör geni yakınında bir bölgeye işaret etmektedir. Bu bölgedeki muhtemel PCOS geni henüz tanımlanmamış olmasına rağmen steroidogenez ve insülin üzerinde etkili genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti mekanizmalarında görevli olduğu öngörülmektedir (75).

2.1.5 Pkos'da Görülen Uzun Dönem Sağlık Problemleri

2.1.5.1.Obezite: PKOS'lu hastalarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir. PKOS'da obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir (13,76). Bel çevresi ve visseral yağlanma ne kadar fazla olursa insülin resistansı , metabolik anormallikler ve üreme sistemi o kadar çok etkilenmektedir (77).

2.1.5.2.Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) , tip 2 diabetes mellitus (DM): PKOS'lu kadınlarda insülin aktivitesindeki post reseptör defekt ve insülin sekresyonunda defekt DM gelişiminde önemli rol oynar (78). Bu nedenlerle PKOS, tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve özellikle obez PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. Açlık glukoz düzeyleri Tip 2 DM için zayıf belirleyicidir; bu nedenle PKOS'da OGTT yapılmalıdır, PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2. saat glukozla uyarılmış glukoz seviyeleri, açlık glukoz düzeylerinden daha değerlidir. Sonuç olarak hem oligo-anovulasyon hemde hiperandrojenemi görülen obez PKOS hastalarında BGT ve DM riski artmaktadır (79).

2.1.5.3.Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon: Obezite ve insülin direnci nedeniyle PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Normal kadınlara göre hayatın ilerleyen dönemlerinde özellikle 4. dekatta hipertansiyon riski 3 kat daha fazladır (78,80).

2.1.5.4.Dislipidemi: Dislipidemi PKOS'nda en sık görülen metabolik anormallik olup total kolesterol, TG ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek, HDL düzeyleri düşüktür (81,82). Aterojenik Apolipoprotein B oranı (ApoB/ApoA) artmıştır. Sonuçta görülen bu biyokimyasal değişiklikler özellikle hiperandrojenemisi olan PKOS'lu larda ön plana çıkmaktadır.

2.1.5.5.Kardiyovasküler hastalık: PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM ve obezite nedeniyle bu hastalar kardiyovasküler hastalık (KVH) için yüksek risk altındadır (83). Yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri insülin direnci ile ilişkilidir ve intravasküler trombozu arttıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (64). Artmış ksantin oksidaz aktivitesi ve azalmış lipid antioksidan Paroksonaz 1 aktivitesi PKOS'lu hastaların oksidatif stres altında olduğunu göstermektedir. Bu durum ksantin oksidaz kaynaklı lipid peroksidasyonunu artırarak uzun dönemde artmış aterosklerozla ilişkilendirilebilir (84). Bunun yanında çok sayıda inflamatuvar ve trombotik markerlar KVS riskini artırmaktadır. Ayrıca LDL kolesterol ve bel çevresi ölçümü artmış kardiyovasküler riskler açısından en iyi belirteçlerdendir (6).

2.1.5.6.Metabolik sendrom: Metabolik sendromu oluşturan temel bileşenler glukoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterojenik dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL kolesterol) ve hipertansiyondur. Tüm bu bozukluklar kardiyovasküler risk faktörleri olarak kanıtlanmışlardır. PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı da yüksektir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı % 43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran % 24 olarak tespit edilmiştir (64).

2.1.5.7. Riskli Gebelik: Erken gebelik döneminde fetal hiperandrojenemiye bağlı gebelik kayıpları görülmektedir ancak PKOS ta gebelik kayıpları nedenleri tartışmalıdır (85). Son çalışmalar endometriyal implantasyondaki defeklere de bağlı olabileceğini göstermektedir (85,86,87).

PKOS'lu gebelerde Gestasyonel Diyabet (GDM) %40-50 oranında daha sık görülmektedir. Bu durum fetal makrozomi, Gestasyonel Hipertansiyon, Preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebek risklerini de beraberinde getirmektedir (6).

2.1.5.8.Kanser: Kronik anovulasyon, obezite, hiperinsülinemi ve karşılanmamış östrojene bağlı olarak endometrial hiperplazi ve kanser riski 2.7 kat artmıştır (88). Over kanseri yönünde de artmış risk olduğu söylenmiştir ancak çalışmalar yetersizdir (89). Vajinal, vulvar ve servikal kanserler açısından risk belirten yeterli çalışma yoktur. Anovulasyonun riski azaltması beklenirken infertilite tedavisi riski artırabilir (90). Obezite, hiperandrojenizm ve infertilite göz önüne alındığında meme kanseri için de risk artışı beklenir, fakat çalışmaların tümünde anlamlı risk artışı gösterilememiştir.

2.1.5.9 Düşük Yaşam Kalitesi: PKOS'lu hastalar özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikolojik bozukluklar açısından normal bireylerle karşılaştırıldığında artmış riske sahiptirler. Ayrıca yeme bozuklukları, seksüel ve uyum bozuklukları da sık görülmektedir (91). Artmış psikolojik bozuklukların hastalığın kendisinden mi kaynaklandığı yoksa hastalığın kliniğine bağlı obezite, hirsutizm, infertilite ve düzensiz menstrüel siklulardan mı kaynaklandığı henüz netliğe kavuşmamıştır (6).

2.1.6 Polikistik Over Sendromunda Tedavi Seçenekleri

Tedavinin amaçları;

1. Yaşam tarzını değiştirerek normal vücut ağırlığına kavuşmak,
2. KVH riskini azaltmak,
3. Hiperinsülineminin kardiyovasküler hastalık ve DM risklerini artırıcı etkisini engellemek,
4. Androjenlerin sentezinin ve dolaşımdaki miktarının azaltılması,
5. Endometriyumu, karşı koyulamayan östrojenin etkisinden korumak,
6. Gebelik için ovulasyonu indüklemek olmalıdır.

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinemediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle hastanın semptomlarına yöneliktir. Hastalığın uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda giderek önem kazanmaktadır.

Kilo Vermek:

Obezite tek başına PKOS'un nedeni olmasa bile, kısır döngüye katkıda bulunan önemli bir faktördür. Kilo kaybı hem insülin hem de androjen düzeyini azaltmakta, IGFBP-1 düzeylerini artırmaktadır (92). Kilo kaybı ile SHBG seviyesi yükselir ve insülin direnci azalır. Buna ek olarak düzenli egzersiz insülin direnci olan PKOS'lu olgularda insülin direncinin gerilemesine yardımcı olmaktadır. Kilo vermek için kullanılan diyet türünün önemi yoktur (92).

Antiandrojenler:

Spironolakton: Spironolakton aldosteron antagonisti olan potasyum tutucu bir diüretiktir. Spironolakton, hirsutizm tedavisinde, ovaryan ve adrenal androjen sentezi inhibisyonu, kıl follikülünde androjen reseptörü için yarışma ve doğrudan 5 α redüktaz aktivitesinin baskılanması gibi yollarla etki gösterir (93).

Siproteron asetat: Siproteron asetat kuvvetli bir progestasyonel ajandır ve hem gonadotropin sekresyonunu inhibe eder, hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder (94).

Oral kontraseptifler: Hipofizer LH sekresyonunu inhibe ederek ovaryan androjen üretimini azaltırlar. İçindeki östrojen karaciğerde SHBG üretimini artırarak kandaki biyolojik aktif serbest testosteronu azaltır. Progesteron 5 α -redüktaz ile androjen reseptörü için yarışır. Ayrıca adrenal androjen üretimini de henüz mekanizması net olmamakla birlikte azaltır. Uzun dönem sağlık sorunları üzerine etkisi yoktur (6).

Flutamid: Prostat kanseri tedavisinde endikasyon almış saf anti-androjendir. Etkinlik bakımından spironolakton ve siproteron asetata benzerdir. T ve DHT'un reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek anti-androjendir.

Finasterid: Kıl follikülleri üzerine en güçlü androjen aktiviteye sahip olan DHT'un T'dan dönüşümünü sağlayan 5 alfa-redüktaz enziminin inhibitörüdür. Kadınlarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Ancak teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir.

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar:

PKOS'da insülin direncinin etkisinin fark edilmesiyle insülin duyarlılaştırıcı ilaçların önemi ve kullanımı giderek artmıştır.

Metformin: Biguanid grubu bir oral anti hiperglisemik ajandır ve tip 2 DM tedavisinde kullanılır. İnsülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan ovaryan ve adrenal steroidogenezis üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (95,96). Metformin kilo kaybına neden olmakta, bel/kalça oranını düşürmekte, LDL ve TG seviyelerini azaltmakta ve HDL seviyelerini arttırmaktadır (97,98). Metformin aynı zamanda PAI-1 ve lipoprotein a düzeylerinde azalmaya neden olur (98).

Tiazolidinedionlar (TZD): İnsülin hassaslaştırıcı oral anti diyabetiklerdendir. TZD'lar özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır, yağ hücrelerinin diferansiyasyonu stimüle olur (99). Roziglitazon ile yapılan çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve glukoz toleransında düzelleme, LH değişikliklerinden bağımsız olarak ovaryan androjen üretiminde azalma, T düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon sağlanmıştır (100,101).

D-chiro-inositol: Ticari olarak henüz PKOS tedavisinde kullanılmayan, insülin duyarlılaştırıcı bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda, PKOS'lu obez kadınlarda ovulasyon sıklığını ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (102).

2.2.AKNE

Akne vulgaris, pilosebace (kıl-yag bezi) birimin birçok faktöre bağılı olarak gelişen, komedon, papül, püstül, kist, nodül ve skarlarla karakterize kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik, hafif komedonal akneden akne fulminans gibi şiddetli sistemik hastalığa kadar değişkenlik gösterir. Tüm yaş grupları hastalıktan etkilenebilmesine rağmen akne adölesan döneme özgü bir deri hastalığıdır. Sebace bezlerin yoğun olduğu yüz, boyun ve gövdenin üst kısımlarına yerleşir. Yüze yerleşmesinden dolayı akne vulgaris, adölesan ve genç erişkinlerde ciddi psikososyal problemlere neden olabilmektedir.

Gençlerin hastalığı olmasına rağmen kadınların % 12'sinde ve erkeklerin % 3'ünde akne kırklı yaşlara kadar devam edebilir (1). Türkiye'de dermatolojik problemleri nedeniyle

polikliniğe başvuran 18-23 yaş arası üniversite öğrencilerinin % 34'ünde akne vulgaris saptanmıştır (103).

Aknede genetik yatkınlık görülmektedir fakat hastalığın yüksek prevalansı nedeniyle bunu değerlendirmek güçtür. Endokrin hastalıklardan polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, kortizolu artıran durumlarda ve erken pubertede akne gelişim riski artar (1).

2.2.1 Akne Etyopatogenezi

Akne vulgarisin kesin nedeni bilinmemekle beraber etyopatogeneizde birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (104,105, 106). Etyopatogeneizde başlıca beş faktör vardır:

1. Genetik
2. Sebum sekresyonunda artış
3. Bakteriyel kolonizasyon
4. Foliküler keratinizasyon bozukluğu
5. Androjen ve diğer hormonların etkisi

2.2.1.1Genetik: Akneye eğilim kalıtsaldır fakat tam geçiş şekli henüz aydınlatılamamıştır. Multifaktöriyel geçiş söz konusudur. Anne ve babanın her ikisinde de akne varsa, çocuğun pubertede akneye sahip olma olasılığı % 50 kadardır (3).

2.2.1.2.Sebum salgılanmasında artış:

Akne oluşumunda rolü olan etkenlerin başında sebum salgılanmasındaki artış gelmektedir. (107). Sebum, sebace bezlerde yapılır ve foliküler kanala salgılanır. Sebum üretimi direkt olarak sebace bezinin hacim ve büyüme hızına bağlıdır. Bu olay androjenlerin kontrolü altındadır (108).

Seks hormonlarının hedef organlarından olan sebace bezlerde androjen reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler her iki cinste eşit miktardadır ve hastalık şiddeti ile orantılı bulunmuştur. Aşırı androjen üretimi veya SHBG eksikliği nedeniyle serbest androjenlerin artmasına bağlı olarak sebum salınımı artmaktadır (107). Akneli hastalarda sebum salınımı normal kişilerden daha fazladır ve salınım şiddeti ile aknenin şiddeti doğru orantılıdır . (107,108).

Sebum, komedojenik, inflamatuvar ve irritan etkileri nedeniyle akne patogenezinde önemli rol oynar (1). *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)'in üremesi için de uygun ortam sağlar.

Sebumun inflamatuvar ve iritan etkilerinde serbest yağ asidi içeriği de önemlidir. Akneli hastaların sebumunda linoleik asit seviyelerinde azalma vardır, bu da foliküler kanal içinde hiperkeratinizasyona yol açmaktadır (1).

2.2.1.3.Bakteriyel kolonizasyon:

Akne vulgaris, esas olarak enfeksiyöz bir hastalık değildir fakat sebace folikülde bulunan bakterilerin kolonizasyonu akne oluşumuna katkıda bulunan bir faktördür. Aknede, deri yüzeyinde ve foliküler kanaldaki bakterilerin sayısı ile akne şiddeti arasında önemli bir ilişki yoktur. Bakterilerin lezyonlarda tespit edilmesi sayılarından daha önemlidir (107). Akneli hastalarda foliküler kanal ve deri yüzeyinden üç çeşit mikroorganizma izole edilmiştir. Bunlar; *Propionibacterium* türleri, *Staphylococcus epidermidis* ve *Pityrosporum ovale*'dir (1,107).

P. acnes inflamatuvar lezyonların oluşumunda etkilidir. Bu bakteri fosfataz, hyaluronidaz, proteaz, neuraminidaz gibi enzimleri üreterek foliküler epitelin geçirgenliğini artırır (104,109). Ayrıca polimorf nüveli lökositlerin toplanmasını sağlayan kemotaktik bir peptid üretir ve polimorf nüveli lökositler folikül içerisine gelir. Bakterinin fagositozu sırasında hücre içi ve hücre dışı hidrolitik enzimler salınır ve foliküler epitel parçalanır. Keratinöz artıklar, yağlar, kıl ve *P. acnes* dermise atılır. Böylece yabancı cisim reaksiyonu oluşur. Yüzeysel nötrofil infiltrasyonu püstül oluşumuna neden olurken daha derin infiltrasyon nodül veya kist oluşumuna yol açar. Dermal inflamasyon muhtemelen *P. Acnes* tarafından üretilen biyolojik aktif mediatörlere bağlıdır. *P. acnes* immün inflamatuvar cevabı da tetikler. Kompleman klasik ve alternatif yollarla aktive ederek, kompleman 5a (C5a) nötrofilik kemotaktik faktörü üretir (107). Direkt immün floresan çalışmalarda, erken dönemde inflamasyon bulunan ve bulunmayan lezyonlarda, klasik ve alternatif kompleman yolunda aktivasyon olduğu görülmüştür. Akneli hastalarda serumda dolaşan immün kompleksler gösterilememiştir (107). Şiddetli akneli hastalarda *P. acnes*'e karşı dolaşan antikorlar yüksektir (110).

Aknede inflamasyonu başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak sitokinlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler foliküler kanaldaki korneositler tarafından üretilir. (107). *P. acnes* prostaglandin benzeri bir madde içerdiğinden, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların anti-akne etkisine sahip olduğu düşünülmektedir (1).

2.2.1.4.Foliküler keratinizasyon bozukluğu

Akneli hastalarda foliküler epiteldeki keratinizasyon bozukluğu en erken görülen değişikliktir (1). Komedon oluşumu ile ilgili ilk değişiklikler foliküler infundibulumun alt kısmından başlar. Elektron mikroskopik incelemelerde keratinöz materyalde yoğunlaşma, lameller granüllerde azalma ve keratohyalin granüllerin sayısında artma görülür (1). Foliküler hiperkeratoz linoleik asidin lokal eksikliği, folikül içinde IL-1 üretimi ile ilişkilidir. Düşük konsantrasyonda linoleik asit yüksek sebum sekresyonuna eşlik etmektedir (1).

İnsan infundibulum alt segmentine 1ng/mL IL-1 eklenmesi komedonlardakine benzer hiperkornifikasyona neden olmaktadır. Bu etki IL-1 antagonisti eklendiğinde durdurulmaktadır (1). Kornifiye tabaka kalınlaşarak yoğun hücre membranlı kompakt hücrelerin oluşturduğu çok sayıda lameller halini alır ve hücre aralıkları azalır. Ayrıca kornifiye tabakada hücre içi lipid inklüzyonları da bulunur (1).

Akneli hastalarda mevcut olan duktal hiperkornifikasyon sonucu siyah ve beyaz başlı komedonlar meydana gelir. Kapalı komedon (beyaz komedon) foliküler infundibulumun boynuzsuz materyalle genişlemesi sonucu oluşur. Kapalı komedon aknenin ilk lezyonudur.

Hiperkeratozun infundibulumun üst kısımlarına doğru ilerleyip, foliküler ağzı genişletmesi ile de açık komedon (siyah komedon) oluşur (107). T lenfositler, yabancı cisim tipi dev hücreler ve nötrofiller inflamasyon papül, nodül ve kist oluşumuna neden olurlar.

2.2.1.5.Androjenler ve diğer hormonların etkisi:

Puberte öncesinde sebace folikülleri küçüktür, bu nedenle akne lezyonlarını oluşturamazlar. Pubertede androjenik uyarı sebace bezlerin büyümesini uyarır, böylece sebum üretilir. Bu hormonlar olmadan seksüel kıl folikülü ve sebace bez gelişimi olmaz. Sebum üretimi 4 yaş civarında başlar ve 8-11 yaşları arasında artış gösterir. Kızlarda 5-8 yaşları arasında androjenlerin artması ile sebace bezlerin fonksiyonları başlar (1). Androjenler akne patogenezinde rol oynayan esas faktörlerden birisidir. Ani başlayan aknesi olan, kombine tedavilere cevap vermeyen ve hiperandrojenizm bulguları olan kadın hastalarda öncelikle endokrinolojik bir bozukluk olup olmadığı araştırılmalıdır (5). Hirsutizmi ve düzensiz menstrüel periyotları olan akneli kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Ses kalınlaşması, androjenetik alopesi, kliteromegali ve libido artışı hiperandrojenizmin diğer semptom ve bulgularıdır (5).

Androjenlerin sebum üretimini artırdığını destekleyen bulgular şunlardır (111,112):

1. Puberte öncesi dönemde, aknenin gelişimi, serumda DHEAS yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. DHEAS, Testosteronun öncüsüdür.
2. Androjene duyarız bireylerde yani işlevsel olarak androjen reseptörü olmayanlarda sebum üretimi olmaz ve akne görülmez.
3. Over ve adrenal kaynaklı androjen üreten tümörlerde genellikle akne görülür.
4. T ve DHT'un sistemik uygulanması sebace bezlerin boyutunu ve salgılarını artırır.
5. Şiddetli akne sıklıkla serum androjen yüksekliği ile birlikte dir.

2.2.2.Akne Sınıflandırılması

Akne vulgaris sebace bezlerin yoğun olduğu yüz, sırt, göğüs ve omuzlarda görölmektedir. Olguların %90'ında lezyonlar yüzdendir. Gövdede daha çok orta hatta yerleşme eğilimindedir. Akne vulgaris lezyonları çok çeşitlidir; inflamatuvar ve non-inflamatuvar olarak iki grupta incelenebilir (1):

Non inflamatuvar lezyonlar açık ve kapalı komedonlardır. Kapalı komedonlar beyazımsı görünümleri neden ile beyaz komedon olarak da adlandırılır. Açık komedonlar, folikül ağzında melanin oksidasyonu ile rengi kahverenginden siyaha kadar değişen tıkaçlar oluşturur ve siyah komedon adını alır. Papül, püstül, kist ve nodül inflamatuvar lezyonlardır. Bu lezyonların yanı sıra nedbe ve hiperpigmentasyon görülebilir. İnflamatuvar, ve non inflamatuvar lezyonlar bir arada bulunabilir (113,1).

Klinik olarak akne şiddetini belirleyen 25 değişik metod tanımlanmıştır; çoğu sınıflandırma 'hafif, orta şiddette ya da şiddetli' şeklindedir. Bunun dışında 1-4, 0-10 gibi skorlar da kullanılmıştır (113). Lehman ve ark. akne şiddeti sınıflamasının standardizasyonu için Tablo 3'deki kriterleri oluşturmuş, yine de hastanın durumuna göre yaklaşımda bulunulmasını önermişlerdir (114).

Tablo 3: Akne şiddetinin sınıflandırılması (tüm vücutta)

Şiddet	Kriter
Hafif akne	<20 komedon ya da <15 inflamatuvar lezyon ya da toplam lezyon sayısı <30
Orta şiddette akne	20-100 komedon, ya da 15-50 inflamatuvar lezyon ya da toplam lezyon sayısı 30-125 arasında
Şiddetli akne	>5 kist ya da toplam komedon sayısı >100 ya da toplam inflamatuvar lezyon sayısı >50 ya da toplam lezyon sayısı >125

2.2.3 Akne Ve Tedavi Yaklaşımları

İyi bir anamnez ve fizik muayene etkili bir tedavi planı sağlar. Hastanın önceden kullandığı ilaç ve kozmetikler sorgulanmalıdır. Kadınlarda menstrüel düzen ve oral kontraseptif kullanımı öğrenilmelidir. Fizik muayenede lezyonlar dikkatle incelenmelidir. Hastanın cilt rengi ve tipi topikal tedavi seçiminde yardımcı olacaktır (2).

2.2.3.1 Topikal Tedavi

İnflamatuvar olmayan komedonlu, hafif ve orta derecedeki aknelerde topikal tedavi tercih edilir (115).

1.Tretinoin (all-trans-retinoik asid)

İlk topikal komedolitik ajan olarak kullanılmıştır. Foliküler keratinizasyonu düzenleyerek etki eder. Antiinflamatuvar etkisinden dolayı komedonal, hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar aknelerde monoterapi olarak kullanılabilir (116).

2.Benzoil peroksit

Oksidan bir ajandır. P. acnes için bakterisidal etkilidir. P. acnes'in sayısını azaltır. İnflamatuvar ve non-inflamatur akne lezyonlarında etkilidir (115).

3.Salisilik asit

Komedolitik etkilidir. Hafif inflamatuvar akne de kullanılır. Tretinoini tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir (115).

4. İzotretinoin

Oral izotretinoine göre daha güvenilir bir alternatiftir. Hafif ve orta dereceli akneli hastaların inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlarında etkilidir. Anormal foliküler keratinizasyonu düzenler. Sebum üretimine etkisi yoktur (115).

5. Azeleik asit

Bir dikarboksilik asittir. İnflamatuvar ve komedonal akne de etkilidir. P. acnes'in büyümesini inhibe eder. İnflamatuvar lezyonlarda daha çok etkilidir. Ayrıca melanin üretimini inhibe ederek postinflamatuvar hiperpigmentasyonun azaltılmasına da yardımcı olur (2).

6. Topikal Eritromisin/ Klindamisin/ Tetrasiklin

P. acnes'e karşı bakteriyostatik etkilidirler, sayılarını azaltırlar. Hafif inflamatuvar akne de kullanılırlar (115).

2.2.4.Sistemik Tedavi

Akne vulgarisin sistemik tedavisinde oral antibiyotikler, izotretinoin ve hormonal ajanlar kullanılmaktadır. Sistemik tedavi topikal tedaviden daha etkilidir. Sistemik tedavide ilaçlar sebace bezlere daha iyi penetre olur. Lezyonlar şiddetli ve yaygınsa sistemik tedavi tercih edilmelidir.

1. Antibiyotikler

Oral eritromisin ve tetrasiklin topikal tedavilere yanıtsız orta şiddetteki inflamatuvar aknelerde kullanılır. Antibiyotikler P. acnes'in çoğalmasını inhibe ederler (115). Oral antibiyotiklerden tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin en çok kullanılanlardır. Tetrasiklin etkinliği ve ucuzluğu nedeniyle genellikle ilk seçenektir. Eritromisin ve kotrimoksazol alternatif tedavilerdir. Eritromisin makrolid antibiyotiktir. Eritromisin ve tetrasiklin eşit etkili olmalarına rağmen, eritromisin pratik kullanımda daha az tercih edilir.

Kotrimoksazol inflamatuvar akneyi etkili şekilde tedavi eder, bununla birlikte hipersensivite reaksiyonları ve kemik iliği süpresyonu genel kullanımını kısıtlar (115). Klindamisin inflamatuvar akne de etkilidir, ancak psödomembranöz kolite neden olabileceği için

kullanımı azdır. Oral antibiyotiklerle tedavi 4-6 ay sürdürülmelidir. Maksimum klinik yanıt 3-4 aydan önce açığa çıkmaz. İyileşmenin olmaması ya da aknenin kötüleşmesi, bakteriyel direnci veya gram negatif folikülit gelişimini gösterebilir. Proteus, Enterobacter, Pseudomonas, Klebsiella ve diğer gram negatifler etken olabilir. Bu durumda başka sistemik antibiyotikler veya izotretinoin kullanılmalıdır (115).

2. Hormonlar

Akneli kadın hastalarda serum androjen seviyeleri anormal olmasa bile hormonal tedavi etkili olabilir. Aknesi olan ve olmayan kadın hastalarda androjen seviyeleri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen genellikle aknesi olanlarda daha yüksek seviyelerdedir (2). Hormonal tedavi sonuçları, yüzün alt kısmı ve boyunda kalıcı inflamatuvar papül ve nodülü olan yetişkin kadınlarda daha iyi görünmektedir. Bu kadınlarda sıklıkla menstrüel dönemden önce akne alevlenmesi olur. Bu hastalarda çeşitli antibiyotik tedavilerine rağmen tedaviye çok az yanıt vardır (2).

Hormonal tedavi etki mekanizmalarına göre dört gruba ayrılır (5,112):

1. Androjen reseptör blokörleri (spironolakton, siproteron asetat, flutamid)
2. Adrenal androjen üretim blokörleri (glukokortikoidler)
3. Overyal androjen blokörleri (gonadotropin salıcı hormon (GnRH) agonistleri, oral kontraseptifler)
4. Enzim inhibitörleri (finasterid)

Öne çıkan hormonal tedavilerden aşağıda kısaca anlatılmıştır.

İzotretinoin

Akne patogeneğinde rol oynayan birçok faktörü direkt ve indirekt olarak etkiler. Oral retinoidler sebace bezler üzerine etki ederek bazal hücre matürasyonunu durdurur. Bu sebace bezlerde atrofiye neden olur ve sebum üretimini %90 düşürür. P. acnes azalır. Akne oluşumunun başlangıç aşaması olan foliküler keratinizasyonun normalleşmesi sağlanır. İzotretinoinin ayrıca anti-inflamatuvar özellikleri vardır ve komedogenezisi inhibe eder. İzotretinoin şiddetli, tedaviye dirençli nodüler akneyi etkili şekilde tedavi eder (115).

Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin akne tedavisindeki yararları yıllardır bilinmektedir (116). Akneli kadın hastalarda oral antibiyotiklere yanıtızsızlık varsa tedavi kesilir ve oral kontraseptiflerle hormonal tedavi başlanır. Oral kontraseptifler, östrojen (genellikle etinil östradiol) ve progestin içerirler. Östrojenler, karaciğerden SHBG sentezini artırabilirler, böylece serumda dolaşan T azalır. Ovulasyonu baskılayarak androjenlerin overden üretimini inhibe ederler. Serum androjeni azalınca sebum üretimi de azalır (5).

Siproteron asetat

Siproteron asetat, 17-hidroksiprogesteron (17-OH-P)'dan köken alan steroid yapısında anti-androjenik bir ilaçtır. T ve DHT'nun etkisini hücre içindeki reseptörlerine bağlanarak inhibe eder. LH salınımını inhibe ederek over kökenli T sekresyonunu azaltır. Hepatik enzim indüksiyonu ile androjenlerin klirensini artırır. Anti-androjenik özelliklerine ilaveten, progestasyonel ve zayıf glukokortikoid aktivitesi de vardır. Genellikle oral etinil östradiol ile kombine uygulanır (117).

Spironolakton

Hem androjen reseptör blokörü hem de 5-redüktaz inhibitörüdür. Günde iki kez 50-100mg'lık dozlarda kullanımının sebum üretimini azalttığı ve akneyi iyileştirdiği gösterilmiştir (118).

3.GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; Temmuz 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (E.Ü.T.F) Dermatoloji Anabilim Dalı Akne polikliniğine başvurarak akne tanısı almış olan ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine yönlendirilen, yaşları 18 ile 45 arasında değişen toplam 207 hasta alındı. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışma protokolü Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan geçti ve tüm hastalardan onay alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi. (proje no: TSU-10-3232)

Çalışmaya son 3 ayda herhangi bir hormon tedavisi almayan, belirgin bir endokrinolojik hastalığı bulunmayan, gebelik ve enfeksiyon bulgusu olmayan, herhangi bir hormon salgısı yapan tümör şüphesi veya öyküsü olmayan hastalar dahil edildi. Her hastaya akne skorlaması yapıldı. Skorlamada; akne şiddeti sınıflamasının standardizasyonu için Lehman ve ark.nın skorlaması kullanıldı ve buna göre akne yokluğu (0), hafif akne (1), orta şiddetli akne (2), şiddetli akne (3) olarak sınıflandırıldı. Çalışma kapsamındaki tüm hastaların akne tanısı ve skorlaması akne polikliniğinde aynı doktor (A. F.) tarafından değerlendirildi.

PKOS tanımlaması ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003 kriterlerine göre yapıldı. Buna göre; aşağıdaki üç kriterden ikisini bulunduranlar PKOS tanısı aldı.

1. Oligomenore ve/veya anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Pelvik ve/veya vaginal ultrasonografide polikistik overler görülmesi

Diğer etyolojilerin ekarte edilmesi (Konjenital Adrenal Hiperplazi, Androjen salgılayan tümörler, Cushing Sendromu)

Ovaryan morfolojinin değerlendirilmesi için her hastaya pelvik ultrasonografi yapıldı. Ultrasonografide polikistik over tanısı için her bir overde 2-8 mm çapında 12 veya daha fazla kistin olması veya over stroma volümünde artma ($>10\text{cm}^3$) kriterleri esas alındı. Bu bulgunun tek overde olması yeterli kabul edildi (8). Hacim ölçümü için en, boy ve derinlik ölçümü yapıldı. $[(0.523) \times (\text{en}) \times (\text{boy}) \times (\text{derinlik})]$ formülü ile over hacmi hesaplandı (119,120). Ultrasonografik inceleme menstrüel siklusun 2-5. günlerinde bekar hastalarda dolu mesane ile transabdominal olarak ya da mesane boşaltıldıktan sonra transrektal olarak, evli olan hastalarda mesane boşaltıldıktan sonra transvajinal olarak aynı doktor tarafından aynı ultrason problemleri kullanılarak (Toshiba, Nemio SSA-550A) yapıldı. Bekar hastaların transabdominal veya transrektal olarak değerlendirilmesi hastalar bilgilendirildikten sonra kendi tercihlerine göre uygulandı.

Tanı amacıyla öncelikle hastalardan anamnez alındı. Anamnezde özellikle oligomenore (yılda 8 siklustan az veya siklus uzunluğunun 35 günden fazla olması) veya amenore (yılda iki veya daha az sayıda adet) varlığı sorgulandı. Hirsutizm, menstruasyon, fertilité öyküsü, medeni hali ve ilaç hikayeleri kaydedildi. Hastaların anne ve kız kardeşinde PKOS öyküsü, hirsutizm, oligomenore ve infertilite olup olmadığı sorgulanarak aile öyküsü var ya da yok olarak kaydedildi. Fizik muayenede; hastaların kan basınçları ölçüldü. Bel çevreleri kaydedildi. Bel çevresi umblikus hizasından ölçüldü. Vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. VKİ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen sınıflamaya göre 18.5-24.99 arası normal, 25-29.99 fazla kilolu, 30 ve üzeri obez olarak değerlendirildi (37). Hirsutizm Ferriman ve Gallwey (F-G) tarafından tanımlanan görsel derecelendirme skalası yapılarak skorlandı. Skorlamayı belirlemek için dokuz vücut alanı (üst dudak, çene, göğüs, umblikusun altındaki ve üstündeki karın bölgeleri, uyluk, üst sırt kısmı ve üst kollar) muayene edilerek ve 0 (fazladan terminal kıl büyümesi yok) ile 4 (terminal kıl büyümesi erkeklere eşit derecede) arası skor verildi. Her bir vücut alanı için verilen skorlar toplanarak toplam F-G skoru oluşturuldu, 8 ve üzeri skorlar hirsutizm varlığı olarak ifade edildi. Hirsutizm tanısı için kullanılan Ferriman-Gallwey Skorlaması aynı doktor tarafından değerlendirildi.

Hastalardan ilk olarak menstrüel siklusun erken folliküler fazında (menstrüel siklusun 2-5. günleri) LH (luteinize edici hormon), FSH (folikül stimüle edici hormon), Estradiol (E₂), 17 hidroksiprogesteron (17-OH P), dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), androstenedion (A), seks hormon binding globulin (SHBG) ve total testosteron (TT) bakıldı. Hiperprolaktinemi ve tiroid fonsiyon bozukluklarının ekarte edilebilmesi amacıyla sırasıyla PRL (prolaktin) , TSH (Tiroid stimüle edici hormon) seviyeleri bakıldı. ACTH salgılayan tümörler ve non klasik adrenal hiperplazinin (geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi) ayırıcı tanısının yapılabilmesi amacıyla Kortizol ve 17-OH P 'na bakıldı. Düzenli adet gören hastalarda adet görmesi beklenirken, düzenli adet göremeyen hastalarda medroksiprogesteron asetat ile indüklenmiş adet kanaması oluşturulduktan sonra laboratuvar tetkikleri için kan örnekleri alındı. Hastalarda anamnezlerine ve fenotipik özelliklerine göre Akromegali ve Cushing sendromu dışlandı.

Daha sonra hastalarda ovulasyon olup olmadığını anlamak için luteal fazda (adetin 22-24. günlerinde) progesteron seviyelerine bakıldı; 5ng/mL altında olanlar anovulatuvar olarak değerlendirildi. Beraberinde hastalardan, 12 saat açlığı takiben, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG için serum örnekleri alındı.

Ayrıca PKOS ile hiperinsülinemi arasındaki ilişki nedeniyle, polikistik over sendromlu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve diyabet yönünden açlık glukoz ve insülin ; 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2. saat glukoz ve insülin değerlerine bakıldı. Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası, 10–12 saatlik açlığı takiben, hastalardan intravenöz (i.v) bazal kan örneği alındı (0.dakika kanı). Ardından 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek içirildi. 2 saatlik bekleme süresinin ardından 120.dakikada glukoz ve insülin tayinleri için venöz kan örnekleri alındı. Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin 2011 kriterlerine göre hastalarda DM ve bozulmuş açlık glukozu tanısı tanımlandı (68).

ADA'nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glukozu: Açlık glukozu 100-125 mg/dL

Bozuk glukoz toleransı: OGTT'nde 120. dakikada kan şekeri (KŞ) 140-199 mg/dL

Diabetes Mellitus: Açlık glukozu ≥ 126 mg/dL veya OGTT'nde 120. dakika veya rastgele bakılan KŞ ≥ 200 mg/dL olması olarak kabul edilmiştir.

OGTT'ndeki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak, insülin direnci indeksi HOMA-IR aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

HOMA-IR: Açlık plazma glukoza (mmol/L) x Açlık plazma insülini (µIU/ml)/22.5

Bu formüle göre yüksek HOMA-IR düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. Çalışmada HOMA-IR değeri 3.2 'nin üzerinde olanlarda insülin direnci olduğu kabul edildi (65).

ACTH TESTİ: Bazal foliküler faz 17 hidroksi progesteron (17-OH P) ölçümü polikistik over sendromunun geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir. 2 ng/ml nin altındaki değerler tanıdan uzaklaştırır. 10 ng/mL nin üzerindeki değerler ise tanı koydurucudur bu iki durumda başka teste ihtiyaç yoktur. Bu iki değerin arasındaki ölçümlerde ACTH stimülasyon testi yapılır (48).

Çalışmada 17-OH Progesteron düzeyleri >2ng/ml olan hastalara folliküler fazda (menstrüel siklusun 2-5. günleri), gece açlığını takiben sabah saat 8.00-10.00 saatleri arası 0,25 mg Synacten i.v uygulanarak 30 ve 60. dk 11β-hidroksilaz ve 17-OH P düzeylerine bakıldı. 11β-hidroksilaz düzeyleri 12.2 nmol/L, 17- OH P düzeyleri 30 nmol/L üzerinde olan hastalar geç başlangıçlı adrenal hiperplazi yönünde değerlendirildi (121,122).

3.1. LABORATUVAR TESTLERİ

Tüm hastaların alınan venöz kan örneklerinde biyokimyasal incelemeler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Bir gecelik açlık sonrası serum total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ve TG (Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro, mg/dL) düzeyleri enzimatik reaksiyonlar ile ölçüldü. Hormonal tetkikler Erciyes Üniversitesi Nükleer Tıp laboratuvarında ve Merkez Laboratuvarında çalışıldı; Merkez Laboratuvarında FSH (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için folliküler fazda; 2.5 - 10.2 mIU/mL), LH (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için folliküler fazda; 1.9 - 12.5 mIU/mL), insülin (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler 3-25 mU/L), E₂ (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için folliküler fazda; 18.9 – 246.7 pg/mL), Kortizol (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler sabah; 5.0 - 25µg/dL), Progesteron (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için midluteal fazda 4.44-28.03 pg/mL) , PRL (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için (gebelik dışı); 2.8 - 29.2 ng/mL), TSH (Siemens ADVIA Centaur XP) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler; 0.57 –

5.6 mIU/L) ;Nükleer Tıp Laboratuvarında ise TT (Diasource, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 7 - 65 ng/dL), 17-OHP (Diasource, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler kadın için folliküler fazda; 0.40 - 1.02 ng/mL), SHBG (IRMA, IM 3532) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 32 - 100 nmol/L), DHEAS (Diasource, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 1330 - 4410 ng/mL), A (DSL-3800) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 0.10 – 2.99 ng/mL) çalışılmıştır.

Hiperandrojenemi, androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının laboratuvar referanslarına göre normalden daha yüksek olması olarak kabul edildi. (DHEAS > 4410 ng/mL, A > 2.99 ng/mL, TT >65 ng/dL) . DHEAS >4410 ng/mL olan hastalara surrenal tümörler açısından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ultrason biriminde surrenal Ultrason yapıldı.

3.2.İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Tüm veriler “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS 15) programıyla bilgisayara yüklendi ve SigmaStat 3.5 istatistik paket programlarında değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kıkare testinin exact yönteminden yararlanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Gruplara göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis analizinden yararlanıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak parametrik olmayan Dunn testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

PKOS olmayan akneli hastalar değerlendirildiğinde; aknesi olup, hiperandrojenemi ve hirsutizmi olmayan, normal ovulatuar fonksiyonlu hastalar, izole akne, Normal serum androjen (Testesteron, DHEAS, Androstenedion) düzeylerine sahip, normal ovulatuar fonksiyonlu, USG de normal ovaryan morfoloji görülen, hirsutizmi olan (Ferrimann Gallwey skoru 8 ve üstü) hastalar, İdiyopatik hirsutizm (İH)

Normal ovulatuar fonksiyonlu, USG de normal ovaryan morfolojiye sahip , serum androjen düzeyi yüksekliği (DHEAS, Androstenedion ya da Testesteron düzeylerinden herhangi birinin tek başına veya beraber yüksekliği) bulunan hastalar, İdiyopatik Hiperandrojenemi (İHA) olarak tanımlandı.

NCAH ve Cushing hastalığı tanı kriterlerine uyan hasta saptanmadı.

Çalışmada 207 akneli hasta değerlendirildi. 2003 ESHRE/ASRM kriterleri kullanılarak PKOS görülme sıklığı %39,6 (82/207) olarak bulundu. İdiyopatik hirsutizm sıklığı % 8,6 (18/207), idiyopatik hiperandrojenemi sıklığı %23,6 (49/207), izole akne görülme sıklığı %28 (58/207) olarak saptandı. Tüm hastalarda klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi görülme sıklığı % 71,9 (149/207) olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların tanıları

	PKOS	İH	İHA	İzole Akne	Hiperandrojenemi (PKOS+İH+İHA)
Hasta sayısı (n=207)	82	18	49	58	149
%	39.6	8.6	23.6	28	71.9

Tablo 5: PKOS ve diğer tanıları almış hastaların demografik özellikleri ve VKİ değerleri

PARAMETRELER	PKOS (n=82)	İH (n=18)	İHA (n=49)	Sadece akne (n=58)	<i>P</i>
YAŞ (yıl)	21 (19-23)	23 (18-25)	21 (19-23)	22 (20-24)	<i>0.16</i>
MEDENİ HAL					
Evli	8	5	3	7	
Bekar	74	13	46	51	
VKİ (kg/m ²)	21.9 (19-23)	22.5 (21-24)	21.0 (19-22)	21.6 (19-24)	<i>0.19</i>
BEL ÇEVRESİ (cm)	75 (68-83)	78 (69-82)	70 (66-78)	70 (65-80)	<i>0.08</i>

Değerler ortanca (OD) olarak verilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık gösterir.

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, yaş, VKİ oranı ve bel çevreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 6: PKOS ‘lu hastaların klinik özellikleri

PARAMETRELER	PKOS n=82 (%)
Anovulasyon	61 (%74)
Hiperandrojenemi	65 (%79)
Hirsutizm	53 (%64)
Ultrasonda polikistik overler	62 (%75)

Aknesi olan PKOS ‘lu hastaların %74’ünde (61/82) anovulasyon, %79’unda (65/82) hiperandrojenemi, %64 ‘ünde (53/82) hirsutizm, %75 ‘inde (62/82) ultrasonografik olarak polikistik overler görüldü (Tablo 6).

Tablo 7: PKOS ve diğer tanıları almış hastaların kan hormon düzeylerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	PKOS (n=82) OD (%25-75)	İH (n=18) OD (%25-75)	İHA (n=49) OD (%25-75)	Akne (n=58) OD (%25-75)	<i>P</i>
DHEA-S ng/mL	2511 (1986-3326) ^{abc}	2093 (1735-2985) ^{bd}	3130 (2491-3635) ^c	2173 (1657-2549) ^d	<i><0.01</i>
A ng/mL	2.46 (1.93-3.13) ^a	1.73 (1.39-2.15) ^{bc}	2.33 (1.66-2.80) ^{ab}	1.49 (1.26-1.88) ^c	<i><0.01</i>
TT ng/dL	83 (64-102) ^a	55 (50-60) ^{bc}	89 (76-108) ^a	53 (45-60) ^c	<i><0.01</i>
TSH mIU/L	1.48 (1.29-2.24)	1.44 (1.0-2.44)	1.50 (1.30-2.32)	1.43 (1.17-1.97)	<i>0.4</i>
FSH mIU/mL	5.31 (3.90-6.47)	5.81 (5.14-7.09)	5.69 (4.89-6.91)	5.98 (5.10-7.36)	<i>0.1</i>
LH mIU/mL	6.01 (4.34-8.55) ^a	3.92 (3.10-5.66) ^b	5.33 (3.91-7.30) ^{ab}	5.09 (4.09-6.62) ^{ab}	<i>0.04</i>
17-OH P ng/mL	1.40 (0.98-1.95) ^a	1.09 (0.70-1.40) ^{ab}	1.25 (0.88-1.71) ^{ab}	0.93 (0.67-1.46) ^b	<i>0.02</i>
SHBG nmol/L	37.0 (26.0-48.7)	40.0 (27.5-48.0)	41.0 (26.0-56.5)	45.0 (31.7-57.0)	<i>0.4</i>
PRL ng/mL	14.0 (11.0-18.2)	12.9 (9.2-15.1)	15.5 (11.5-19.9)	11.6 (9.5-17.1)	<i>0.1</i>
E₂ pg/mL	46.8 (36.9-57.2)	39.9 (34.0-50.4)	48.2 (40.2-62.2)	46.1 (34.9-56.7)	<i>0.06</i>

Değerler ortanca değer (OD) olarak verilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık gösterir.

Alfabetik üst simgeler: Ortak harf taşımayan gruplar arasında fark vardır.

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat A: Androstenedion, TT: Total Testosteron, PRL: Prolaktin, 17-OH-P: 17 Hidroksiprogesteron, SHBG: Sex Hormon Bağlayıcı Globulin, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, E2: Estradiol, TSH:Tiroid Stimüle Edici Hormon

Hasta grupları arasında DHEAS, A, Total testosteron, 17-OH progesteron ve LH düzeyleri bakımından anlamlı fark izlendi.

PKOS ve İHA gruplarında DHEAS kan düzeyleri, sadece aknesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. PKOS'lu hastalarda A kan düzeyleri, İH ve sadece aknesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu; PKOS ve İHA grupları arasında ise anlamlı fark gözlenmedi.

PKOS'lu hastalarda TT kan düzeyleri İH ve sadece aknesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu; PKOS ve İHA grupları arasında TT kan düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi.

PKOS'lu hastalarda LH kan düzeyleri, İH'li hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. İHA'lı ve sadece aknesi olan hastalar ile PKOS grubu arasında LH düzeyleri açısından fark gözlenmedi.

PKOS'lu hastalarda 17-OH progesteron düzeyleri sadece aknesi olan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. İH, İHA ve sadece aknesi olan hasta grupları arasında anlamlı fark izlenmedi.

Hasta grupları arasında TSH, FSH, SHBG, PRL ve Estradiol düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 8: Polikistik over+İdiyopatik hirsutizm+İdiyopatik hiperandrojenemi hasta grubu ile sadece aknesi olan hastaların karşılaştırılması

PARAMETRELER	PKOS+İH+İHA (n=149) OD (%25-75)	Sadece akne (n=58) OD (%25-75)	<i>P</i>
Ferriman Galwey skoru (<8 hirsutizm)	8 (6-12)	4 (4-5)	<i><0.01</i>
Akne skoru (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	<i>0.6</i>
DHEAS, ng/mL	2796 (2033-3392)	2173 (1656-2551)	<i><0.01</i>
A, ng/mL	2.33 (1.72-2.85)	1.49 (1.26-1.88)	<i><0.01</i>
TT, ng/dL	82 (64-102)	53 (45-60)	<i><0.01</i>
FSH mIU/mL	5.44 (4.46-6.69)	5.98 (5.10-7.36)	<i>0.02</i>
LH mIU/mL	5.67 (3.93-7.55)	5.09 (4.09-6.62)	<i>0.3</i>
17-OH P ng/mL	1.32 (0.91-1.87)	0.93 (0.67-1.46)	<i><0.01</i>
SHBG nmol/L	40 (26-52)	45 (31-57)	<i>0.04</i>
E₂ pg/mL	46 (36-57)	46 (34-56)	<i>0.5</i>
TKOL, ng/dL	161 (144-181)	155 (146-176)	<i>0.6</i>
LDL, ng/dL	103 (92-120)	101 (96-114)	<i>0.6</i>
HDL, ng/dL	49 (43-57)	50 (47-57)	<i>0.2</i>
TG, ng/dL	90 (80-100)	89 (76-99)	<i>0.09</i>
AKŞ, mg/dl	84 (76-93)	80 (74-90)	<i>0.3</i>
TKŞ, mg/dl	110 (98-136)	108 (98-120)	<i>0.5</i>
HOMA-IR	1.9 (1.3-3.0)	1.5 (1.0-2.5)	<i>0.01</i>

Değerler ortanca (OD) olarak verilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık gösterir.

A: Androstenedion, TT: Total Testosteron, İH: İdiyopatik Hirsutizm, İHA: İdiyopatik Hiperandrojenemi AKŞ: Açlık Kan Şekeri, TKŞ: Tokluk Kan Şekeri, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsülin Resistance, Tkol: Total Kolesterol, TG: Trigliserid, 17-OH-P: 17 Hidroksiprogesteron, SHBG: Sex Hormon Binding Globulin, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon, LH: Luteinize Edici Hormon, E2: Estradiol, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein

Akne skoru: (1) hafif akne, (2) orta şiddette akne, (3) şiddetli akne.

PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan androjen düzeyleri (DHEAS, AS ve Total testosteron) karşılaştırıldığında, PKOS+İH+İHA hasta grubunda kan androjen düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

PKOS tanısı almış 82 hastanın 65'inde (%79) en az bir androjen düzeyi yüksek bulunurken, İHA hasta grubuna zaten en az bir androjen düzeyi yüksek olanlar alındı. 207 hastanın 149 unda klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenemi görüldü. (%71.9)

PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan LH ve E2 düzeyleri açısından fark gözlenmezken, PKOS+İH+İHA hasta grubunda kan FSH ve SHBG düzeyleri anlamlı oranda düşük bulundu, 17-OH progesteron ise bu hasta grubunda sadece aknesi olan hastalara göre yüksekti.

PKOS+ İH+ İHA hasta grubunda, sadece aknesi olan hastalara göre hirsutizm skoru anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) ; akne skorları açısından anlamlı fark gözlenmedi. ($p > 0.05$).

PKOS+İH+İHA hasta grubu, sadece aknesi olan hasta grubuna göre anlamlı derecede daha fazla insülin direncine sahipti ($p < 0.05$). PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan grup arasında açlık ve tokluk kan şekerleri benzer bulundu.

PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan kolesterol düzeyleri benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 8)

Tablo 9: PKOS ‘lu hastalar ve diğer tanıları almış hastaların Ferriman-Gallwey skoru, akne skoru, kan kolesterol ve kan şekerleri düzeylerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	PKOS (n=82) OD(%25-75)	İH(n=18) OD(%25-75)	İHA(n=49) OD(%25-75)	Akne(n=58) OD(%25-75)	<i>p</i>
Ferriman Galwey skoru (>8 hirsutizm)	9 (6-12) ^{ab}	11 (8-13) ^a	6 (4-12) ^b	4 (4-5) ^c	0.02
Akne skoru (1-3)	2 (1-2)	1.5 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.4
Tkol, mg/dL	165 (145-188)	162 (147-189)	156 (136-167)	155 (147-176)	0.06
LDL, mg/dL	107 (93-122)	104 (98-128)	101 (88-110)	101 (98-113)	0.2
HDL, mg/dL	49 (43-57)	48 (45-51)	51(43-57)	50 (47-57)	0.5
TG, mg/dL	91 (80-105)	96 (86-109)	90 (79-99)	89 (76-99)	0.2
AKŞ, mg/dl	83 (75-95)	89 (78-103)	84 (77-90)	80 (74-90)	0.3
TKŞ, mg/dl	110 (98-141)	107 (89-145)	113 (99-125)	108 (98-120)	0.8
HOMA-IR	2.3 (1.3-3.7)	1.6 (1.1-3.0)	1.6 (1.2-2.5)	1.5 (1-2.5)	0.1

Değerler ortanca (OD) olarak verilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık gösterir.

Alfabetik üst simgeler: Ortak harf taşımayan gruplar arasında fark vardır.

İH:İdiyopatik hirsutizm, İHA: İdiyopatik hiperandrojenemi AKŞ:Açlık Kan Şekeri, TKŞ: Tokluk Kan Şekeri, HOMA-IR: İnsülin direnci, Tkol:total kolesterol, TG:Trigliserid, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein Akne skoru:(1) hafif akne, (2) orta şiddete akne, (3) şiddetli akne.

Ferriman-Gallwey skorları karşılaştırıldığında PKOS’lu hastalar ile İH’li ve İHA’lı hastalar arasında anlamlı fark gözlenmedi; PKOS grubunda Ferriman-Gallwey skoru, izole aknesi olan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca İH ve İHA gruplarında

da Ferriman-Gallwey skoru, sadece aknesi olan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

En yüksek Ferriman-Gallwey skoru İH'li hastalarda görüldü. İHA'lı 49 hasta içinden 23 hastada hirsutizm görüldü. Akne skorları açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmaya alınan 207 hastadan 108 'inde (%52.2) hafif akne (1), 65'inde (%31.4) orta şiddette akne(2), 34'ünde (%16.4) şiddetli akne (3) görüldü.

Tüm hasta gruplarında açlık, tokluk kan şekerleri ve insülin dirençleri benzerdi. En fazla insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PKOS'lu grupta görüldü.

Gruplar arasında kan kolesterol düzeyleri (Total kolesterol, LDL, HDL, TG) açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 10: PKOS+İH+İHA hasta grubu ile sadece aknesi olan hastaların Diabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı açısından karşılaştırılması

	PKOS (n=82)	İH (n=18)	İHA (n=49)	İzole Akne (n=58)	PKOS+İH+İHA (n=149)	<i>p</i>
DM, n (%)	3 (3.6)	0 (0)	0 (0)	2 (3.4)	3 (2)	0.6
BAG, n (%)	12 (14)	6 (33)	6 (12)	5 (8)	24 (16)	0.1
BGT, n (%)	19 (23)	6 (33)	7 (14)	8 (13)	32 (21)	0.2

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT:Bozulmuş Glukoz Toleransı, DM: Diabetes Mellitus, $p>0.05$

PKOS+İH+İHA hasta grubu ile sadece aknesi olan hastalardaki DM, BAG (bozulmuş açlık glukozu), BGT (bozulmuş glukoz toleransı) görülme sıklığı benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 10).

207 hasta içinden bazal 17-OH-P değeri >2 ng/mL olan toplam 27 hastaya ACTH testi yapıldı ve sonuçları normal bulundu. DHEAS değeri laboratuvar üst sınırından yüksek olan (>4410 ng/ml) toplam 9 hastaya da surrenal USG yapıldı; USG sonuçları normal saptandı.

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik bozukluktur ve % 6-10 oranında görülür. Başlıca görülen klinik bulgular oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overlerin varlığıdır. Sendromun prevalansı kullanılan tanı kriterlerine ve toplumlara göre değişiklik göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda prevalansın adolesanlarda 1990 kriterlerine göre % 6-10, Rotterdam kriterlerine göre en fazla % 15 olduğu bildirilmiştir (6).

PKOS etyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (6). Etiyopatolojide sorumlu tutulan mekanizmalar arasında insülin direnci, hiperandrojenemi ve genetik geçiş yer almaktadır.

PKOS etyopatolojisinde önemli yeri olan hiperandrojenizmin klinik bulguları alopesi, akne ve hirsutizmdir. Androjenler akne patogenezindeki esas faktörlerden biridir. Ani başlayan aknesi olan, kombine tedavilere cevap vermeyen ve hiperandrojenizm bulguları olan kadın hastalarda öncelikle endokrinolojik nedenler araştırılmalıdır (5). Hirsutizmi ve düzensiz menstrüel periyotları olan akneli kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Akne tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte özellikle adolesan dönemde görülmektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, dermatolojik problemleri nedeniyle polikliniğe başvuran 18-23 yaş arası üniversite öğrencilerinin % 34’ünde akne vulgaris saptanmıştır (103).

PKOS ile akne ilişkisini ortaya koyan birçok literatür bulunmakla birlikte, akneli hastalarda Rotterdam kriterleride kullanılarak PKOS sıklığını ve bu hasta grubunda hiperandrojenemi ile ilişkili diğer klinik tabloları (idiopatik hirsutizm, idiopatik hiperandrojenemi, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi) araştıran çalışma

bulunmamaktadır. Akne-PKOS ilişkisini ortaya koyan mevcut çalışmalar, genellikle az sayıda hasta alınarak yapılmış ve detaylı şekilde dizayn edilmemiştir. Biz bu çalışmamızda, akneli hastalarda PKOS görülme sıklığını, akne-PKOS ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca çalışmamızda, akneli hastalarda görülen, hiperandrojenemi ile ilişkili idiopatik hirsutizm, idiopatik hiperandrojenemi, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi klinik tablolar da incelenmiştir.

Literatürde PKOS-hiperandrojenizm-akne ilişkisini araştıran ve bu ilişkiyi farklı yönlerden ele alan çalışmalar bulunmaktadır. 2001 yılında akne ve PKOS ilişkisini araştıran Iurassich ve ark.'nın PKOS ve aknesi olan 60 hasta (19-28 yaş) üzerinde yaptığı bir çalışmada, akne; komedon, papül, püstül, nodüler veya skar bırakan akne olarak sınıflandırılmış; aynı hastalarda ultrason ve kan hormon değerlerine (FSH, LH, E2, progesteron, DHEAS, Testosteron ve FSH/LH oranına) bakılmıştır. Ultrasonda over volümleri, folikül sayıları incelenmiştir. Sonuçta PKOS'lu hastalarda saptanan artmış androjen düzeylerinin akne gelişimine neden olabileceği bulunmuştur. Ayrıca birbirini takip eden akne gelişim fazları ile PKOS şiddeti arasında doğru orantılı bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (123).

Falsetti ve ark.'nın 2002 yılında akne veya hirsutizm varlığı ile PKOS arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yaptığı çalışmada, 248 PKOS'lu hasta incelenmiştir. Hastalar hirsutizm, akne gibi androjenik semptomları olmayan (96 hasta), sadece hirsutizmi olanlar (94 hasta) ve sadece aknesi olanlar (58 hasta) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında siklus değişiklikleri (oligo veya amenore) ve ultrasonografik ovaryan morfoloji açısından anlamlı fark izlenmezken, hirsutizm; artmış obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili bulunmuştur. Hirsutizmi olan hasta grubunda, 17-OH progesteron, ovaryan ve adrenal androjenler (testosteron, androstenedion ve DHEAS), 3 alfa-androstenediol glukronid, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1, sex hormon bağlayıcı globulin ve LH düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Akne ise sadece düşük 3 alfa-androstenediol glukronid düzeyleri ile ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda akne ve hirsutizmin başlangıç etyopatogenezinde farklı mekanizmaların etkili olabileceği düşünülmüştür (20).

Akne, hirsutizm, androjenik alopesi ve seboreyi içeren kutanöz bulgular PKOS'un erken tanısında önemli bir role sahiptir. Androjen fazlalığı ve insülin rezistansının bu kutanöz bulguların gelişiminde majör rolü olduğu düşünülmese de, kutanöz bulguların kesin etyolojisi net olarak bilinmemektedir. İnsülinin direkt ve indirekt mekanizmlar ile androjen

düzeylerini arttırdığı bilindiği için diğer kutanöz bulgular ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu fikirlerden yola çıkılarak 2010 yılında Özdemir ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PKOS'un spesifik dermatolojik bulguları ve bu bulguların biyokimyasal belirteçler ve hiperandrojenizm ile ilişkisi araştırılmıştır (124). 2003 Rotterdam kriterlerine göre tanı almış 115 PKOS'lu hasta çalışmaya alınmış; bu hastaların %53'ünde akne, %73.9'unda hirsutizm, %34,8'inde sebore, %34,8'inde androjenik alopesi, %5,2'sinde akantozis nigrikans görülmüştür. Literatürdeki bazı çalışmalarda PKOS' lu hastalardaki akne prevalansı %9,8 – 34 arasında değişmektedir (22,125,126). Özdemir ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada, akneli ve aknesi olmayan hastalar arasında metabolik parametreler (serum kolesterol düzeyleri, açlık kan glukozu, serbest androjen indeksi, HOMA değeri, Trigliserit ve HDL indeksi, DHEAS, Total ve serbest testosteron, SHBG) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bunların sonucunda aknenin hormonal ve metabolik açıdan hiperandrojenemi ile direkt ilişkili olmadığı bulunurken, hirsutizm görülen hastalarda total testosteron, açlık glukozu ve total kolesterol düzeyleri yüksek saptanmıştır. Özdemir ve ark.'nın aksine, yapılan bazı çalışmalarda akne ile artmış testosteron düzeyleri arasında pozitif, SHBG düzeyleri ile negatif ilişki bulunmuştur (127,128).

Aknenin patogenezinde androjenlerin rolü olduğu kadar, lipid düzeyleri ve propionicum acne'nin de rolü olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda hem androjen bağımlı hem de androjenden bağımsız akne gelişebilmektedir. Sonuç olarak PKOS'da hiperandrojenizm için hirsutizmin, akne ve androjenik alopesiden daha iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir (22).

Timpatanapong ve ark.'nın 1997 yılında yaptığı bir çalışmada akneli hastalarda PKOS prevalansı ve hormon profilleri incelenmiştir (kaynak). Dermatoloji kliniğine akne nedeni ile başvuran 51 hastadan 19'una (%37.3) klinik olarak menstrüel düzensizlik, hiperandrojenemi, USG'de polikistik over varlığı ve LH/ FSH oranına bakılarak PKOS tanısı konmuştur. Ayrıca çalışmaya adetleri düzenli ve aknesiz 20 kişi kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Akne grubunda kontrol grubuna göre total testosteron, DHEAS ve prolaktin yüksek bulunurken, LH, FSH ve SHBG düzeyleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışma sonucunda akne ile başvuran hastalarda PKOS taramasının yapılması önerilmiştir (129).

Jebraili ve ark.'nın 1994 yılında 30 akneli hasta (10 hastada hafif akne, 20 hastada orta şiddetli/şiddetli akne) üzerinde yaptığı bir başka çalışmada, hormon profili ve

ultrasonografik polikistik over görünümü incelenmiştir. Orta şiddetli/şiddetli aknesi olan 20 hastanın 16'sında ve hafif akneli 10 hastanın 1'inde ultrasonda polikistik over görünümü saptanmıştır. Orta şiddetli/şiddetli aknesi olan hastalarda hafif aknelilere göre LH, prolaktin, testosteron ve androstenedion düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (130). Polikistik over izlenen hastalarda en az 1 hormonal yükseklik olduğu bulunmuştur.

Betti ve ark'nın 1990 yılında 46 ileri yaşta başlayan veya erken yaşta başlamış ileri yaşta da görülmeye devam eden (persistan) akneli hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, USG'de polikistik over görünümü olan hastalarda, androstenedion, DHEAS ve LH düzeylerinin polikistik over görünümü olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (131).

Topikal ve sistemik tedaviye rağmen gerilemeyen (dirençli) akneli hastalarda altta yatan bir endokrin bozukluk olabileceği düşünülebilir. Bu görüş doğrultusunda Maluki ve ark'nın 2010 yılında yaptığı bir çalışmada dirençli akneli hastalarda PKOS görülme sıklığı araştırılmıştır (132). Çalışmada dirençli akne kriterleri; 3 ila 6 aylık topikal ve sistemik tedaviye yanıtızsızlık, yaştan bağımsız olarak izotretinin tedavisinin ardından hemen aknenin tekrarlaması, adölesan dönemde akne başlamış 25 yaşından sonra da devam eden durumlar, yirmili yaşların ortalarında başlayıp devam eden geç başlangıçlı akneler olarak belirlenmiştir. 123 dirençli akne hastası (17 ile 40 yaş arası) ve 123 aknesi olmayan benzer özelliklere sahip hasta çalışmaya alınmıştır. 123 akneli hastanın 63'ünde (%51.2) PKOS görülmüştür. 123 hastadan oluşan kontrol grubunda ise 8 hastada (% 6.2) PKOS görülmüştür. PKOS tanısı 2003 ESHRE/ASRM tanı kriterleri kullanılarak belirlenmiştir. Akne şiddeti Allen ve Smith metodu kullanılarak hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere sınıflandırılmıştır. Hirsutizm Ferriman- Gallwey skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. Ortalama yaşları 25 olan bu hastalarda, 25 (% 21.9) hastada hafif akne, 45 (%36.7) hastada orta şiddette akne, 40 (%32.5) hastada şiddetli ve 11 (%8.9) hastada çok şiddetli akne gözlenmiştir. PKOS tanısı alan ve almayan hastalar arasında akne şiddeti ve sebore açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. PKOS'lu olup dirençli akne görülen hastalarda aknenin şiddeti ile PKOS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna rağmen, premenstrüel dönemde alevlenen akneler ve aile öyküsü olan akneli hastalarda PKOS anlamlı olarak daha fazla görülmüş ve bu hastalarda aknenin hiperandrojenemi açısından belirleyici bir faktör olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca akneli PKOS hastalarında PKOS görülmeyen akneli hasta grubuna göre bel çevresi ölçümleri

anlamli olarak daha fazla görülmüş, VK 'ye oranla bel çevresi kullanımının daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır. 63 akneli PKOS hastanın 52'sinde (% 82.5) hirsutizm görülmüş, hirsutizmin hiperandrojenemi ve PKOS tanısı açısından daha önemli belirleyici bir faktör olduğu belirtilmiştir. Androjenik alopesi, menstrüel bozukluklar, infertilite, serum total testosteron ve serum prolaktin düzeyleri, FSH/LH oranı akneli PKOS'lu hastalarda anlamli olarak daha fazla görülmüştür. Akneli PKOS hastalarının % 79.4'ünde ultrasonda polikistik overler görülmüştür. Sonuçta PKOS'un dirençli akne olgularına neden olan önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (132).

Chen ve ark.'nın 2011 yılında yaptđđı bir çalışmada 318 PKOS'lu hasta fenotipik hiperandrojenizm, VK , bel çevresi, serum lipid, glukoz, insülin ve hormon düzeyleri açısından incelemiştir. Tüm hastalar ESHRE/ASRM tanı kriterlerine göre belirlenmiş, fenotipik hirsutizm Ferriman-Gallwey skoru kullanılarak (>8) incelenmiştir. Klinik akne tanımı; 3 yıldır süren akne (persiste akne) veya yeni çıkan, 10'dan fazla inflamatuvar akne lezyonu bulunması olarak belirlenmiştir. Serum total testosteron düzeyi yüksek olan PKOS'lu hastalarda; serum DHEAS düzeyleri, bel  evresi, VK  ve insülin direnci artmış olarak bulunmuştur. Yine obez PKOS'lu hastalarda obez olmayanlara göre bel-kalça oranı, serbest androjen indeksi (FAI), açlık glukozu, HOMA-IR, trigliserit ve LDL düzeyleri yüksek olarak bulunurken, SHBG, LH ve HDL düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. 318 PKOS'lu hastanın 123'ünde (%38.7) akne, 117'sinde (%36.8) hirsutizm görülmüştür. Hirsutizm görülen hastalar ile görülmeyenler arasında ya , VK , DHEAS düzeyleri, ve total testosteron düzeyleri benzer olarak bulunmuştur. Akneli hastalar aknesi olmayan hastalara göre daha genç saptanırken, akneli hasta grubunda DHEAS düzeyleri yüksek, vücut kitle indeksi ise anlamli olarak düşük gözlenmiştir. İki grup arasında total testosteron düzeyleri benzer bulunmuştur. Yüksek DHEAS düzeylerinin, PKOS'lu hastalarda serum testosteron düzeyi ve insülin rezistansından bağımsız olarak, artmış akne gelişimi ve azalmış abdominal obezite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (133).

Liou ve ark. nın 2009 yılında yaptđđı bir çalışmada, 295 PKOS ve 169 kontrol olmak üzere toplam 464 hastada VK , menstrüel periyotların özellikleri, hirsutizm, akne, total testosteron ve bel-kalça oranı incelenmiştir. Sonuçta obez PKOS'lularda, obez olmayan PKOS'lulara göre, artmış ovulatuar disfonksiyon ve artmış serum total testosteron düzeyleri görülmüştür. Ayrıca obez PKOS'lu hastalarda akne sıklđđının obez olmayanlara göre daha az olduğu bulunmuştur (134).

Azziz ve ark.'nın, 1987-2002 yılları arasında takip edilen, androjen fazlalığı ile ilişkili semptomları olan (oligo/amenore, ovulatuvar disfonksiyon, hirsutizm, virilizasyon, alopesi veya akne) 1281 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, PKOS % 82, İH % 4.7, HAİR-AN % 3.1, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (NCAH) % 0.6, androjen salgılayan tümörler %0.2 oranında gözlenmiştir. Tüm hastalarda hirsutizm % 86, menstrüel disfonksiyon % 80, akne % 81, saç dökülmesi % 33 oranında görülmüştür. 59 hastada (% 6.75) hiperandrojenemi (HA) ve hirsutizm görülürken normal ovulasyon saptanmıştır. Hiperandrojenemi DHEAS, total ve serbest testosterondan en az birinin yüksekliği olarak tanımlanırken hastaların % 77.8'inde bulunmuştur. Gruplar arasında (PKOS, İH, HAİR-AN, NCAH, HA+Hirsutizm) akne açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akne, hiperandrojenemi ve oligomenore görülen hastaların sadece % 4.8'inde şikayet edilen tek semptom olarak izlenmiştir. İH'li hastalar daha yaşlı iken, bu hastalarda beklendiği gibi DHEAS, total ve serbest testosteron düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Hiperandrojenemi (HA) + hirsutizm hasta grubunda normal ovulasyon gözlenmiştir. Aynı grupta İH'li hastalara göre daha yüksek DHEAS, serbest ve total testosteron düzeyleri bulunmuştur. Bu iki grup arasında VKİ, insülin düzeyleri benzer bulunmuştur. HA + hirsutizm grubu klinik olarak İH'li gruba daha çok benzemesine rağmen ayrı bir fenotip olarak incelenmiş, ilerleyen dönemlerde PKOS'a geçiş kliniği olarak değerlendirilebileceği düşünülmüş ve etyolojisi tam olarak belirlenememiştir. PKOS'lu hastalarda, İH ve HA + hirsutizm gruplarına göre insülin düzeyleri anlamlı oranda yüksek saptanırken, en yüksek açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri HAİR-AN grubunda bulunmuştur. Gruplar arasında açlık kan şekerleri açısından fark izlenmemiştir. Bu çalışmada hastaların %80'den fazlasında androjen fazlalığı görülmüş; en sık nedenin PKOS olduğu vurgulanmış, hastaların hormonal tedavi aldığı takdirde hirsutizm, menstrüel disfonksiyon ve akne semptomlarının gerileyebileceği belirtilmiştir (22).

Ünlühızcı ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda (2003, 2004) Türk popülasyonundaki hirsutizm detaylı olarak araştırılmış, hirsutizm şikayeti ile başvuran 168 hastanın 96'sında (% 57.1) PKOS, 27'sinde (% 16) idiyopatik hirsutizm, 12'sinde (%7.1) NCAH, 3'ünde (%1.8) adrenal karsinom, 1'inde (% 0.6) Cushing hastalığı saptanmıştır (32,33). 29 hastada (% 17.4) hiperandrojenemi etyolojisi belirlenemediği için bu gruba idiyopatik hiperandrojenemi (İHA) denilmiştir. Bu grup daha önceleri literatürde HA + hirsutizm olarak adlandırılmıştır (Azziz ve ark. 2004). Hirsutizmin en sık görülen nedeninin PKOS

olduğu vurgulanmıştır ancak hirsutizm görülen hastaların %20'sinin sebebi bilinmemektedir (idiyopatik hiperandrojenemi) (31).

30 hirsutizmi olmayan akneli hasta (12-43 yaş) ve 24 sağlıklı hastanın kontrol grubu olarak alındığı, Slayden ve ark.'nın 2001 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, aknenin hiperandrojenemi ile yaştan bağımsız olarak ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Akne grubunda, SHBG düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanırken, serbest testosteron ve DHEAS düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 30 akneli hastanın 19'unda (% 63) en az 1 androjen düzeyi yüksek izlenmiştir. Akneli hastaların, 16'sında (% 53) hafif akne, 9'unda (% 30) orta şiddette akne, kalan 5'inde (% 17) ise şiddetli akne gözlenmiştir. Çalışmada akne şiddeti ile hiperandrojenemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Akneli hasta grubunda hiperandrojeneminin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda fazla görülmesi nedeniyle araştırmacılar bu hasta grubunda androjen supresyon tedavisinin yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır (19).

Bizim çalışmamızda akne ile polikliniğe başvuran 207 hasta çalışmaya alındı. 82 hastada (% 39.6) PKOS saptandı. 149 hastada (% 71.9) klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi görüldü. Buna göre çalışmamızda akneli hastalarda PKOS ve hiperandrojeneminin yüksek oranda görüldüğü izlendi. Akne şikayeti ile başvuran hastalarda PKOS ve hiperandrojenemiye neden olan klinik tabloların araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Ayrıca PKOS grubunda DHEAS kan düzeyleri sadece aknesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. DHEAS androjen prekürsörü olup, adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir. PKOS hastalarında artmış androjen üretimi nedeniyle DHEAS artışı beklenen bir bulgudur.

PKOS'lu hastalarda A ve TT kan düzeyleri, İH ve sadece aknesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durum ovaryan kaynaklı androstenedion ve testosteron üretimi ile açıklanabilir. Ayrıca PKOS'lu hastalarda 17-OH progesteron düzeyleri sadece aknesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. 17-OH progesteron adrenal bezden salınır, 21-hidroksilaz eksikliğinde yükselmesi beklenir. PKOS'lu hastalarda 17-OH progesteron yüksekliğini açıklayacak bir mekanizma bulunamadı.

PKOS'lu hastalarda LH kan düzeyleri, İH'li hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. LH yüksekliği kronik anovulasyona sekonder bir bulgu olarak yorumlanabilir.

PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan androjen düzeyleri (DHEAS, AS ve Total testosteron) karşılaştırıldığında, PKOS+İH+İHA hasta

grubunda kan androjen düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu hasta grubunda ovaryan ve adrenal kaynaklı androjen üretimi artışı gözlenmektedir. Hirsutizmin, akneye oranla daha anlamlı bir hiperandrojenizm göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

PKOS tanısı almış 82 hastanın 65'inde (% 79) en az bir androjen düzeyi yüksek bulundu, İHA hasta grubunda ise tanı kriterlerinden biri en az bir androjen yüksekliği olması nedeniyle tüm hastalarda (49 hasta) hiperandrojenemi mevcuttu. 207 hastanın 149'unda (% 72) klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenemi görüldü.

PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan LH ve E2 düzeyleri açısından fark gözlenmezken, PKOS+İH+İHA hasta grubunda kan FSH ve SHBG düzeyleri anlamlı oranda düşük bulundu, 17-OH progesteron ise bu hasta grubunda sadece aknesi olan hastalara göre yüksekti. PKOS+İH+İHA hasta grubundaki düşük SHBG düzeyleri ve artmış 17-OH progesteron düzeyleri androjen hakimiyeti ile ilişkilendirildi.

Hirsutizm en yaygın olarak Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda hirsutizmin değerlendirilmesinde Ferriman-Gallwey metodu kullanılmış; skorlamada >8 hirsutizm olarak belirlenmiştir. PKOS+İH+İHA hasta grubunda, sadece aknesi olan hastalara göre hirsutizm skoru anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$), akne skorları açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Borgia ve ark.'nın 2004 yılında 17 yaş üstü 129 akneli hasta üzerinde yaptığı, endokrinolojik parametreler ile akne şiddeti arasındaki korelasyonu araştıran bir çalışmada, tüm hastalarda serum androjen düzeyleri, menstrüel siklus özellikleri, VKİ, ultrasonda polikistik overler ve hirsutizm incelenmiştir. Hastaların sadece % 19'unda PKOS gözlenmiştir. Hirsutizm görülen ve akne şiddeti fazla olan hastalarda serum SHBG düzeyleri düşük saptanmıştır. Akne şiddeti ve hirsutizm arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada postpubertal kadınlarda akne şiddetinin periferik hiperandrojenizme bağlı olduğu ve akne şiddeti ile serum SHBG düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar tarafından akneli hastalarda hormonal tedaviye cevabın belirlenmesinde serum SHBG düzeylerinin incelenmesini önerilmiştir. (135).

Cibula ve ark.'nın akne şiddetinin tanımlanmasında androjenlerin rolünü araştırdığı 2000 yılında yapılan bir çalışmada, 17 yaş üstü 90 akneli hasta alınmıştır. Serum TT, androstenedion, DHEA, DHEAS ve SHBG düzeylerine bakılmış; menstrüel siklus, hirsutizm, akne skoru ve ultrasonda polikistik over kaydedilmiştir. Tüm hastaların 19'unda

(% 21) hirsutizm görülürken, 73 hastada (% 81) en az bir androjen düzeyi yüksek bulunmuştur. 43 hastada (% 48) düzensiz menstrüel öykü, 45 hastada (% 48) ultrasonda polikistik overler saptanmıştır. Leeds akne skoru tekniği kullanılarak akne şiddetine göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların 43'ünde (% 48) minör akne, 27'sinde (% 30) hafif akne, 20'sinde (% 22) orta akne belirlenmiştir. Akne şiddeti ile hiperandrojenemi gösteren laboratuvar veya klinik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun yanında akne şiddeti yüksek olanlarda SHBG düzeyleri yüksek, serbest testosteron düzeyi ve hirsutizm skoru düşük bulunmuştur. Androjen üretiminin akne gelişiminde rol aldığı bilinmesine rağmen, çalışma sonucunda artmış androjen düzeylerinin akne şiddeti ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle şiddetli akne patogeneğinde farklı mekanizmaların etkili olduğu ve antiandrojen tedavi dozunun akne şiddeti ile belirlenmemesi gerektiği vurgulanmıştır (136).

PKOS'lu hastalarda insülin direnci sendromun belirgin bir özelliğidir. İnsülin direnci, hem PKOS'un patofizyolojisinde hem de klinik fenotipin şekillenmesinde önemli rol oynar. PKOS'lu hastalarda hücresel, genetik, hormonal mekanizmaların ve obezitenin rol oynadığı sendroma özel bir insülin direnci söz konusudur. İnsülin direnci ve kompanzatuvar hiperinsülinemi PKOS hastalarının metabolik ve androjenik özelliklerinin ortaya çıkmasına katkı sağlarken, beta hücre disfonksiyonu da hastaları bozulmuş glukoz toleransı ve diabete yatkın hale getirir. PKOS'da bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM görülme sıklığı artmıştır (63).

İlk kez 1980 yılında Burghen ve ark.'ları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarda da insülin direnci gösterilmiştir (63).Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda PKOS hastalarında % 70'e varan oranda insülin direnci saptanmıştır (137).

PKOS'da insülin etki anormalliklerinin mekanizması halen net olarak bilinmemektedir (138). PKOS hastalarının adipositleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, insülinin reseptör sayısı, kinaz aktivitesi normalken insülin aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu saptanmıştır. Bu sonuç PKOS'da postreseptör mekanizmaların insülin direncine neden olduğunu düşündürmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda PKOS hastalarından elde edilen fibroblast hücre kültürlerinde insülin aracılı tirozinkinaz otofosforilasyonunun

azaldığı, buna karşılık serin fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (139). Serin fosforilasyonunda artış hücre içi sinyal iletiminde azalmaya neden olmaktadır.

PKOS'da hiperandrojenizm de insülin direncini artıran bir diğer neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Androjenler, adipositlerden serbest yağ asidi salınımını artırıp kas dokusunda glikojen sentezini azaltarak ve vücut yağ dağılımını etkileyerek insülin duyarlılığını azaltırlar (140). Yapılan bir çalışmada klinik hiperandrojenizm (hirsutizm), kronik anovulasyon ve USG'de polikistik overler bulunması şeklinde her 3 tanı kriterini birden sağlayan PKOS hastaları arasında biyokimyasal hiperandrojenemisi olanlarda, serum androjen düzeyleri normal olan hastalara göre insülin direncinin daha belirgin olduğu bulunmuştur (141).

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı, normal glukoz homeostazı ile diabetes gelişim sürecindeki metabolik evreleri tanımlamak için kullanılmaktadır. PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM kombine prevalansı, değişik çalışmalarda % 35-40 arasında bulunmuştur (142).. PKOS'da tanı almamış DM sıklığı % 10 civarındadır (143). PKOS'da tip 2 DM gelişimi riski, yaş ve vücut kitle indeksi yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre 5-10 kat artmıştır (55). Bozulmuş ya da normal glukoz toleransı olan % 10-30 PKOS'lu hastanın 2-3 yıl takip sonucunda tip 2 DM geliştirecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle PKOS tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında DM yönünden tarama yapılması ve yıllık olarak tekrarlanması önerilmektedir (144).

Bizim çalışmamızda PKOS+İH+İHA hasta grubu, sadece aknesi olan hasta grubuna göre anlamlı derecede daha fazla insülin direncine sahipti ($p<0.05$). Bu durum PKOS ve hiperandrojenizmin insülin direncine olan katkısını göstermektedir. Bununla birlikte PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan grup arasında açlık ve tokluk kan şekerleri benzer bulundu. Hasta sayısının artırılması ile açlık ve tokluk kan şekerlerinde de anlamlı bir artış olabileceğini düşünmekteyiz.

PKOS'lu hastalarda obezite, metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve DM'nin dislipidemi gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin PKOS'lu hastalarda, PKOS olmayan hasta grubuna kıyasla 3 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (145).

Wild ve ark.'nın (2011) PKOS'lu hastalarda kan lipit düzeylerini araştırdığı bir çalışmada TG, LDL, non-HDL kolesterol düzeylerinin PKOS'lu hastalarda, PKOS olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (146).

Bizim alışmamızda, PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan kolesterol düzeyleri benzerdi. Hasta sayısının artırılması ile gruplar arasında kan kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki çıkabileceği dşnld.

Literatürdeki son çalışmalarda (Carmina 2010, Shayya 2010) sadece aknesi olan hastaların % 50'sinde klinik veya biyokimyasal olarak hiperandrojenemi bulunmamıştır. Ayrıca PKOS'lu hastaların çoğunda hirsutizm ile akne ilişkisi gösterilmemiştir. Bu nedenle akne patogenezinde lokal androjen aktivitesinin kandaki androjen aktivitesine göre daha önemli olabileceği ve androjen reseptörlerinin androjene olan duyarlılığının da akne patogenezinde etkili olabileceği düşünülmüştür (147,148).

Çalışmamızda sadece aknesi olan hasta sayısı 58 (% 28) dir. Akne patogenezinde rol alabileceği düşünülen diğer faktörlerden, güneşe maruziyet, stress faktörü, cilt tipi ve beslenme bu çalışmada incelenmemiştir. Amacımız akne ile başvuran hastalardaki PKOS görülme sıklığını belirlemek, dolayısı ile daha erken yaşta (adolesan dönemde) tanıya ulaşabilmek ve PKOS'un uzun dönem etkilerine (Tip 2 DM, Kardiyovasküler hastalıklar, infertilite, depresyon, obezite, kanser) karşı erken dönemde önlemler olarak hastaların yaşam kalitesini artırmaktır.

Akne vulgaris hem erişkin hem adolesan dönemde hastaları dermatoloji kliniklerine yönlendiren yaygın bir nedendir. Standart tedavi metodları olmasına rağmen bu hastalarda her zaman başarı sağlanamamaktadır. Bu durum akla hormonal tedavileri getirmektedir. Akne altta yatan PKOS gibi endokrin hastalıkların da belirtisi olabileceği için anti-androjen tedavilerin de denenmesi gerektiği önerilmiştir (149).

akır ve ark.'nın 2012 yılında PKOS tanısı olan yada olmayan nodülokistik akneye sahip 96 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada isotretinoin etkinliği araştırılmıştır. Nodlokistik akneli eşit demografik özelliklere sahip 50 non-PKOS, 46 PKOS'lu hastaya 0,5-1 mg/kg/dl isotretinoin verilmiş; tedaviye yanıtta her iki grupta da aynı etki gözlenmiştir. Tedavi takiplerinde 1. yıl sonunda 8, 2. yıl sonunda 16 hastada nüks görülmüştür. Başlangıçtaki nodül sayılarının 1. ve 2. yıldıki nkslerle ilişkili olduğu görülürken 2. yılda görülen nükslerde PKOS ve hasta yaşının da etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (150).

Arrington ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı bir çalışmada hormonal tedavivi diğer akne tedavi modellerine göre daha ok etkili olduğu belirtilmiştir. Seçilmiş hastalarda özellikle kombine oral kontraseptiflerin kullanılmasını önermişlerdir (151).

Bizim çalışmamız ve literatürdeki bazı çalışmaların (Timpatanapong 1997, Aziz 2002) gösterdiği gibi akne androjen fazlalığının önemli bir bulgusudur. (76,129) Hiperandrojenemi ile seyreden hastalıklarda (PKOS, İH, İHA, NCAH gibi) %72 oranında görülmektedir. Çalışmamızda akneli hasta grubunda androjen fazlalığı prevalansını hedef aldığımız için tedavi başlanmamıştır ancak bundan sonraki çalışmalarda tedavi etkinliğinin de araştırılmasını önermekteyiz.

Sonuç olarak akne ile başvuran hastalarda hiperandrojenemi ve PKOS'un mutlaka göz önünde bulundurulması, PKOS ve hiperandrojenemiye neden olan klinik tabloların araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 207 akneli hastanın %39,6 'u (82/207) PKOS, % 8,6 'sı (18/207) İdiopatik hirsutizm, %23,6'sı (49/207) idiyopatik hiperandrojenemi, %28'i (58/207) izole akne olarak bulundu.
2. Tüm hastalarda klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi görülme sıklığı % 71,9 (149/207) olarak bulundu.
3. Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, yaş, VKİ oranı ve bel çevreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$)
4. PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan LH ve E2 düzeyleri açısından fark gözlenmezken, PKOS+İH+İHA hasta grubunda kan FSH ve SHBG düzeyleri anlamlı oranda düşük bulundu, 17-OH progesteron ise bu hasta grubunda sadece aknesi olan hastalara göre yüksekti
5. PKOS+ İH+ İHA hasta grubunda, sadece aknesi olan hastalara göre hirsutizm skoru anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) ; akne skorları açısından anlamlı fark gözlenmedi. ($p>0.05$).
6. PKOS+İH+İHA hasta grubu ve sadece aknesi olan hastalar arasında kan androjen düzeyleri (DHEAS, A ve TT) karşılaştırıldığında, PKOS+İH+İHA hasta grubunda kan androjen düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).
7. En yüksek Feriman-Gallwey skoru İH'li hastalarda görüldü.
8. Akne skorları açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

9. Tüm hasta gruplarında açlık, tokluk kan şekerleri ve insülin dirençleri benzerdi. En fazla insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PKOS'lu grupta görüldü.
10. Gruplar arasında kan kolesterol düzeyleri (Total kolesterol, LDL, HDL, TG) benzerdi ($p>0.05$).
11. PKOS+İH+İHA hasta grubu ile sadece aknesi olan hastalardaki DM, BAG (bozulmuş açlık glukozu), BGT (bozulmuş glukoz toleransı) görülme sıklığı benzerdi ($p>0.05$).
12. Akne ile başvuran hastalarda hiperandrojenemi ve PKOS'un mutlaka göz önünde bulundurulması, PKOS ve hiperandrojenemiye neden olan klinik tabloların araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.
13. Bundan sonraki çalışmalarda antiandrojen tedavilerin akneli hastalarda tedavi etkinliğinin araştırılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of the sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al.(eds), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (6nd ed). Mc Graw Hill Book Company, New York 2003, pp 672-687.
2. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al.(eds), Dermatology. Mosby, Edinburg 2003, pp 531-544.
3. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Dermatology (2nd ed). Springer Verlag, Berlin 2000.
4. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews'Diseases of the Skin (9nd ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000.
5. Thiboutot DM. Endocrinological evalution and hormonal therapy for women with difficult acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:57-61
6. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril. 2012 ;97:28-38.e25.
7. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181
8. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19–25.
9. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. South Med J. 2001; 94: 190–6.
10. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. Lancet 1988; 1: 870–2.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly Hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ;91:4237-45

12. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:101-104
13. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325–38.
14. Balen AH, Conway GH, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-2111
15. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic woman with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1999;71:319-322
16. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 ;57:755-67.
17. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* 1992 ;57:505-13.
18. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 2000 ;15:24-8.
19. Slayden SM, Moran C, Sams JrWM, et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and Sterility* 2001;75:889-892
20. Fasletti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecological Endocrinology* 2002;16:275-284
21. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *Journal of the American Academy of dermatology* 1994;31:1-19
22. Azziz R, Sanchez LA, Kochenhauer ES, et al. Androgen excess in women :experience with over 1000 consecutive patients, *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453
23. Horton R. Dihydrotestosterone is a peripheral paracrine hormone. *J Androl* 1992;13:23
24. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815–30.

25. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18:146-70.
26. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440–7.
27. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. (eds), *Williams textbook of endocrinology* (10 th ed), Saunders, Philadelphia 2003. pp. 587-664.
28. Rittmaster RS. Hirsutism. Review. *Lancet*. 1997;349:191-5.
29. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *New Engl J Med* 2003;349:776-788.
30. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21:347-362.
31. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101:995-1007.
32. Ünlühızarıcı K, Gökçe C, Atmaca H, Bayram F, Keleştimur F. A detailed investigation of etiologies of hirsutism in a Turkish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:504-9.
33. Ünlühızarıcı K, Karababa Y, Bayram F, Keleştimur F. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2741-2744
34. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
35. Deplewski D, Rosenfield R. Role of hormones in the pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-392
36. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. *Obstet Gynecol Surv*. 2008 ;63:39-48.
37. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-63.
38. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 121–34.

39. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny' in fat patterning is associated with obesity adolescents and young adults. *Ann Hum Biol* 1985; 12: 275–86.
40. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bejema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350–5.
41. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39: 179–87.
42. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk and androgen excess. *Am J Med* 1995;98:27-32
43. Norman RJ, Clark AM. Lifestyle factors in aetiology and management. In: Kovacs (eds) *Polycystic Ovarian Syndrome*. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
44. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (7th ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005.
45. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1984;2:244
46. Chang WY, Knochelhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83: 1717-1723
47. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:644-649
48. Berek JS. *Berek and Novak's Gynecology* (14th ed). Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia 2007.
49. Hall JE, Whitcomb RV, Rivier JE et al . Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone : evidence from the use of two GnRH antagonists. *J Clin Endocrin Metab* 1990;70:328-335
50. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulation hormones . *Fertil Steril* 1992;57:505-513

51. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-125
52. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1–17.
53. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 2005; 352: 1223–36.
54. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993; 329: 1988–92.
55. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–6.
56. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent, of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942–7.
57. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649–56.
58. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586–93.
59. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004;18:685-706
60. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology Reviews* 1995;16:143-163
61. De Leo V, la Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor I and IGF-binding protein 1 in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2000;85:1598-1600
62. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785- 791

63. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1355–9.
64. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18: 774–800
65. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003; 80: 133–42.
66. Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management (5th ed). Elsevier Inc, Pennsylvania 2004.
67. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2942–45.
68. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):11-61.
69. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57–63.
70. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalance of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assesment. *Fertil Steril* 2004; 83: 1454–59.
71. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assesment is more reliable than the Fasting Glucose/ Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:500–3.
72. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-64.

73. Carey AH, Chan KL, Short F, White Dm, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993;38:653
74. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:38
75. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2004;18:707-718
76. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.
77. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006;113:1203-9.
78. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 71–6.
79. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:513-7.
80. Chen X, Ni R, Mo Y, Li L, Yang D. Appropriate BMI levels for PCOS patients in Southern China. *Hum Reprod*. 2010;25:1295-302.
81. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999;72:990–5.
82. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1191–6.
83. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302–12.

84. Baskol G, Aygen E, Erdem F, et al. Assessment of paraoxonase 1, xanthine oxidase, glutathione peroxidase activities, nitric oxide and thiol levels in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:326-30.
85. Smith ML, Schust DJ. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2011;29:482-90.
86. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96:522-9.
87. Richard S. Legro and Jan M. McAllister. Hierarchical Clustering and Beyond in PCOS Endometrium: Brave New World . *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1084–1085
88. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009;19:398-405.
89. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996;88:554-9.
90. Balen AH, Jacobs HS. *Infertility in Practice* (2nd ed.). Livingstone Pres, Churchill 2003.p.155,211-216
91. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61:723-32.
92. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries; correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol* 1989;1:757–61.
93. Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spiroinolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril* 1987;48:223–8.
94. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate for severe hirsutism: results in a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986;46:1015–9.
95. Mansfield R, Galea R, Brincat M, et al. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79:956–62.
96. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001;76:517–24.
97. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:255–8.

98. Lam PM, Cheung LP, Haines C. Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:33–9.
99. Pasquali R, Gambineri R. Insulin –sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154:763–75.
100. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:60–5.
101. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, et al. The effects of metformin alone and combination on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:402–10.
102. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Conchrane Database Syst Rev* 2009;3:3053–72
103. Kaymak Y, Bakır B. Üniversite öğrencilerinde sık görülen deri hastalıkları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2005;4.
104. Winston M.H., Shalita AR. Acne vulgaris: patogenesis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:889-903.
105. White S. The management of acne vulgaris. *Practitioner* 1998;232:942-947
106. Ertaş R, Ferahbaş A. Akne patogenezinin güncel yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011;21:152-8
107. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. *Textbook of Dermatology* (7nd ed). Blackwell Scientific Publications, Oxford 2004,43.1.
108. Lever L, Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs* 1990;39:681-692
109. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, et al. Color atlas and synopsis of clinical dermatology (4nd ed). McGraw-Hill Book Company, USA 2001, pp 2- 7.
110. Puhvel SM, Sakamoto M. The chemoattractant properties of comedonal components. *J Invest Dermatol* 1978;71:324.
111. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-993.
112. Thiboutot M. Acne: Hormonal Concepts and Therapy. *Clin Dermatol* 2004;22:419-428

113. Mistik S, Ferahbaş A. Aile Hekimliğinde Akne Vulgaris Tedavisine Yaklaşım. Turk Aile Hek Derg 2005;9:71-78
114. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. J Am Acad Dermatol 2002;47:231-40
115. Brown KS, Shalita AR. Acne vulgaris. Lancet 1998;351:1871-1876.
116. Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. N Engl J Med 1997;336:1156-1162
117. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. Eur J Endocrinol 1997;136:339-348.
118. Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. Br J Dermatol 1984;111:209-14.
119. Lam PM, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional ultrasound features of the polycystic ovary and the effect of different phenotypic expressions on these parameters. Hum Reprod. 2007;22:3116-23.
120. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003;9:505-14.
121. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapçıoğlu D, Baştemir M, Güllü S. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. Endocr J 2003;50:815-23.
122. Sahin Y, Keleştimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 1997;137:670-4.
123. Iurassich S, Trotta C, Palagiano A, Pace L. Correlations between acne and polycystic ovary. A study of 60 cases. Minerva Ginecol. 2001 ;53:107-11.
124. Ozdemir S, Ozdemir M, Gökemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010;89:199-204.
125. Jones GL, Benes K, Clark TL, et al. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. Hum Reprod. 2004;19:371-7.
126. Chang WY, Knochauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril. 2005;83:1717-23.

127. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with without acne. *Arch Dermatol.* 1999;135:1041–5.
128. Walton S, Cunliffe WJ, Keczkes K, et al. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1995;133: 249–53.
129. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol.* 1997;24:223-9.
130. Jebraili R, Kaur S, Kanwar AJ, Kataria S, Dash RJ. Hormone profile & polycystic ovaries in acne vulgaris. *Indian J Med Res.* 1994;100:73-6.
131. Betti R, Bencini PL, Lodi A, Urbani CE, Chiarelli G, Crosti C. Incidence of polycystic ovaries in patients with late-onset or persistent acne: hormonal reports. *Dermatologica.* 1990;181:109-11.
132. Maluki AH. The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistant acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9:142-8.
133. Chen MJ, Chen CD, Yang JH, et al. High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26:227-34.
134. Liou TH, Yang JH, Hsieh CH, Lee CY, Hsu CS, Hsu MI. Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women. *Fertil Steril* 2009;92:1960–1965.
135. Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:201-4.
136. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol.* 2000;143:399-404.
137. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6.
138. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-8.

139. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38:1165-74.
140. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96:801-10.
141. Diamond MP, Grainger D, Diamond MC, Sherwin RS, DeFronzo RA. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4420-5.
142. Yildiz BO, Gedik O. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;100:62-6.
143. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ;84:165-9.
144. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:177-84.
145. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97:225-30.
146. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95:1073-9.
147. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:201.
148. Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2010;117:150-5.
149. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol*. 2012;51:1162-74.

- 150.** Cakir GA, Erdogan FG, Gurler A. Isotretinoin treatment in nodulocystic acne with and without polycystic ovary syndrome: efficacy and determinants of relapse. *Int J Dermatol.* 2012. Basımda.
- 151.** Arrington EA, Patel NS, Gerancher K, Feldman SR. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide. *Cutis.* 2012;90:83-90.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Gülsüm UYSAL 'a ait "AKNELİ HASTALARDA ANDROJEN FAZLALIĞININ GÖRÜLME SIKLIĞI" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 19.04.2013

İmza: *Gülsüm*

Başkan.....*Prof. Dr. Yılmaz Şahin*.....İmza

ye.....*Prof. Dr. Bülent adık*.....İmza

ye.....*Prof. Dr. i. İpek müderris*.....İmza

ye.....*Prof. Dr. Mehmet Tayyar*.....İmza

ye.....*Prof. Dr. Adem Bayacı*.....İmza