



**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN VE OLMAYAN  
NODÜLOKİSTİK AKNELİ HASTALARDA SİSTEMİK  
İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Gül Aslıhan ÇAKIR**

**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Fatma Gülru ERDOĞAN**

**ANKARA  
2010**

## ÖNSÖZ

‘Polikistik Over Sendromu Olan ve Olmayan Nodülokistik Akneli Hastalarda Sistemik İsoetretinoin Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi’konulu tez 24.06.2009 tarihli, 08106K numaralı üniversitemiz yerel etik kurul onayını almıştır.

Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerimle ile tez çalışmalarına yön veren, her zaman desteğini esirgemeyen ve her yönüyle bizlere örnek olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aysel GÜRLER’e teşekkürlerimi borç bilirim. Sabır ve büyük özveriyle beni yetiştiren, tez çalışmamı yönlendiren değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Fatma Gülrü ERDOĞAN’a en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca; rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Semra TUNÇBİLEK’e ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN’a, Nefroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayla San’a da teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşiremize ve hayattaki en büyük destekçilerim sevgili annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Gül Aslıhan ÇAKIR**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akne Vulgaris.....	3
2.1.1 Akne Vulgaris Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Akne Vulgaris Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.3 Akneyi Etkileyen Diğer Faktörler .....	10
2.1.4 Klinik Özellikler .....	13
2.1.5 Akne Varyantları .....	14
2.1.6 Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	15
2.1.7 Prognoz ve Klinik Seyir .....	16
2.1.8 Tedavi .....	16
2.2 Polikistik Over Sendromu ve Dermatolojik Bulguları, Akne ile İlişkisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1 Olgu Seçimi .....	33
3.2 Öykü ve Fizik Muayene .....	33
3.3 Tetkikler ve Hasta Grupları .....	35
3.4 . Tedavi Planı ve Takibi.....	36
3.5 . İstatistiksel Yöntem .....	38
4. BULGULAR .....	39
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	66
7. ÖZET .....	69
8. SUMMARY.....	71
9. KAYNAKLAR.....	73

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Akne Patogenezi.....	8
Şekil 2.2 Nodüler akne .....	14
Şekil 2.3 Androjenlerin deri ile ilişkisi <sup>1</sup> .....	29
Şekil 4.1 Tedavinin 0, 2, 4 ve 6. aylarında akne lezyonlarındaki değişim.....	50
Şekil 4.2 Tedavi öncesine göre akne lezyonlarının tedavi sonundaki değişimi	52
Şekil 4.3 PKOS olan ve olmayan akne hastalarının tedavi sonrası takiplerde nüks gelişme hızları ve tahmini nüks süreleri .....	55

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Evreye göre akne tedavisi .....	17
Tablo 2.2 Polikistik over sendromunda hiperandrojenizmin hormonal ve hormonal olmayan tedavi yöntemleri.....	32
Tablo 3.1 Burke & Cunliffe akne evrelemesi.....	34
Tablo 3.2 ECLA skorlaması .....	35
Tablo 4.1 Polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hastalarının yaş, VKİ, bel çevresi ve akne süresi verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.2 Polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hastalarının skatrislerinin dağılımı ve karşılaştırılması .....	40
Tablo 4.3 Polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hastalarının tedavi başlangıcındaki B&C akne evresi ve ECLA skorunun karşılaştırılması .....	41
Tablo 4.4 Polikistik over sendromu olan ve olmayan hastaların yüz dışı akne lokalizasyonlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.5 Hastaların hirsütizm skorları ve hormonal parametreleri.....	44
Tablo 4.6 Hormonal parametrelerin Burke&Cunliffe akne evresi ve ECLA skoru ile korelasyonu .....	45
Tablo 4.7 Hastaların tedavi sürecindeki yan etki ve şikayetlerinin dağılımı....	47
Tablo 4.8 Tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 2, 4 ve 6. aylarındaki lezyon sayıları.....	48
Tablo 4.9 Tedavinin 0,2,4 ve 6. aylarında akne lezyonlarındaki değişimin istatistiksel değerlendirmesi .....	49
Tablo 4.10 Tedavi öncesi ile sonrası Burke&Cunliffe akne evresinin ve ECLA skorunun karşılaştırılması .....	51
Tablo 4.11 Tedavi öncesi ve sonrası akne lezyon sayılarının karşılaştırılması	52
Tablo 4.12 Polikistik over sendromu olan akne hastalarının tedavi sonrası lezyon sayılarının, B&C akne evresinin ve ECLA skorunun polikistik olmayanlar ile karşılaştırılması .....	53

## KISALTMALAR VE SİMGELER

%	:	Yüzde
&	:	Ve
(-)	:	Eksi
(+)	:	Artı
(=)	:	Eşittir
(x)	:	Çarpı
>, <	:	Büyük, küçük
®	:	Ticari isim
A.B.D	:	Anabilim dalı
AHA	:	Alfa hidroksi asit
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
AV	:	Akne vulgaris
BPO	:	Benzoil peroksit
CAT	:	Katalaz
DHEA:		Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	:	Dihidrotestosteron
DISH	:	Diffüz idyopatik vertebral hiperosteozis
dl	:	Desilitre
DNA	:	Deoksinükleik asit
EGF	:	Epidermal büyüme faktörü
FDA	:	Food Drug Association
FG	:	Feriman Gallewey
FSH	:	Folikül stimule edici hormon
GnRH	:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
IFN- $\gamma$	:	İnterferon gama
IL	:	İnterlökin
KAH	:	Konjenital adrenal hiperplazi

kg	:	Kilogram
LH	:	Luteinizan hormon
LT B4	:	Lökotrien B4
mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
mm	:	Milimetre
ng	:	nanogram
NIH	:	National Institutes of Health
P. acnes	:	Propionibacterium acnes
P. avidum	:	Propionibacterium avidum
P. granulosum	:	Propionibacterium granulosum
PKOS	:	Polikistik over sendromu
PMNL	:	Polimorfonükleer lökosit
PPAR	:	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
RAR	:	Retinoik asit reseptörü
SOD	:	Süperoksit dismutaz
TKD	:	Total kümülatif doz
TLR	:	Toll like reseptör
TNF $\alpha$	:	Tümör nekroz faktör alfa
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
UVB	:	Ultraviyole B
VKI	:	Vücut kitle indeksi
$\alpha$	:	Alfa
$\beta$	:	Beta
$\delta$	:	Gama
$\mu\text{g}$	:	Mikrogram

# 1. GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Multifaktöriyel etyolojiye sahip olması, lezyonların şiddetine göre tedavi seçeneklerinin de çeşitli olmasına neden olmaktadır<sup>1</sup>.

Sistemik isotretinoin akne vulgarisin patofizyolojisindeki tüm basamaklara etki eden tek oral ajandır. Sistemik isotretinoin endikasyonları arasında; şiddetli akne, 6 aylık kombine oral ve topikal antibiyotiklerle tedaviyle %50'den az iyileşme sağlanan akne, oral tedavi kesildiğinde tekrarlayan akne, skatrisler ve psikolojik sorunlara yol açan akne, akne konglobata ve akne fulminans mevcuttur<sup>2</sup>. Periferal hiperandrojenizm bulguları olan hastalarda, sistemik isotretinoinin oral kontraseptiflerle kombine kullanımı da önerilmektedir<sup>2</sup>. Oral isotretinoin, özellikle şiddetli akne formlarının tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Bu tedavinin asıl üstünlüğü aylar veya yıllar kadar uzun sürebilen bir remisyon sağlamasıdır. Tek kür tedavi ile genellikle lezyonlarda tam düzelme saptanabilmekte, bununla birlikte yaklaşık %20 hastada ikinci kür sistemik isotretinoin tedavisine gereksinim duyulan relaps gelişebilmektedir<sup>3</sup>.

Polikistik over sendromu (PKOS) gibi endokrinolojik bazı hastalıklarda akne gözlenebilmektedir. PKOS; kronik anovulatuvar infertilite ve klinik/ biyokimyasal hiperandrojenizm ile ilişkili bir hastalık kompleksi olup, kadınlarda en sık gözlenen endokrinolojik hastalıklardandır<sup>4,5</sup>. Hiperandrojenizm PKOS'daki dermatolojik klinik bulguların temel sorumlusudur. Klinik hiperandrojenizmin dermatolojik bulguları arasında akne dışında hirsütizm, androjenik alopesi ve sebore bulunmaktadır<sup>4-6</sup>. Hirsütizm kadar sık görülmesine de PKOS'lu olgular tek başına akne kliniği ile karşımıza çıkabilmektedir<sup>7</sup>. PKOS'lu hastaların %25-35'inde akne bildirilmişse de, bazı çalışmalar daha yüksek prevalans oranlarından bahsetmektedir<sup>6</sup>. Dirençli, şiddetli veya geç başlangıçlı aknesi olan kadınlarda PKOS'un araştırılmasının gerekliliği bildirilmektedir<sup>8</sup>.



Kliniğimize başvuran, Burke ve Cunliffee (B&C) akne sınıflandırmasına göre en az evre 3 aknesi olan nodülokistik akne vulgarisli 126 kadın hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Bu çalışmada; sistemik isotretinoin tedavisinin, PKOS olan ve olmayan nodülokistik akne hastalarında etkinliğini değerlendirmek ve aknenin bazı özelliklerini ve sistemik isotretinoin tedavisinin etkinliğini iki grup arasında karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Akne Vulgaris

Akne vulgaris (AV) pilosebace birimin kronik inflamatuvar hastalığıdır<sup>1</sup>. Akne hastaları çoğunlukla komedonlar, papüller, püstüller ve nodüllerden oluşan pleomorfik bir lezyon grubuyla karşımıza çıkmakta ise de akne vulgarisin temel lezyonu komedondur. Lezyonlar kendilerini sınırlama özelliğinde olsalar da geride bıraktıkları atrofik veya hipertrofik skarlar nedeniyle kalıcı şekillere yol açabilmektedir<sup>1</sup>.

#### 2.1.1 Akne Vulgaris Epidemiyoloji

Akne vulgaris en sık gözlenen deri hastalıklarındandır ve prevalansı adolesan dönemde %70-85'lere kadar çıkmaktadır. Olguların çoğu 13-19 yaş arası dönemde görülmekte ve 20 yaşından sonra akne insidansı düşmektedir<sup>9</sup>. Kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzerdir. Akne vulgaris adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olmakla birlikte; yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da akneye rastlanabilmektedir<sup>10</sup>. Akne erişkinlerde de, özellikle kadınlarda kozmetik ürün ve androjenik progesteron içeren kontraseptiflerin kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak giderek artan sıklıkta görülmektedir<sup>11</sup>. 40 yaşındaki erkeklerin %1'inde, bayanların %5'inde akne lezyonları görülebilmektedir<sup>12</sup>.

Akne vulgarisin ailesel geçişi konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Akneye yatkınlıkta androjen ve lipid patolojilerine neden olan birçok gen rol oynamaktadır. Bunların arasında sitokrom P450-1A1 ve adrenal bezde androjen üretiminden sorumlu 21-hidroksilaz genleri yer almaktadır. Nodülökistik aknenin siyah erkeklere göre beyaz erkeklere çok daha sık görüldüğü ve XYY genotipindeki hastalarda aknenin çok daha şiddetli seyrettiği bildirilmektedir<sup>1</sup>.

Adolesanların dörtte birinde 18 yaş civarında kalıcı akne skarlarının görülebildiği gösterilmiştir<sup>13</sup>. Tedavideki yenilikler ile skarlaşma bir miktar önlenerek minime indirilebilmektedir. Ayrıca aknenin yarattığı ve dıştan görünen kozmetik sorunun yanı sıra, etkileri deri ile sınırlı kalmayıp adolesan ve genç erişkinlere önemli bir psikososyal yük getirmekte ve hayat kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir<sup>14-16</sup>. Yapılan çalışmalarda birkaç grup akne hastasında anksiyete, depresyon, utangaçlık, sinirlilik gibi psikopatolojik sorunların fazla gözlendiği belirtilmektedir<sup>17,18</sup>. Ayrıca, intihar düşüncelerinin de genel popülasyona göre bu hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir<sup>19-21</sup>.

### **2.1.2 Akne Vulgaris Etiyoloji ve Patogenez**

AV'nin temel nedeni bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Patogenezde dört temel faktör üzerinde durulmaktadır<sup>22,23</sup>:

- a. Folliküler hiperkeratinizasyon
- b. Aşırı sebum üretimi
- c. İnflamasyon
- d. Mikrobiyal kolonizasyon

#### **2.1.2.1 Folliküler Hiperkeratinizasyon**

Üst kıl follikülü epiteli olan infundibulum, keratinositlerin artmış kohezyonu nedeniyle hiperkeratotik hale gelmekte ve folliküler ağızda bir tıkaç oluşumuna yol açmaktadır. Daha sonra bu tıkaç, keratin, sebum ve bakterilerin aşağı doğru follikül içerisinde birikerek yoğunlaşmasına ve bu katı madde de sonra üst kıl follikülünün dilatasyonuna neden olmaktadır. Böylelikle folliküler epidermal hiperproliferasyon, mikrokomedon oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Mikrokomedonlardan komedonlar ve aknenin inflamatuvar lezyonları gelişmektedir<sup>1,24</sup>.

Keratinosit hiperproliferasyonu ve adezyon artışına neden olan uyaran net olarak bilinmemekte ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak keratinosit hiperproliferasyonunda rol oynayan faktörlerden bazıları şunlardır<sup>25</sup>:

- a. Lokal sitokinler (IL-1 $\alpha$ ).
- b. Sebum yapısındaki değişiklikler (AV hastalarında, folliküler keratinosit proliferasyonunu düzenleyen derinin esansiyel yağ asidi olan linoleik asit seviyesinin düşük olmasının anormal differansiyasyonu tetiklediği, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olduğu düşünülmektedir).
- c. Duktal bakteriler (*Propionobacterium acnes*).
- d. Androjenler.

Komedonlar kendiliğinden düzelebilecekleri gibi inflamatuvar akne lezyonlarına da dönüşebilmektedirler. Buna göre kıl folliküllerinde olduğu gibi normal pilosebace follikül ve komedonların da siklik büyüme gösterdiği iddia edilmektedir (komedonal siklus hipotezi). Siklus süresinin birkaç gün veya birkaç hafta olduğu ve normal follikül siklusu ile komedonal siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir. Bazı çevresel uyarıların etkisi ile normal bir follikül komedonal siklusa girebileceği gibi, komedonların da normal follikül siklusuna girerek kendiliğinden düzelmeye gösterebileceği ileri sürülmektedir<sup>22,24,25</sup>.

### 2.1.2.2 Aşırı Sebum Üretimi

Pilosebace ünite bir kıl follikülü ve ona açılan sebace bezden oluşmaktadır. Sebace bezler yüzün orta bölgesi, göğüs ve sırtta daha yoğun olmak üzere, ayak tabanı ve avuç içi dışında tüm vücutta bulunmaktadır<sup>26,27</sup>. Akneli hastalarda sebace follikülün genişliği ve sebace bezlerdeki lobüllerin sayısının artmış olduğu vurgulanmaktadır<sup>26,28,29</sup>. Sebum, sebace glandlardaki sebositlerden salgılanmakta ve trigliseridler, mono ve digliseridler, yağ asitleri, skualen, balmumu esterleri ve diol esterlerinden oluşmaktadır<sup>30</sup>. Akneli hastalarda skualen, sterol esterleri ve bazı yağ asitleri yüksek düzeyde, yine bir yağ asidi olan linoleik asit ise düşük düzeyde bulunmuştur<sup>26,28</sup>.

Sekresyon, folliküler kanalda ilerledikçe sebum içeriğindeki trigliseridler pilosebace birimin normal florasında yer alan *Propionobacterium acnes* (*P. acnes*) tarafından üretilen mikrobiyal lipaz ile serbest yağ asitlerine yıkılmaktadır. Bu serbest yağ asitleri *P. acnes* kümelenmesi ve kolonizasyonuna, böylece inflamasyonun artmasına ve komedojenik etkiye neden olmaktadır<sup>1,23</sup>. Sebace aktivite, üç temel mekanizma ile sebum üretimine yol açmaktadır<sup>29-33</sup>:

- a. Artmış androjen üretimi,
- b. Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yetersizliği sonucu oluşan serbest androjen artışı,
- c. Hedef dokudaki 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesinde veya intrasellüler reseptörlerin hormona bağlanma kapasitesinde artış.

Androjenlerin sebum üretimini uyardığına dair klinik kanıtlar şunlardır<sup>29,31</sup>:

- a. Puberte öncesi dönemde erken akne gelişimi ile dehidroepiandrostenedionun serum seviyesindeki artış arasında ilişki mevcuttur.
- b. Androjen reseptör fonksiyonu olmayanlarda (androjen duyarsız kişilerde) sebum üretilmediği ve akne gelişmediği saptanmıştır.
- c. Adrenal bezde veya overde androjen üreten tümör varlığının, akne gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- d. Testosteron ve DHEAS'ın sistemik uygulanmasının sebace bezin boyutunu ve sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir.
- e. Şiddetli akne ile yüksek serum androjen seviyesi arasında ilişki bulunmuştur.

Androjen düzeyleri puberte döneminde artış göstermekte ve sebum üretimi de bunun sonucunda artmaktadır, böylelikle akne en fazla puberte çağında gözlenmektedir<sup>23</sup>.

Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), androjenik aktivitesi düşük fakat sebumdaki konsantrasyonu en yüksek androjen olarak bilinmektedir. Diğer taraftan yine bir adrenal androjen olan dehidroepiandrostenedion (DHEA) komedonal tip

akne ile ilişkili bulunmuştur<sup>34</sup>. Androjen reseptörleri, sebace bezin bazal membranı ve kıl kökü dış kılıf keratinositlerinde intrasellüler alanda artmış sayıda bulunmaktadır<sup>35</sup>. Sebace bezler DHEA'yı, en potent androjen olan dihidrotestesterona (DHT) çevirmek için gerekli olan 3- $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz, 17- $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5- $\alpha$  redüktaz enzimlerinin hepsine sahiptir. 5- $\alpha$ -redüktaz aktivitesinin akneye yatkın yüz, göğüs ve sırt gibi deri bölgelerinde en yüksek olduğu ve akneli kişilerde DHT'ye dönüşümün, normal deriye göre 30 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir<sup>1,27,33,36</sup>.

Nükleer androjen reseptörleri ile androjenlerin birlikte androjen-reseptör kompleksi oluşturarak sebace bez hücrelerinin DNA'sındaki hücre büyümesi ve lipid üretiminden sorumlu genleri etkiledikleri ayrıca androjenlerin, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR)'lar ile de etkileşerek lipogenezi artırdıkları düşünülmektedir<sup>29</sup>. Androjenlerin artışı kadınlarda akne, androjenetik alopesi ve hirsütizm oluşumunda ya da hastalıkların şiddetinin artışında etiyolojik faktör olarak rol oynamakta, progesteron ise androjenik etkiyle aknede alevlenmeye neden olmaktadır. Östrojen, androjenlerin aksine sebace glandların hem boyutlarını hem sekresyonlarını azaltmaktadır<sup>33</sup>.

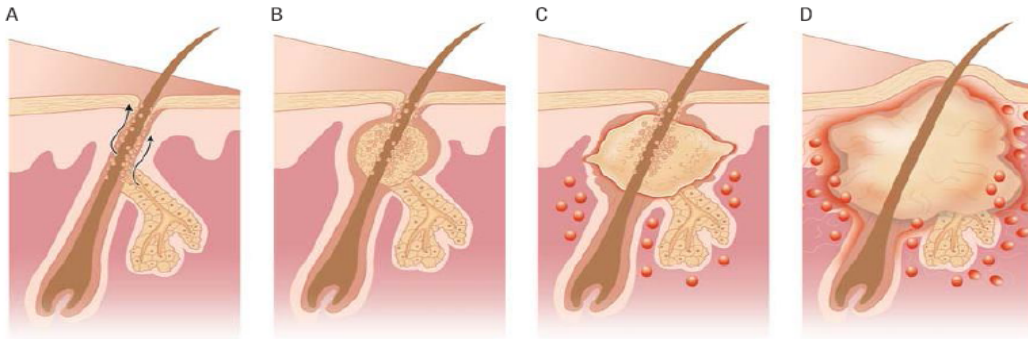
Şiddetli ve ani başlangıç gösteren, özellikle 40 yaş üzeri AV'li bayan hastalarda hiperandrojenizm şüphesinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır. Her hiperandrojenizm bulgusu olan kişide akne gelişmediği ve aknesi kendiliğinden gerileyenlerde sebum üretiminin yüksek kalabildiği unutulmamalıdır<sup>31</sup>.

### **2.1.2.3 İnflamasyon**

İnflamasyon akne gelişiminin her basamağında önemli role sahip olup; erken ve geç dönem olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır<sup>37</sup>. Erken dönem inflamasyonda; ilk olarak perivasküler alanda, daha sonra da periduktal ve duktal alandaki lenfoid tipte infiltrasyonda artış olduğu, geç dönem inflamasyonda ise nötrofillerden oluşan infiltrasyonda artış olduğu saptanmıştır<sup>1</sup>. Pilosebace birim

çevresinde CD4 (+) lenfositler bulunurken, CD8 (+) hücreler perivasküler alanda toplanmaktadır<sup>1</sup>. Aknenin erken dönem inflamasyonundan sorumlu tutulan bu CD4 (+) lenfositik infiltratın spesifik bir yanıt olabileceği düşünülmektedir. Ağırlıkta olan görüş lenfositik infiltratın spesifik antijene karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı olabileceği yönündedir.

Aknede inflamasyonu başlatan mekanizma net olarak anlaşılamamıştır fakat inflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller, langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olarak gösterilmektedir. Sebositlerin, T lenfositlere antijen sunup, onları aktive ederek ve TLR (toll like reseptör) 2 eksprese ederek, IL-1 $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri uyarma yoluyla inflamasyonda görev aldıkları düşünülmektedir. Keratinositlerin de sebositler gibi T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebildikleri ve beta defensinler, anti lökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek kolonize olmuş mikroorganizmaların öldürülmesinde görev aldıkları gösterilmektedir<sup>38</sup>.



**Şekil 2.1** Akne Patogenezi

- A) Hiperkeratotik infundibulum, korneosit yapışıklığı, sebum sekresyon artışı sonucunda mikrokomedon oluşumu.
- B) Sebum miktarında ve korneositlerde artış, dilate folliküler ostium ve komedon gelişmesi.
- C) İnflamasyon ve *P. acnes* kolonizasyonu, follikül duva rüptürü sonucunda papül, püstül gelişimi.
- D) Perifolliküler inflamasyon, skar

Dermal iltihaba muhtemelen follikül içerisindeki *P. acnes*'in kendisi değil, bakteri tarafından üretilen ve follikülden diffüze olan biyolojik aktif maddeler yol açmaktadır<sup>25,39,40</sup>. *P. acnes*'in ürettiği lipazın etkisiyle oluşan serbest yağ asitleri,

keratinizasyon bozukluğuna ve nötrofil kemotaksisine neden olarak; nötrofillerden ve *P. acnes*'den salınan enzimler ile komedonal follikül duvarında masif rüptür gelişmektedir. Komedonal içerik dermise yayıldığında, *P. acnes*'in hücre zarındaki karbonhidratlara karşı antikor oluşarak, kompleman aracılı inflamasyon başlamaktadır<sup>41</sup>. Komplemanın litik etkisi ve elastaz ile pilosebase follikül etrafındaki bağ dokusu lifleri parçalanmakta ve sonuç olarak da aknenin inflamatuvar lezyonları olan papül, püstül veya abseler oluşmaktadır. Özetle şekil 2.1'de akne patogenezi gösterilmektedir<sup>1</sup>. Nötrofillerin başlattığı inflamasyon serbest radikaller ve follikül kanalındaki keratinositlerden salınan IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , lökotrien-B4 (LT-B4) gibi sitokinlerle devam etmektedir. Akne vulgariste en önemli sitokin IL-1 $\alpha$ 'dır<sup>42</sup>. Ancak aknede temel olarak kompleman aracılı hücrel immüitenin rol oynadığı düşünölmektedir<sup>43,44</sup>.

#### 2.1.2.4 Mikrobiyal Kolonizasyon

Akne etiopatogenezinde; deri florasında bulunan *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Pityrosporum ovale* gibi komensal mikroorganizmalar suçlansa da, akne infeksiyöz bir hastalık değildir. Akneli hastalardan ayrıca *P. granulosum* ve *P. avidum* da izole edilmekle beraber follikülde en çok, gram pozitif, anaerobik ve hareketsiz bir mikroorganizma olan *P. acnes* bulunmaktadır<sup>45</sup>.

*P. acnes* özellikle yüz, göğüs ve sırt derisinin sebumdan zengin follikülerinde kolonize olmaktadır. Floradaki *P. acnes* miktarı ergenlikten önce yok denecek kadar azdır. Artmış korneosit proliferasyonu ve infindubuler kanalda aşırı sebum birikimi *P. acnes* üremesi için ideal ortamı oluşturmaktadır.

*P. acnes* infeksiyöz olmamakla birlikte bir dizi kemotaktik faktör, proinflamatuvar madde ve enzimatik faktörler üreterek, hastalığın inflamatuvar sürecini başlatan en önemli etkenlerin başında gelmektedir<sup>46</sup>. *P. acnes*'in hücre duvarı, antikor gelişimini uyaran bir karbonhidrat antijen içermektedir. Şiddetli aknesi olan hastalarda antikor titresinin yüksek olduğu saptanmıştır<sup>1</sup>. Propionibakterilere karşı antikorlar komplemanı aktive ederek inflamatuvar yanıtı artırmakta ve bir grup proinflamatuvar olayların başlatılmasına neden olmaktadır<sup>1,47</sup>.



*P. acnes* ayrıca düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler, fosfataz, hyalüronidaz, proteaz, nöraminidaz ve lesitinaz gibi proteolitik enzimler ve histamin, IL-1 $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörler de salgılamaktadır<sup>3,28,40</sup>.

*P. acnes*'in ürettiği ısı şok proteinleri hipoksi yaparak lokal inflamasyona ve komedon oluşumuna katkıda bulunur. Sonuç olarak *P. acnes*, hem doğrudan hem de dolaylı yolla akne oluşumunda önemli rol oynamaktadır<sup>3,46</sup>.

### **2.1.3 Akneyi Etkileyen Diğer Faktörler**

#### **2.1.3.1 Diyet**

Yapılan araştırmalarda aknenin seyri ile besinler arasında ciddi bir bağlantı saptanmamıştır<sup>3</sup>. Bununla birlikte akne vulgarisli hastaların bir kısmı çikolata, tatlı, süt ve yağlı yiyeceklerin lezyonlarında alevlenmeye neden olduklarını bildirmektedir. 100 kişilik bir akne grubunda yapılan bir çalışmada akne şiddetinin kalori miktarı, karbonhidrat, lipid, protein, mineral, aminoasid ve vitamin alımı ile bir ilişkisinin olmadığı ortaya konmuştur<sup>26</sup>.

Diyet ve akne arasında kesin bir neden sonuç ilişkisi kurulmamış olsa da, yüksek glisemik indekse sahip, batı tipi diyetle beslenen kişilerde insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörünün etkisiyle akneye yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan esansiyel, uzun zincirli, proinflamatuvar omega-6 yağ asidi olan araşidonik asidin kültüre insan sebositlerinde IL-8 ve IL-6 sentezini stimüle ettiği ve sebace lipid sentezini arttırdığı bulunmuştur<sup>48</sup>. Ayrıca yakın zamandaki epidemiyolojik çalışmalarda, diyetin aknede inflamasyon ve oksidatif strese aracılık ettiği saptanmıştır<sup>49</sup>.

### 2.1.3.2 Menstrüel Siklus

Kadınların %70'inde menstrüel siklusun 2-7. günleri arasında akne bir artıştan söz edilmektedir. Bu artış stratum korneumun ve pilosebase epitelyumun hidrasyonundaki artışa ve duktal oklüzyona bağlanmaktadır<sup>50</sup>.

Progesteronun, androjenik etkiyle, akne premenstrüel alevlenmeye neden olduğu bilinmektedir<sup>33</sup>. Progesteron hormonunun, androjenik etkisi dışında, pilosebase ünitede akut bir inflamasyon gelişimine neden olarak da akne premenstrüel alevlenmeye yol açtığına inanılmaktadır<sup>51</sup>. Bunu, hücre membranındaki reseptörüne bağlanıp; araşidonik asitten prostaglandin E2 oluşumuna ve bunun sonucunda da mast hücrelerinden histamin salınımına neden olarak yaptığı düşünülmektedir<sup>51</sup>. Akne premenstrüel alevlenmesi olan kadınlarda, altta yatan hormonal bir patolojiden şüphelenilmesi gerekmektedir.

### 2.1.3.3 Ultraviyole Işığı, Terleme ve Travma

Doğal güneş ışığı sıklıkla akneyi iyileştirmekte ise de bu konuda bilimsel bir kanıt mevcut değildir. Bununla birlikte PUVA'nın (psoralen ve ultraviyole A) akne lezyonlarını artırıcı etkiye sahip olduğu bildirilmektedir<sup>26</sup>.

Akne hastalarının %15'i terleme sonrası lezyonlarında alevlenme bildirmektedir. Terleme, sıcak ve nemli ortam yağ bezi aktivitesinde artmaya neden olabilmektedir<sup>26,52</sup>.

Basınç ve aşırı ovalama, sürtünme mikrokomedonların rüptürüne yol açarak, inflamatuvar reaksiyonun tetiklenmesi ile mevcut aknelerin alevlenmesine neden olabilmektedir<sup>53</sup>.

### 2.1.3.4 Stres

Stres pek çok dermatolojik hastalığı olduğu gibi akneyi de alevlendirebilmektedir. Stres ile aknedeki bu alevlenmenin mekanizmasının, hipofiz adrenal sistemi üzerinden androjen sentezini artırarak aşırı sebum yapımı olduğu düşünülmektedir<sup>54</sup>. İn vitro ortamda, stres sırasında üretilen substans-P'nin sebace bezlerin sitoplazmik organellerinde değişikliğe neden olarak sebum vakuollerinin sayısını arttırdığı gösterilmiştir<sup>28</sup>.

Yapılan çalışmalarda; emosyonel stres epizodları ile akne şiddetlenmesi arasında ilişki olduğu, emosyonel stres ile deride belirgin bir lezyon ortaya çıkması arasındaki ortalama latent sürenin 2 gün olduğu bildirilmiştir<sup>55</sup>.

### 2.1.3.5 İlaçlar ve kozmetikler, kimyasallara mesleksi maruziyet

Foliküler epitelyum hasarı ile akneiform lezyonlara neden olabilen ilaçların çoğu; androjenik hormonlar, anabolik steroidler, kortikosteroidler, kortikotropin, progestinler, PUVA, halojenli bileşikler (brom, klor, iyot), halotan anestezisi, difenilhidantoin, disulfiram, tetrasiklinler, vitamin B6 (pidoksin) ve vitamin B12 (siyanokobalamin), barbitüratlar, lityum, izoniazid, siklosporin, aktinomisin D, etionamid, etambutol ve solid tümör kemoterapisinde kullanılan epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör antagonistleridir (gefitinib, erlotinib, setuksimab, trastuzumab)<sup>56</sup>.

Foliküler hiperkeratoz ve sebore gelişmediğinden, komedon gözlenmeden aniden inflamatuvar lezyonlar gelişmektedir ve bunlar monomorf olup genellikle püstül şeklindedir<sup>3,26,27</sup>. Halojenli hidrokarbonlar, yağlı veya okluziv özellikteki (izopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol, oleik asit) maddeler, komedojenik etki gösterebilmektedir<sup>56</sup>.

Meslekleri gereği, aromatik hidrokarbonlar, mineral yağlar, petrol ürünleri, katran, bitkisel yağlar gibi akne oluşumuna yol açan şimik maddelerle temas halinde

olan şahıslarda, temas bölgesinde akneye benzer lezyonlar (akne picea) gelişebilmektedir<sup>26</sup>.

#### 2.1.4 Klinik Özellikler

Akne oluşumunda en önde gelen faktör seboreik yapıya sahip olmaktır. Seboreik bölgeler; alın, şakaklar, yanaklar, burun, çene, kulak kepçeleri ve arkaları, boyun ve ense, omuzlar, göğüs ön yüzü ve sırttır<sup>3</sup>. Akne vulgaris en sık yüzde; özellikle alın, yanaklar, çenede, daha az sıklıkta sırt, ense, göğüs ön yüzü, omuzlar ve kolların üst kesimleri gibi seboreik bölgelerde görülmektedir. Lezyonlar polimorfiktir, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır<sup>1,23,29</sup>.

Akne vulgarisin inflamatuvar olmayan lezyonları, mikrokomedonlardan gelişen açık ve kapalı komedonlardır. Açık komedonlar, merkezinde keratin ve lipidden oluşan melanin nedeniyle koyu pigmentli follüküler bir tıkaç içeren, follüküler orifisleri dilate, daha çok burun ve çene üzerinde yerleşmiş, düz veya hafif kabarık lezyonlar olarak görülmektedir. Kapalı komedonlar, 1-2mm çapında, soluk ve sert papüllerdir. Orifisleri yoktur, inflamasyonlu lezyonların potansiyel öncülleri olarak kabul edilmektedirler<sup>25,27</sup>.

İnflamatuvar lezyonlar; komedonun dermise açılmasıyla oluşmakta ve eritemli küçük papüllerden püstüllere ve büyük, hassas, fluktuan nodüllere kadar değişken klinikte olabilmektedirler. Lezyonun papül, püstül, ya da nodül olacağını dermisteki inflamasyonun yaygınlığı ve lokalizasyonu belirlemektedir. Papüller kalıcı bir iz bırakmadan iyileşebilecekleri gibi bazen püstüler forma dönüşebilmektedir<sup>57</sup>. Püstüller, pürülan ve yüzeysel dermal infiltrat içermektedir ve yüzeysel püstüller birkaç gün içinde skar bırakmadan iyileşmektedir. Nodül ve kistler akne vulgarisin en şiddetli lezyonlarıdır. Şekil 2.2'de nodüler akne lezyonları görülmektedir. Daha derin yerleşimli ve daha büyüktürler, skarlara neden olabilmektedirler. Hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan akne lezyonları iyileşirken yerlerinde skar bırakabilmektedir<sup>58,59</sup>. Aynı şiddette aknesi olan bazı kişilerde skar

gelişebilirken, bazılarında gelişmeyebilmektedir. Skarlar hipertrofik, keloidal ve atrofik (deprese, buz sarkıtı, fibrotik, atrofik maküler, folliküler maküler atrofi) şeklinde olabilmektedir. En sık; buz sarkıtı (ice-pick) denilen; çoğunlukla yanaklarda görülen küçük, lineer, düzensiz, kenarları deriden hafif kabarık, keskin sınırlı, yüzeysel veya derin atrofik skarlar görülmektedir<sup>26</sup>. Hastalığın seyri boyunca bu lezyonlardan herhangi biri daha baskın olabilmektedir (papülopüstüler akne veya nodüler akne gibi)



**Şekil 2.2** Nodüler akne

### **2.1.5 Akne Varyantları**

Akne daha çok adölesan dönemde ve bazen de erişkin dönemde karşımıza çıkmakta ise de, neonatal ve infantil çağda da görülebilmektedir. Bunun dışında; tropikal akne, kontakt akne, akne ekskoriye, akne mekanika, ilaç aknesi, meslek aknesi, klor aknesi, radyasyon aknesi, akne aestivalis ve gram negatif follikülit gibi pek çok akne varyantı da mevcuttur. Nodüler lezyonlarla karakterize akne varyantları arasında akne konglobata ve akne fulminans yer almaktadır<sup>1,3</sup>.

Akne konglobata şiddetli bir nodüler akne formudur. Sıklıkla 13-19 yaş arası erkeklerde görülse de her iki cinsiyette ve erişkin yaşa kadar ortaya çıkabilmektedir. Nodül, abse, drene olan sinus, fistüle komedonlar, kist ve derin skarların baskın olduğu bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Yüz, göğüs, sırt, kol, abdomen, kalça ve saçlı deri tutulabilmektedir. Skar, en önemli uzun süreli prognostik faktördür<sup>27,60</sup>.

‘Akut febril ülseratif akne’ olarak da bilinen akne fulminans; ateş, poliartralji, myalji, osteolitik kemik lezyonları, hepatosplenomegali, anemi ve lökositoz gibi sistemik semptomların eşlik ettiği, en şiddetli nodüler akne formu olup sıklıkla 13-19 yaş arası erkeklerde görülmektedir. Sırt ve göğüste aniden ortaya çıkan şiddetli, inflamatuvar, hassas, hızla ülserleşen ve skarla iyileşen lezyonlar mevcuttur ve genellikle yüz korunmuştur<sup>1</sup>.

### 2.1.6 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Akne vulgarisin ayırıcı tanısı lezyonların tipi göz önüne alınarak yapılmalıdır. İnflamatuvar aknede ayırıcı tanıda; akne rozasea, perioral dermatit, mikrobiyal follikülitler, sifiliz, lupus miliaris disseminatus fasiyei, piyoderma fasiyale, keratozis pilaris, sarkoidozun mikropapüler fasyal lezyonları, Behçet hastalığı, akneiform ilaç erupsiyonları ve diğer akne varyantları düşünülmelidir. Kapalı komedon ön planda ise; milia, sebace hiperplazi, kolloid milyum, osteoma kutis, trikoepitelioma, trikodiskoma, fibrofolliküloma, erüptif vellüs kıl kisti, steatokistoma multipleks ve daha nadir olarak da klor aknesi ayırıcı tanıda akılda tutulmalı iken, açık komedon ön planda ise ayırıcı tanıda; Favre-Racouchot hastalığı, nevus komedonikus ve daha nadir olarak, kontakt akne ve sistemik ilaçlara bağlı akne akla gelmelidir<sup>3,28,61</sup>.

Ayırıcı tanıda bu dermatolojik hastalıklar akla gelmekle birlikte; akne vulgaris kliniği ve histopatolojisi tanıda önemli rol oynar. Anamnez ve derinin seboreik görünümü, lokalizasyon, elementer lezyonlar gibi klinik bulgularla akne vulgaris tanısı kolaylıkla konulabilmektedir.

Akne vulgariste laboratuvar bulguları, hiperandrojenizmi olan olgular ve şiddetli akne formları dışında önem taşımamaktadır. Şiddetli akne formlarında yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, proteinüri, lökositoz, lösemik reaksiyon ve anemi görülebilmektedir<sup>26,62</sup>. Anaerobik kültür yapıldığında sıklıkla *P. acnes*, daha nadir olarak da koagülaz negatif stafilokoklar izole edilebilmektedir<sup>45</sup>. Tekrarlayan ve tedaviye dirençli akne vulgarisi olan bir kadın hastada; adet düzensizliği, hirsütizm, androjenik alopesi ve trunkal obesite mevcutsa mutlaka over veya adrenal

tümörü, polikistik over sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve inkomplet enzim eksikliği araştırılmalıdır<sup>8</sup>.

Akne vulgarisin histopatolojisinde; komedonların epitelyumu incelmıştır, folliküler kanal genişlemiştir ve lipid dolu lameller keratinöz materialle doludur. Püstüler olgularda lenfositlerden veya PMNL'lerden oluşan yoğun enflamatuvar eksudayla çevrili folikülosentrik abseler bulunmaktadır. Bu bulgulara ek olarak; enflame olmayan nodüler lezyonlarda sıklıkla plazma hücreleri, yabancı cisim tipi dev hücreler ve fibroblast proliferasyonu gözlenmektedir<sup>3</sup>.

### **2.1.7 Prognoz ve Klinik Seyir**

Akne vulgaris iyi prognozlu bir dermatolojik hastalıktır ve çoğunlukla 20'li yaşlarda sona ermektedir. Mükemmel tedaviye rağmen bile, genellikle kistik aknede olmak üzere komplikasyon olarak skatrisler gelişebilmektedir. Skatris, estetik problemin yanı sıra psişik sorunlara da yol açabilmesi nedeni ile aknenin önemli bir komplikasyonudur. Aknenin diğer komplikasyonları arasında rezidüel hiperpigmentasyon, piyojenik granülom, osteojenik granülom ve solid fasyal ödem sayılabilir<sup>3,28</sup>.

### **2.1.8 Tedavi**

Akne vulgariste tedavi; akne lezyonlarının tipine, şiddetine, evresine, tutulum yerine, cilt tipine, skarlaşmaya yatkınlığa ve hastanın önceki tedavilere yanıtına göre seçilmelidir. Evreye göre temel akne tedavisi Tablo 1'de gösterilmektedir<sup>3</sup>. Hasta ile hekim arasındaki iletişim akne tedavisinde çok önemlidir. Her hastaya tedavinin seyri sırasında lezyonlardaki değişim ve gözlenebilecek irritasyon anlatılmalı, hastanın ilaçlarını doğru kullanması denetlenmeli ve tedavi yanıtının en az 3 ile 5 ay içinde alınacağı konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Tedavide ana prensip etiyopatogenezdeki 4 ana unsura yöneliktir<sup>1</sup>. Bunlar sırasıyla, folliküler keratinizasyonu düzenlemek, sebese bez aktivitesini baskılamak, folliküler bakteri popülasyonunu azaltmak ve antiinflamatuvar etki oluşturmaktır.

**Tablo 2.1** Evreyeye göre akne tedavisi

	<b>Birinci seçenek</b>	<b>İkinci seçenek</b>
<b>Hafif akne</b>		
Komedonal	Topikal retinoid± fiziksel ekstraksiyon	Farklı bir retinoid, salisilik asit, azeleik asit
Papüler/püstüler	Topikal antimikrobiyel+ topikal retinoid kombinasyonu Gdede hafif lezyonlar varsa benzoil peroksit	Farklı bir topikal antibiyotik+farklı topikal retinoid, azeleik asit, sodyum slfasetamid-kükürt, salisilik asit
<b>Orta akne</b>		
Papüler/püstüler	1.Oral antibiyotik+topikal retinoid+ benzoil peroksit 2. Kadınlarda spironolakton+oral kontraseptif+topikal retinoidler± topikal antibiyotik ve/ veya benzoil peroksit 3. Oral antibiyotiklerden sonra hızlı tekrarlıyorsa veya hiç fayda görmüyorsa veya skatris bırakıyorsa sistemik isotretinoin	Farklı antibiyotik, farklı topikal retinoid
<b>Şiddetli akne</b>		
Nodülokistik akne	1.Sistemik isotretinoin 2. Oral antibiyotik+topikal retinoid+benzoil peroksit 3. Kadınlarda spironolakton+oral kontraseptif+topikal retinoid± topikal veya oral antibiyotikler ve/veya benzoil peroksit	

### 2.1.8.1 Topikal Tedavi

Topikal ilaçlar, hafif ve orta Őiddetteki inflamatuvar akne de tek başına kullanılabilmekte ve sistemik tedavi gerektiren orta Şiddette ve Şiddetli akne de ise



sistemik tedaviye ek olarak verilebilmektedir. Bugün en fazla kullanılan topikal ajanlar topikal retinoidlerdir. Topikal retinoidler mikrokomedon oluşumunu inhibe ederek yeni lezyonların oluşumunu engellemekte böylelikle akne remisyonunu uzatmaktadırlar. Bununla birlikte matür komedonları da azaltmaktadırlar. Prostaglandin, lökotrien, interferon- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek ve nötrofil kemotaksisini önleyerek antiinflamatuvar etki göstermekte ve folliküler epitelyumun normal deskuamasyonunu başlatıp, diğer topikal ilaçların deriye penetrasyonunu da artırabilmektedirler<sup>63,64</sup>. Buna göre topikal retinoidler; komedonal, hafif ve orta şiddetli papülopüstüler aknede ilk sırada tercih edilmelidir. Aknenin idame tedavisinde topikal retinoidler ideal tedavidir. Ayrıca inflamatuvar aknede topikal antibiyotiklerle veya benzoil peroksitle kombine olarak kullanılmaktadır<sup>65,66</sup>. Günümüzde en sık kullanılan topikal retinoidler all-trans retinol (retinol), all-trans retinoik asit (tretinoin), adapalen, tazaroten, retinaldehit, 13-cis retinoik asit (isotretinoin), motretinid ve  $\beta$ -retinol glukuroniddir<sup>62</sup>.

a. Tretinoin: Retinoik asit veya A vitamini asidi olarak da bilinen en eski topikal retinoiddir. Sitozoldeki retinoik asit reseptörlerine (RAR) bağlanıp çekirdeğe taşınarak, genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Tretinoin  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  olmak üzere üç tip RAR'ın her üçüne de bağlanabilmektedir. %0.025, %0.05, %0.1'lik krem, %0.025, %0.01'lik jel, %0.05, %0.1 ve %0.2'lik solüsyonları vardır; mikrosfer jel ve polimer krem olarak iki yeni formülasyonu geliştirilmekle birlikte ülkemizde sadece %0.05 krem formu bulunmaktadır. Tretinoinin en önemli dezavantajı erken dönemde ortaya çıkan iritasyondur. Deride eritem, deskuamasyon, yanma ve kaşıntıya yol açabilmektedir. Bu yüzden tretinoin tedavisi düşük dozda başlanmalıdır. Uygulama sıklığını azaltmak ve nemlendiriciler de bu problemi aşmada yardımcı olabilir. Fotoiritan etkisi nedeniyle ilacın akşam uygulanması önerilmektedir<sup>65,67</sup>.

b. Adapalen: Üçüncü kuşak bir retinoiddir. %0.1'lik jel, krem, solüsyon ve %1'lik jel formları mevcuttur. Ülkemizde %0.1 ve %1'lik jel formları bulunmaktadır. Etki mekanizması tretinoinle aynıdır ancak adapalen daha lipofiliktir. Bu nedenle pilosebace ünitede tretinoinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmekte ve tretinoine göre daha iyi tolere edilebilmektedir.

c. İzotretinoin: Oral formu dışında, %0.05'lik jel, %0.05 ve %0.1'lik krem formlarında bulunmaktadır. Topikal formu, tretinoine göre daha az irritasyon yapmaktadır<sup>67</sup>.

d. Tazaroten: Amerika'da psoriasis ve akne için endikasyon almıştır. Ülkemizde bulunmamaktadır. Formülasyonları %0.05-0.1'lik krem ve jel şeklindedir. Klinik çalışmalarda akne tedavisinde diğer retinoidler kadar etkili bulunmuştur. Hafif bir iritasyon dışında ciddi yan etkisi bulunmamaktadır<sup>65</sup>.

Topikal retinoidlerin dışında akne tedavisinde kullanılan diğer topikal ajanlar arasında; alfa hidroksi asitler (AHA), azelaik asit, salisilik asit, benzoil peroksit (BPO) ve topikal antibiyotikler yer almaktadır<sup>27</sup>.

### **2.1.8.2 Sistemik Tedavi**

Sistemik tedavide en çok kullanılan ajanlar oral antibiyotiklerdir. Bunun dışında hormonal tedavi ve isotretinoin de diğer sistemik tedaviler arasındadır.

#### **2.1.8.2.1 Sistemik Antibiyotikler**

Sistemik antibiyotikler orta ve şiddetli inflamatuvar aknede, topikal tedavilere yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, sırt, omuz ve gövde gibi yüz dışı lokalizasyonlardaki akne lezyonlarında endikedir<sup>31</sup>. Akne tedavisinde en çok kullanılan ve tercih edilen antibiyotikler, tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, trimetoprim ve azitromisindir<sup>1</sup>.

#### **2.1.8.2.2 Hormonal tedavi**

Kadın akne hastalarında sebum üretimini baskılamak androjenlerin etkisini engelleyen hormonal tedavinin ana hedefidir.

Yetişkin yaşlarda ortaya çıkan akne, varolan akne kötüleşmesi olanlarda, standart akne tedavisine yanıtızlık veya intolerans gelişenlerde, premenstrüel dönemde akne kötüleşmesi olanlarda, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne kliniğine hirsütizm, androjenik alopesi, menstrüel bozukluğun eşlik ettiği bayan hastalarda gerekirse hormonal tedavi tercih edilebilmektedir<sup>58</sup>. Hormonal tedavide kullanılan ilaçlar 4 grup altında toplanabilir<sup>68</sup>:

- a. Androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamid)
- b. Adrenal androjen üretimini bloke edenler (glukokortikoidler)
- c. Ovaryen androjen üretimini bloke edenler (gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri, oral kontraseptifler)
- d. 5 alfa redüktaz inhibitörleri

Oral kontraseptifler hormonal akne tedavisinde en çok kullanılan ajanlardır. Oral kontraseptifler (OKS) östrojen ve progesteron içermektedirler. Östrojenler; adrenal (DHEA-S) ve overyan (androstenedion, testosteron) androjenleri azaltmakta, testosteronu DHT'ye dönüştüren 5- $\alpha$  redüktaz enzimini bloke etmekte ve serbest testosteron düzeyini düşürmek üzere seks hormon bağlayıcı globulini uyarmaktadırlar. Progesteronların androjenik potensleri çeşitlidir ve oral kontraseptiflerde en fazla 19-nortesteron deriveleri kullanılmaktadır. Desogestrel, norgestimate gibi düşük androjenik potensli progesteronlar akne tedavisi için uygun olanlardır<sup>68</sup>. Oral kontraseptiflerin yan etkileri; bulantı, kusma, menstruasyon anormallikleri, kilo alımı ve meme hassasiyetidir. Nadir ancak daha ciddi olan yan etkileri; tromboflebit, pulmoner emboli ve hipertansiyondur.

Diüretik etkisi olan ve androjen reseptörleri için testosteron ve DHT ile yarışarak androjenlerin indüklediği sebosit proliferasyonunu %30-50 oranında azaltan spironolaktonun genellikle oral kontraseptiflerle kombinasyonu önerilmektedir. Spironolaktonun doz bağımlı olarak; menstrüel düzensizlik, meme hassasiyeti ve büyümesi, letarji, baş ağrısı gibi santral sinir sistemi semptomları, ortostatik hipotansiyon, hiperkalemi ve libido azalması gibi yan etkileri mevcuttur<sup>68</sup>.

Siproteron asetat, androjen reseptör blokeri ve 17-hidroksiprogesteronun sentetik derivesidir. Ayrıca DHEA'nın 3-β hidroksisteroid dehidrogenaz enzimiyle androstenediona dönüşümünü bloke etmektedir<sup>69</sup>. Pek çok çalışma etkinliğini %75-90'lara varan oranlarda bildirmektedir<sup>70,71</sup>. Tek başına menstrüel siklusun 5-14. günleri arasında 50-100 mg/gün dozlarında kullanılsa da genellikle oral kontraseptiflerle kombine olarak kullanılmaktadır (35µg etinilöstradiol ve 2mg siproteron asetat kombinasyonu-Diane-35®). En sık gözlenen yan etkileri meme hassasiyeti, baş ağrısı, bulantı ve çekilme kanamasıdır. Bildirilmiş en ciddi yan etkisi, yine doz bağımlı olarak hepatotoksitesidir<sup>72,73</sup>. Tüm diğer androjen reseptör blokerleri gibi erkek fetusta feminizasyon riski taşımaktadır.

#### 2.1.8.2.3 Sistemik İzotretinoin

Oral isotretinoin ilk kez 1982 yılında akne tedavisindeki kullanım yerini almıştır ve 13-cis retinoik asit izomeridir. Diyetle alınan vitamin A'nın metabolik ürünüdür<sup>1</sup>.

Retinol gastrointestinal traktustan emilerek karaciğerde retinole, daha sonra da retinoik asite dönmektedir<sup>66</sup>. İzotretinoinin oral biyoyararlanımı yemekle artmaktadır. 30 dakikada dolaşımında belirilmekte ve 2-4 saatte maksimum konsantrasyona ulaşmaktadır. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanmakta ve yağ dokusunda depolanmamaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 7-37 saattir<sup>66</sup>.

Sistemik isotretinoin aknenin patofizyolojisindeki 4 basamağa da etki eden tek tedavi ajanıdır. Sebum yapımını büyük oranda azaltmakta, folliküler hiperkeratinizasyonu engelleyerek komedon oluşumunu engellemekte, *P.acnes* kolonizasyonunu azaltmakta ve aynı zamanda antiinflamatuvar etki göstermektedir<sup>58</sup>. Sistemik isotretinoin endikasyonları şunlardır<sup>2,74</sup>:

- a. Şiddetli akne ve gövdeyi tutan yaygın akne (nodülökistik, konglobata, fulminans).
- b. Şiddetli akne skarları olan hastalar veya skar geliştirme eğilimi olan hastalar.

- c. Diğer sistemik tedavilere yanıtız papülopüstüler akne (6 aylık tedaviye %50'nin altında yanıt alınması).
- d. Diğer sistemik tedavilere (hormon veya antibiyotik tedavisi) yanıt vermesine rağmen hızla relaps gözlenen hastalar.
- e. Depresif, dismorfik hastalar.
- f. Periferel hiperandrojenizm bulguları olan akne hastalarında oral kontraseptiflerle kombine olarak.
- g. Aşırı seboresi olan hastalar.
- h. Gram negatif follikülit.

Önerilen günlük doz 0,5-1 mg/kg'dır. Doz bağımlı yan etkileri azaltmak adına bu doz ikiye bölünerek alınabilir. Tedaviye 0,5 mg/kg/gün gibi düşük dozlarla başlanarak hastanın toleransına göre doz 1 mg/kg/gün'e artırılabilir<sup>58</sup>. Diğer önerilen standart tedavi rejiminde; 1-2 mg/kg/gün ile başlanarak 2 hafta sonra, yüz lokalizasyonlu akne için 0,25 mg/kg/gün ile, gövde lokalizasyonlu akne için 0,5 mg/kg/gün ile devam edilebilir. Çok ciddi gövde tutulumunda 2 mg/kg/gün gibi yüksek dozlar önerilmektedir<sup>64,74</sup>. 120-150 mg/kg total kümülatif doza (TKD) ulaşılan kadar tedavinin devamı önerilmektedir. 120 mg/kg TKD'nin altındaki dozlar, tedavi sonrasında yüksek relaps oranları ile ilişkilendirilmekte ve 150 mg/kg TKD üstündeki dozların ek bir tedavi yararı sağlamadığı bildirilmektedir<sup>63,75,76</sup>. Son zamanlarda, oral antibiyotiklere dirençli veya tedavi sonrası hızlı nüks gösteren hafif veya orta şiddette aknesi olan erişkinlerde (geç başlangıçlı akne), aralıklı orta doz isotretinoin tedavi rejimi gündeme gelmektedir. Bu tedavi protokolünde isotretinoin 0,25-0,5 mg/kg/gün doz aralığında ayda bir hafta, toplam altı ay verilmektedir. Bu tedavi rejiminin avantajı isotretinoinin doz bağımlı yan etkilerinin azalmasıdır. Fakat en önemli dezavantajı tedavi sonrasında yüksek nüks oranlarının görülmesidir<sup>31,58,65,77-79</sup>.

Tedavinin ilk 2 ayı içinde hastaların %6'sında akne alevlenme gözlenebilir<sup>80</sup>. Yaklaşık 2-4 haftada mevcut püstüllerin yarısının gerilemesi beklenmektedir<sup>66</sup>. Sistemik isotretinoin tedavisinin kür oranlarının %38 ile %66 arasında değişmekte olduğu bildirilmektedir<sup>2</sup>.

İsotretinoin tedavisi sonrası nüks ilk yılda sık görülürken, 3 yıl sonrasında bu oran oldukça azalmaktadır<sup>31</sup>. Relaps pek çok çalışmada farklı oranlarda bildirilmekle birlikte %15-45 aralığındadır. Genç yaştaki hastalarda, geç başlangıçlı aknesi olan genç bayan hastalarda, gövde lezyonu olanlarda, PKOS gibi endokrin bozukluğu olan bayan hastalarda relapsın sık gözlemlendiği bildirilmektedir<sup>58,65</sup>. İdame tedavi olarak topikal retinoidlerin kullanılmasının mikrokomedon oluşumunu engelleyerek nüksü azaltabileceği düşünülmektedir<sup>31</sup>. Ayrıca hormonal tedavi ile de kombine kullanılamını önerilmektedir<sup>81,82</sup>.

Sistemik isotretinoinin yan etkilerinin çoğunluğu doz bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür. En sık mukokutanöz yan etkiler gözlenmektedir. Kuru dudaklar, deri, gözler ve mukozalar hastaların %90'a varan çoğunluğunda meydana gelmekte ve nemlendirme ile tedavi edilebilmekle birlikte irritan dermatit, keylitis, epistaksis ve konjonktivite yol açabilmektedir. Nazal mukozanın kuruluğu hastaların %80-90'da Stafilokokkus aureus kolonizasyonuna yol açmaktadır. Deri abseleri, stafilokokkal konjonktivit, impetigo, fasyal selülit ve follikülit ortaya çıkabilir ve günde iki kez burun ön kısmına basitrasın merhem sürülmesiyle önlenmektedir<sup>3</sup>. Oftalmolojik yan etkileri; kseroftalmi, gece körlüğü, fotofobi, konjonktivit, keratit ve optik nörittir. Korneal opasiteler, katarakt, akut miyopi ile kalıcı ve geçici işitme kaybı da bildirilmiştir<sup>83</sup>. Psödötümör serebri gelişmesi ve neden olduğu papil ödem ciddi bir yan etkidir ve isotretinoin tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Isotretinoinin bu ciddi yan etkisi; görme bulanıklığı, diplopi, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlarla ortaya çıkmaktadır.

İsotretinoin granülasyon dokusunu stimüle ettiğinden yüzdeki cerrahi girişimler tedavi bitiminden 6 ay sonrasına kadar uygulanmamalıdır<sup>84,85</sup>.

İlacın myalji, artralji gibi sistemik yan etkileri sıklıkla non-steroidal antiinflamatuvar ajanlara veya parasetamole yanıt vermektedir. Serum kreatin fosfokinaz yüksekliği %41 oranında bildirilmektedir. İsotretinoin tedavisi sırasında aşırı egzersiz yapılması ile serum kreatin kinaz yüksekliği tetiklenebilmektedir. Şiddetli olgularda olası bir rabdomyolize karşı serum kreatin fosfokinaz düzeylerine bakılmalıdır. Hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, uzun kemiklerde incelleme,

şiddetli kemik ağrısı ve çocuklarda epifizlerin erken kapanması gibi kemik patolojileri ilacın kullanım süresi ile doğru orantılı olarak görülebilmektedir<sup>74,86</sup>. Diğer yan etkilerden farklı olarak kemik üzerindeki yan etkileri, tedavi bitiminden sonra büyük oranda kalıcı olmakta ve birkaç yıl sonraki radyografilerde de görülebilmektedir.

Sistemik isotretinoinin tedavisi sırasında, görme bozukluklarının veya kusmanın eşlik ettiği şiddetli baş ağrısında, benign intrakranyal hipertansiyon açısından hasta mutlaka değerlendirilmelidir. Tetrasiklin, sistemik kortikosteroidler gibi ilaçlar da bu duruma yol açabileceğinden, sistemik isotretinoinle beraber kullanımları kontrendikedir. Kusma, diyare ve karın ağrısı nadiren bildirilmiştir. Yine DISH (diffüz idyopatik vertebral hiperosteozis) Sendromu da nadiren sistemik isotretinoin tedavisi sırasında gelişebilmektedir<sup>3</sup>.

Teratojenitesi nedeniyle kadınlar, ilaç başlanmadan 2 hafta önce, ilacın kullanımı süresince ve tedaviden sonra 5 haftasına kadar kontrasepsiyona devam etmeli ve gebelik testleri her ay tekrar edilmelidir<sup>87</sup>. Ayrıca tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile serum lipid parametre düzeylerine bakılmalıdır.

İzotretinoin tedavisi ile genellikle hafif ve geri dönüşümlü karaciğer enzim yüksekliği olmaktadır ve genellikle tedavinin kesilmesi gerekmemektedir<sup>58</sup>. Aşırı düzeydeki enzim yükseklikleri nadirdir ve ciddi hepatotoksik reaksiyon muhtemelen idiyosinkrazik bir yanıttır. Hepatotoksisitenin genellikle aşırı alkol tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve isotretinoin tedavisi sırasında alkol tüketiminin en aza indirilmesi veya tamamen kesilmesi önerilmektedir<sup>45</sup>.

İzotretinoin tedavisi sırasında total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde de artış görülebilmektedir<sup>1,88</sup>.

İzotretinoin ile tedavi sırasında gelişebilecek hematolojik yan etkiler nötropeni, agranülositoz, trombositoz ve trombositopenidir<sup>89</sup>.

Fotosensitivite ile ilişkili yüzde eritem, herpes labialis, onikoliz, tırnak distrofisi, piyojenik granülom ve dermabrazyon ve lazer tedavisi ile tetiklenebilen keloid oluşumu görülebilen kutanöz yan etkilerdendir. Daha nadir olarak saçlarda incelme ve alopesi, granümatöz paronişyal lezyonlar görülebilmektedir

İzotretinoin ile ilişkili olduğu düşünülen psikiyatrik yan etkiler; depresyon, intihar eğilimi, psikoz ile agresif ve/veya saldırgan davranışlardır. Ancak yapılan geniş populasyon tabanlı çalışmalarda nedensel bir ilişki gösterilememiştir<sup>90-92</sup>.

Gebelik, laktasyon, şiddetli hepatik ve renal yetmezlik sistemik isotretinoin için kesin kontrendikasyonlardır. Rölatif kontrendikasyonları ise; hiperlipidemi, diyabet, osteoporoz ve vitamin A, tetrasiklinler ve aspirinle birlikte kullanımdır<sup>66</sup>.

#### **2.1.8.2.4 Fiziksel ve Cerrahi Akne Tedavi Yöntemleri:**

Komedolitik ajanlara yanıt vermeyen komedonların ortadan kaldırılması amacıyla, komedon ekstraktörü ile ekstraksiyon yapılabilir. Çapı 1,5 mm'den büyük açık veya kapalı makrokomedonlara elektrokoterizasyon uygulanabilmektedir<sup>1</sup>.

Eski nodülökistik lezyonlarda ve hipertrofik skarlarda likit nitrojen ile kriyoterapi başarılı sonuçlar verebilmektedir<sup>1,93</sup>.

Akne skarlarını düzeltmeye yönelik lokal eksizyon, dermabrazyon, kimyasal peeling, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ transferi ve lazerler kullanılabilir<sup>93,94</sup>.

Derin ve inflame kistik lezyonlarda hem görünümü iyileştirmek hem de hassasiyeti ortadan kaldırmak amacıyla oldukça hızlı etkili intralezyonel triamsinolon asetonid süspansiyonu kullanılabilirle birlikte koyu tenlilerde hipopigmentasyon ve atrofi riski bulunmaktadır<sup>1</sup>.

İn vitro olarak UVB'nin *P. acnes*'i öldürdüğü saptanmıştır, ancak klinik olarak deriyi oldukça az penetre etmesi nedeniyle akneyi iyileştirmek için gerekli dozda güneş yanığı oluşmaktadır<sup>95</sup>.



## 2.2 Polikistik Over Sendromu ve Dermatolojik Bulguları, Akne ile İlişkisi

Polikistik over sendromu (PKOS) oligomenore, hirsütizm, akne ve obezite gibi klinik bulgularla karakterize; kronik anovulatuvar infertilite ve hiperandrojenizm ile ilişkili bir hastalık kompleksidir<sup>4</sup>. Kadınlarda en sık gözlenen endokrinolojik hastalıklardandır ve NIH (National Institutes of Health) 1990 kriterlerine göre; doğurganlık çağında prevalansının yaklaşık %6,5 ile 8 arasında olduğu bildirilmektedir<sup>96</sup>. PKOS, kadın popülasyonunun yaklaşık %20'sinde bulunmasına rağmen tipik klinik bulgulara veya semptomlara sahip olmadığından ve latent seyredebileceğinden her zaman tanı koymak mümkün olmayabilmektedir<sup>1,38</sup>.

PKOS etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörlere ilişkin artan sayıda kanıt mevcuttur. Çoğu vaka genetik geçişli gibi gözükse de hastalığın fertil çağın herhangi bir döneminde androjenlere aşırı maruziyet gibi çevresel faktörlerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir<sup>97</sup>. PKOS'un temel patofizyolojik komponentleri; androjen fazlalığı, anormal gonadotropin dengeleri ve insülin duyarlılığıdır<sup>4</sup>. PCOS patofizyolojisinde 4 hipotezden bahsedilmektedir<sup>98,99</sup>:

1. Aşırı luteinizan hormon (LH) sekresyonu ile karakterize nöroendokrin hipotez
2. Aşırı androjen sentezi ile karakterize ovaryan hipotez
3. Değişmiş kortizol metabolizması ile karakterize adrenal hipotez
4. Metabolik hipotez (insülin rezistansı ve hiperinsülinemi hipotezi)

PKOS'lu olguların yarısı, fazla kilolu veya obez olarak değerlendirilmektedir. Obez ve normal kilolu PKOS hastaları arasında metabolik ve endokrin farklılıklar gözlenmektedir. Obezite ile pubertal gelişim, irregüler mens siklusları ve azalmış fertilite oranları ilişkilendirilmiştir. Obezite ile ilişkili olarak gözlenen bu durumların altında androjen, östrojen ve SHBG seviyesindeki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. PKOS etyolojisi hala netlik kazanmamış olmasına rağmen obez PKOS hastalarında daha ciddi hiperandrojenizm, anovulatuvar sikluslar, oligomenore ve/veya hirsütizm izlenmesi etyolojide obezitenin patogenetik rol oynadığını düşündürülen kanıtlardır. Vücut kitle indeksindeki (VKİ) yükseklik infertilite, artmış

hirsütizm ve siklus düzensizliği ile birliktelik gösterdiğinden, vücut ağırlığındaki %5-10 kayıp, obez PKOS grubunda reproduktif fonksiyonları %55-100 oranında geri döndürebilmekte ve hirsütizmi %40-55 oranında geriletebilmektedir. Düşük kalorili diyet, egzersiz ve hayat tarzı değişikliği ucuz ve yan etkisi olmayan bir tedavi metodudur<sup>97</sup>.

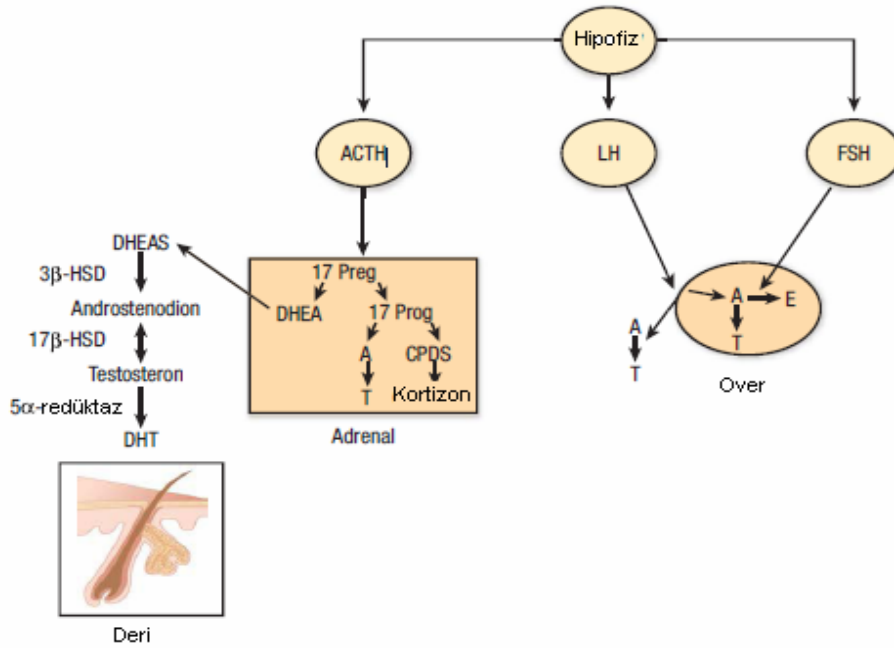
PKOS erişkin kadınlarda endokrin kökenli infertilitenin (kronik anovulasyon neticesinde gelişen) en sık nedeni olup, endometrium kanseri, tip 2 diabet, hipertansiyon, aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları için risk faktörüdür. PKOS'lu olgularda obezite, insülin direnci, hiperleptinemi ve dislipidemi gibi risk faktörlerinin varlığı kalp ve damar hastalıklarına eğilimin arttığını düşündürmektedir<sup>100</sup>.

Klinik görünümün heterojen olması ve başka endokrin sorunlarla benzerliği nedeniyle PKOS tanısı konulabilmesi için pek çok toplantı yapılmıştır. Bunlardan en son 2003 yılında Rotterdam kriterleri tanımlanmıştır. Buna göre aşağıdaki 3 kriterden 2 tanesinin varlığında ve KAH, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, androjen sekrete eden tümör, tiroid disfonksiyonu, akromegali gibi hiperandrojenizm ve irregüler menstrüel sıklusa yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle tanı konulabilmektedir<sup>101,102</sup>:

1. Oligo veya anovulasyon (12 aylık periyod süresince 8'den az menstrüasyon veya 35 günde birden daha az sıklıkta ovulasyon)
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3. Polikistik overler (ultrasonda her bir overde 2-9 mm çapta 12 veya daha fazla follikül saptanması ve/veya overyan volümünün 10 ml'nin üstünde olması)

PKOS'lu olguların üçte ikisinde anovulatuvar semptomlar mevcuttur. Bu semptomlar, primer ve sekonder amenoreden oligomenoreye kadar değişen spektrumda olabilmektedir<sup>103</sup>. İki menstrüel siklus arasında 35 günden fazla aralık olması oligomenore, 6 aydan daha uzun sürede hiç menstrüel kanama olmaması amenore olarak tanımlanmaktadır<sup>97</sup>.

Hiperandrojenizm PKOS'daki dermatolojik klinik bulguların temel sorumlusudur. Androjenlerle deri arasında pek çok yönden ilişki mevcuttur. Şekil 2.3'de androjenler ile deri arasındaki ilişki gösterilmektedir<sup>1</sup>. Kadında androjenler de novo olarak kolesterolden overlerde, adrenal bezlerde ve az bir kısmı da sebace glandlarda ve epidermiste sentezlenmektedir<sup>104</sup>. Dolaşımdaki DHEAS, DHEA ve androstenedion gibi 17-ketosteroidler deride testosterona dönüştürülmekte daha sonra 5- $\alpha$  redüktaz enzimi ile en potent endojen androjen olan DHT'ye çevrilmektedir. Testosteron ve DHT'nin her ikisi de sebace gland epitelyumu ve kıl follikülünün dış kök kılıfındaki keratinositlerdeki androjen reseptörlerine bağlanmaktadır<sup>105</sup>. Androjenlerin kıl follikülü üzerindeki etkileri anatomik lokalizasyona bağlı olarak değişmektedir. Dudak üstü, çene, göğüs, abdomen ve sırt gibi lokalizasyonlarda androjenler yumuşak vellüs kıllarının terminal kıllara dönüşümünü uyarmakta iken tam tersine saçlı deride terminal kılların vellüs kıllarına minyatürize olmasını sağlamaktadır. Düşük seviyede androjenler; adrenarş süresince her iki cinsiyette de aksilla, pubis gibi bölgelerde teminal kılla farklılaşmayı sağlarken, yüksek androjen seviyeleri ise sakal, göğüs ve alt abdomenin karakterisitik erkek paternde terminal kıllarının oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca androjenler sebace gland ve folliküler hiperkeratinizasyon üzerine olan etkileri yoluyla aknenin patogenezinde de rol oynamaktadırlar<sup>5</sup>.



**Şekil 2.3** Androjenlerin deri ile ilişkisi<sup>1</sup>

Hiperandrojenizm tanısı klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile konulabilmektedir. Klinik hiperandrojenizmin dermatolojik bulguları arasında hirsütizm, androjenik alopesi, akne, sebore ve akantozis nigrikans bulunmaktadır<sup>4-6</sup>. Bu bulgular arasında hirsütizm androjen fazlalığına işaret eden en temel ve en sık gözlenen klinik bulgudur. Oligomenoreden sonra PKOS'un ikinci sık bulgusudur. Ayrıca hirsütizmin en sık nedeni PKOS'dur<sup>6</sup>. Hirsütizm kadınlarda yetişkin erkek paterninde gözlenen aşırı terminal kıl gelişimidir ve bazen virilizasyona sebep olabilmektedir (kadın vücut tipinin kaybı, ses kalınlaşması, kliteromegali)<sup>4,106</sup>. Ferriman-Gallwey (F-G) skoru hirsütizmi değerlendiren ve puanlandıran bir metoddur ve ilk kez 1961 yılında tanımlanmıştır. Kıl yoğunluğu ve yaygınlığına göre 0'dan (hiç terminal kıl yok), 4'e (yaygın ve yoğun terminal kıllar) kadar 11 bölge skorlanmakta iken sonraları modifiye edilmiştir. Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sisteminde dudak üstü, çene, göğüs, sırt üst kısmı, sırt alt kısmı, üst abdomen, alt abdomen, üst kollar ve uyluklar olmak üzere toplam 9 bölgede 0-4 arası puanlama yapılmaktadır ve maksimum skor 36'dır. Bir kısım yazarlara göre hirsütizm demek için skorun en az 8 olması diğerlerine göre ise 6 olması gerekmektedir<sup>107-109</sup>.

PKOS ile ilişkili hirsütizm tanısını koyarken laboratuvar, öykü ve diğer klinik bulgularla birlikte mutlaka idyopatik hirsütizm, ilaçların indüklediği hirsütizm, over ve adrenal tümörleri ile ilişkili hirsütizm, Cushing Sendromu ve KAH ekarte edilmelidir. Ayrıca hirsütizm hipertrikozis ile karıştırılmamalıdır. Hipertrikoziste androjenler rol oynamamaktadır ve androjen duyarlı alanlarda gelişmemektedir. Hirsütizm gelişiminden sorumlu primer androjen, deride testosterondan dönüşerek oluşan DHT'dir<sup>6</sup>.

Akne vulgaris hiperandrojenizmin diğer bir klinik bulgusudur. Hirsütizm kadar sık görülmesine de PKOS'lu olgular tek başına akne ile karşımıza çıkabilmektedir<sup>7</sup>. Dirençli, şiddetli veya geç başlangıçlı aknesi olan kadınlarda PKOS araştırılmalıdır<sup>8</sup>. PKOS'lu hastaların %25-35'inde akne bildirilmişse de bazı çalışmalarda daha yüksek prevalans oranlarından bahsedilmektedir<sup>6</sup>.

PKOS tanısı için bize yardımcı olabilecek laboratuvar tetkikleri; hiperandrojenizm varlığını tespit etmemizi hem de hiperandrojenizme ve oligoanovulasyona yol açabilecek pek çok hastalığı ekarte etmemizi sağlamaktadır. Hiperandrojenizmin PKOS dışında over, adrenal tümörler gibi çok önemli nedenleri de olabileceği unutulmamalıdır. Bu açıdan laboratuvar tetkikleri önem taşımaktadır. Serbest veya total testosteron, DHEAS, androstenedion, LH, follikül stimulan hormon (FSH), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, 17 hidroksiprogesteron değerlerine bakılması önerilmektedir<sup>98</sup>. PKOS'lu kadınlarda serum testosteron seviyesi normalin 1,5-2 katıdır<sup>110</sup>. Plazma serbest testosteronu hiperandrojenizm tanısında, total testesterondan %50 daha duyarlıdır ve en sensitif testtir<sup>99</sup>. 700 µg/dl'yi aşan DHEAS değerleri androjen üreten bir adrenal tümörün varlığını kuvvetle desteklemektedir<sup>111</sup>. PKOS'da LH/FSH oranı 2 üstüne çıkabilmektedir fakat hastaların %50'sinde LH/FSH oranında bu artış gözlenmeyebildiğinden tanıda güvenilirliği yoktur ve tanı kriterleri arasında yer almamaktadır<sup>112</sup>.

Ultrasonografik olarak PKOS tanısı önceleri Adams'ın kriterlerine göre tanımlanmıştır. Buna göre yoğun stroma etrafında periferik yerleşimli 10 veya daha fazla, 10mm'den küçük follikül varlığı gerekmektedir<sup>113</sup>. Jonard ve arkadaşları polikistik ovaryen morfolojiyi 2-9 mm çapta 12 veya daha fazla follikül saptanması

olarak tanımlamışlardır<sup>114</sup>. 2003 Rotterdam konsensusunda; 2-9 mm çapında en az 12 follikül saptanması ile birlikte overyan volümün 10 ml üzerinde olması 'polikistik overyan morfolojinin' tanımı olarak kabul görmüştür<sup>101</sup>.

PKOS'un kutanöz semptomlarının tedavisi sıklıkla androjenlerin serum düzeylerini azaltarak etkilerini önlemekle başlamaktadır. Oral kontraseptifler PKOS'lu olgularda hirsütizm ve akne tedavisinin ilk seçeneği olarak gösterilmektedir<sup>6</sup>. Antiandrojenler de akne tedavisinde kullanılmakla birlikte, daha sıklıkla androjenik alopesi için tercih edilmektedirler. Bir antiandrojen olan siproteron asetat ve etinil östradiol kombinasyonu (Diane-35®) androjen reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanmakta ve testosteron üretimini baskılamaktadır. PKOS'lu hastalarda androjenik alopesi, hirsütizm ve akne tedavisinde kullanımları çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir<sup>115,116</sup>. Metformin primer olarak insülin duyarlılığını artırmak amacıyla kullanılan bir ajan olmakla birlikte seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini artırmak suretiyle androjenlerin biyoyararlanımlarını da azaltmaktadır. Ayrıca teka hücrelerinden androjen üretimini azaltarak ovaryen steroidogeneze direkt etkisi de bulunmaktadır<sup>117</sup>. Birçok çalışma sadece metformin ile siklus düzeninde ve ovulasyonda %25-95 düzelme olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmalarda belirtilmiş doz 1500-2000 mg/gün'dür. Bu dozlarda tedavi ile birçok çalışma LH seviyelerinde azalma ve SHBG seviyesinde artış sonucunda; insülin seviyelerinde düzelme, insülin rezistansında ve serum androjen konsantrasyonlarında azalma olduğunu göstermiştir. Tablo 2.2'de PKOS'da hiperandrojenizmin hormonal ve hormonal olmayan tedavi yöntemleri özetlenmektedir<sup>5</sup>.

Orta şiddetli akne vulgaris tedavisinde etinil östradiol+siproteron asetat ve etinil östradiol+drosperinon tedavilerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda %60 ile %70 oranında düzelme oranlarında bahsedilmektedir<sup>118-120</sup>.

**Tablo 2.2** Polikistik over sendromunda hiperandrojenizmin hormonal ve hormonal olmayan tedavi yöntemleri

<b>HORMONAL</b>	<b>HORMONAL OLMAYAN</b>
<i>Androjen üretimi bloke eden ve androjen biyoyararlanımını azaltanlar</i>	<i>Hirsutizm</i>
Kombine Oral Kontraseptifler	Mekanik epilasyon depilasyon
Gonadotropin salan hormon analogları (löprolid, nafarelin)	Kimyasal depilasyon
Kortikosteroidler	Eflorinitin
	Elektroliz
<i>Periferik androjen dönüşümünü bloke edenler</i>	Lazer, IPL (intense pulsed light)
5- $\alpha$ redüktaz inhibitörleri (finasterid)	
	<i>Akne vulgaris</i>
<i>Androjen aktivitesini inhibe edenler</i>	Antibiyotikler (topikal, oral)
Siproteron asetat	Retinoidler (oral, topikal)
Drosperinon	
Spirolakton	<i>Androjenik alopesi</i>
Flutamid	Minoksidil (topikal)
	Saç transplantasyonu
<i>İnsülin duyarlandırıcı ajanlar</i>	
Metformin	<i>Akantozis Nigrikans</i>
Tiyazolidinedionlar	Kalsipotriol
Oktreotid	Retinoidler (topikal ve oral)

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Olgu Seçimi**

Çalışmamıza 2008-2010 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran 16-35 yaş arası, klinik şiddeti Burke & Cunliffe sınıflamasına göre en az evre 3 olan nodülokistik akneli, doğurganlık çağında olup doğum kontrol yöntemi kullanan, hamile veya emzirme döneminde olmayan ve ilaç kullanmaya gönüllü 126 kadın hasta dahil edilmiştir. 16 yaş altı, 35 yaş üstü, hamile veya emzirme döneminde olan, doğurganlık çağında olup doğum kontrol yöntemi kullanmayan, sistemik isotretinoin kullanımı için kontrendikasyonu olan, endikasyonu olmayan ve ilaç kullanmaya gönüllü olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

#### **3.2 Öykü ve Fizik Muayene**

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eşlik eden sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ailelerinde akne öyküleri, aknelerinin süresi, hormon tedavisi kullanıp kullanmadıkları, adet düzenleri sorgulanarak kaydedildi. Her hasta androjenik alopesi, sebore, hirsütizm gibi klinik hiperandrojenizm bulgularının varlığı açısından araştırıldı. Hep aynı hekim tarafından hirsütizm değerlendirilerek, Ferriman-Gallwey ve Modifiye Ferriman-Gallwey hirsütizm skorları hesaplandı. Hastanın yüz, boyun, göğüs, sırt üst ve alt kesimleri ve koldaki her bir akne lezyonu (açık ve kapalı komedonlar, papül ve püstüller, nodül ve kistler) tek tek sayılarak kaydedildi. Ayrıca hastaların inflamatuvar, inflamatuvar olmayan, ekskoriye ve deprese skarlarının varlığı da değerlendirildi. Her hastanın tedavi başlangıcında, Burke&Cunliffe Sınıflandırmasına (B&C) göre akne evreleri belirlendi. Ayrıca akne hastalarının, hem pratikte hem klinik çalışmalarda tedaviye yanıtını değerlendirmede yararlı bir skor



olarak gözüktüğünden ECLA skorları da hesaplandı. B&C ve ECLA Sınıflandırmaları Tablo 3.1 ve 3.2’de gösterilmektedir<sup>121</sup>.

**Tablo 3.1** Burke & Cunliffe akne evrelemesi

Evre	Lezyonların tanımlanması
0	Akne lezyonu yok
1	Komedonal akne: zaman zaman çıkan papül ve püstüller
2	Yüzeyel akne: komedonlar, papül ve püstüller
3	Zaman zaman ataklar halinde nodüler akne
4	Kalıcı nodülokistik akne: yüzde 5’den az nodül ve sırtta 15X15 cm <sup>2</sup> ’lik alanda 5’den az nodül
5	Kalıcı nodülokistik akne: yüzde 5 adet nodül ve sırtta 15X15 cm <sup>2</sup> ’lik alanda 5 adet nodül.
6	Kalıcı nodülokistik akne: yüzde 5’den fazla, 10 veya 10’dan az nodül ve sırtta 15X15 cm <sup>2</sup> ’lik alanda 5’den fazla, 10 veya 10’dan az nodül.
7	Kalıcı nodülokistik akne: yüzde 10’dan fazla nodül ve sırtta 15X15 cm <sup>2</sup> ’lik alanda 10’dan fazla nodül
8	Yaygın nodülokistik akne

**Tablo 3.2** ECLA skorlaması

*Faktör 1: Akne tipi ve yoğunluğu*

		Yok 0	1	2	3	4	5
		Yok	<5	5- 9	10- 19	20- 40	>40
A	Açık, kapalı komedonlar						
B	Papül ve püstüller						
C	Nodül ve kistler						

$$F1= A+B+C$$

*Faktör 2: Aknenin yüz dışına yayılımı ve yoğunluğu*

		0	1	2	3
		Yok			
D	Boyun				
E	Göğüs				
F	Sırt üst				
	Sırt alt				
G	Kol				

$$F2= D+ E+F+G$$

*Faktör3: Skatrisler*

		Yok = 0	Var = 1
H	İnflamatuvar		
I	Non inflamatuvar		
J	Ekskoriye		
K	Deprese		

$$F3= H+I+J+K$$

$$\text{Toplam skor}= F1+ F2+ F3$$

### 3.3 Tetkikler ve Hasta Grupları

Klinik hiperandrojenizm ve anovulasyon bulgusu veya şüphesi olan hastalardan menstrüel siklusun üçüncü gününde biyokimyasal hormonal tetkikleri (Açlık kan şekeri, TSH, LH, serbest testosteron, prolaktin, östradiol, açlık insülin, DHEAS, 17-hidroksi progesterone) ve over ultrasonografisi istendi. İdyopatik

hirsütizmi olan hastaların araştırılmasında %40'nın düzenli menstrüel sikluslar tarif etmesine rağmen oligoanovulatuvar olarak saptandığı ve ovulatuvar fonksiyonlar değerlendirilirken öykünün yeterli olmadığı bildirildiğinden, hastaların 21. gün progesteron değerlerine de bakıldı<sup>6</sup>. Bize başvurduğu sırada PKOS tanısı mevcut olan hastaların muayeneleri yapıldıktan sonra hormonal tetkikleri tekrarlanmayarak, mevcut laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların eğer o süreçte hormonal tedavi kullanımları mevcutsa kullandıkları ilaçlar da sorgulandı. Hormonal tetkiklerinde serum androjenleri normal sınırların üzerinde olan hastalar ve muayene sırasında klinik hiperandrojenizm bulguları ile birlikte ultrasonografide polikistik over görünümü saptanan hastalar Endokrinoloji A.B.D ve Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D'na konsulte edildi. Endokrinoloji ve Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konan olgular ve polikliniğimize başvuru sırasında PKOS tanısı mevcut olan olgular; çalışmamızdaki PKOS'lu akne hasta grubunu oluşturmaktaydı. Diğer hastalar ise PKOS olmayan grubu oluşturmaktaydı. Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizmin etiolojisinde PKOS dışında patolojiler saptanan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

### **3.4 . Tedavi Planı ve Takibi**

Hem PKOS olan hem de olmayan tüm hastalara sistemik isotretinoin tedavisi başlandı. Tedavi başlanmadan önce hastalardan  $\beta$ -hcG (gebelik testi), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve lipid parametreleri istendi. Sistemik isotretinoin dozu başlangıçta ve tedavi süresince aknenin kliniğine ve hastaların toleransına göre 0.5-1 mg/kg/gün aralığında idi. Tedavimizde TKD aralığı hastanın tedavi sonundaki yanıtına göre 120-150 mg/kg arasındaydı (120 mg/kg TKD'da tam iyileşme sağlanmayan hastalarda TKD 150 mg/kg'ye tamamlandı). Böylelikle tedavi süresi, TKD'ye bağımlı olmak üzere her hastaya göre değişmekteydi. Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya ciddi yan etkilerin geliştiği hastalarda, hastaların düzenli takibe gelmediği veya tedaviye devam etmek istemediği tüm durumlar ile ilacın kesilmesinin belirtildiği tüm tıbbi durumlarda tedaviye son verildi. Tedavi süresince, her ay olguların KCFT ve lipid profili kontrolleri yapıldı. Ayrıca 2 ayda bir olguların

linik değerlendirmesi de yapılarak lezyonlar tek tek aknenin tüm lokalizasyonlarında sayıldı ve ilaca bağlı yan etki gelişimi açısından hastalar değerlendirildi. Fotosensitivite riski nedeniyle, tedavi süresince olgulara güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerildi. Ayrıca kserozis, kseroftalmi, nazal kuruluk, keylitis gibi mukokutanöz yan etkilerin gelişimini en aza indirmek amacıyla hastalara dudak ve yüz için nemlendirme de önerildi. Kemik, eklem şikayetleri olan hastalar Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.B.D'ye konsulte edildi ve gerekli olgularda kemik mineral dansitometrisi yapıldı. Kseroftalmi gibi oftalmik yan etkiler gelişen hastalar Göz Hastalıkları A.B.D tarafından değerlendirildi. Olguların tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra bir ay devam etmek üzere etkin bir doğum kontrol yöntemini kesinlikle uygulamaları sağlandı. Tedavi döneminde karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hiperlipidemi gelişen olgular, Dahiliye A.B.D'ye konsulte edildi. Bu hastaların yakın takibi ve doz ayarlamaları yapıldı. Gastroenteroloji bölümünün önerisiyle ve ilacın kesilmesi gereken karaciğer enzim ve lipid değerlerinde tedaviye devam edilmedi. 120-150 mg/kg TKD'ye ulaşılan hastalarda tedavi sonlandırıldığında; ECLA skorları ve B&C akne evreleri yeniden belirlendi. Ayrıca tedavi sonunda eğer mevcutsa, lokalizasyona göre lezyon sayıları belirlenerek, skatrisler de değerlendirildi. Hastaların tedaviye yanıtı; lezyon sayılarında ve B&C akne evresinde değişime göre şu şekilde değerlendirildi:

Tam düzelme: Lezyonların % 100'ünde gerileme (B&C evre 0'a gerileme)

Kısmi düzelme: Lezyonların tümünde olmamakla birlikte, %80'inden fazlasında gerileme (B&C evre 1 ve 2'ye gerileme)

Tedaviye direnç: B&C akne evresinin aynı kalması veya ileri evreye geçmesi

Tüm hastalara tedavi bitiminde topikal retinoid ile idame tedavisi verildi. Her 3 ayda bir nüks kontrolü için çağrılan hastalarda idame topikal tedaviyi düzenli kullanıp kullanmadıkları da sorgulandı.

Sistemik isotretinoin ile relaps için fikir birliğine varılmış bir tanımlama yoktur ve çalışmalarda farklı relaps kriterleri tanımlanmıştır. Çalışmamızda relaps kriteri belirlenirken, objektif olması açısından ECLA skoru temel alınmıştır. Literatürde

ECLA skoru ile yapılmış bir çalışmadakine uyumlu şekilde relaps şu şekilde tanımlanmıştır: papülopüstüler lezyonlarda skorun 2 veya daha fazla olması (4'den fazla papül, püstül) ile birlikte komedonal lezyonların skorunun 3 veya daha fazla olması (9'dan fazla açık veya kapalı komedon) veya en az bir nodül olması<sup>122</sup>.

### 3.5 . İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi Statistical Programme for Social Sciences (SPSS) 16.0 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değişkenler; ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) şeklinde gösterilmiştir.

Sistemik isotretinoin kullanan 126 hasta PKOS olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında karşılaştırma yapılırken; yaş, boy, kilo, VKİ (vücut kitle indeksi), bel çevresi, aknenin süresi gibi nicel değişkenler için Mann - Whitney testi, aknenin yüz dışı tutulum yerleri, skatrisler, aile öyküsü, sebore, androjenik alopesi, gibi nitel değişkenler için Pearson'un Ki-Kare testi kullanılmıştır. Aknenin Burke ve Cunliffe evresi ve ECLA skoru ile hormonal parametreler arasındaki doğrusal ilişkinin önemliliği Spearman'ın korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Tedavi süresince inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne lezyonlarının sayısındaki değişimin değerlendirilmesinde Friedman testi kullanılmıştır. Tedavi öncesine göre tedavi sonunda akne lezyonlarının sayısında ve akne evresinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin meydana gelip gelmediği, Wilcoxon işaret testi ile araştırılmıştır. Ayrıca polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hasta grupları arasında tedavi sonundaki lezyon sayıları ve akne evresi açısından Mann-Whitney Testi ile karşılaştırma yapılmıştır.  $p<0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Her iki grubun nüks oranları ve nüks gelişme süreleri Kaplan Meier yaşam analizi ile değerlendirilmiştir ve iki grup arasında nüks gelişme oranları açısından karşılaştırma yapılmıştır<sup>123</sup>.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza sistemik isotretinoin tedavisi alan toplam 132 bayan akne vulgaris hastası dahil edilmiştir. Hastalardan biri gebelik istemi olduğu için, ikisi kendi isteğiyle ilacı kullanmaktan vazgeçtiği için, birinde toksik hepatit geliştiği için ve diğer ikisi de kontrollere gelmedikleri için çalışmadan çıkartılmıştır. Çalışmamıza 126 hasta ile devam edilmiştir.

Hastaların yaşları 16 ile 35 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları  $22,36 \pm 4,14$  idi. 126 hastanın 63'ünde PKOS tanısı mevcuttu. PKOS tanılı hastaların yaş ortalaması ( $21,95 \pm 4,01$ ), olmayanların ise ( $22,76 \pm 4,27$ ) idi. Hastaların yaş, VKİ, bel çevresi özellikleri ve aknelerinin süresi tablo 4.1'de gösterilmektedir. PKOS olan hastaların ortalama akne başlangıç yaşları  $17,6 \pm 4,79$ , ortancaları 16 (10-34) iken; PKOS olmayanların akne başlangıç yaş ortalamaları  $17,15 \pm 4,47$  ve ortancaları 16 (10-34) idi (p:0,6).

**Tablo 4.1** Polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hastalarının yaş, VKİ, bel çevresi ve akne süresi verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Yaş Ortanca (min-maks)*	VKİ Ortanca (min-maks)*	Bel çevresi Ortanca (min-maks)*	Akne süresi Ortanca (min-maks)*
PKOS** tanısı olan akneli hastalar	21 (16-35)	20,83 (15,63-31,22)	70 (57-100)	4 (1-16)
PKOS** tanısı olmayan akneli hastalar	22 (16-35)	20,45 (16,61-27,55)	69 (57-90)	5 (1-15)
P (Mann-Whitney U)	0,316	0,186	0,317	0,07

\*: minimum- maksimum

\*\* : polikistik over sendromu

126 hastanın 91'inde (%72,2) ailede akne öyküsü mevcuttu. Ailesinde akne öyküsü olan 91 hastanın 39'unda (%42,85) anne tarafında, 42'sinde baba tarafında (%46,15) ve 10'unda (%10,98) hem baba hem anne tarafında aile öyküsü mevcuttu. PKOS olanların %74,6'ünde aile öyküsü mevcutken, PKOS olmayanların

%69,8'inde aile öyküsü vardı (p:0,55). Aynı zamanda aile öyküsü olanların ECLA skor ortalaması;  $14,36 \pm 4,26$  iken, aile öyküsü olmayanların ECLA skor ortalamaları  $13,77 \pm 4,7$  olarak saptanmıştır (p: 0,49) .

Tüm hastalarımızın %87,3'ünde non-inflamatuvar, %55,5'inde inflamatuvar, %71,4'ünde ekskoriye, %92'sinde deprese skatris saptanmıştır. Polikistik over sendromu olan akne hastalarının 57'sinde non-inflamatuvar skatris bulunurken, polikistik olmayan akneli hasta grubunun 53'ünde non-inflamatuvar skatris bulunmakta idi (p: 0,285). Deprese skatrisi olan 116 hastanın 57'si polikistik iken, deprese skatrisi olmayan 10 hastanın 6'sı polikistik idi (p: 0,51). Ekskoriye skatrisi olan 90 hastanın 45'i polikistik iken, ekskoriye skatrisi olmayan 36 hastanın 18'i polikistik idi. İnflamatuvar skatrisi olan 70 hastanın 39'u polikistik iken, inflamatuvar skatrisi olmayan 56 hastanın 24'ü polikistik idi. Non-inflamatuvar skatrisi olan 110 hastanın 57'si polikistik iken, non-inflamatuvar skatrisi olmayan 16 hastanın 6'sı polikistik idi. Her iki gruptaki skatrislerin sayısal dağılımı ve iki grubun karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.2** Polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hastalarının skatrislerinin dağılımı ve karşılaştırılması

		PKOS olan akneliler (n=63)	PKOS olmayan akneliler (n=63)	P (Ki-Kare)
Non- inflamatuvar skatris (n=110)	Var	57	53	0,285
	Yok	6	10	
İnflamatuvar skatris (n=70)	Var	39	31	0,151
	Yok	24	32	
Ekskoriye (n=90)	Var	45	45	1,0
	Yok	18	18	
Deprese skatris (n=116)	Var	57	59	0,51
	Yok	6	4	

Hastaların tedavi başlangıcındaki B&C evrelerinin ortalamaları  $3,95 \pm 1,25$  ve ortancaları 4 (3-8) iken; ECLA skorlarının ortalamaları  $14,2 \pm 4,37$  ve ortancaları 13 (6-30) idi. Polikistik olan ve olmayan her iki grup akne hastasında B&C akne evresi 4 (3-8) olarak saptanmıştır. Ayrıca, PKOS olan akne hastalarının ECLA skoru  $13(7-30)$  ve PKOS olmayanların ECLA skoru da  $13(6-23)$  olarak saptanmıştır (p:0,17) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** Polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hastalarının tedavi başlangıcındaki B&C akne evresi ve ECLA skorunun karşılaştırılması

	B&C akne evresi		ECLA skoru		P
	Ortalama $\pm$ SS*	Ortanca (min-maks)**	Ortalama $\pm$ SS*	Ortanca (min-maks)**	
PKOS olan	4,03 $\pm$ 1,35	4 (3-8)	14,73 $\pm$ 4,75	13 (7-30)	0,17
PKOS olmayan	3,87 $\pm$ 1,14	4 (3-8)	13,67 $\pm$ 3,92	13 (6-23)	

\*: standart sapma

\*\* : minimum-maksimum

PKOS: polikistik over sendromu

B&C: Burke ve Cunliffe

Aknenin yüz dışı lokalizasyonlarının dağılımına bakıldığında; boyun, göğüs, sırt üst kısmı, alt kısmı ve kol olmak üzere beş lokalizasyonda aknenin şiddeti hafif, orta ve şiddetli olmak üzere semikantitatif olarak her iki grup için de değerlendirildi.

Başvuru sırasında; 126 hastanın 29'unda (%23,1) boyunda, 46'sında göğüs ön yüzde, 73'ünde (%57,9) sırt üst kısmında, 64'ünde (%50,7) sırt alt kısmında, 42'sinde (%33,4) kolların proksimalinde de akne lezyonları mevcuttu. Boyunda aknesi olan 29 hastanın 17'si polikistik iken; boyunda aknesi olmayan 97 hastanın 46'sı polikistik idi (p: 0,3). Göğüste aknesi olan 46 hastanın 28'i polikistik iken ve göğüste aknesi olmayanların 35'i polikistik idi (p: 0,32). Sırt üst kısmında aknesi olan 73 hastanın 39'u polikistik iken ve sırt üst kısmında aknesi olmayanların 24'ü



polikistik idi (p: 0,83). Sırt alt kısmında aknesi olan 64 hastanın 34'ü polikistik iken ve sırt alt kısmında aknesi olmayanların 29'u polikistik idi (p: 0,81). Kolda aknesi olan 42 hastanın 22'si polikistik ve kolda aknesi olmayanların 41'i polikistik idi (p: 0,3) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4** Polikistik over sendromu olan ve olmayan hastaların yüz dışı akne lokalizasyonlarının karşılaştırılması

		PKOS olan (n=63)	PKOS olmayan (n=63)	%toplam	P
Boyun (n=29)	Yok	46 (%73)	51 (%81)	%100	0,3
	Hafif	12 (%19)	11 (%17,5)	%100	
	Orta	4 (%6,3)	1 (%1,6)	%100	
	Ağır	1 (%1,6)	0 (%0)	%100	
Göğüs (n=46)	Yok	35 (%55,6)	45 (%71,4)	%100	0,32
	Hafif	15 (%23,8)	10 (%15,9)	%100	
	Orta	11 (%17,5)	7 (%11,1)	%100	
	Ağır	2 (%3,2)	1 (%1,6)	%100	
Sırt (üst) (n=73)	Yok	24 (%38,1)	29 (%46)	%100	0,83
	Hafif	15 (%23,8)	13 (%20,6)	%100	
	Orta	14 (%22,2)	13 (%20,6)	%100	
	Ağır	10 (%15,9)	8 (%12,7)	%100	
Sırt (alt) (n=64)	Yok	29 (%46)	33 (%52,4)	%100	0,81
	Hafif	14 (%22,2)	10 (%15,9)	%100	
	Orta	14 (%22,2)	14 (%22,2)	%100	
	Ağır	6 (%9,5)	6 (%9,5)	%100	
Kol (n=42)	Yok	41 (65,1)	43 (%68,3)	%100	0,3
	Hafif	9 (%14,3)	13 (%20,6)	%100	
	Orta	11 (%17,5)	7 (%11,1)	%100	
	Ağır	2 (%3,2)	0 (%0)	%100	

\*PKOS: polikistik over sendromu

126 hastanın 45'inde (%35,7) sebore, 9'unda (%7,1) androjenik alopesi mevcut olup; androjenik alopesisi olan hastaların %89'u polikistik; seboresi olan hastaların ise %62,2'si polikistik olarak saptanmıştır.

Polikistik over sendromlu 63 hastanın 41'inde (%65,1) hirsütizm mevcut ve 55'inde (%87,3) over ultrasonografisinde polikistik görünüm, 30'unda (%47,6) adet düzensizliği mevcuttu. Adet düzensizliği olanların 18'inde (%60) anovulasyon mevcuttu.

PKOS olan 63 akne hastasının 11'i sistemik isotretinoin tedavisi ile birlikte metformin (Glucophage®), 14'ü etinil östradiol-siproteron asetat (Diane®) kullanırken, 5'i drospirinon-etinil östradiol (Yasmin®) kullanmakta idi.

Hastaların hormonal laboratuvar parametreleri ve Feriman Gallaway skorları tablo 4.5'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.5** Hastaların hirsütizm skorları ve hormonal parametreleri

	Ortalama±SS*	Ortanca (min-maks)**
DHEAS	287,7±118,9	281,8 (12,6-675)
Serbest testosteron	2,4±1,04	2,2 (45-10,72)
Prolaktin	17,6±9,5	15,3 (0,63-60)
17 hidroksi progesteron	1,17±0,7	0,9 (0,2-4,2)
Östrodiol	57,3±	40,3 (0,5-338)
FSH	6,3±2,1	6,2 (0,73-12,28)
LH	7,1±4,1	6,3 (1,33-27)
TSH	2,2±1,3	2 (0,01-10,9)
İnsülin açlık	10,4±9,6	8,8 (0,5-95)
AKŞ	86,5±11,5	87,6 (1-101,24)
FG	11,7±4,7	10 (2-32)
Modifiye FG	11±4	10 (2-27)

\*: standart sapma

\*\* : minumum- maksimum

Aknenin tedavi başlangıcındaki B&C evresi ve ECLA skoru ile hormonal parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; serum 17-hidroksiprogesteron ve açlık insülin değerleri sırasıyla aknenin başlangıç B&C evresi ile negatif olarak korele iken, serbest testosteron, prolaktin, östradiol, TSH, FSH, LH ve AKŞ ise, B&C evresi ile pozitif korelasyona sahipti. Fakat bunlardan sadece TSH'nın B&C akne evresi ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Aknenin tedavi başlangıcındaki ECLA skoru; östradiol, FSH, LH ve AKŞ ile negatif korelasyona sahipken; DHEAS, serbest testosteron, prolaktin, 17- hidroksiprogesteron, TSH ve açlık insülin ile pozitif olarak korele idi. Bununla beraber ECLA skorunun sadece serbest testosteron ile korelasyonu anlamlı idi ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6** Hormonal parametrelerin Burke&Cunliffe akne evresi ve ECLA skoru ile korelasyonu

	Tedavi öncesi akne evresi (B&C)		Tedavi öncesi ECLA skoru	
	P	r* (Spearman'ın korelasyon testi)	P	r* (Spearman'ın korelasyon testi)
DHEAS	0,5	0,56	0,57	0,05
Serbest testosteron	0,9	0,11	<b>0,04</b>	0,182
Prolaktin	0,05	0,55	0,78	0,02
17- (OH) P	0,09	-,0151	0,64	0,04
Östradiol	0,1	0,137	0,10	-,14
FSH	0,5	0,053	0,40	-,07
LH	0,8	0,019	0,57	-,05
TSH	<b>0,01</b>	0,230	0,74	0,03
İnsülin açlık	0,7	-,032	0,16	0,12
AKŞ	0,9	0,006	0,59	-,048

\*:korelasyon katsayısı

Tedavinin 2, 4 ve 6. aylarındaki yan etki sıklıklarına bakıldığında; hastaların %73,8'inde 2. ay kontrolünde herhangi bir yan etki gözlenmezken, %11'inde keylitis en sık yan etki olarak gözlenmiştir. 4. ay, hastaların %77,8'inde hiçbir yan etki görülmemekle birlikte 4. ve 6. ayda hastaların %4,8'inde egzema gelişmiştir. Tedavinin ikinci ayında 1 hastada toksik hepatit gelişmesi üzerine tedavi sonlandırılmıştır ve bu hasta tedaviyi devam ettirdiğimiz 126 hasta arasında yer almamıştır. Tedavisine devam edilen hastalarda, tedaviyi kesmeyi gerektirecek ciddi bir yan etki gelişmemiştir. 2. ay 2 kişide, 4. ay 1 kişide ve 6. ay 3 kişide; karaciğer enzimlerinde 100 µg/dl'yi aşmayan bir artış gözlenmiştir. Hastalarda tedavi sürecindeki yan etkilerin ve şikayetlerin dağılımları tablo 4.7'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.7** Hastaların tedavi sürecindeki yan etki ve şikayetlerinin dağılımı

		2.ay	4.ay	6.ay
Yan etki	Yok	93 (%73,8)	98 (%77,8)	100 (%79,4)
	Keylitis	14 (%11,1)	1 (%0,8)	1 (%0,8)
	Egzema	5 (%4)	6 (%4,8)	6 (%4,8)
	Hiperkolesterolemi	3 (%2,4)	4 (%3,2)	1 (%0,8)
	Kseroftalmi	3 (%2,4)	-	1 (%0,8)
	Karaciğer enzim yüksekliği	2 (%1,6)	1 (%0,8)	3 (%2,4)
	Artralji	2 (%1,6)	2 (%1,6)	1 (%0,8)
	Konstipasyon	1 (%0,8)	-	-
	Yüzde hiperpigmentasyon	1 (%0,8)	-	-
	Anksiyete, taşikardi	-	6 (%4,8)	1 (%0,8)
	Gastrit	-	1 (%0,8)	-
	Fotosentivite	-	1 (%0,8)	2 (%1,6)
	Diğer	1 (%0,8)	5 (%4)	10 (%7,9)
	Şikayet	Yok	91 (%72,2)	101 (%80,2)
Dudak kuruluğu		14 (%11,1)	1 (%0,8)	1 (%0,8)
Deride kuruluk, kaşıntı		6 (%4,8)	6 (%4,8)	6 (%4,8)
Ağız, göz kuruluğu		1 (%0,8)	-	1 (%0,8)
Bulantı, karın ağrısı		2 (%1,6)	-	-
Eklemler ağrısı		2 (%1,6)	2 (%1,6)	-
Yüzde lekelenme, kızarıklık		2 (%1,6)	1 (%0,8)	2 (%1,6)
Kabızlık		1 (%0,8)	-	-
Baş ağrısı		1 (%0,8)	-	1 (%0,8)
Kilo almı		1 (%0,8)	-	-
İştahsızlık		1 (%0,8)	-	-
İç sıkıntısı, telaş, sinirlilik, kalp çarpıntısı		-	6 (%4,7)	1 (%0,8)
Mide ağrısı		-	2 (%1,6)	-
Diğer		4 (%3,17)	7 (%5,5)	11 (%8,7)

Tedavi başlangıcındaki komedon sayısının ortancası 30 (4-55) iken; tedavinin ikinci ayında 5,5 (0-35), tedavinin 4. ayında 3 (0-20) ve tedavinin 6. ayında 0 (0-15)'a gerilemiştir. Tedavi başlangıcında papüler lezyonların sayısının ortancası 18 (4-55) iken 2. ay 5 (0-30), 4. ay 2 (0-20) ve 6. ay 0 (0-15)'a gerilemiştir. Tedavi başlangıcında papüler lezyonların sayısının ortancası 18 (4-55) iken, 2. ay 5 (0-30), 4. ay 2 (0-20) ve 6. ay 0 (0-15)'a gerilemiştir. Tedavi başlangıcında püstüler lezyonların sayısının ortancası 14,5 (2-45) iken 2. ay 3,5 (0-30), 4. ay 0 (0-20) ve 6. ay 0 (0-15)'a gerilemiştir. Tedavi başlangıcında nodüler lezyonların sayısının ortancası 3 (0-17) iken 2. ay 1 (0-30)'e, 4. ay 0 (0-6)'a gerilemiştir. Nodüler ve püstüler lezyonların 4. ayda kaybolduğu, buna rağmen komedonal lezyonların 6. ayda sıfırlandığı saptanmıştır (tablo 4.8).

**Tablo 4.8** Tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 2, 4 ve 6. aylarındaki lezyon sayıları

	Lezyon sayısı		
	Lezyon tipi	Ortanca (min- maks)*	Ortalama±SS**
Tedavi başlangıcı n=116	Komedon	30 (4-55)	27,76±12,6
	Papül	18 (4-55)	20,7±12,24
	Püstül	14,5 (2-45)	16,07±9,82
	Nodül	3 (0-17)	3,39±3,7
Tedavinin 2. Ayı n=116	Komedon	5,5 (0-35)	7,99±7,17
	Papül	5 (0-30)	7,18±6,1
	Püstül	3,5 (0-30)	5,21±5,55
	Nodül	1 (0-9)	1,73±2
Tedavinin 4. Ayı n=116	Komedon	3 (0-20)	3,82±4,41
	Papül	2 (0-20)	3,5±4
	Püstül	0 (0-20)	2,2±3,92
	Nodül	0 (0-6)	0,61±1,3
Tedavinin 6. Ayı n=116	Komedon	0 (0-15)	1,51±2,88
	Papül	0 (0-15)	1,17±2,24
	Püstül	0 (0-15)	0,562,2±1,86
	Nodül	0 (0-3)	0,17±0,51

\*: minimum- maksimum

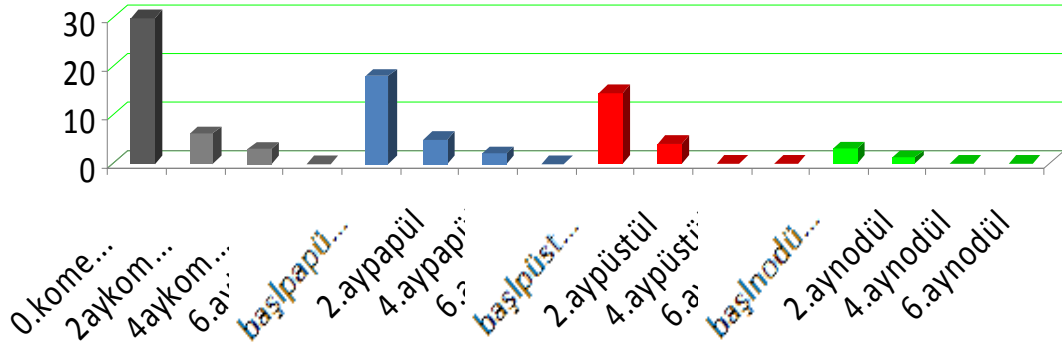
\*\* : standart sapma

Tedavinin 0, 2, 4 ve 6. aylarında akne lezyonlarındaki değişim Şekil 4.1’de ve bu değişimin istatistiksel değerlendirmesi de Tablo 4.9’da gösterilmektedir.

**Tablo 4.9** Tedavinin 0,2,4 ve 6. aylarında akne lezyonlarındaki değişimin istatistiksel değerlendirmesi

Komedon	Başlangıç-tedavinin 2.ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 6. ay1	p<0,001
	Tedavinin 2.ay1- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Tedavinin 4. ay1- tedavinin 6. ay1	p<0,001
Papül	Başlangıç-tedavinin 2.ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 6. ay1	p<0,001
	Tedavinin 2.ay1- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Tedavinin 4. ay1- tedavinin 6. ay1	p<0,001
Püstül	Başlangıç-tedavinin 2.ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 6. ay1	p<0,001
	Tedavinin 2.ay1- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Tedavinin 4. ay1- tedavinin 6. ay1	p>0,05
Nodül	Başlangıç-tedavinin 2.ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Başlangıç- tedavinin 6. ay1	p<0,001
	Tedavinin 2.ay1- tedavinin 4. ay1	p<0,001
	Tedavinin 4. ay1- tedavinin 6. ay1	p>0,05





**Şekil 4.1** Tedavinin 0, 2, 4 ve 6. aylarında akne lezyonlarındaki değişim

Tedavi başlangıcında hastaların 57'si (%45,2) B&C evrelemesine göre evre 3 olmakla birlikte 47 hasta (%37,3) evre 4; 4 hasta (%3,2) evre 5; 11 hasta (%8,7) evre 6; 3 hasta (%2,4) evre 7 ve 4 hasta da (%3,2) evre 8 idi. Çalışmamız sonlandırıldığında, süre nedeni ile 18 hastanın tedavisi tamamlanamamıştı. Tedavisi biten 108 hastanın 100'ünün akne evresi sıfıra inerken (hastaların %92,6'sında tam iyileşme); 5 hastanın evresi 1'e (kısmi iyileşme), 2 hastanın evresi 2'ye (kısmi iyileşme) gerilemiştir. Böylelikle, toplam 7 hastada kısmi iyileşme (%6,4) saptanmıştır. Yalnızca 1 polikistik over hastasının evresi başlangıca göre değişmemiştir ve tedaviye dirençli olarak kabul edilmiştir

Tedavi öncesi hastaların B&C evresi 4 (3-8) iken, tedavi sonrasında 0 (0-7)'a gerilemiş ve ECLA skorları 13 (6-30) iken tedavi sonrası 1 (0-7)'e gerilemiştir (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10** Tedavi öncesi ile sonrası Burke&Cunliffe akne evresinin ve ECLA skorunun karşılaştırılması

		Ortalama±SS*	Ortanca (min-maks)**	P (Wilcoxon işaret testi)
Burke & Cunliffe evresi	Tedavi öncesi (n=126)	3,95±1,25	4 (3-8)	<0,001
	Tedavi sonrası (n= 108)	1,03±1,44	0 (0-7)	
ECLA skoru	Tedavi öncesi (n=126)	14,2±4,37	13 (6-30)	<0,001
	Tedavi sonrası (n= 108)	1,03±1,44	1 (0-7)	

\*: standart sapma

\*\* :minimum- maksimum

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların komedonal, papülopüstüler ve nodüler lezyonlarının tümü gerilemiştir. Tedavi öncesinde, ortancaları 30 (4-55) olan komedonal lezyonların, tedavi sonrasında 0 (0-15)'a; tedavi öncesinde, ortancaları 18 (4-55) olan papüler lezyonların, tedavi sonrasında 0 (0-10)'a; tedavi öncesinde ortancaları 14,5 (2-45) olan püstüler lezyonların tedavi sonrasında 0 (0-10)'a; tedavi öncesinde ortancaları 3 (0-17) olan nodüler lezyonların ise tedavi sonrasında 0 (0-3)'a gerilediği saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.11). Tedavi öncesine göre akne lezyonlarında tedavi sonunda gözlenen değişim Şekil 4.2'de gösterilmektedir.

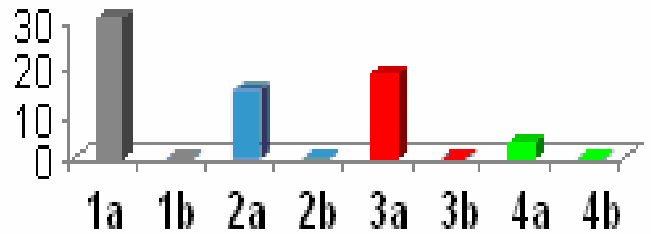
**Tablo 4.11** Tedavi öncesi ve sonrası akne lezyon sayılarının karşılaştırılması

		Ortalama±SS*	Ortanca (min-maks)**	P (Wilcoxon işaret testi)
Komedon	Tedavi öncesi (n=126)	27,43±12,4	30 (4-55)	<0,001
	Tedavi sonrası (n=108)	0,31±1,7	0 (0-15)	
Papül	Tedavi öncesi (n=126)	20,61±12,03	18 (4-55)	<0,001
	Tedavi sonrası (n=108)	0,2±1,08	0 (0-10)	
Püstül	Tedavi öncesi (n=126)	16,01±9,71	14,5 (2-45)	<0,001
	Tedavi sonrası (n=108)	0,2±1,08	0 (0-10)	
Nodül	Tedavi öncesi (n=126)	3,4±3,59	3 (0-17)	<0,001
	Tedavi sonrası (n=108)	0,06±0,36	0 (0-3)	

\*: Standart sapma

\*\* : Minimum- maksimum

- 1a: Başlangıç komedon  
1b: Tedavi sonrası komedon  
2a: Başlangıç papül  
2b: Tedavi sonrası papül  
3a: Başlangıç püstül  
3b: Tedavi sonrası püstül  
4a: Başlangıç nodül  
4b: Tedavi sonrası nodül



**Şekil 4.2** Tedavi öncesine göre akne lezyonlarının tedavi sonundaki değişimi

Polikistik over sendromu olan akne hastalarında tedavi sonunda bir kişide 2, iki kişide de 1 adet olmak üzere nodüler lezyon kalmışken, PKOS olmayan hastalarda tedavi sonunda tüm nodüler lezyonlar gerilemiştir. Her iki grupta da komedonal, papülopüstüler lezyonların tümünün kaybolduğu saptanmıştır. Polikistik over sendromu olan akne hastalarının tedavi sonrası lezyon sayılarının, B&C akne evresinin ve ECLA skorunun polikistik olmayanlar ile karşılaştırılması tablo 4.12’de gösterilmektedir.

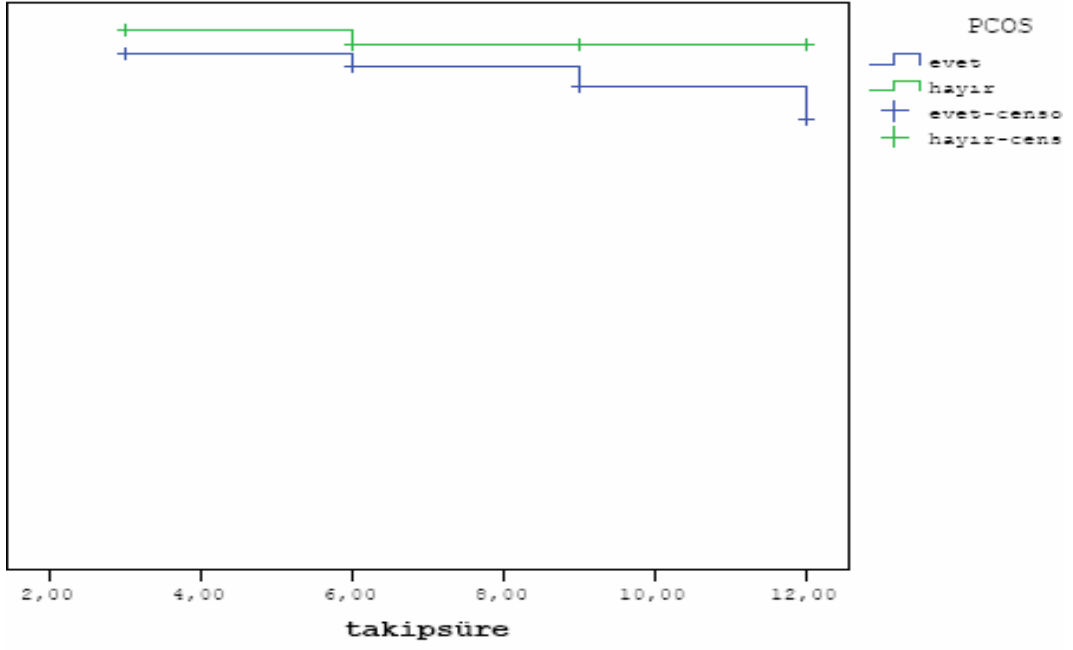
**Tablo 4.12** Polikistik over sendromu olan akne hastalarının tedavi sonrası lezyon sayılarının, B&C akne evresinin ve ECLA skorunun polikistik olmayanlar ile karşılaştırılması

		PKOS olan (n=50)	PKOS olmayan (n=58)	P (Mann-Whitney U)
Tedavi sonrası komedon	Ortalama±SS	0,58±2,44	0,09±0,47	0,28
	Ortanca (min-maks)	0 (0-15)	0(0-3)	
Tedavi sonrası papül-püstül	Ortalama±SS	0,36±1,53	0,07±0,36	0,17
	Ortanca (min-maks)	0 (0-10)	0 (0-2)	
Tedavi sonrası nodül	Ortalama±SS	0,36±0,53	0±0	<b>0,02</b>
	Ortanca (min-maks)	0 (0-3)	0 (0-0)	
Tedavi sonrası B&C evresi	Ortalama±SS	0,2±0,7	0,05±0,22	0,31
	Ortanca (min-maks)	0 (0-4)	0 (0-1)	
Tedavi sonrası ECLA skoru	Ortalama±SS	1,34±1,8	0,76±0,97	0,23
	Ortanca (min-maks)	1 (0-7)	0 (0-5)	

Tedavisi biten 108 hastanın 14’ünün henüz tedavisi bitmediği için nüks takibi yapılamamıştır. Tedavi sonlandıktan sonra; 46’sı PKOS olan, 48’i PKOS olmayan 94 hasta relaps açısından izlenmiştir. PKOS’lu hastalar için ortalama takip süresi

ortalama  $7,69 \pm 3,55$ ; PKOS olmayanlar için ise  $7,62 \pm 3,21$  idi. Bu süreç içerisinde 6 hastada relaps gelişmiştir. Nükslerin ikisi 3.ayda, ikisi 6.ayda, biri 9. ayda ve sonuncusu da 12. ayda gelişmiştir. Relaps gözlediğimiz altı hastanın ikisinin başlangıç akne evresi (B&C) 8, ikisinin 4, birinin 6 ve diğerinin de 3 idi. Düzenli idame topikal retinoid tedavisi kullanan 51 hastadan 3'ünde (%5,9) relaps gözlenirken, idame tedaviyi düzenli kullanmayan veya hiç kullanmayan 42 hastanın 3'ünde (%7,14) de relaps gelişmiştir. Sistemik isotretinoin ile birlikte etinil östradiol-siproteron asetat tedavisi kullanan 14 hastanın 4'ünde (%28,6) relaps gözlenirken; bu tedaviyi kullanmayan 84 hastanın sadece 2'sinde (%2,3) relaps gelişmiştir (p: 0,004). Diğer hormon tedavilerini kullanan hastalar ile relaps gelişen hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p > 0,05).

Şekil 4.3'de tedavi bitiminden sonra 3, 6, 9 ve 12. aylarda PKOS olan ve olmayan hastaların nüks gelişme grafiği görülmektedir. Kaplan Meier yaşam analizine göre PKOS olan hastalarda üçüncü ayda tahmini nüks gelişme oranı  $4,3 \pm 0,3$ , altıncı ayda  $7,2 \pm 0,92$ , dokuzuncu ayda  $11 \pm 0,89$  ve onikinci ayda  $17,4 \pm 0,82$  olarak saptanmışken; PKOS olmayan hastalarda ise; üçüncü, dokuzuncu ve onikinci aylarda tahmini nüks gelişme oranı %0, altıncı ayda  $2,6 \pm 0,97$  olarak saptanmıştır. PKOS olan hastalarda tahmini nüks gelişim süresinin  $11,32 \pm 0,36$ , PKOS olmayan hastalarda da  $11,84 \pm 0,15$  ay olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında nüks gelişme oranları ve süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Mantel Cox, p: 0,094).



**Şekil 4.3** PKOS olan ve olmayan akne hastalarının tedavi sonrası takiplerde nüks gelişme hızları ve tahmini nüks süreleri

## 5. TARTIŞMA

Akne vulgaris pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar hastalığı olup, adölesanların %85'den fazlasını etkileyen en sık gözlenen dermatolojik hastalıklardandır<sup>1,9</sup>. Akne vulgarisin patofizyolojisindeki dört temel faktör; folliküler hiperkeratinizasyon, aşırı sebum üretimi, inflamasyon ve mikrobiyal kolonizasyondur<sup>22</sup>.

Kadın ve erkekte akne prevalansı benzer olarak bildirilmektedir<sup>124</sup>. Çalışmamızda; PKOS'lu hasta grubunu kadınlar oluşturduğu için ve bu grup ile PKOS olmayan akne hastalarının karşılaştırılmasında homojenizasyon sağlanması için erkek hastalar çalışmamıza alınmamıştır. Bu nedenle akne sıklığı cinsiyete göre değerlendirilememiştir.

Akne tipik olarak puberte çağında başlayıp yirmili yaşlarda sonlansa da bazı kişilerde 40 yaşlarına kadar devam edebilmektedir<sup>12</sup>. Özellikle geç başlangıçlı aknesi olan kadınlarda PKOS gibi bir hormonal patolojiden şüphelenilmesi gerektiği bildirildiğinden<sup>8,125</sup> çalışmamıza geç başlangıçlı aknesi olanlar da dahil edilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda; PKOS'lu hastalarda aknenin başlangıç yaşı ile PKOS olmayanlar arasında bir fark saptanmamıştır.

Aknenin etiopatogenezinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir<sup>27</sup>. Akneyi etkileyen çevresel faktörler arasında menstrüel siklus, gebelik, terleme, stres, ilaçlar, kozmetikler ve kimyasallar bulunmaktadır. Etiopatogenezde genetik etki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bir çalışmaya göre akneli gençlerin %45'inde bir veya her iki ebeveynde akne mevcutken, bu oran aknesiz gençlerde %8 olarak bildirilmiştir. Monozigot ikizler arasında çok yüksek uyum oranları da genetik etkiyi desteklemektedir<sup>13</sup>. Bizim çalışmamızda en fazla baba tarafında olmak üzere; hastaların %73'ünde aile öyküsü mevcuttur ve polikistik over sendromu olan ve olmayan gruplar arasında aile öyküsü açısından fark saptanmamıştır. Bir çalışmada, hereditenin akne prognozuna etkisinden bahsedilirken; akne şiddeti ile arasında

herhangi bir ilişki saptanmadığı belirtilmiş ve akne şiddeti bizim çalışmamızda olduğu gibi ECLA skoru ile belirlenmiştir<sup>126</sup>. Bizim çalışmamızda da hastaların ECLA skor ortalamaları, aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında farklı bulunmamıştır.

Akne kliniği evresine göre; komedonlar, papüller, püstüller ve nodüllerden oluşan pleomorfik bir lezyon tablosu ile karşımıza çıkmaktadır<sup>1</sup>. Bizim çalışmamızdaki hastalar, sistemik isotretinoin endikasyonu olan şiddetli akneli hastalar olduğundan, nodüler lezyonları olmakla birlikte hepsinde komedon ve papülopüstüler lezyonlar da mevcuttu.

Akne hastasında en uygun tedavi metodunu belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek için hastanın akne lezyonlarının objektif bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle akne evrelemesi önem taşımaktadır. 1930'lu yıllardan başlamak üzere ilk akne derecelendirmesi lezyon sayısına dayanmakta olup daha sonraki yıllarda, akne değerlendirmesinde daha objektif bir yöntem oluşturmak adına, fotoğraflama sisteminin kullanılmaya başlandığı görülmektedir<sup>127</sup>. Ancak iki boyutlu olan fotoğraf yöntemi, palpasyonla saptanabilecek derin/ yüzeysel lezyon ayrımını yapamamakta ayrıca mikrokomedon gibi küçük lezyonları saptamakta yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, hasta ile kamera arasındaki mesafenin ve ışığın sabitlenmesi gibi teknik işlemlerin zorluğu da, fotoğraflama sisteminin dezavantajlarındandır. Lezyon sayımı pratikte çok kullanılamamakla birlikte daha çok klinik çalışmalarda yararlı olmaktadır. Evrelemenin baskın olan lezyon türüne göre yapılmasının tedaviyi daha iyi yönlendirebileceği düşünülmektedir. Akne vulgarisi en basit derecelendirme yöntemi, aşağıda sunulmuş olan Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından önerilen, inflamatuvar lezyonları hafif, orta ve ağır olarak sınıflayan yöntemdir<sup>40</sup>.

1. Hafif akne: Birkaç adet papül, püstül var, nodül yok
2. Orta akne: Birkaçtan birçoğa kadar papül püstül, birkaç tane nodül
3. Ağır akne: Çok fazla ve yaygın papül, püstül, çok sayıda nodül.



Biz de çalışmamızda tedavi etkinliğini değerlendirirken; literatürdeki etkinlik çalışmalarına uyumlu şekilde lezyon sayısını temel aldık. Ayrıca tedaviye yanıt kriterlerimizden bir diğeri de yine klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan Burke& Cunliffe evreleme sistemi idi. Burke ve Cunliffe 1984 yılında Leeds tekniğini tanımlamışlardır ve bu teknik daha sonraları modifiye olmuştur. Bu sınıflandırma sistemi, yüz ve sırttaki veya göğüs ön yüzündeki 15 x 15 cm<sup>2</sup> alandaki non inflamatuvar ve inflamatuvar lezyonların sayısına göre oluşturulmuş, 0 ile 8 arasında bir skaladır<sup>128</sup> (Tablo 3.1). Aknenin şiddetinin belirlenmesinde ve relaps tanımlanmasında, objektif bir kriter olması nedeni ile çalışmamızda ECLA skoru kullanılmıştır. Literatürde, ECLA skoru, akne şiddeti ile paralel olarak değerlendirilmektedir<sup>126</sup>. ECLA 6 Fransız dermatolog tarafından, klinikte dermatologların kullanması için tanımlanmış, doldurması 2 dk gibi kısa bir süre alan akne skorlama sistemidir. Ayrıca; gözlemciler arası güvenilirliği belirlenmiş bir skaladır. Bir çalışmaya göre ECLA; dermatolojide akne hastalarının takibinde mükemmel güvenilirlikte, yararlı bir skorlama sistemi olarak bildirilmektedir<sup>129</sup>. Aknenin hiperandrojenemik PKOS hasta grubunda daha şiddetli seyrettiği literatürde bildirilmesine rağmen<sup>8</sup>, bizim çalışmamızda hiperandrojenemik hastaların ECLA skor ortalamaları, PKOS olmayanlardan farklı değildi.

Sebase glandın 5- $\alpha$  redüktaz-1 aktivitesinin diğer bölgelere nazaran daha fazla olması nedeniyle ilk olarak akne lezyonları yüzde yerleşmeye eğilimli olsa da hiperandrojenemik kadınların yaklaşık yarısının sırt üst kısmı, göğüs ön yüzü ve boyunda yaygın akne lezyonlarına sahip oldukları bildirilmektedir<sup>106</sup>. Çalışmamızda tüm hastaların yüz tutulumu mevcut olmakla birlikte, yüz dışı lokalizasyonlar arasında sırt bölgesi ve takiben de göğüs bölgesi önde gelmekte idi. Aknenin ektrafasial yayılımı, PKOS olan ve olmayan gruplar arasında fark göstermemekte idi. Bu bulgu, akne evresi ve ECLA skorlarının iki grup arasında bir fark oluşturmaması ile paraleldir çünkü ECLA skoru, yüz dışında yerleşen tüm akne lezyonlarından, B&C evresi ise sırt/göğüs ön yüzü yerleşimli lezyonlardan etkilenmektedir.

Akne vulgaris, kozmetik yönüyle yarattığı psikososyal yük sonucunda, hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir<sup>15</sup>. Çoğunlukla 20 yaşlarında kaybolmak

üzere geçici olsa da, skatris gibi kalıcı olabilecek özellikler, psikososyal yükü daha da artırabilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların hemen hepsinde (%92) deprese skatris mevcuttu.

Cushing Hastalığı, PKOS gibi endokrin patolojilerde akne gelişimine eğilimin olduğu bilinmektedir. Polikistik over sendromu, kronik anovulatuvar infertilite ve klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile ilişkili bir hastalık kompleksidir<sup>4</sup>. Dramusic ve arkadaşları PKOS'lu adölesanların %50'den fazlasında orta-şiddetli akne bildirmişlerdir<sup>130</sup>. 2 farklı çalışmada ise akne hastalarında PKOS sıklığı %40 olarak saptanmıştır<sup>125,131</sup>. Bizim çalışmamızda da hastaların %50'si polikistik idi. Bununla birlikte çalışmaya dahil etme kriterlerimizin dışında, polikliniğimize başvuran tüm akneliler birlikte değerlendirilerek, PKOS'un akne hastalarındaki sıklığı daha iyi tanımlanabilecektir.

Obezite PKOS'lu hastalarda risk faktörleri arasında tanımlanmaktadır; bu yüzden çalışmamızdaki tüm hastaların VKİ'leri hesaplanarak karşılaştırılmış fakat PKOS olan ve olmayan grupta bir fark saptanmamıştır. 873 PKOS hastası ile yapılan bir çalışmada ise; akneli hastalar aknesi olmayanlara göre daha az kilolu olarak saptanmıştır<sup>132</sup>.

Polikistik over sendromunun dermatolojik bulguları arasında; akne, hirsütizm, sebore, androjenik alopesi bulunmaktadır ve bu bulgular büyük ölçüde hiperandrojenizmle ilişkili olarak tanımlanmaktadır<sup>4-6</sup>. Bizim çalışmamızdaki PKOS'lu hastaların %65'inin hirsütizmi mevcut olup bu bulgu; literatürde %50 ile 76 oranında bildirilmekte olan prevalans oranları ile uyumludur<sup>133,134</sup>. 51 akne vulgarisli kadın hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların %37'sinde menstrüel düzensizlik ve LH/FSH yüksekliği saptanmıştır<sup>135</sup>. Bizim çalışmamızda da adet düzensizliği hastaların %25'inde, LH/FSH yüksekliği %17'sinde mevcuttu. İki farklı literatürde; akneli hastalar ile kontrol grubu arasında, overlerde polikistik görünümün prevalansı karşılaştırılmıştır. Çalışmaların birinde; 82 akne hastasının %83'ünde ve kontrol grubunun ise %19'da polikistik overler saptanmıştır<sup>7</sup>. 119 akne hastası üzerinde yapılan diğer çalışmada ise, akne hastalarının %45'inde polikistik over görünümü saptanırken, kontrol grubunda bu oran %17 olarak bildirilmiştir<sup>136</sup>. Bizim

çalışmamızdaki 126 hastanın 60'ında (%47,6) ultrasonografide polikistik overler saptanmıştır ve bunların da 55'i PKOS tanısı almıştır. PKOS tanısı almayan 5 akne hastasında da ultrasonografide polikistik görünüm saptanması, normal populasyonun %16-25'inde de overlerde polikistik görünüm saptanabilmesi ile açıklanabilir<sup>137</sup>. Bununla birlikte, PKOS'un hiperandrojenizm bulgularının hepsinin tanı anında bulunamayabileceği ve zaman içinde hirsütizm gibi bulguların gelişmesi ile bu hastaların da PKOS tanısı alabileceği akılda tutulmalıdır. Bu da, akne tek bulgu da olsa, hastaların PKOS yönünden her zaman sorgulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Her ne kadar akne tek başına hiperandrojenizmin belirteci olabilse de çoğu akneli hastada androjen fazlalığı saptanamadığından özellikle menstrüel düzensizlik, hirsütizm gibi bulguların da eşlik etmesi durumunda tanı için daha önemli ipuçlarına sahip olabileceğiz<sup>138</sup>.

Tüm bu bahsedilen klinik hiperandrojenizm bulgularının yanında biyokimyasal hiperandrojenizm de PKOS tanısı kriterleri arasında yer almakta ve androjenlerin akne patogenezindeki önemi de bilinmektedir. Akne ilk olarak, adrenal glandların fazla miktarda androjen salgıladığı puberte döneminde görülmeye başlamaktadır. Akne vulgaris hastalarında serum androjen düzeylerinde artış olabilmektedir (biyokimyasal hiperandrojenizm), bununla birlikte gerek klinik olarak gerek biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin diğer hiçbir bulgusu olmadan da hastalar karşımıza yalnızca akne ile çıkabilmektedir<sup>7</sup>. Ovaryan veya adrenal hiperandrojenizme sahip hastalarda sıklıkla akne gelişmektedir, buna rağmen bizim çalışmamızda da olduğu gibi (yalnızca 9 hastanın biyokimyasal hiperandrojenizmi mevcuttu), çoğu akne hastası normal androjen düzeylerine sahip olduğundan, şu hipotezler ortaya ortaya konulmuştur<sup>7</sup>:

1. Derideki lokal androjen düzeyleri akne gelişiminde dolaşımdakilere göre daha önemli mediatörlerdir.
2. Aknesi olanlardaki androjen reseptörleri, aknesi olmayanlara göre androjenlere daha duyarlıdır.

Çoğu yayında, serum androjenlerinin aknenin şiddetini yansıttığı bildirilmektedir. Walton ve arkadaşları 36 kadın hasta ile yaptıkları bir çalışmada;

androstenedion ve DHEAS ile akne şiddeti arasında anlamlı bir pozitif korelasyon, SHBG ile ise negatif korelasyon saptamışlardır<sup>139</sup>. Bununla birlikte Cibula ve arkadaşları ise; aknenin şiddetini, hiperandrojenizmin laboratuvar belirteçlerinden hiçbirisi ile ilişkili bulmamışlardır<sup>140</sup>. Literatürde akne şiddet indeksi (ASI) ile tanımlanan akne şiddetinin, serbest testosteron değeri ile pozitif korelasyonu da bildirilmektedir ki bizim çalışmamızda da ASI ile olmasa da yine akne şiddetini yansıtan ECLA skoru ile serbest testosteron arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır<sup>141</sup>. Bunun yanında TSH değeri ile B&C akne evresi arasında da anlamlı pozitif korelasyon çalışmamızın bulguları arasında yer almaktadır.

Akne vulgaris tedavisinde lezyon tipine ve evreye göre; komedolitik, antibakteriyel ve antiinflamatuvar ajanlar sistemik ve topikal formda kullanılabilir. Sistemik tedaviler arasında oral antibiyotikler, hormonal tedavi ve oral isotretinoin mevcuttur<sup>58</sup>. 1980'lerin başında akne tedavisine sistemik isotretinoinin girilmesi ile aknenin kalıcı kozmetik ve psikolojik hasarları azalmıştır. Ülkemizde de son 1-2 yıldır geniş bir şekilde tedavi alanına giren isotretinoinin özellikle tedaviye dirençli nodülökistik aknelerde çok iyi bir tedavi ajanı olduğu bildirilmektedir<sup>142,143</sup>. Sistemik isotretinoin akne patogeneğinde yer alan 4 faktöre de etkili olan tek ilaçtır<sup>2</sup>. Başlangıçta isotretinoin kullanımı daha ciddi nodülökistik akne vakaları ile sınırlandırılmaya çalışılmış ama son yıllarda konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen orta dereceli akne vakalarında da reçete edilmeye başlanmıştır<sup>144</sup>.

Sistemik isotretinoin tedavisi için şimdiye kadar önerilen klasik doz; 120 mg/kg TKD'a ulaşmak üzere 0,5-1 mg/kg günlük dozdur. Biz de çalışmamızda önerilen klasik dozda tedavi uyguladık ve son yayınlarda bildirildiği gibi tedavi sonundaki kliniğe göre belirli hastalarda 150 mg/kg TKD'ye ulaştık. Bu klasik doz uygulaması halen iyi sonuçlar vermektedir buna rağmen, çoğu doz bağımlı olan yan etkileri en aza indirebilmek amacı ile düşük doz rejim gündeme gelmiştir. Düşük doz isotretinoinle yapılan bir çalışmada en sık yan etkiler sırasıyla; %91 ve %41 oranlarında olmak üzere keylitis olarak saptanmıştır<sup>144</sup>. Klasik dozda yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık yan etki keylitis olarak bildirilmektedir<sup>145,146</sup>. Düşük doz rejimin, şiddetli akne tedavisinde klasik doz ile eşit

etkinliğe fakat yüksek relaps oranlarına ve daha az yan etki insidansına sahip olduğu birkaç çalışmada bildirilmektedir<sup>66,147</sup>. Bizim çalışmamızda hastalar ilacı iyi tolere etmiştir. Hastaların %93'ünde hiçbir yan etki gelişmezken; kalan %7'sinde gözlenen geri dönüşümlü yan etkilerin tamamı topikal nemlendiriciler ve bazı hastalarda doz azaltılması ile tedavinin 6. ayında tamamen kaybolmuştur. Hiçbir hastada geri dönüşümsüz, ciddi bir yan etki gelişmemiştir. Geri dönüşümlü yan etkiler arasında keylitis en fazla gözlenendi ve bunu takiben egzema gelmekte idi. Laboratuvar bozukluğu olarak en fazla hiperkolesterolemi, takiben de sınırdaki KCFT yüksekliği saptanırken doz azaltılması ve uygun diyet sonucunda hiçbir hastada tedaviyi kesmek gerekmemiştir. Çalışmamız süresince hiçbir hastada gebelik gelişmemiştir. Tedavinin 4. ayında 6 hastada anksiyete, taşikardi gelişmesi üzerine psikiyatriye konsulte edilmiştir. Tedavi kesilmesi önerilmeyen hastaların şikayetleri bir ay sonra tamamen kaybolmuştur.

Günümüzde, sistemik isotretinoinin akne tedavisindeki etkinliğine dair bilgiler iyice yerleşmiştir. Ertam ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; akne vulgaris tanısıyla izlenen 111 hastaya sistemik isotretinoin, 14 hastaya ise oral tetrasiklin tedavisi başlamışlardır<sup>145</sup>. Tedaviye yanıtta bizim çalışmamızda olduğu gibi Burke & Cunliffe evreleme sistemi kullanılmış ve tam yanıt ve kısmi yanıt kriterleri bizim çalışmamızdaki gibi belirlenmiştir. Buna göre; isotretinoin kullanan hastaların %95,4'ünde tam, %4,6'sında kısmi iyileşme saptanmış ve tetrasiklin tedavisi kullananların ise %57'sinde tam iyileşme saptanmıştır<sup>145</sup>. Bizim çalışmamızda ise %92,6 oranında tam iyileşme, %6,4 oranında ise kısmi iyileşme saptanırken yalnızca 1 hastada tedaviye direnç gözlenmiştir. Literatürde birkaç çalışmada, bazı hastalarda ilaca rezistans olduğu bildirilmektedir. 1999 yılında yapılmış bir çalışmada yeterli dozda tedavi uygulanmasına rağmen %8 hastada tedaviye direnç görülmüştür. Bu çalışmada 238 hastadan 218'inde (%92) tam iyileşme gözlenirken 19 hastada (%8) tedaviye direnç saptanmıştır ve bizimkinden farklı olarak, direnç kriteri olarak B&C evresinin 2 veya daha fazla olması kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda evre 2'nin kısmi iyileşme kategorisinde olduğu göz önüne alınırsa, tedaviye direnç oranlarımızdaki farklılık bu şekilde açıklanabilir<sup>148</sup>. Yine %5 oranında bildirilmek üzere başka bir çalışmada da buna benzer direnç oranından bahsedilmektedir<sup>149</sup>.

Çıkım ve arkadaşları 120 mg/kg TKD'ye ulaşmak üzere 94 hasta ile yaptıkları çalışmada %96,8 oranında tedaviye tam yanıt bildirmişlerdir<sup>146</sup>. Singapurda 89 hasta ile yapılmış bir çalışmada da hastaların %96,6'sında tedaviye tam ve kısmi yanıt alındığı bildirilirken, %3 hastada ise tedaviye direnç gözlenmiştir. Bu 3 hastadan bir tanesinin ise 150mg/kg TKD'ye ulaştığı bildirilmektedir<sup>150</sup>. Erdem ve arkadaşlarının sistemik isotretinoinin nodülokistik aknede etkinliğini belirtmek için 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada; hastaların %90'unda tam, %10'unda ise kısmi iyileşme saptanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada TKD 75-110 mg/kg arasında tutulmuştur<sup>151</sup>.

Her ne kadar literatürde sistemik isotretinoin ile tedavi için düşük yüzdelerde direnç oranlarından bahsedilmekte ise de bu çalışmaların bir kaçında tedaviye yanıtı belirleyen prognostik faktörler de tartışılmıştır. Tartışılan bu prognostik faktörlerin çoğunun tedaviye etkisi olduğu daha önceden tanımlanmıştır. Örneğin, aknenin erken yaşta başlaması, lezyonların yayılımı, tipi ve hiperandrojenizmin bulgularının varlığı bu faktörler arasında bildirilmektedir<sup>152</sup>. 188 hastanın 9 yıl takip edildiği çalışmada; total kümülatif dozun, hem tedavi etkinliği hem de relaps gelişimi açısından önemi vurgulanmış ayrıca, hiperandrojenizm ve kapalı komedonlar olmak üzere, tedavi etkinliğini kısıtlayan iki faktör de tartışılmıştır<sup>149</sup>. Çalışmamızda, tüm bu bulgular ışığında; hiperandrojenizmin de bulunduğu PKOS'lu akne hastalarında sistemik isotretinoin ile tedaviye yanıtı değerlendirmek amaçlanmıştır. Bununla birlikte literatürün aksine, PKOS olan nodülokistik akne hastaları ile olmayanlar arasında aknenin tedavi sonu evresi ve şiddeti açısından bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca iki grup arasında, nodüler lezyonlar haricindeki tüm akne lezyonlarının sayısında tedaviye yanıt açısından bir farklılık da saptanmamıştır. Buna rağmen, akne için sistemik isotretinoinin daha geniş endikasyonlarında ve daha geniş hasta sayısı ile yapılan bir çalışma ile bu bulgunun teyit edilmesi uygun olacağından; hiperandrojenizmin prognostik bir faktör olmayabileceğini söylemek güçtür. Bununla birlikte; 2003 yılında yayınlanmış bir derlemede; akne tedavisinde sistemik isotretinoin, siproteron asetat+etinil östradiol ve tetrasiklin tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmış ve sistemik isotretinoin tedavisi en etkin olarak bulunmuştur; fakat bu çalışmada geç başlangıçlı aknesi olanlar ve hiperandrojenizm bulguları olan hastalar

çalışmaya dahil edilmemiştir<sup>153</sup>. Kapalı komedonların prognostik faktör olarak bildirilmesi nedeni ile çalışmamızda her bir lezyonun, tedavi sonlanana kadarki süreçteki değişimi sayısal olarak değerlendirilmiştir. Buna göre; püstüller ve nodüler lezyonların tedavinin 4. ayında tamamen kaybolduğu ve komedonların ise 6. aya kadar devam ettikleri gözlenmiştir. Püstüllerdeki bu tedaviye hızlı yanıt literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bir bulgu olarak gözükmektedir. Ayrıca PKOS olan ve olmayan akneli iki grubumuzun tedavi sonundaki lezyonları tek tek karşılaştırıldığında; PKOS'lu grupta tedavi sonundaki nodül sayısı PKOS olmayan gruptan daha fazla olarak saptanmıştır. Nodüler lezyonların hormonal patolojisi olan hastalarda tedaviye daha geç ve zor yanıt verip vermediği ve eğer öyleyse bunun nedeni ileri araştırma konusudur.

Sistemik isotretinoin tedavisinin, akne uzun süreli remisyon sağladığını rapor eden pek çok araştırma mevcuttur ve günümüze kadar sistemik isotretinoin tedavisi ile pek çok relaps çalışması yapılmıştır<sup>125,154-156</sup>. Bu çalışmalardan bir tanesinde, 4 yıllık takip sonunda 237 hastadan 107'sinde relaps gelişmiştir. Tahmini relaps oranları birinci, üçüncü ve dördüncü yıllarda sırasıyla; %14, %95 ve %48 olarak bildirilmiştir<sup>148</sup>. Bizim çalışmamızda ise ortalama 7 aylık takip süresinde, PKOS olan akneli hastalarda sırasıyla; üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve onikinci aylarda tahmini nüks oranları sırasıyla %4, %7, %11 ve %17 olarak ve PKOS olmayan hastalarda ise bu oranlar %0 iken; yalnızca altıncı ayda %2,6 olarak saptanmıştır. 94 takipli hastadan 6'sında relaps gelişmiştir ve PKOS olan ve olmayan gruplar arasında relaps oranları açısından fark gözlenmemiştir.

White ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100 mg/kg, Layton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 120 mg/kg total kümülatif dozun altındaki sistemik isotretinoin tedavileri ile relaps oranlarında artış olduğu bildirilmektedir<sup>75,155</sup>.

52 hasta ile yapılmış bir çalışmada; %46 oranında tedaviye tam yanıt, %52 oranında relaps saptanmıştır. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında tedaviye tam yanıt oranlarımız açısından, tedaviye yanıt ve relaps kriterlerimiz aynı olmasına rağmen, belirgin bir farklılık mevcuttu. Ayrıca bu çalışmada relapsla ilişkili olarak şu faktörler tanımlanmıştır: Tedavi sonrası sebore ve yüzeyel inflamatuvar lezyonların

bulunması, genç yaşta akne başlangıcı, aile öyküsü, yüz dışında akne mevcudiyeti<sup>122</sup>. Çalışmamızda relaps gözlenen 6 hastanın hepsinin aile öyküsü ve hepsinin trunkal aknesi mevcuttu ve 1 kişi hariç hepsi erken başlangıçlı akneye sahipti. Relaps gözlenen hastalarda tedavi başlangıcındaki akne evrelerine bakıldığında; evreler iki hastada 8, iki hastada 4, birinde 3 ve diğerinde de 4 olarak dağılmaktaydı. Tedavi sonunda halen yüzeysel inflamatuvar lezyonları mevcut olan 7 hastadan yalnızca 2'sinde relaps gelişmiştir. Takip sürecimizin kısa ve relaps grubumuzun az olması nedeni ile tanımlanan prognostik faktörler için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Fransa'da 52 hasta ile yapılan bu çalışma; komplet klinik remisyon kriteri olarak tüm lezyonların sıfırlanmasını kabul eden ve tedavi başında, tedavi süresince ve tedavi sonunda her bir akne lezyonunun titizlikle sayıldığı ilk ileriye dönük çalışma olarak tanımlanmaktadır<sup>122</sup>. Bu kapsamda bizim çalışmamız da; daha fazla sayıda hastada, tedavi etkinliğinin hem özenle yapılan lezyon sayımı ile, hem güncel bir evreleme metodu ile hem de ECLA skoru gibi güvenilir bir şiddet skorunun her üçü ile birlikte değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızdaki relaps oranlarının literatürle karşılaştırıldığında düşük olması; takip süremizin tahmini nüks gelişme süresinin altında olması ile ilişkili olabilir. Sistemik isotretinoin ile relapsın tedavi kesildikten sonraki 2 yıl içinde gelişebileceği ve daha çok 1 yıldan sonra geliştiği savunulmaktadır<sup>157</sup>. Bizim çalışmamızda da tahmini nüks gelişme süresi 11 ay olarak saptanarak bu tezi desteklemektedir. 2003 yılında yayınlanmış bir derlemede sistemik akne tedavisi ile yapılan çalışmalar için 6 aylık takip süresi önerilse de<sup>153</sup>; literatürdeki relaps çalışmalarına dayanarak en az 1 yıllık takip uygun gibi gözükmektedir.

Her ne kadar takip süremiz kısa olsa da; literatürde etinil östradiol+siproteron asetat kombinasyonu ile tedavi kesildikten sadece 4 ay sonra nüks geliştiği bildirildiği göz önünde bulundurulduğunda<sup>158</sup>; çalışmamızdaki PKOS hastalarının 3. ayında yalnızca 2'sinde relaps gözlenmesi ve PKOS olmayan grupla nüks gelişme oranları arasında fark saptanmaması önemli bir bulgu gibi gözükmektedir. Bu veriler ışığında diğer bilimsel çalışmalarda da olduğu gibi, nodülokistik akne vulgarisli hastaların tedavisinde polikistik olsun ya da olmasın sistemik isotretinoin tedavisinin uzun dönem remisyon sağlayabileceği ve tedavide etkin olduğu söylenebilir.



## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen 132 bayan nodülokistik akne vulgaris hastasının 126'sı ile çalışmamız devam etmiştir. 126 hastanın 108'inin tedavisi 120-150 mg/kg total kümülatif doza ulaşmak üzere tamamlanmakla birlikte; 94 hastada relaps takibi yapılabilmıştır.
2. 126 hastanın 63'ü (%50) polikistik olup, tüm hastaların %35,7'sinde sebore, %7,1'inde androjenetik alopesi saptanmıştır. Androjenetik alopesisi olan hastaların %89'u ve seboresi olan hastaların %62,2'si polikistik olup, PKOS olan ve olmayan akne hasta grupları arasında androjenetik alopesi ve sebore açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır (p: 0,01, p: 0,04). Ayrıca PKOS'lu hastaların %65'inde hirsütizm, %87,3'ünde over ultrasonografisinde polikistik görünüm, %47,6'sında adet düzensizliği saptanmıştır.
3. Hastalarımız 16 ile 35 yaş aralığında olup yaş ortalamaları  $22,36 \pm 4,14$  olarak saptanmıştır. Polikistik over sendromu tanılı hastaların yaş ortalaması  $21,95 \pm 4,01$ , olmayanların ise  $22,76 \pm 4,27$  olmak üzere her iki grup arasında yaş ortalamaları için istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca polikistik over sendromu olan ve olmayan akne hasta grupları arasında cinsiyet, VKİ, bel çevresi, aknenin süresi ve başlangıç yaşı için istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.
4. En fazla baba tarafında olmak üzere hastaların %72,2'sinde aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında aknenin şiddeti (ECLA skoru) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarda en fazla deprese skatris gözlenmekte (%92) ve bunu sırasıyla %87,3, %71,4, %55,5 oranlarında olmak üzere; non inflamatuvar, inflamatuvar ve ekskoriye skatrisler takip etmekteydi.

5. Akne yüz dışında en çok sırt üst kısmında yerleşmekle birlikte bunu, sırt alt kısmı (%50,7), göğüs ve kollar takip etmekte olup; PKOS olan ve olmayan hasta grupları arasında aknenin yüz dışı lokalizasyonu açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.
6. PKOS olan ve olmayan iki grup arasında B&C akne evreleri ve ECLA skorları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların büyük çoğunluğu tedavi öncesinde evre 3 iken, bunu sırasıyla %37,3, %8,7, %3,2, %3,2 ve %2,4 oranları olmak üzere evre 4, evre 6, evre 8 ve evre 5, evre 7 takip etmekteydi.
7. Aknenin şiddeti (ECLA skoru) ile serbest testosteron arasında (p: 0,04, r: 0,182) ve B&C akne evresiyle TSH arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (p: 0,01, r: 0,23).
8. Tedavi süresince hastalarında %73,8'inde hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Hastaların sadece birinde tedavinin ikinci ayında toksik hepatit gelişmesi üzerine tedavisi sonlandırılmıştır. Bu hasta tedavisi devam eden 126 hasta içerisine dahil edilmemiştir. 126 hastanın hiçbirinde geri dönüşümsüz, ciddi bir yan etki gelişmemiştir. Geri dönüşümlü yan etkiler arasında keylitis % 11 oranında olmak üzere en sık gözlenen yan etki olarak saptanmıştır.
9. Tedavi süresince komedonal lezyonlara göre püstüler ve nodüler lezyonların tedaviye daha erken yanıt verdiği saptanmıştır. Tedavinin 0, 2, 4 ve 6. aylarında akne lezyonlarının sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır (p < 0,001). Ayrıca tedavi öncesine göre tedavi sonundaki akne evresi ve akne lezyonlarının sayıları istatistiksel olarak anlamlı derecede gerilemiştir.
10. Tedavisi tamamlanan 108 hastanın 100'ünde lezyonlar sıfırlanmak üzere, tam remisyona gözlenmiştir. 7 hastada kısmi remisyona gözlenirken yalnızca 1 hastada tedaviye direnç gözlenmiştir.

**11.** 94 hastanın relaps açısından izlemi yapılmıştır ve bu süreç içerisinde 6 hastada relaps gözlenmiştir. Relapsların 2'si 3. Ayda, 2'si 6. Ayda, 1'i 9. ayda ve sonuncusunda 12. ayda gelişmiştir.

**12.** Kaplan Meier yaşam analizine göre; PKOS olan hastalarda üçüncü ayda tahmini nüks gelişme oranı  $4,3 \pm 0,3$ , altıncı ayda  $7,2 \pm 0,92$ , dokuzuncu ayda  $11 \pm 0,89$  ve onikinci ayda  $17,4 \pm 0,82$  olarak saptanmışken; PKOS olmayan hastalarda ise; üçüncü, dokuzuncu ve onikinci aylarda tahmini nüks gelişme oranı  $0$ , altıncı ayda  $2,6 \pm 0,97$  olarak saptanmıştır. PKOS olan hastalarda tahmini nüks gelişme süresinin  $11,32 \pm 0,36$ , PKOS olmayan hastalarda da  $11,84 \pm 0,15$  ay olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında nüks gelişme oranları ve süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**13.** Geç başlangıçlı ve tedaviye zor yanıt veren akne olgularında polikistik over sendromu gibi bir hormonal patolojiden şüphelenilmesi gerektiği ve hiperandrojenizmin sistemik isotretinoin tedavisinde prognostik bir faktör olduğu literatürde bildirilmektedir. Bununla beraber, çalışmamızın bulguları ışığında polikistik over sendromu olan akne hastalarının sistemik isotretinoin tedavisine yanıtının ve relaps yüzdelerinin polikistik olmayanlardan bir farklılık göstermediği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bulgularımızın desteklenmesi için, daha geniş hasta popülasyonları ile ve daha uzun izlem süreleriyle çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

## 7. ÖZET

### **Polikistik Over Sendromu Olan Ve Olmayan Nodülokistik Akneli Hastalarda Sistemik İso tretinoin Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Akne vulgaris pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar hastalığı olup, genellikle androjenik uyarı ile sebum yapımının artması sonucunda, puberte çağında başlamaktadır. Aknenin temel lezyonu komedon olsa da çoğunlukla hasta; papül, püstül ve nodüller ile karakterize polimorfik lezyonlar ile karşımıza çıkmaktadır. Geç başlangıçlı, şiddetli ve tedaviye dirençli akne vulgarisli kadınlarda, altta yatan polikistik over sendromu gibi olası bir hormonal patolojiden şüphelenilmesi gerektiği bildirilmektedir. Polikistik over sendromu oligo/anovulasyon ve klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile karakterize heterojen metabolik bir sendromdur. Şiddetli nodülokistik akneli hastalarda sistemik isotretinoin 1982'den beri kullanılmakta olup, akne patofizyolojisindeki 4 ana faktöre de etki eden tek tedavi ajanıdır. Bu çalışmada polikistik over sendromu olan ve olmayan nodülokistik akneli hastalarda sistemik isotretinoinin etkinliğini değerlendirmek ve bu iki grup arasında aknenin belirli özelliklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 132 nodülokistik akne vulgarisli kadın hasta dahil edilmiştir ve 126 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Tüm hastalara 0,5-1 mg/kg/gün dozunda, total kümülatif doz 120-150 mg/kg aralığında olmak üzere sistemik isotretinoin tedavisi başlanmıştır. Tedavi başlangıcında, sonunda ve tedavi süresince hastaların inflamatuvar ve non inflamatuvar lezyonları aknenin tüm lokalizasyonlarında tek tek sayılmıştır. Tedavi sonunda hastaların akne evreleri ve ECLA skorları yeniden belirlenmiştir. Total kümülatif doza ulaşılan hastalara topikal retinoid ile idame tedavisi başlanarak, hastalar 3 ayda bir relaps açısından izlenmiştir.

**Bulgular:** 126 hastanın 63'ünün polikistik over sendromu tanısı mevcuttu. Hastaların yaşları 16 ile 35 arasında değişmekte olup; polikistik over sendromu tanısı olan hastaların yaş ortalaması 21,95±4,01, olmayanların ise 22,76±4,27 idi. PKOS

olan ve olmayan akne hastalarının yaş, VKİ, bel çevresi, akne süresi ve akne başlangıç yaşı, ailede akne öyküsü, aknenin lokalizasyonu, skatrisler ve akne evresi özellikleri için anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Hastalarda aknenin en sık yüz dışı lokalizasyonu sırt olarak saptanmış olup, tedavi süresince en sık gelişen yan etki keylitis olarak saptanmıştır. Hastalarda tedavi süresince geri dönüşümsüz, ciddi bir yan etki gelişmemiştir. Hastaların hormonal parametrelerinden TSH'nın B&C akne evresi ile ve serbest testosteronun ise ECLA skoru ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonu saptanmıştır.

Tedavi süresince püstül ve nodüllerin komedonlara göre tedaviye daha erken yanıt verdiği saptanmıştır. Tedavisi tamamlanan 108 hastanın 100'ünde tam klinik iyileşme, 7'sinde kısmi iyileşme saptanırken yalnızca 1 hasta tedaviye rezistan olarak belirlenmiştir. PKOS olan ve olmayan akneli hasta grupları arasında tedavi sonundaki komedon ve papülopüstüler lezyon sayıları ve akne evresi için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; nodüler lezyonlar PKOS olan grupta daha fazla olarak saptanmıştır.

94 hasta relaps için ortalama 7 ay izlenmiştir ve hastaların sadece 6'sında relaps gözlenmiştir. Relaps gelişme süresi ortalama 11 ay olarak saptanırken, PKOS olan ve olmayan akne hasta gruplarında nüks gelişme oranları açısından fark saptanmamıştır

**Sonuç:** Sistemik isotretinoin tedavisinin, PKOS olan ve olmayan nodülokistik akne hastalarında etkinlik ve relaps açısından bir farklılık göstermediği düşünülmekle birlikte daha geniş hasta popülasyonu ve daha uzun izlem süreleri ile ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Akne vulgaris, Polikistik over sendromu, İsoetretinoin

## 8. SUMMARY

### **Evaluation of Systemic Isotretinoin Treatment Efficacy in Patients With Nodulocystic Acne Who Have and Have Not Polycystic Ovary Syndrome**

**Objective:** As being a chronic inflammatory disease of pilosebaceous unit, acne vulgaris usually begins in puberty as a result of increase in sebum production with androgenetic stimulus. Even though comedon is the essential lesion of acne vulgaris, patients usually present polymorphic lesions characterized by papules, pustules and nodules. It is reported that; a possible underlying hormonal pathology like polycystic ovary syndrome should be suspected in women with late onset, severe and resistant acne. Polycystic ovary syndrome is a heterogeneous metabolic syndrome characterized by oligo/anovulation and clinical and/or biochemical hyperandrogenism findings. Since 1982, systemic isotretinoin is being used on patients with severe nodulocystic acne as the only treatment agent that affects in all of the four major factors involved in acne pathophysiology. In this study, evaluation of the efficiency of systemic isotretinoin in patients with and without polycystic ovary syndrome and comparison of some characteristics of acne between these two groups are aimed.

**Material and Method:** 132 women with nodulocystic acne vulgaris were introduced to our study and the study was continued with 126 patients. Systemic isotretinoin treatment was given to all patients in 0,5-1 mg/kg daily dose with total cumulative dose in a range between 120 and 150 mg/kg. Before, during and after the treatment, inflammatory and non-inflammatory lesions of acne were counted one by one in all localizations of acne. At the end of the treatment, acne grades and ECLA scores of patients were again assessed. Maintenance treatment with topical retinoid were started to the patients who have reached to the total cumulative dose and these patients were followed every 3 months for relaps.

**Results:** Out of 126 patients 63 have polycystic ovary syndrome diagnosis. The age of the patients were varying between 16 and 35 and the average age of patients who were diagnosed with polycystic ovary syndrome was  $21,95 \pm 4,01$ , who were not was  $22,76 \pm 4,27$ . No meaningful statistical difference was determined

between patients who have polycystic ovary syndrome or not by means of age, BMI (Body Mass Index), radius of waist, duration of acne, acne onset time, family history, localization of acne, acne scars and acne grade features. The most common extrafacial localization of acne in patients was determined as the back whereas the most common side effect during the treatment was determined as keilitis. During the treatment, no irreversible, serious side effect was detected in patients. Among the hormonal parameters, it was determined that there were statistically meaningful positive correlation between TSH and B&C acne grade, and between free testosterone and ECLA score.

Pustules and nodules are found to be respond earlier to the treatment than the comedones during the treatment. Among 108 patients who has completed the treatment, it is assessed that 100 of them had complete clinical remission, 7 of them had partial clinical remission whereas only 1 patient was determined to be resistant to the treatment. While there were no statistically meaningful difference in the number of comedonal and papulopustular lesions and acne grades between acne patient groups with and without polycystic ovary syndrome; the number of nodular lesions were determined to be greater in the group of patients with polycystic ovary syndrome.

94 patients were followed up during 7 months for relaps and relaps was observed only in 6 patients. Estimated relaps developing period was determined to be 11 months average, whereas no difference in mean relaps rate was determined between patient groups with polycystic ovary syndrome and without it.

**Conclusion:** As it is thought that systemic isotretinoin treatment does not show difference between patients with and without polycystic ovary syndrome by means of efficacy and relaps, it is required to have studies with larger patient population and longer follow up period.

**Keywords:** Acne vulgaris, Polycystic ovary syndrome, Isotretinoin

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 690-703.
- 2- Acne Guideline 2005 Update. S Afr Med J 2005; 95: 883-92.
- 3- James WD, Berger TG. Acne. Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology. 10th ed. Canada: Elsevier Inc, 2006; 231-51.
- 4- Mason H, Colao A, Blume-Peytavis U, Rice S, Qureshi A, Pellatt L, Orio F, Atkin SL. Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. Clinical Endocrinology 2008; 69: 831-844.
- 5- Lee AT, Zane LT. Dermatologic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome. Am J Clin Dermatol 2007; 8: 201-219.
- 6- Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. Dermatologic Therapy 2006; 19: 210-223.
- 7- Bunker CB, Newton JA, Kilborn J et al. Most women with acne have polycystic ovaries. Br J Dermatol 1989; 121: 675-680.
- 8- Essah PA, Wickham EP, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. Clin Dermatol 2006; 24: 289-298.
- 9- J Ayer, N Burrows. Acne: more than skin deep. Postgraduate Med J 2006; 82: 500-6.



- 10- Tom WL, Fallon Friedlander S. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 639-51.
- 11- Chan JJ, Rohr JB. Acne vulgaris: Yesterday, Today and Tomorrow. *Australas J Dermatology* 2000; 41 (Suppl: S): 69-72.
- 12- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003; 206: 7-10.
- 13- Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998; 139: 840-5.
- 14- Tan JK. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett* 2004; 9: 1-9.
- 15- Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther* 2006; 19: 237-40.
- 16- Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 274-9.
- 17- Clark SM, Goulden V, Finlay AY ve ark. The psychological and social impact of acne. Student using three disability questionnaires. *Br J Dermatol* 1997; 137: 41.
- 18- Rubinox DR, Peck GL, Squillace KM ve ark. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after succesful treatment with oral isotretinoin for acne vulgaris- 10 years later- a safe and successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 25-32.
- 19- Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis* 2002; 70: 133-9.

- 20-** Picardi A, Mazzotti E, Pasquini P. Prevalence and correlates of suicidal ideation among patients with skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 420-6.
- 21-** Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-50.
- 22-** Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. *Drugs* 2003; 15: 1579-1596.
- 23-** Toyoda M, Morohashi M: Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 29-40.
- 24-** Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084-91.
- 25-** Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin in Dermatol* 2004; 22: 367-74.
- 26-** Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Brethnach SM (Eds.). *Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Publ, 1998; 1927-84.
- 27-** Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 2000; 1057-81.
- 28-** Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co, 2000; 687-712.
- 29-** Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22: 360-6.

- 30-** Lever L, Marks R: Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs* 1990; 39: 681-692.
- 31-** Gollnick H, Cunliffe WJ: Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1-37.
- 32-** Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-92.
- 33-** Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 1-129.
- 34-** Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994; 130: 308-14.
- 35-** Schmidt JB, Spona J, Huber J. Androgen receptor in hirsutism and acne. *Gynecol Obstet Invest* 1986; 22: 206-11.
- 36-** Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 207-11.
- 37-** Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 79-83.
- 38-** Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of propionibacterium acnes induce selective human  $\beta$ -defensin 2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 931-8.
- 39-** Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20.

- 40-** Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. *Clin Dermatol* 2004; 22: 412-8.
- 41-** Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol* 2003; 42: 366-9.
- 42-** Burkhart CN. Clinical assessment of acne pathogenesis with treatment implications. *Int. Pediatr* 2003; 1: 14-9.
- 43-** Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris: pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 2002; 70: 101-5.
- 44-** Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 247-53.
- 45-** Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 203-8.
- 46-** Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and Proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8: 2195-205.
- 47-** Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. *Postgrad Med J* 1999; 75: 328–31.
- 48-** Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143-52.
- 49-** Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol* 2004; 22: 387-93.

- 50-** Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Brethnach SM (Eds.). Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Publ 1998;1927-84.
- 51-** Tehrani R, Dharmalingam M. Management of premenstrual acne with Cox-2 inhibitors: A placebo controlled study 2004; 70: 345-49.
- 52-** Kaminer MS, Gilchrist BA. The many faces of acne. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 6-14.
- 53-** Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of treatments. Eur J Dermatol 2004; 14: 4-12.
- 54-** Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin to stress. Arch Dermatol 2003; 139: 897-900.
- 55-** Aktan Ş, Özden E, Yavuz Ş, Özkaya N. Akne vulgarisli hastalarda görülen psikiyatrik belirtiler. Türkderm 1994; 28: 93-98.
- 56-** Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5: 316-23.
- 57-** Shalita AR. Acne: clinical presentations. Clin Dermatol 2004; 22: 385-6.
- 58-** Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. Clin Dermatol 2004; 22: 412-8.
- 59-** Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW. American academy of dermatology consensus conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 900-6.

- 60-** Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther* 2006; 19: 202-9.
- 61-** Eblg FJG, Cunliffe WJ. Diseases of sebaceous glands. In: Champion RP, Burton JL, Eblg FJG, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999; 1717-36.
- 62-** Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004; 3: 220-9.
- 63-** Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl 3): 43-9.
- 64-** Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1-37.
- 65-** Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 439-44.
- 66-** Sardana K, Sehgal N. Retinoids: Fascinating Up- and- Coming Scenario. *The J Dermatol* 2003; 30: 355-380.
- 67-** Rolewski SL. Clinical review: topical retinoids. *Dermatol Nurs* 2003; 15: 447-65.
- 68-** George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 188-196.
- 69-** Dumont M, Luu-The V, Dupont E et al. Characterization expression and immunohistochemical localisation of 3  $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz/  $\Delta^5$ - $\Delta^4$  isomerase in human skin. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 415-421.

- 70- Tan J. Hormonal treatment of acne: Review of current best evidence. *J Cutan Med Surg* 2005; 8 (Suppl 4): 11-15.
- 71- Van-Waygen R, Van den Ende A. Experience in the long term treatment of patients with hirsutismus and/or acne with ciproterone acetate containing preparations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 241-251.
- 72- Frank S, Layton A, Glasier A. Ciproterone acetate /ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribin policy. *Hum Reprod* 2008; 23; 231-32.
- 73- 119Shaw JC. Acne: Effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 571-578.
- 74- Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*. 2003; 206: 37-53.
- 75- Layton AM, Knaggs H, Taylor J et al. Isotretinoin for acne vulgaris 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-6.
- 76- Layton AM, Stainforth JM, Cunliffe WJ. 10 years experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 1994; 4 (Suppl 2): 2-5.
- 77- Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008; 21: 86-95.
- 78- Palmer RA, Sidhu S, Googwin PG. Microdose isotretinoin. *Br J Dermatol* 2000; 143:205-6.
- 79- Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 196-207.

- 80-** Clark SM, Cunliffe WJ. Acne flare and isotretinoin-incidence and treatment. *Br J Dermatol* 1995; 113 (Suppl 45): 26.
- 81-** King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double blind study of the effects of 13-cis retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982; 107: 583-590.
- 82-** Elson ML. The role of retinoids in wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 79-81.
- 83-** Stetson CL, Butler DF, Rapini RP. Herpetic whitlow during isotretinoin therapy. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 496-8, Martinez-Gonzalez MC, Garcia-Silva J, Sanchez MA, Castineiras I, del Pozo J, Capdevila EF. Acute myopia while on oral isotretinoin treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 977-8.
- 84-** Layton AM, Cunliffe WC. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 2-7.
- 85-** Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 150-7.
- 86-** Atalay A, Altaykan A, Erg G, Kutsal YG. Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long term oral isotretinoin therapy. *Rheumatol Int* 2004; 24: 297-300.
- 87-** Layton AM, Dreno B, Gollnick HPM, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *JEADV* 2006; 20: 773-6.
- 88-** Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, Hohl D, Lena V, Perdrix J. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Int Med* 2002; 136: 582-9.



- 89-** Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1622-4.
- 90-** Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231.
- 91-** O'Donnell J. Overview of existing research and information linking isotretinoin, depression, psychosis and suicide. *Am J Ther* 2003; 10: 148-59.
- 92-** Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskinala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: A prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 424-32.
- 93-** Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 429-33.
- 94-** Jemec GBE, Jemec B. Acne: treatment of scars. *Clin Dermatol* 2004; 22: 434-8.
- 95-** Sigurdsson V, Knulst AC, Van Weelden H. Phototherapy of acne vulgaris with visible light. *Dermatology* 1997; 194: 256.
- 96-** Michelmore KF, Balen AH, et al. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 779-86.
- 97-** Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract and Res Clin Obstet and Gynaecol* 2008; 22: 261-274.
- 98-** Setji TL, Brown AJ. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis and Treatment. *The American Journal of Medicine* 2007; 12: 128-132.
- 99-** Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Therapy* 2008; 21: 354-361.

- 100-** Solomon CG. The epidemiology of PCOS. Prevalance and associated disease risks. *Endocrinol Metab North Am* 1999; 28: 247-263.
- 101-** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
- 102-** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- 103-** Baumann EE, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *The Endocrinologist* 2002; 12: 333-348.
- 104-** Menon GK, Feingold KR, Moser AH et al. De novo sterologenesi in the skin:II. Regulation by cutaneous barrier requirements. *J Lipid Res* 1985; 26: 418-27.
- 105-** Liang T, Hoyer S, Yu R et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 663-6.
- 106-** Archer JS, Chang RJ. Hirsutismus and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 737-754.
- 107-** Aziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstetric and Gynecology* 2003; 101: 995-1007.
- 108-** Harborne L, Fleming R, Lyall H et al. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab* 2003; 88: 4116-4123.
- 109-** Morin- Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-ciproterone acetate in

obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol and Metab* 2000; 85: 3161-8.

- 110-** Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteri. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 177-191.
- 111-** Scherzer WJ, Adashi EY. Adrenal hyperandrogenism. Pittaway DE (ed). *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1991; 2: 491.
- 112-** Heymann WR. Hyperandrogenism and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 937-8.
- 113-** Adams J, Frank S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375-79.
- 114-** Jonard S, Robert Y, Cortet- Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. 2003 Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598-603.
- 115-** Eden J. The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate. *Med J Aust* 1991; 155: 677-680.
- 116-** Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dauber RP. Cyproterone acetate for severe hirsutism: result of a double blind dose ranging study. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 5-10.
- 117-** Mansfield R, Galea R, Brincat M et al. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79: 956-62.

- 118-** Carlborg L. Ciproteron acetate vs levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 134: 29-32.
- 119-** Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al: Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 746-754.
- 120-** Greenwood R, Brummit L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate and combined treatment. *Br Med J* 1985; 291: 1231-5.
- 121-** B, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert Ph, Poli F, Clerson P, Berrou JP. La grille ECLA: un systeme de cotation de l'acne pour la pratique quotidienne du dermatologue. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 136-41.
- 122-** Quereux G, Volteau C, Guyen JMN, Dreno B. Prospective Study of Risk Factors of Relapse after Treatment of Acne with Oral Isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212:168-174.
- 123-** Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation of from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- 124-** Goulden V, Stables I, Cunliffe WJ. Prevalance of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 577-80.
- 125-** Kapulu N, Türelermertcan A, Şahin MT, İnanır I, Öztürkcan S. Postadolesan aknenin akne spektrumu içindeki yeri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 4: 5-8.
- 126-** Ballanger F, Baudry P, Guyen JMN, Khammari A, Dreno B. Heredity: A prognostic factor for acne. *Dermatology* 2006; 212: 145-149.

- 127-** Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Ind J Dermatol* 2009; 75: 323-6.
- 128-** Burke B, Cunliffe W. The assessment of acne vulgaris: The Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984; 111: 83-92.
- 129-** Dreno B, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Poli F, Clerson P, Berrou JP. ECLA grading: a system of acne classification for every day dermatological practice. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 136-41.
- 130-** Dramusic V, Rajan U, Chan P, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816: 194-208.
- 131-** Serdar Z, Arica M, Sak N, Pınar OZ, Derici M. Akne vulgarisli kadınlarda polikistik over insidansı ve hormon düzeyleri. *Türkderm* 1996; 30: 28-31.
- 132-** Aziz R, Sanchez LA, Knochenhauer S, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-62.
- 133-** Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, et al. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83: 1717-23.
- 134-** Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
- 135-** Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol* 1997; 24: 223-9.
- 136-** Peserico A, Angeloni G, Bertoli P, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 502-3.

- 137-** Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: a common findings in normal women. *Lancet* 1998; 1: 870-72.
- 138-** Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 1167-76.
- 139-** Walton S, Cunliffe WJ, Keczkes K, Early AS, McGarrigle HH, Katz M, et al. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1995; 133: 249-253.
- 140-** 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.
- 141-** Borgia F, Cannavo S, Guarner F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guarner B. Correlation between Endocrinological Parameters and Acne Severity in Adult Women. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 201-204.
- 142-** Karacaoğlu S. Nodülökistik ve klasik tedavilere dirençli aknelerde isotretinoin. *T Klin Dermatoloji* 1997; 7: 181-6.
- 143-** Sancaoğlu FC, Tunalı Ş, Alpaktut Ş, Ergus B, Aydoğan K. Akne vulgaris tedavisinde isotretinoinin klinik etkisi (18 ay süreli izlem sonuçları). *T Klin Dermatoloji* 1998; 8: 24-28.
- 144-** Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Akne vulgaris tedavisinde düşük doz isotretinoin. *J Am Acad Dermatol Turkish Edition* 2006; 3: 160-2.
- 145-** Ertam İ, Alper S, Ceylan C, Ünal İ, Erboz S. Akne vulgarisde isotretinoin tedavisi ile alınan sonuçlar. *Ege Tıp Dergisi* 2000; 39: 177-79.
- 146-** Çıkım ÇA, Seyhan M. Akne vulgaris tedavisinde isotretinoinin etkinliği ve yan etkileri. *Türkderm* 2008; 42: 51-5.

- 147-** Bellosta M, Vignini M, Miori L, Rabbiosi G. Low dose isotretinoin in severe acne. *Int J Tissue React* 1987; 9: 443-6.
- 148-** Lehucher-Ceyrac D, Salmoniere PL, Chastang Cl, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology* 1999; 198: 278-83.
- 149-** Lehucher Ceyrac D, Weber Buisset M. Isotretinoin and acne in practice: A prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993; 186: 123-128.
- 150-** Pei-Lin P, Goh CL. Treatment outcome of acne vulgaris with oral isotretinoin in 89 patients. *Int J Dermatol* 2001; 38: 207-16.
- 151-** Erdem T, Karakuzij A, Özdemir Ş, Akdeniz N, Sahan F, Atasoy M. Nodüler ve nodülokistik akne de isotretinoin. *T Klin J Dermatol* 1999; 9: 75-78.
- 152-** Lucky AW, Biro F, Simbart LA. Prediction of severity of acne vulgaris in young adolescent girls. *J Pediatr* 1997; 130: 30-9.
- 153-** Larsen TH, Jemec GB. Acne: comparing hormonal approaches to antibiotics and isotretinoin. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003; 7: 1097-1103.
- 154-** Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne –a study of relapses. *Dermatologica* 1990; 180: 240-3.
- 155-** White GM, Chen W, Yao J et al. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 376-8.
- 156-** Al-Mutairi N, Manchanda Y, Nour-Eldin O et al. Isotretinoin in acne vulgaris: a prospective analysis of 160 cases from Kuwait. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 369-73.

- 157-** Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy- recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 99-100.
- 158-** Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethynl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod* 2008; 23: 231-2.