



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İZOTRETİNOİN KULLANAN AKNE VULGARİS HASTALARINDA
HİRSUTİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rojda AKTAR
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ

VAN-2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İZOTRETİNOİN KULLANAN AKNE VULGARİS HASTALARINDA
HİRSUTİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rojda AKTAR
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ

VAN-2020

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: TTU-2019-8115

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirmesi ve hazırlanmasında yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Doç. Dr. Hatice UCE ÖZKOL, Doç. Dr. İbrahim Halil YAVUZ ve tezimde yardımcı danışmanım da olan Doç. Dr. Göknur ÖZAYDIN YAVUZ'a,

Tezimin başlangıç aşamasından tamamlanmasına kadar geçen sürede her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen Uz. Dr. Murat ÖZTÜRK, Doç. Dr. Fesih AKTAR ve Uz. Dr. Sıraç AKTAR'a,

Asistanlığım boyunca her anı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma, tecrübelerimin artmasına büyük katkıları olan hastalarıma,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim; hayatımın her anında benimle olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Dr. Rojda Aktar
Van-2020

İzotretinoin Kullanan Akne Vulgaris Hastalarında Hirsutizmin Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akne vulgaris yağ bezi ile ilişkili kıl foliküllerini içeren pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Akne patogeneğinde androjen hormonlar önemli rol oynarlar. Akne tedavisinde izotretinoin en etkin tedavi olarak göze çarpmaktadır. Ancak izotretinoin kullanımının akne patogeneindeki hormonal değişiklikler üzerine etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, hirsutizm gelişimi üzerine etkileri ile ilgili de kısıtlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada akne vulgaris nedeniyle takipli hastalarda izotretinoin kullanımının hirsutizm ve hormonal parametrelere etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, Haziran 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Akne vulgaris tanılı ve izotretinoin tedavisi alan 18-40 yaş arası 30 kadın hasta ile 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak prospektif olarak alındı. Çalışmada hastalar için çalışmaya uygun olarak anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin yer aldığı bir form oluşturuldu.

Bulgular: Vakaların %30'unda ailede akne öyküsü pozitifliği, %30'unda şiddetli akne ve %33.3'ünde takiplerinin 3. ayında menstrüasyon düzensizliği vardı. Hasta grubunda takiplerinin 3. ayında menstrüasyon düzensizliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0.001$). Hastaların %16.7'sinde takiplerinin 3. ayında Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ≥ 8 idi. Hasta grubunda takiplerinin 3. ayındaki menstrüasyon düzensizliği ($p<0.001$) ile Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ($p=0.023$), ilk başvuruya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Hastaların %10'nunda ise takiplerinin 3. ayında pelvik ultrasonografide anormal bulgular vardı. Hastaların ilk başvuruda progesteron düzeyi 3. ayda bakılan progesteron düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0.001$). Hastaların ilk başvuruda progesteron ($p=0.007$) ve östradiol ($p=0.001$) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü.

Tartışma ve Sonuç: Akne vulgaris etyopatogeneğinde hormonlar, hormonların birbirleriyle etkileşimi ve moleküler düzeyde bir takım etkileşimler önemli rol üstlenmektedir. Akne vulgaris tedavisinde halen en etkin seçenek olarak görülen izotretinoinin hipofizer, adrenal hormonlar üzerinde ve insülin direnci üzerinde belirgin bir etkisi olduğu ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda üç aylık izotretinoin tedavisinin menstrüasyon düzensizliği ve Ferriman-Gallwey hirsutizm skorunda artışa neden olduğunu saptadık. Hem akne vulgarisin etyopatogenezi hem de izotretinoinin etkilerine yönelik ileri aşamalarda çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: akne vulgaris, hirsutizm, izotretinoin, polikistik over sendromu

“Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: TTU-2019-8115”

The Effect of Isotretinoin Usage on Hirsutism Development in Patients with Acne Vulgaris

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit that contains hair follicles associated with the sebaceous gland. Androgen hormones play an important role in the pathogenesis of acne. Isotretinoin stands out as the most effective treatment in acne treatment. However, the effect of isotretinoin usage on hormonal changes in acne pathogenesis is not fully known, there are a limited number of studies on the effects of hirsutism development. In this study, it was aimed to evaluate the effect of isotretinoin usage on hirsutism and hormonal parameters in patients with follow-up due to acne vulgaris.

Materials and Methods: This study was conducted between June 2018 and December 2019 in the Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, and Department of Dermatology. 30 female patients, aged between 18 and 40 years, who were diagnosed with acne vulgaris and receiving isotretinoin therapy and 30 healthy volunteers as control group were taken prospectively. In the study, a form including anamnesis, physical examination and laboratory tests was created for the patients in accordance with the study.

Results: 33.3% of cases at the third months of follow-up had menstrual irregularities, 30% of cases had family history positivity and 30% of cases had severe acne. Menstrual irregularity at third months of follow-up was statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p=0.001$). Ferriman-Gallwey hirsutism score was ≥ 8 in 16.7% of the cases at the third months of follow-up. In the patient group, menstrual irregularity ($p<0.001$) and Ferriman-Gallwey hirsutism score ($p=0.023$) at the third months of follow-up were statistically significantly higher than the first admission. There were abnormal findings in pelvic ultrasonography in 10% of the cases at the third months of follow-up. The progesterone level of cases at the first admission was statistically significantly higher than the progesterone level observed at third months ($p < 0.001$). Progesterone ($p=0.007$) and estradiol ($p=0.001$) levels at the first admission in patients group were statistically lower than the control group.

Discussion and Conclusion: Hormones, the interaction of hormones with each other and some interactions at the molecular level play an important role in the etiopathogenesis of acne vulgaris. Isotretinoin, which is still seen as the most effective option in the treatment of acne vulgaris, has not been demonstrated to have a significant effect on the pituitary, adrenal hormones and insulin resistance. In our study, we found that three-month isotretinoin treatment caused an increase in menstrual irregularity and Ferriman-Gallwey hirsutism score. Further studies are required for both the etiopathogenesis of acne vulgaris and the effects of isotretinoin.

Keywords: acne vulgaris, hirsutism, isotretinoin, polycystic ovary syndrome

“This work was supported by Research Fund of the Yuzuncu Yil University. Project Number: TTU-2019-8115”

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akne Vulgaris	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji ve patogenez.....	5
2.1.5. Tetikleyici faktörler	15
2.1.6. Klinik ve sınıflandırma	18
2.1.6.1. Postadolesan akne	21
2.1.6.2. Diğer akne varyantları	22
2.1.6.3. Aknenin birlikte görüldüğü sendromlar.....	23
2.1.7. Tedavi	24
2.1.8. Akne ve hormonlar	34
2.2. Polikistik over sendromu (PKOS)	36
2.3. Hirsutizm	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Çalışma Protokolü.....	42
3.2. Kullanılan Yöntemler	43
3.3. İstatistiksel Analiz.....	43
3.4. Etik Kurul	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	57
KAYNAKLAR	58

EKLER	68
Ek 1. Akne Vulgaris Hasta/Kontrol Formu	68
Ek 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	70
ÖZ GEÇMİŞ	72



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanı kriterleri.....	37
Tablo 2.	Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	46
Tablo 3.	Hastaların izotretinoin tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	47
Tablo 4.	Hasta ve kontrol grubu arasında ilk başvurudaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	47
Tablo 5.	Orta ve şiddetli derecede aknesi olan hastalarda klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	48
Tablo 6.	Orta ve şiddetli derecede aknesi olan hastalarda laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması.	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Akne patogenezi	14
Şekil 2.	Pilosebase ünitenin gelişiminde androjenlerin rolü.....	39
Şekil 3.	Ferriman-Gallwey'in hirsutizm skorlaması.....	40



KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AR	Androjen reseptörü
ATRA	All-trans-retinoik asit
13cRA	13 cis-retinoik asit
COX	Siklooksijenaz
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS	Dihidroepiandrostenedionsülfat
DHT	Dihidrotosteron
FSH	Folikül uyarıcı hormon
FoxO	Forkhead box protein
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-BP3	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
LH	Lüteinleştirici hormon
5-LOX	5-Lipooksijenaz
P.acnes	Propionibacterium acnes
PAPA	Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne
PKOS	Polikistik over sendromu
PPAR	Peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör
RAR	Retinoik asit reseptörü
RXR	Retinoid X reseptörü
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globülin
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
TLR	Toll-like reseptör
TNF	Tümör nekroze edici faktör
TSH	Tiroid uyarıcı hormon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, en sık 12-25 yaşları arasında görülen, adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, infantil, prepubertal dönem ve orta yaş döneminde de izlenebilen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır [1]. Genellikle adolesan dönemin hastalığı olarak bilinmesine rağmen erişkin dönemdeki birçok bireyi etkilemektedir [2].

Aknenin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir ve multifaktöriyel nedenler üzerinde durulmaktadır. Akne patogenezinde androjen hormonların da rolü vardır. Androjenlerden başka östrojen, progesteron, prolaktin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi birçok hormonun da sebace bezlerin gelişiminde ve farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir. Bu faktörlerden bir ya da daha fazlasının anormal ekspresyonu akne oluşumunu etkiler [2]. Akne gelişiminde insülinin rolü hiperandrojenizm patogenezi ile birlikte polikistik over sendromu (PKOS) tanılı hastalarda yüksek akne prevalansı ile desteklenmiştir [3].

Akne tedavisi zor bir süreç olup, tedavide en sık topikal tedaviler, sistemik antibiyotikler, sistemik retinoidler ve hormonal ajanlar kullanılmaktadır [3]. Sentetik bir retinoid olan isotretinoin akne tedavisinde bütün patofizyolojik mekanizmaları hedef alan en etkili tedavi olarak göze çarpmaktadır. Şiddetli akne hastalarında veya konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen orta şiddetli/şiddetli akne hastalarında kullanılmaktadır. Ancak ciddi yan etkileri nedeniyle hastaların takipleri düzenli aralıklarla deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır. İzotretinoinin akne patogenezindeki hormonal değişiklikler üzerine etkisi tam olarak aydınlatılmamış olup, bu konuda farklı çalışmalarda hormonlar üzerinde farklı sonuçlar izlenmiştir [4,5]. İzotretinoinin birçok hormonu da etkileyerek menstrüel siklus düzensizliğine yol açabileceği de düşünülmektedir. Akne problemi olan ve izotretinoin kullanan hastalar menstrüel siklus ve hiperandrojenizm konusunda dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır [3].

PKOS'lu hastalarda %30-50 oranında akne izlenmektedir. Hastaların %20-30 oranında ise şiddetli ve dirençli akne görülmektedir [4]. PKOS'lu hastalar sıklıkla yüksek seviyelerde IGF-1 ve insülinin yanı sıra insülin direncine, yüksek

dihidroepiandrostenedionsülfat (DHEAS) seviyelerine, hiperandrojenizm, düzensiz adet döngüsü, akne ve hirsutizme sahiptirler. PKOS'ta en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizm olup %60-90 arasında görülmektedir [5].

Hirsutizm androjene duyarlı bölgelerde terminal kıl fazlalığının bulunması durumudur. Kadınlarda %5-15 oranında görülür [6]. Kıl foliküllerinin miktarı insan yaşamı boyunca değişmemekle birlikte kılların boyutu ve tipi zamanla değişmektedir. Bu değişim sürecinde başta androjenler olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır. Hormonal düzenleme kıl büyümesinde çok önemli bir rol üstlenmektedir [7]. Kadınlarda hirsutizmin farklı nedenleri olabilmektedir. Bu nedenler iatrojenik, over ve adrenal kaynaklı ve idiopatik olarak sınıflandırılabilir. PKOS dolayısıyla hiperandrojenizm en sık gözlemlenen nedendir ve vakaların %71'inde gözlemlenir [7].

Bu çalışmanın amacı, şiddetli veya tedaviye dirençli aknesi olan ve izotretinoin tedavisi alan hastalarda menstrüel siklusun 2-3. günlerinde testosteron, progesteron, östradiol, prolaktin, glukoz, insülin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH) ve Dihidroepiandrostenedionsülfat (DHEAS) düzeylerini ve hirsutizm gelişimini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve 3 aylık 0,5 mg/kg izotretinoin tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım

Akne vulgaris, androjenlerin neden olduğu artmış sebum üretimi, propioniobakterium ile kıl köklerinin bakteriyel kolonizasyonu, değişmiş keratinizasyonu ve inflamasyonundan kaynaklanan pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır [8]. Genellikle adolesan ve genç erişkin dönemde başlayan inflamatuvar olmayan komedonlar ve inflamatuvar papül, püstül, nodül ve kist oluşumuyla karakterize son derece yaygın görülen bir hastalıktır [9,10]. Hastalık önemli fiziksel ve psikolojik morbiditeye neden olmaktadır [11].

2.1.2. Tarihçe

Akne vulgaris için ilk olarak Yunanca bir kelime olan ‘ *acme* ’ terimi kullanılmıştır ve bu ‘sivri uç’ anlamını taşımaktadır. ‘*akne*’ terimi ise ilk defa 1800’lü yıllarda tıp literatürüne yerleşmiş olup bu terimi ilk olarak 6. yüzyılda Bizanslı hekim Aetius Amidenus kullanmıştır [12]. Akne için en güvenilir tanımlama 19.yüzyılın başlarında olup pilosebase ünitenin bir hastalığı olarak kabul edilmiş. 20. yüzyılın ortalarına kadar akne lezyonlarından sebore, foliküler keratoz, mikroorganizmaların bireysel sorumlu olduğu, inflamasyonun ise bu sürecin son ve kaçınılmaz adımı olduğu kabul edilmiştir. 1970’lerde izotretinoinin kullanılması akne yönetimini belirgin şekilde iyileştirmiştir [13].

2.1.3. Epidemiyoloji

Aknenin dünya popülasyonun %9,4’ünü etkilediği ve en yaygın sekizinci hastalık olduğu tahmin edilmektedir [1,14,15]. Akne, en sık görülen deri hastalığı olup, adolesanlarda %35-90 arasında prevalansı vardır.

Akne prevalansı adolesanların %85’den fazlasında orta-geç gençlik döneminde zirve yapar [16,17]. En sık 12-25 yaşları arasında görülmektedir [1]. 14 yaş ve üçüncü

on yılın başlangıcı arasında zirveye ulaşır, ancak yetişkinlikte de devam edebilir veya gelişebilir [11]. Adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, infantil, prepubertal dönem ve orta yaş döneminde de izlenmektedir [17]. Aknenin yaşlara göre görülme sıklığına yönelik Amerika'da ve İngiltere'de yapılan iki farklı çalışmada da akne hastalarının %80'nini 11-30 yaş arası hastaların oluşturduğu gösterilmiştir. Bundan hareketle akne ergenlik dönemi hastalığı olarak bilinse de erişkin dönemde de görüldüğü sonucu çıkarılmıştır. Almanya'da 20-29 yaş grubu arasında yapılan bir çalışmada da %64, 30-39 yaş arasında %43 oranında akne sıklığının görüldüğü belirlenmiştir [18].

Akne prevalansı cinsiyetler ve yaş grupları arasında değişmekte olup, kadınlarda erkeklerden daha erken ortaya çıkmakta ve muhtemelen ergenliğin daha erken başladığını yansıtmaktadır. Aknenin belirli bir yaştaki prevalansının, cinsel olgunluk derecesine oldukça bağımlı olduğu gösterilmiştir. Akne vulgarisin kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir ve ortalama başlama yaşı kadınlarda 11, erkeklerde 12 olup kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, erken ergenlik başlangıcını düşündüren, epidemiyolojik verilerle uyumlu olarak, 8 ya da 9 yaşında akne başlangıcı olduğunu da bildirmiştir [19,20]. Epidemiyolojik çalışmalar aknenin hastalığın daha ağır halleriyle erkeklerin en sık etkilendiğini göstermiştir. Genç yaşlardan sonra tekrar kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığı yüksek olma eğilimindedir [15]. Cinsiyete göre geç başlangıçlı yetişkin aknesi ise kadınlarda (%97,3) erkeklere göre (%2,7) baskındır [21].

Akne vulgarisin sıklığı ülkeler ve etnik gruplar arasında değişmektedir. Tüm etnik gruplarda erkeklerin %90'ından ve kadınların %80'inden fazlasını etkilemektedir. ABD de gençlerdeki akne sıklığının %85 olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de 13-19 yaş arası ergenler arasında genel prevalans %60,7 bulunmuştur. Malezya'da tıp öğrencileri arasında akne üzerinde yapılan bir çalışmada, akne prevalansının %68,1 olduğu bildirilmiştir. Çin de ergen ve yetişkinler arasında yapılan bir başka toplum araştırmasında da 15-19 yaşları arasındaki kadınlarda akne prevalansının %33,7 olduğunu bildirmiştir [14].

Bazı çalışmalarda ergenlik döneminde her iki cinsiyette komedon prevalansı %100'e yaklaşmaktadır. Bazı çalışmalarda akne vulgariste mevsimsel değişkenlik tespit

etmiş, alevlenme ile ilgili daha soğuk aylar ve daha sıcak aylarda iyileşme olduğunu göstermiştir. Aknenin şiddet prevalansı ise tedaviye bağlı olarak son 20 yılda azalmıştır.

Akne vulgaris tüm ırklarda görülmekle birlikte beyaz ırkta siyah ırka nazaran daha sık görülmektedir. Siyah ırklı erkeklerde beyazlara göre başlama yaşı daha erken bulunmuştur. Hem adolesan hem erişkin dönemde siyah ırkta komedonal akne beyaz ırkta ise nodülökistik akne daha fazla bulunmuştur. Skar oluşumu ve hiperpigmentasyon ise siyah ırkta daha sık görülmüştür [16,19].

2.1.4. Etyoloji ve patogenezi

Aknenin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir ve multifaktöriyel nedenler üzerinde durulmaktadır. Ek olarak, diyet ve beslenme, genetik ve oksidatif stres alanlarında yapılan araştırmalar da aknenin gelişimiyle ilgili bazı ilginç bilgiler vermektedir [11]. Çok az sayıda çalışma bu hastalığın genetik temelini araştırmış olup genetik yatkınlığın kesin rolü belirlenmemekle birlikte sebace bez ve fonksiyonu üzerinde rolünün önemli olduğu gösterilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda aknenin şiddet ve sıklığının büyük ölçüde benzer olduğu görülmüştür. Büyük popülasyonlu ikizler üzerinde elde edilen bir çalışmanın sonucunda akne popülasyonu varyasyonunun %81'inin genetik faktörlere bağlandığı ve akne için güçlü bir genetik temel olduğu ortaya konulmuştur. Daha önceki çalışmalarla da kalıtımın %50 ila 90 arasında rolü olduğu desteklenmiştir [16,22]. Yapılan çalışmalarda aile öyküsünün orta ve şiddetli akne hastalarında hafif hastalığı olan hastalara göre daha yaygın olduğu ve aknenin daha erken yaşta başladığı görülmüştür [23]. Erken komedon başlangıcı ve yüksek serum dehidroepiandrosteron sülfat seviyeleri gibi önemli faktörler, prepubertal çağda şiddetli veya uzun süreli aknenin belirleyicileriyken postadolesan akne vakalarının %50'sinde birinci dereceden akrabalarında akne mevcut olduğundan kalıtımın rolünün daha belirgin olduğu görülmüştür. Brezilya'da yapılmış olan bir çalışmada ise adolesanların yaklaşık yarısının anne babasında akne bulunduğu, %20,6'sının da akne için daha önce tedaviler aldığı belirlenmiştir [9].

Akne farklı genlerin androjen düzeyi ve lipit anormallikleri, androjene artan duyarlılık ile akne oluşumunu tetikleyebileceği düşünülen poligenik bir hastalıktır. Akne etyopatogenezi kromozomal anormallikler, HLA fenotipleri, insan sitokrom P-

450 1A1 ve MUC1 geninin polimorfizmi ve adrenal bezde androjen üretiminden sorumlu 21- hidroksilaz genleri de rol oynamaktadır [19,24].

Ayrıca Tümör nekroz faktörü- α -308 (TNF- α -308) gen polimorfizminin şiddet ile belirgin bir ilişkisi olmayan akne duyarlılığı için predispozan bir faktör olabileceği düşünülmektedir [11]. Androjen reseptör duyarlılığı ile bağlantılı olan CAG trinukleotid tekrarlarının uzun olduğu bireylerde androjenle ilişkili olan prostat kanseri, polikistik over ve akne gibi hastalıkların gelişme olasılığı düşüktür. Bunun yanı sıra Toll-like reseptör-2 (TLR-2), IL-1, sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanmaktadır. FGFR 2 Apert sendromunda görülen nodülökistik akneden sorumlu tutulmaktadır [25].

İnsan vücudunda velus folikülü, terminal folikül ve sebace folikül olmak üzere üç pilosebase ünite bulunmaktadır. Sebace folikül iyi gelişmiş bez yapısı, terminal folikülde uzun kıl yapısı ve velüs folikülünde de kısa kıl yapısı dikkat çekmektedir. Sebace bezlerde rudimenter bir kıl, üstünde bulunan akroinfundibulum ve alt kısımda kalan infrainfundibulum bölümünün olduğu geniş bir foliküler kanal yapısı ve çok lobüle sahip büyük sebace bezler ve arada kalan duktus yapılarından oluşan pilosebase yapı bulunmaktadır. Akne vulgariste hedef bu pilosebase üniteyi oluşturan yapılardır [26]. Komedon oluşumundan sorumlu esas yapı da bu infundibulumdur. Sebace foliküller avuç içi ayak tabanı ve ayak dorsumu dışında tüm vücut yüzeyinde görülmekle birlikte kulak arkası, gövde ön yüz ve sırtta daha yoğun bulunur ve bu yüzden bu alanlar aknenin en çok görüldüğü alanlardır. Keratinositler ve sebositler, patojen tanıma ve anormal lipit sunumu yapabilen immün hücreler olarak görev yapabilir ve hem doğal hem de adaptif immün yanıtların aktivasyonunu başlatma ve sürdürmede önemli bir rol oynayabilirler [2,27,28].

Hastalık patogenezi karmaşık olup, hastalık oluşumuna neden olan patofizyolojik faktörler ise, sebace hiperplazi ve sebumun aşırı üretimi, folikülü döşeyen epitelin hiperkeratinizasyonu ve kolay tıkanır hale gelmesi (hiperkornifikasyon), Propionibacterium acnes (P.acnes) in kolonizasyonu ve inflamasyonudur [16,29]. Bu süreçler birbiriyle bağlantılı olup hormon ve immün sürecin etkisi altındadır. Yüksek sebum konsantrasyonları ve foliküler hiperkeratinizasyon, ardından başlayan P. acnes proliferasyonu foliküler ortamın değişmesine neden olur. Foliküler kanalın

distansiyonu, dermiste rüptüre sebep olur ve bu aşamadan sonra inflamasyon tetiklenir. Bu da T-hücreleri ve keratinositler tarafından pro-inflamatuvar sitokinlerin interlökin-1 alfa ve tümör nekroz faktörü alfa üretiminin daha da artmasına yol açarak her iki hücre tipinin çoğalmasına neden olur. Foliküler keratinositler apoptozis ile yok edilemez ve hipergranüloz ile gözle görülmeyen öncü lezyonlar olarak kabul edilen mikrokomedonların oluşumu ile sonuçlanır. Diğer inflamatuvar yanıtlar da aknenin şiddetinde önemlidir. Tedavi amaçlı kullanılan retinoidler bu aşamadaki keratinositlerin aşırı çoğalmasını azaltır ve lökositlerin göçünü engelleyebilir [29]. Ultrastrüktürel seviyede, komedonlardaki foliküler keratinositlerin duktal hiperkornifikasyonla sonuçlanan artmış sayıda dezmozom ve tonofilamente sahip olduğu görülebilir [30].

Akne lezyonlarının gelişiminde en önemli başlangıç olaylarından biri ve en erken histolojik değişiklik foliküler infundibulum ve mikrokomedonlar ile sonuçlanan sebace kanalda hiperkeratinizasyondur [2,31]. Bu da folikülün mikrokomedon oluşumunun temeli olan keratin ve sebumla tıkanmasına yol açar. Bu değişikliklerden önce aynı zamanda bu bölgede nasıl başlatıldığı bilinmeyen inflamatuvar hücrelerin akışı olmaktadır [31,32]. Son yapılan çalışmalar CD4 lenfositler ve makrofajları içeren inflamatuvar hücre infiltratının pilosebace bezin vaskülarizasyonunu artırarak foliküler hiperkeratinizasyona eşlik ettiği yönündedir [2,8]. Komedonun izlenmediği ancak akneye yatkın bölgelerden alınan biyopsi örneklerinde dermal inflamasyonun arttığı izlenmiş olup yeni alınan komedonlarda ise daha fazla inflamasyon izlenmiştir [16]. Keratinosit proliferasyonu ve mikrokomedon oluşumunu neyin tetiklediği tam olarak bilinmemektedir. Keratinizasyon akroinfundibulum bölgesinden başlar ve korneositlerin retansiyonu ve kohezyonu olur böylelikle deskuame olup atılımı gerçekleşmez. Tabakalanma gösteren korneositler foliküler açıklıkta birikerek foliküler hiperkeratoza neden olur. Komedon büyüdükçe alttaki sebace bez küçülür ancak infundibulumda sebum akışı devam eder [33]. Keratohyalin granülleri ve lameller granüllerin yapısındaki değişikliklerin artan filagrin ekspresyonunun ve desmozomların kohezyonda ve dolayısıyla mikrokomedon gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir [2,33]. Serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksit düzeyindeki artış ve linoleik asit düzeyinde azalma folikül keratinositlerinin kohezyonunda tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir. Foliküler açıklık daha büyüyüp, keratin birikmesi daha görünür hale gelirse klinikte siyah nokta şeklinde olan açık komedon olarak görünür [1]. Oluşan

komedonlar kendiliğinden gerileyebilir veya inflamatuvar lezyonlara dönüşebilir. Bu nedenle kıl foliküllerindeki gibi normal sebace folikül ve komedonların da silik büyüyebildiği iddia edilen komedonal siklus hipotezi ortaya atılmıştır. Komedonal siklus ile normal foliküler siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir [34,35].

Yağ bezlerinin normal işlevi, trigliseritler ve yağ asidi yıkım ürünleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol esterleri ve kolesterolü içeren bir grup karmaşık yağ olan sebum üretmek ve salgılamaktır [11]. Yenidoğanda sebace bez büyük olup anneden geçen ve çocuğun adrenal bez ve testislerinde salgılanan androjenler ile kontrol altındadır. Hayatın bu döneminde bu yüzden akne gelişim riski yüksektir [36]. Sebum sekresyonunda kuvvetli bir artış doğumdan birkaç saat sonra meydana gelir; Bu 1. hafta boyunca doruk noktasına çıkar ve daha sonra yavaş yavaş azalır. Yaklaşık 9 yaşında, adrenarşla yeni bir artış gerçekleşir ve yetişkin seviyesine ulaşıldığında 17 yaşına kadar devam eder [11,37]. Sebum üretimi erişkinlerde tüm adolesan dönemin bitiminde olduğu seviyede kalmakta kadınlarda menapoz sırasında erkeklerde de 6. ve 7.dekatta önemli ölçüde azalmaktadır [38].

Tüm akne hastalarında sebum üretimi artmıştır. Sebumun komedon oluşumunu kolaylaştırdığı ve inflamatuvar olayları tetikleyebildikleri bilinmektedir. Sebum üretimi daha şiddetli akneli hastalarda daha fazladır [27,33]. Akneli hastalarda aknesi olmayanlara göre sebum üretiminin arttığı ancak sebum yapısında fark görülmediği de belirlenmiştir [16]. Akne vulgaris hastalarında serbest yağ asitleri, skualen ve skualing oksid seviyeleri artarken, linoleik asit konsantrasyonu düşüktür. Stratum korneumdaki sfingolipit düzeylerinin akne oluşumunda önemli olduğu bildirilmiştir. Akne vulgarisli hastaların derilerinde seramid düzeylerinin sağlıklı insanlara göre daha az olduğu ileri sürülmüş bu azalmanın deri bariyer fonksiyon bozukluğuna neden olarak komedon oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür [30,39].

Sebum sekresyonu stresten de etkilenir. Sebasöz bezler, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksıyla uyarılabilir. Sebace bezler üzerinde bulunan kortikotropin salgılayan hormon ve reseptörleri bulunmakta olup strese cevap olarak lipit sentezini uyarabilmektedir. Stres aynı zamanda nöromediatörlerin salınmasıyla da ilgili olabilir [2,27].

Sebase bezler üzerindeki nükleer reseptörler steroid reseptör grubu (androjen ve progesteron reseptörleri) ve tiroid reseptör grubu (alfa, beta östrojen reseptörleri, retinoik asit reseptörleri (RAR) alfa ve gama retinoid X reseptörleri (RXR) alfa, beta, gama reseptörleri) olarak ikiye ayrılır. Retinoik asitler de sebase bezlerde RAR ve RXR olmak üzere iki tür reseptöre bağlanırlar. Bu reseptörlerden RXR daha fazla bulunur [40,41]. Ayrıca histamin reseptörleri insan sebase bez hücrelerinde tanımlanmıştır bu yüzden sebasöz fonksiyon, histamin ve tersine, antihistaminikler tarafından da değiştirilebilir [11].

Sebase bezler aynı zamanda antibakteriyel peptidler ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde görev alan bir endokrin kontrolünde olan organdır. Androjen, östrojen, tiroid uyarıcı hormon (TSH), histamin, prostaglandinler, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), nöropeptidler, Peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör (PPAR) ve melanokortin-1 gibi çok sayıda reseptörü yüzeylelerinde bulundurlar [25,36]. Sebasöz bezler insan cildindeki en yüksek androjen reseptörü (AR) yoğunluğunu sunar. Sebase bezler, genetik olarak belirlenen androjenlere verdikleri cevap ile karakterizedir. Antiandrojenler, östrojenler ve retinoidlerin kullanımıyla bu sebase bezin aktivitesi azaltılır [27,42].

Akne hastalarında sebumun ayırt edici özelliği, başlıca skualenin peroksidasyonu ve majör sebum antioksidanı olan E vitamini seviyesindeki bir düşüş nedeniyle oluşan lipoperoksitlerin varlığıdır [2]. Komedon gelişiminde skualen ve yağ asitleri gibi lipitler önemli rol oynamakta olup Ultraviyole (UV) derideki skualeni %60 oranında ayrıştırır. Ayrışma sonucunda peroksidasyon ürünleri ortaya çıkar. Skualen peroksidaz komedojenik özelliktedir [37]. PPAR'lar lipit metabolizması ve inflamatuvar olayların kontrolünde rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörleri olup PPAR alfa ve PPAR gama etkili olan iki izoformdur. Alfa formu lipit katabolizması ve yağ asitlerinin oksidasyonunda görevliken PPAR gama aktivasyonu ise lipidogenezle ilişkilidir. Araşidonik asit yolağından gelen lökotrien B4 (LTB4) ve 15-hidroksieikozatetranoik asit gibi eikozanoid metabolitlerinin PPAR alfa ve gama nın bağlayıcıları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşmasında rolü olan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür [43-45]. Bu nedenle bir 5-LOX inhibitörü olan Zileuton PPAR alfa ligandıdır ve lipitlerin sentezini azaltıp

akne lezyonlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir [2]. PPAR'lar en fazla karaciğer, deri ve yağ dokusunda görülmekte olup nukleus içinde retinoik asitlerle yan yana bulunmaktadır. PPAR'lara ligand bağlandıktan sonra peroksizom proliferasyonuna yanıt veren transkripsiyon faktörlerinin rol almasıyla PPAR ile uyarılabilir genler aktive olarak hücre proliferasyonu, farklılaşması, inflamatuvar yanıt, apoptozis gelişebilmektedir [46].

Normalde sebace folikülde derinin kalıcı flora elamanı olarak bulunan Gram-pozitif bir anaerobik bakteri olan *P.acnes*, inflamatuvar akne gelişiminde hem doğrudan hem de dolaylı olarak önemli bir rol oynar. Saçlı deri ve yüz gibi sebace bezlerin yoğun bulunduğu bölgelerde daha fazla bulunur. İnfantlarda bulunur ancak prepubertal dönemde daha az bulunur. Sebace bezin fonksiyonun arttığı puberteyi takiben deride çoğalmaya başlar. Akneli hastalarda daha yüksek seviyede olmasına rağmen aknenin şiddetiyle *P.acnes* sayısı bağlantılı değildir. Sebum üretimiyle birlikte sebumun bakterinin çoğalmasında substrat olduğunu gösteren *P.acnes* seviyesi arasında yüksek oranda ilişki vardır [25,47]. Rolü olabilecek diğer propiyonibakteriler *Propionibacterium granulosum* ve *Propionibacterium avidum*'dur. *P.acnes*, proteinazlar, lipazlar, hiyalüronidazlar ve inflamatuvar kaskata dâhil olan kemotaktik faktörler gibi birçok enzimi salgılar [11].

P.acnes çeşitli mekanizmalarla inflamasyona neden olur. *P.acnes* tarafından salgılanan lipaz trigliseritleri gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüştürerek ve foliküler duvarını hasarlandırarak kemotaktik faktör gibi davranır. Bu sebeple inflamasyon alanına öncelikle CD4+ lenfositler ardından nötrofil ve monositler toplanırlar. Ayrıca *P.acnes* doğal bağışıklık sistemi uyarıcılarından olan TLR-2'yi (monositler üzerinde yer alan) de aktiveleştirir. TLR-2 nötrofillerin pilosebace üniteye göç etmesine neden olarak IL-8 benzeri proinflamatuvar sitokinlerin yapımını uyarır. *P.acnes* proteaz aktive reseptörler ve doğal immünyetede önemli rolü olan antimikrobiyal peptidler ile de etkileşime girer. IL 1 alfa, IL-1 beta ve IL-17 gibi diğer inflamatuvar sitokinler ve nötrofillerin *P.acnes* tarafından aktive edilmesi önemlidir. IL-1 α 'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyon ve deskuamasyon azalışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür [37]. *P.acnes* hücre duvar antikorunu ve antimikrobiyal peptid salınmasını uyararak peptidoglikan ve lipopolisakkarit içeren bir

antijen içerir. Şiddetli aknesi olanlarda yüksek antikor titreleri mevcuttur. Bu antikor kompleman aracılı proinflamatuvar sitokinleri aktifleştirir. Defensinler, katelisinler ve histon H4 ü de içeren bu antimikrobiyal peptidler ise bu hücre zarının parçalanmasına neden olarak inflamasyona katkıda bulunurlar [25,48].

İnflamasyon akne patogeneğinde temel rol oynayan faktörlerden biridir. Foliküler hiperkornifikasyon ve komedon oluşumundan sonra genişler ve distansiyonun giderek artmasıyla folikül duvarı yırtılır. Dermis içindeki keratin, sebum ve bakteriler inflamatuvar cevabı başlatırlar. Lezyonlarda erken dönemde inflamasyonda yer alan lenfositik infiltrasyonun P.acnes'in kendisi veya hücre duvarı karbonhidratların veya keratin gibi hücre içi maddelerin oluşturduğu antijenik yanıtı karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite cevabı olduğu öne sürülmektedir. Geç dönemde ise P.acnes proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır [49,50]. Piloseböz ünitenin ana bileşenleri olan keratinositler ve sebositler, immün hücreler gibi hareket edebildikleri ve P.acnes yoluyla TLR'ler ve CD14'ü aktive edebildikleri gösterilmiştir [27]. TLR aktivasyonu ve keratinositlerden IL-1a'nın salgılanması komedogenezde başlangıç adımları olabilir ve bu nedenle aknenin patofizyolojisi için kritik öneme sahip olabilir [11]. Keratinosit ve sebositlerde TLR-2 ve TLR-4 reseptörleri bulunur ve doğrudan P.acnes antijenleri tarafından aktive edilebilir. Bu şekilde aktive olan keratinositler doğrudan proinflamatuvar sitokinler, TNF- α , IL-1, IL-8 ve IL-12 üreterek bu sitokinlerin üretimi için makrofajları uyarır. Bu sitokinler nötrofillerin inflamatuvar bölgeye çekilmesini de sağlar. IFN-P, EGF ve TGF- α da olaya dâhil olabilir [2,27]. Akneli hastalarda aknesi olmayanlara göre TNF- α , IL-1 beta, IL-8 ve IL-10 mRNA gen seviyelerinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür [51]. İnflamatuvar mediatörlerden EGF ve TGF-a, kıl folikülünde infundibular parçalanmaya yol açarak dermise sebum girmesine ve inflamasyonun gelişmesine neden olur. IL-1a, foliküler keratinositlerde vasküler endotel büyüme faktörü üretimini uyarak İnflamatuvar yanıtı etkiler. Genel olarak inflamasyon yanıtında ve düzenlenmesinde santral rolü bulunmaktadır. İnterlökin-1a (IL-1a) gibi sitokinler, keratinositlerin çoğalmasını indükleyebilecek önemli bir faktördür. Aknenin erken dönemlerinde salınımının dramatik bir şekilde arttığı görülmektedir. Hatta bu artış proinflamatuvar yanıtı başlatacak düzeye ulaşmaktadır. Epidermal büyüme faktörü EGF ise komedon oluşumunu azaltır. P.acnes Th1-Th 17 hücrelerini indükledikleri görülmüş olup T

hücreleri üzerinde de etkili oldukları düşünülmektedir ve bu T lenfositlerin yabancı cisim dev hücreleriyle birlikte nodül ve kistlerle seyreden akne formunda izlendikleri görülmektedir [52,53]. İnflamatuvar akne lezyonlarında ayrıca 4, IL-8 ve granülozin de dâhil olmak üzere başka proinflamatuvar sitokinler de mevcuttur. TLR aktivasyonu aynı zamanda doğal immün yanıtta rol oynayan antimikrobiyal peptidlerin (insan β defensin 1 ve insan β defensin 2) salınmasına yol açar. TLR aracılı sitokinler ayrıca akne inflamasyonuna, dermal matriks yıkımına ve skar oluşumuna katkıda bulunan matris metaloproteinazlarını indüklerler [11].

İnflamatuvar mediyatörlerden interlökin-8, nötrofillerin, piloseböz üitedeki inflamasyon bölgesine çekilmesinde önemlidir. İnterlökin-12 ise monositler tarafından üretilen ana proinflamatuvar sitokin olup akne lezyonunun evrimi ile ilişkilendirilen defensinler gibi antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu indükler [11]. İnflamasyon ayrıca, lökotrienler, prostaglandinler ve 15-hidroksieikosatetraenoik asitler gibi aktif lipid mediyatörlerinin etkisiyle de karakterize edilir. Bu moleküller, sırasıyla 5-LOX ve siklooksijenaz (COX) enzimi ile araşidonik asit veya linolenik asitten sentezlenir. Her iki COX izozimi, COX-1 ve COX-2, 5-LOX ile birlikte insan sebositlerinde in vitro olarak eksprese edilir. Özellikle, COX-2 ekspresyonu, akne içeren yağ bezlerinde in vivo olarak seçici bir şekilde düzenlenir [11]. Araşidonik asit yolağının metabolitlerinden olan LTB₄ 5-lipogenezi artırarak IL-6 ve IL-8 salınımını arttırarak inflamasyonu tetiklemektedir [39].

Akne patogenezinde hormonların da rolü vardır. Androjen, östrojen, progesteron, prolaktin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, insülin ve IGF-1'in sebese bezlerin gelişiminde ve proliferasyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Androjenler sebositleri ve infundibuler keratinositleri hücrel farklılaşmayı, proliferasyonu, lipogenez ve komedojenezi etkileyen karmaşık bir şekilde etkiler [2]. Hem IGF-1 hem de insülin sebogenezi uyarır. Doku kültürlerinde seböz bezlerde IGF-1'in doza bağlı lipogenezi indüklediği gösterilmiştir ayrıca overlerin artan androjen sentezine bağlı olarak LH'nın etkinliğini de arttırır. Bu nedenle bu hormonlar PKOS'da hiperandrojenizmin patogenezi ile de ilişkilendirilmiştir [38].

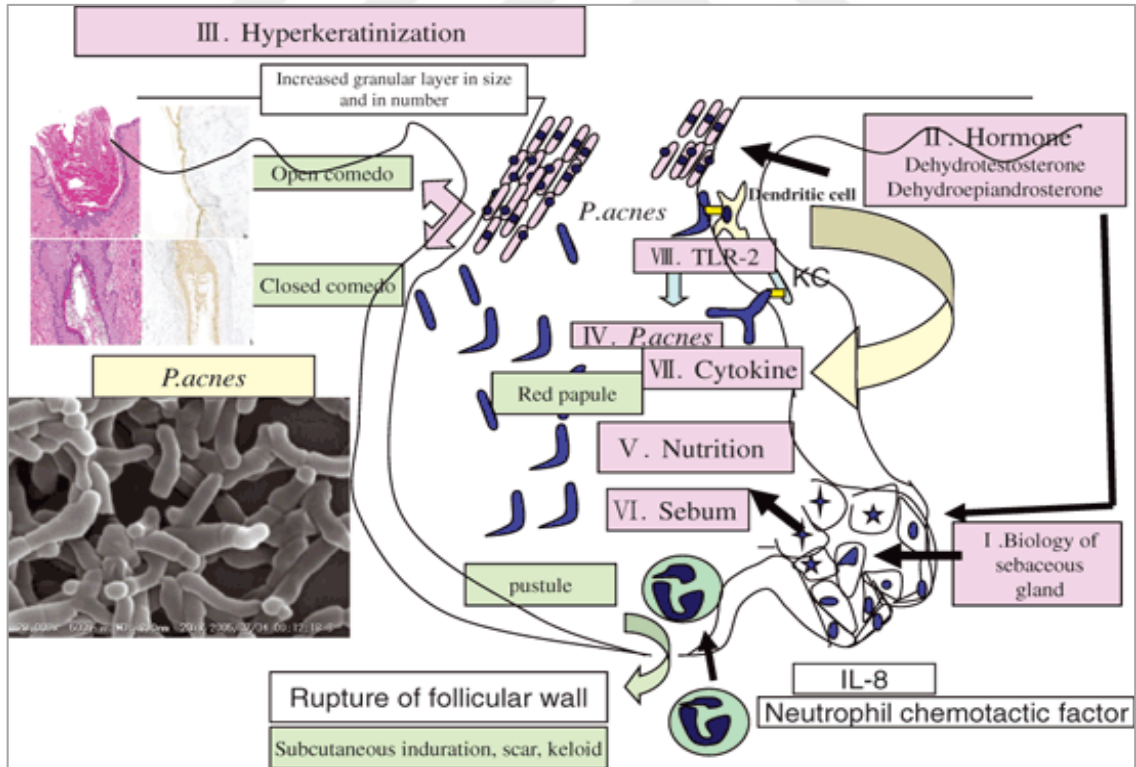
Akneli hastalarda sebese bezlerde genetik olarak androjen etkisine duyarlılığın olabildiği düşünülmektedir. Sebese bezin bazal tabakasında, kıl folikülünün ise dış kök

kılıfında yer alan androjen reseptörleri potens androjenler olan testosteron ve dihidrotestosterona (DHT) duyarlılık göstermektedir [54,55]. Androjenler sebun sekresyonunda, inflamasyonda, infundibulumda hiperkeratoz oluşumunda önemli rol oynar ve androjenlerin bu etkilerinin sebun bez duktusundaki keratinositler üzerindeki AR ve nukleus içindeki PPAR ile ilişkili oldukları düşünülmektedir [2,27,38].

Çoğu hastada kan androjen düzeyleri normaldir. DHT akne patogenezinde rol oynayan potent androjen olup 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (17- β - HSD) ve 5a-redüktaz aracılığıyla DHEAS'tan DHT'a dönüşüm sağlanır. Deri, 5a-redüktaz enziminin varlığında testosteronu daha güçlü etkiye sahip olan DHT'a dönüştürebilen hücrel bir mekanizmaya sahiptir. Artan DHT anormal hiperkeratinizasyona yol açan infundibular keratinositlerde etkili olabilir. DHT aktivitesi dolayısıyla 5a-redüktaz enzimi özellikle akneye yatkın yüz, göğüs, sırt gibi bölgelerde daha yaygındır. Yüksek glisemik yüklü yiyecek ve süt, 5 α -DHT doku seviyesini arttırır. Akne patogenezinin bu yeni yönleri, olası özelleştirilmiş tedavi rejimlerinin düşünülmesine yol açar [2,27,56]. DHEAS, Adolesan dönemde androjenik etkilerden esas sorumlu ve en fazla artış gösteren adrenal androjendir ve androjen reseptörlerine testosterondan 5-10 kat daha fazla affinite gösterir. Prepubertal kızlardaki komedonal aknenin şiddeti DHEAS'ın serum düzeyi ile ilişkilidir [2,36]. Kişiler arasında androjene yanıt açısından farklılıklar olmaktadır buna neden olan durum androjen etkisine duyarlı pilosebun ünitenin kendisinin de kolesterolden androjen üretebilmesi ve zayıf androjen türevlerini güçlü androjenlere dönüştürebilen enzimatik aktiviteye sahip olmasıdır

Progesteron yapısal olarak androjene benzeyip benzer mekanizmayla androjenik etki gösterebilir. Sebun bezler üzerinde prolaktin reseptörleri de olup androjen sentezini arttırarak etki gösterebilirler bu nedenle hiperprolaktinemi kadınlarda sebun, hirsutizm, akne görülebilmektedir. Sebun bezlerde tiroid hormonlarının reseptörleri de bulunduğundan tiroid hormonları lipogenezi arttırabilir [2]. Östrojenler de lokal androjenleri ve hipofizer gonotropinleri baskılamaları ve gen regülasyonuyla sebun bez gelişimi ve lipit üretimini azaltarak etki göstermektedir. Oral kontraseptiflerdeki östrojenler bu yolla etki etmektedir [57]. Bunun dışında sebun sekresyonunu arttıran diğer hormonlar büyüme hormonu, insülin, TSH ve hidrokortizondur [36].

Akne patogenezinde inflamasyon ile bağlantılı olarak nöropeptitler, nöropeptid yıkımını sağlayan enzimler ve nörotrofik faktörler gibi kutanöz nörojenik faktörlerin incelendiği çalışmalarda immünoreaktif sinir lifleri, sebace bezlere yakın yerleşmiş bulunup akne hastalarında sebace bezlerin germinatif hücrelerinden endopeptidaz eksprese edildiği görülmüş ve sinir büyüme faktörü sadece bu hücrelerde reaktivite göstermiştir. Ek olarak, mast hücrelerinin sayısında bir artış ve güçlü bir endotelial lökosit adhezyon molekülü-1'in postkapiller venüller üzerinde ekspresyonu yine bu sebace bez bitişiğindeki germinatif bölgelerde gözlenmiştir ve bu bulgulardan hareketle sebum üretimini uyaran nörojenik mediyatörlerin yağ bezlerinin lipogenezini uyarabildiğini ve mast hücreleri yoluyla inflamatuvar reaksiyonları başlatabildiği ve yağ bezleri üzerinde güçlü bir etki sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, kutanöz nörojenik faktörler inflamasyonun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu durum stres ile akne lezyonlarının tetiklenmesi arasındaki bağlantıyı açıklayabilmesi açısından önemlidir [2].



Şekil 1. Akne patogenezi [2].

Akne lezyonları ilk olarak lenfositiktir daha sonra ise mixt hücre infiltrasyonu görülmektedir. CD4 hücreleri baskındır. CD8 bazen perivasküler ve periduktal olarak meydana gelir ve az sayıda CD1 hücreleri de bulunmaktadır. Komedonun rüptüre olmasından sonraki 1-2 gün içinde baskın inflamatuvar hücre nötrofiller olmaya başlar. İnsan lökosit antijeni (HLA)-DR'yi eksprese eden Langerhans hücrelerinin, perilezyonel deride olduğu gözlenmiştir. Bazı akne hastalarında dolaşımdaki immün komplekslerin arttığı bildirilmiştir. Yükseklik derecesi, akne iltihabının ciddiyeti ile ilişkilidir. Büyük ölçüde IgG oldukları bildirilmektedir [27].

2.1.5. Tetikleyici faktörler

Akne lezyonlarının oluşmasında ve alevlenmesinde etkisi olduğu düşünülen faktörlere tetikleyici faktörler denir. Akne vulgaris genetik yatkınlık, endokrin faktörler, foliküler epidermal hiperproliferasyon, aşırı sebum üretimi, inflamasyon, P. acnes kolonizasyonu ve aktivitesi ve çevresel faktörlere bağlı olarak gelişebilen multifaktöryel bir hastalıktır. Kozmetik, ilaçlar, stres, sigara, güneş ışığı ve mevsimsel değişimler, menstrüal siklus de dâhil olmak üzere aknenin gerilemesine veya şiddetlenmesine neden olan birçok faktör önerilmiştir Akne ile ilgili tetikleyicileri ve ağırlaştırıcı faktörlerini tanımlamak terapötik olarak faydalıdır [58].

Aknenin bazı kişilerde görülmemesi, bazılarında skar oluşturup bazılarında oluşturmaması, bazı kişilerde orta yaşlara kadar devam edebilmesi akneye genetik bir yatkınlığın olabileceğini akla getirmekle birlikte tam kanıtlanamamıştır. Genetik geçişte multigen kalıtım mı otozomal dominant mı olduğu tam olarak belirlenmemekle birlikte yapılan çalışmalarda ailesel yatkınlık olan kişilerde aknenin daha erken görüldüğü ve erişkin çağa kadar sürdüğü görülmüştür. Pozitif aile öyküsü olan kişilerde akne riskinin 2.3-4.6 oranında arttığı izlenmiştir [25,36]. Ailede yatkınlık, özellikle annede sivilce olması, daha ciddi bir seyir ile belirgin olarak ilişkilidir [11].

Birçok hasta stres dönemlerinde akne lezyonlarının arttığından yakınmaktadır. Stres sıklıkla aknenin şiddetlenmesine neden olurken, aknenin kendisi de strese neden olur [58]. Kronik stresin bazı kadınlarda artmış androjen salgılanmasının olası bir nedeni olabileceği ve bu tür hastalarda aknenin patogenezeine yol açabileceği öne sürülmüştür. Erişkin akne hastalarının %40 oranında psikiyatrik komorbidite prevalansı

olduğu bildirilmiştir [21]. Strese cevap olarak artan CRH hormon reseptörleri sebace bezler üzerinde bulunur. Bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlı olsa da stres sonucunda hipotalamustan artan CRH sisteminin akneyi alevlendirdiği düşünölmektedir. CRH ın sebace bez içerisinde 3β hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-OHSD) enzim düzeyini arttırarak DHEAS'tan testosterona dönüşümü arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda sebace hiperplazi ve komedogenezise de yol açabilmektedir [59].

Bazı güneşten koruyucular da dâhil olmak üzere birçok kozmetik ürünler komedojeniktir. Bazı iyi bilinen komedojenik kozmetik bileşenler, izopropil miristat, lanolin, butil stearat, stearil alkol ve oleik asit ve halojenli hidrokarbonlardır. Benzer şekilde pomadlar ve sa jöleleri de neden olabilmektedir [60]. Endüstriyel yağlara ve petrol ürünlerine mesleki olarak maruz kalmak folikülide neden olabilir ve akneyi tetikleyebilir. Yağlar, uygulanan alan üzerinde tıkayıcı bir film oluşturur ve komedojeneze ve aknenin şiddetlenmesine neden olabilir. Çoğu güneş kremi fazla yağlıdır ve akneyi kötüleştirebilir [58,61].

Birçok ilaç mevcut akne lezyonlarının alevlenmesine ve akneiform lezyonlara yol açabilmektedir. İlaçlara bağlı foliküler epitel hasarı, sebore ve hiperkeratoz olmaksızın inflamasyon başlatılmakta ve monomorf eritremlı foliküler papüller oluşmaktadır [60]. Akneye neden olabilecek ilaçlardan en iyi bilinenleri kortikosteroidler, anabolik steroidler, anti epileptikler, antidepresanlar, antipsikotikler, antitüberküloz ilaçlar, antineoplastiklerdir. Steroidler, pilosebassöz ünite de keratinosit hiperproliferasyonunu indükleyerek aknenin oluşmasına neden olabilirler [58]. Halojenli bileşikler (brom, klor, iyot), 8-metoksipsoralen + UVA, progesteronlar, androjenler oral kontraseptif hap, kortikosteroidler, fenitoin, disülfiram, Adrenokortikotropik hormon (ACTH), izoniazid ve lityum en iyi bilinen ilaçlardır. Solid tümörlerde kullanılan kemoterapi amaçlı kullanılan gefitinib, erlotinib, setuksimab gibi epidermal büyüme faktörü (EGF) inhibitörlerinin de akneyi tetikleyebildikleri görölmüştür [61]. Güneş ışığı genellikle akne için faydalıdır, ancak psoralen ve ultraviyole A tedavisi bazen akneyi tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir [58]. Sıcak ve nemli bir ortam foliküler tıkanmaya neden olarak akne hastalarının %15'inde alevlenmeye neden olmaktadır [61]. İnflamasyona neden olan ve yüksek oranda sebumun komedojenitesini arttırabilen skualen peroksitleri üretebilen UV

radasyonunun, terleme ve artan neme ek olarak, tropikal ülkelerde aknelerin kalıcılığında rol oynaması olasıdır [21]. Ultraviyole radasyonunun antibakteriyel etkisi olduğu ve sebace foliküllerindeki P.acnes'e karşı antibakteriyel etki gösterebileceği kserozise ve desquamasyona neden olarak foliküler kornifikasyonu azaltabileceği öngörülmektedir [34].

Kasklardan, sırt çantalarından ve sıkı yakalardan kaynaklanan sürtünme ve basınç komedonları ve papülleri indükleyebilir. Lazer epilasyonu, traşlama, ağda gibi foliküler travma oluşturabilecek işlemler bazen papül ve püstüllerle ilişkilidir [61].

Menstruasyon akneyi tetikleyen başka bir nedendir. Progesteron ve östrojen proinflatuar ve antiinflatuar etkilere sahiptir ve bu hormonların değişmesi veya modülasyonu nedeniyle aknenin premenstrual dönemde alevlenmesine neden olabilir [58,61]. Kadınların çoğu menstrual dönemde akne lezyonlarının arttığını söylemektedir. Williams ve Cunliffe kadınların %60-70'inde premenstrual dönemde akne lezyonlarının arttığından şikâyetçi olduklarını bildirmişlerdir [62]. Menstrual dönemdeki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bu dönemde sebumun azaldığı da görülmüştür. Pilosebace ünitenin östrojen ile ödemi sonucunda gelişen tıkanmanın ve sebum sekresyonunun engellenmesinin neden olabileceği düşünülmüştür. Gebeliğin akne üzerinde öngörülemeyen bir etkisi vardır. Hamilelik sırasında ağırlaşabilir veya azalabilir [61,62].

Sigara deri mikro dolaşımında, keratinositler üzerinde kollajen ve elastin üretimi üzerinde belirgin etkilere neden olmaktadır. Akne ile ilişkisi tartışmalı olsa da postadolesan aknenin sigara içen kadınlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Bir çalışmada akne prevalansı ile günlük içilen sigara sayısı arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür ancak başka çalışmada sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre aknenin şiddetinde azalma olduğu görülmüştür bundan hareketle sigaranın bileşimindeki nikotinin antiinflatuar etkilerinin papülopüstüler akne gelişimini engelleyebileceği düşüncesine varılmıştır. Sigaranın polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonları değiştirerek etki ettiği düşünülmektedir [18,61].

Akne vulgarisli hastalar çikolata ve yağlı yiyecekler tükettiklerinde akne lezyonlarının şiddetlendiğini tarifleseler de yapılan çalışmalar diyetin önemli bir rolü

olmadığını, diyetteki yiyeceklerin genetik yatkınlık ve hormonal etkilerden dolayı akne oluşturabileceğini göstermiştir [63]. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar ise akne patogenezinde diyetin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir [58]. Bu yüzden diyetin aknenin patogenezindeki kesin rolü belirsiz ve tartışmalıdır [61]. Diyetin bazılarının (fındık, çikolata, yağlı yiyecekler, kızarmış yiyecekler, yumurtalar, kekler ve bisküviler, baharatlar, kahve ve çay) bazılarının akne için ağırlaştırıcı faktörler olduğuna inanılır [64]. Süt ürünlerinin 5 alfa reduktaz, steroid hormonları ve DHT'nın diğer öncülerini içerdiği ve böylelikle sebace bez üzerinde etkilerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İnek sütü ve inek sütü proteini tüketimi, insanlarda insülin hormonu, büyüme hormonu ve insülin - benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) değişikliklerine neden olur. Perinatal dönemde, ergenlikte ve yetişkinlikte IGF-1 serum seviyesini yükseltir. Artmış olan serum IGF-1 seviyeleri ile toplam akne lezyon sayısı, papül, püstül, komedon sayısı, sebum salgılanması ve DHT'nun serum düzeyleri ile DHEAS arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. IGF-1 5 alfa redüktaz aktivitesini artırır seks hormon bağlayıcı globülini (SGHB) azaltır ve androjenleri artırır böylelikle akne gelişimine sebep olabilir. Yapılan çalışmaların sonucunda süt tüketiminin Batı ülkelerinde aknenin oluşmasını sağlayan bir faktör olduğu gösterilmektedir [2,65,66]. Çikolata, akne vulgarisini ağırlaştıran hiperglisemi ve insülinemiye yatkındır. Ancak bazı çalışmalarda çikolata ile akne prevalansı ve şiddeti ile ilgili bir bağlantı bulunamamıştır. Hiperglisemik gıda alımı IGF-1'de bir artışa ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3'te (IGF-BP3) bir azalmaya, hiperandrojenizme, sebore ve foliküler hiperkeratoza yol açar ve akne prevalansının yükselmesine neden olabilir [61]. Normal foliküler fonksiyon için gerekli olan A vitamini gençlerde sıklıkla eksik olup diyetle alınan yağ asitleri de proinflamatuvar veya antiinflamatuvar yönde akne inflamasyonu etkilemektedir. İyot, komedojenik olmasa da inflamasyonu arttırabilir. Doymuş yağdan zengin diyetin de IGF-1'i arttırdığı ancak omega-3'ten zengin diyetin inflamasyonda ve IGF-1'de azalma oluşturduğu görülmüştür [63].

2.1.6. Klinik ve sınıflandırma

Akne lezyonları klinik olarak komedon, püstül, nodül, kist ve skar şeklinde görülebilir [11,67]. Akne lezyonları inflamatuvar olmayan açık veya kapalı komedonlardan papüller, püstüller veya nodüller içerebilen inflamatuvar lezyonlara kadar

değişebilir. İnflamatuar akne lezyonları komedonlar üzerinden gelişir. Nodüler akne, büyük iltihaplı nodüllerin veya psödokistlerin baskınlığı ile karakterizedir ve genellikle nodüller yan yana geldiğinde skar ve sinüs traktlarının varlığı eşlik edebilir.

Akne lezyonlarının sebase bezlerin daha yoğun olduğu yüz, boyun, göğüs ve sırtta meydana gelme olasılıkları yüksektir [1,68]. Yüz, göğüs ve sırtta sıklık ve şiddet sırasıyla %92, %45 ve %61'dir [11]. Akne venenata veya kozmetik aknesi olarak bilinen kozmetiklere bağlı oluşabilen akne atipik lokalizasyonda bulunur [60].

Kapalı komedonlar 1mm den küçük eritemli veya deri renginde olan, folikül açıklığının izlenmediği lezyonlardır. Aknenin genellikle ilk klinik görüntüsü yüzün ortasında beliren komedonlardır [47]. Açık komedonlara genellikle siyah nokta denir; siyah görünüm keratin tıkaçlarının ve lipidlerin oksitlenmesinden, melanin birikiminden kaynaklanmaktadır. Kapalı komedonların ise başları beyazdır, ilk bakışta farkedilmeyebileceğinden iyi bir ışık altında hatta lens yardımıyla deri gerilerek tanınabilmektedir. Komedon tipleri seçilecek tedavi açısından önemli olabilmektedir. Mikrokomedonlar histopatolojik kesitlerde gösterilebilir, sıradan komedonlar dermatologlar tarafından tanınabilir, zımpara kağıdı komedonlar küçük komedon toplulukları şeklinde görülebilirler. Makrokomedonlar 1 mm den büyük komedonlardır. Komedonlar, akne rozasea ve akne vulgaris arasındaki ayırt edici özelliklerdir. Foliküler inflamasyon, büyük nötrofil koleksiyonları toplanacak şekilde olduğunda püstüller oluşur. Eritematoz papül ve püstüller 1-5 mm ebatlı olup iltihapla doludur. Bazı nodüller sinusle bağlantı oluşturup kompleks inflame plaklara dönüşür. Kistler folikülle kaplı keratin içeren yapılardır ve daha fazla inflamasyon olduğunda nodüller oluşur. Nodüllerin içinde sarı beyaz seröz veya seröanjinoz sıvı olabilir [47,67].

Özellikle şiddetli inflamatuvar lezyonlardan sonra gelişen kollajen doku değişikliklerine skar denilmektedir. Aknenin şiddeti ve süreciyle skar arasında yakın ilişki vardır [69,70]. Akne skarları her iki cinsten de en sık yüzde görülür (%95). Birçok skar biçimleri görülmektedir. Bunlar arasında buz kıracağı (dar ve derin), hipertrofik (yığılanmış ve pürüzsüz) ve daha ince bir epidermal yüzeye sahip atrofik izler (düz ve hafif depresif) bulunur. Son olarak, keloidler ve hipertrofik skarlar, iltihaplanma bölgesinin ötesine uzanmaktadır [67]. Rolling skarlar ise inflamasyonun uzun ve şiddetli olmasıyla ilişkili olduğu düşünülen nadir görülen anormal fibroblast aktivitesi

nedeniyle gelişen düzensiz subkutan oluşumlardır. Box car skar diğer adıyla maküler atrofik skarlar suçluçeği skarına benzeyen keskin sınırlı maküllerdir. Hem yüz hem de gövdede benzer sıklıkta yerleşirler. Hipertrofik skar ise eritemli sert geniş nodül ve plaklardır. Erkeklerde ve sıklıkla gövdede görülürler [70]. Skarlar dışında akne lezyonlarından sonra pigmentasyon değişiklikleri ve kalıcı eritem de görülebilmektedir. Pigmentasyon değişiklikleri aylar içinde gerilemesi beklenirken bazen kalıcı olabilir. Anetoderma da akne lezyonları sonrasında gelişebilen skar benzeri papüllerdir [71].

İlaca bağlı gelişen akne vulgariste polimorfik lezyonların aksine monomorfik papül ve püstüller izlenirken komedon izlenmemesi tipiktir. İntravenöz deksametazon ve yüksek doz oral kortikosteroid kullanılmasına bağlı olarak klinikte en sık karşılaşılan ilaca bağlı akne lezyonları olup gövde ön ve arka yüzde papül ve püstüller şeklinde olmaktadır.

Adolesan dönemdeki bireylerin neredeyse %100'ünde en azından bir komedon oluşumu gözlenmektedir. Adolesan dönemdeki akne sıklıkla yüz bölgesinde yerleşmektedir. Aknenin şiddeti yaşla birlikte artış göstermekte olup nodül ve kistlerin de olduğu inflamatuvar akne lezyonları daha çok geç adolesan dönemde görülmektedir [23,72,73]. 'Sandpaper' akne bu dönemde sadece alında görülen komedon ve papüllerin oluşturduğu aknedir [74].

Aknenin en yaygın ayırıcı tanısı folikülit, keratoz pilaris, perioral dermatit, seboreik dermatit ve rozasea iledir. Aknede görülen inflamatuvar papüller ve püstüller stafilokoksik follikülit, gram negatif (-) follikülit ve eozinofilik folikülitten ayırt edilmelidir. Rozasea ise daha ileri yaşta görülür ve papülleri malar bölge, çene ve alında daha çok bulunur ve telenjektazi varlığı, çabuk kızarma öyküsü, fotosensitivite akneden ayırt edici bulgulardır [3]. Akne skarları ise porfirialar, hidroavaksiniforme, uleritema orfiogenez ile ayırıcı tanıya girer [47].

Akne vulgaris için klinik bulguların farklılıklar göstermesi sebebiyle evrensel bir sınıflama sistemi yoktur. Aknenin baskın morfolojisine dayanarak, tip I – IV, inflamatuvar veya inflamatuvar olmayan, komedonal, komedopapüler, papüler, papülopüstüler, püstüler ve "kistik" veya nodüler (hatta nodüler-kistik) olarak sınıflandırılmıştır [1,20].

Bugüne kadar, literatürde yayınlanan akne şiddetinin değerlendirilmesi için 25'ten fazla farklı derecelendirme sistemi bulunmaktadır [11]. Aknenin şiddetini değerlendirirken, aknenin dağılımı (sırt, göğüs, üst kollar), lezyonların tipini ve sayısını (komedonlar, papüller, püstüller, nodüller) ve skarların varlığını veya yokluğunu göz önünde bulundurmak gerekir ve buna bağlı olarak hafif orta şiddetli diye sınıflandırılabilir [68]. Sıklıkla hafif, orta şiddette akne olarak görülebilen şiddetli akne daha nadir görülebilmektedir [11]. İlk defa 1956 yılında Pillsbury ve arkadaşları akneyi dört evrede incelemişlerdir. Evre 1, inflamatuvar lezyonların olmaması Evre 2, inflamatuvar lezyonların az sayıda olması evre 3, çok sayıda papülopüstüler lezyonların olması evre 4, nodül ve kistlerin varlığı olarak incelenmiştir. 1984 yılında Burke ve Cunliffe birbirlerinden bağımsız hastaların lezyonlarını sayarak ve fotoğraflayarak değerlendirmeleri Leeds tekniği olarak bilinmektedir. Buna göre 10'dan daha az lezyon hafif, 10-40 arası orta şiddetli, 40-100 arası lezyon ve 5'ten az sayıda nodül ve kist şiddetli, 5'ten fazla nodül ve kist ise çok şiddetli olarak değerlendirilmiştir [74].

Bu amaçla aknenin klinik şiddetini sınıflandırmak amacıyla Allen-Smith skalasına göre beş grupta ele alınabilir.

Evre 0: Yalnızca dikkatli bakıldığında görülen birkaç komedon ve papül izlenir.

Evre 1: Yüzün yaklaşık dörtte birinin tutulduğu küçük papül ve komedonlar görülür. Nadiren büyük papül ve püstüller eşlik edebilir

Evre 2: Yüzün yaklaşık yarısı tutulduğu küçük ve büyük komedonlara ek küçük papüller, nadiren de büyük papül ve püstüller görülür

Evre 3 Yüzün dörtte üçü tutulduğu büyük ve açık komedonlara ek çok sayıda büyük papül ve püstüller izlenir.

Evre 4: Yüzün tamamı inflamatuvar lezyonlarla kaplıdır [75].

2.1.6.1. Postadolesan akne

Yetişkin aknesi geleneksel olarak 25 yaşından daha büyüklerde görülen akne olarak tanımlanır ve kalıcı ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır. Adolesan

dönemde başlayıp 25 yaşından sonra da devam eden kalıcı akne ve 25 yaşından sonra ilk kez gelişen akne geç başlangıçlı yetişkin akne olarak adlandırılır. Her iki tip de kadınlarda daha sık görülür. Kalıcı aknede, hastalar çoğu gün lezyonlara sahiptir ve menstrüasyon öncesi alevlenme yaşayabilirler. Geç başlangıçlı akne, çene ve boyun, yüzün periferinde meydana gelebilir ve inflamasyon daha belirgindir ve aniden ortaya çıkar, premenstrüel ve sporadik olarak alevlenir. Bu kadınlar özellikle hormonal tedaviden fayda görmektedir [21,76]. Bu dönemdeki aknenin klinik özellikleri benzerdir ancak adolesan döneme göre daha yavaş başlar, kroniktir ve komedonlar daha seyrek. Şiddeti nodülokistik akne görülen çok vaka mevcuttur [77]. Yetişkin aknesinde skar adolesanlara göre daha yaygındır, Bu muhtemelen yetişkinlerde inflamasyonun daha fazla olmasından, tedaviye daha dirençli ve tedavinin sıklıkla gecikmesinden kaynaklanmaktadır [21].

2.1.6.2. Diğer akne varyantları

Akne konglobata, akne fulminans, akne mekanika, akne ekskorye, klorakne, ilaca bağlı akne, akne rozasea, akne kozmetika, mallorca aknesi, akne keloidalis nuchae, akne medicamentosa, neonatal ve infantil akne dâhil olmak üzere farklı akne çeşitleri mevcuttur [11,68].

Akne Konglobata (AK) şiddetli nodüller, abseler ve sinüs traktlarıyla seyreden akne varyantıdır. Geleneksel tedavilere direnç göstermekte olup bu durumda adalimumab kullanılabilir [78].

Akne Fulminans (AF) ateş, halsizlik, kemik ağrısı ve C-reaktif protein yüksekliği ve sedimentasyon yüksekliği gibi sistemik bulguların görüldüğü nadir varyantlardan biridir. Uzun kemiklerde osteolitik kemik lezyonları izlenebilmektedir. İzotretinoin piloseböz kanaldaki epitelin kırılabilirliğinin artışına neden olarak P.acnes antijenleri ile nötrofil temasını arttırdığı ve sonuçta akne fulminansın seyrini arttırabildiği düşünülmektedir. Ancak izotretinoin tedavide de kullanılmaktadır. Tedavide düşük doz steroidle izotretinoin birlikte kullanılabilir [79].

Neonatal akne, yenidoğanların %20'sinden fazlasında mevcut olup yaşamın 2. haftasında çıkar ve 3 ayda geriler. Burun, sırt, yanakta küçük papül ve püstüller şeklindedir. Komedonlar izlenmez. Tedavide topikal imidazoller kullanılabilir [47].

Akne aestivalis: Güneş maruziyeti sonrasında gelişen monomorf eritemli papüllerdir En çok kadınlarda görülmekte olup omuz, kol, göğüs ve boyunda yerleşir

Akne mekanika: ısı, sürtünme veya basınç ile tetiklenen aknedir. Vücudun herhangi bir yerinde oluşabilir. Papüller veya püstüller olarak görünebilir [47].

Akne ekskoriye: ağırlıklı olarak genç kadınlarda görülen, minimal akne lezyonlarıyla ortaya çıkan ancak çoğu zaman çizilmekle belirginleşip hipopigmente izler bırakabilen aknenin nadir varyantıdır [67].

Klorakne: Aromatik hidrokarbonlara temastan haftalar sonra oluşan mesleki akneyi tanımlamaktadır. Baş ve boyunda, malar alan, retroaurikular alan ve skrotum ve axilla en çok etkilenen bölgelerdir. Bu bölgelerde küçük kistik papül ve nodüller bulunur [3].

2.1.6.3. Aknenin birlikte görüldüğü sendromlar

SAPHO sendromu sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteiti içeren bir grup hastalığı ifade etmektedir. Her yaşta görülebilir ve herhangi bir iskelet bölgesini tutabilmektedir [80].

Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne (PAPA) sendromu, otozomal dominant kalıtım paterni gösteren bir inflamatuvar sendrom olup steril piyojenik artrit, akne konglobata, piyoderma gangrenozum birlikteliğini yansıtmaktadır [47].

HAIRAN sendromu, Hiperandrojenizm, Akne, İnsülin direnci, akantozis nigrikans ı kapsamaktadır [47].

APERT sendormu diğer adı Akrosefalosindaktili olan bu sendrom kraniosinostoz ve epifizlerin erken kapanması sonucu el ve ayaklarda deformiteler ile giden otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastaların yüzlerinde, gövdelerinde ve üst ekstremitelerinde şiddetli püstüller izlenmektedir [81].

2.1.7. Tedavi

Akne tedavisi zor bir süreç olup tedavi süreci dört kategoride incelenir. Bunlar; topikal tedaviler, sistemik antibiyotikler, sistemik retinoidler ve hormonal ajanlardır [3]. Akne vulgaris tedavisi cilt lezyonlarının şiddetini ve nüksünü azaltmayı ve görünümü iyileştirmeyi amaçlamalıdır [68]. Aknenin etyopatolojik faktörlerine göre, tedavi anti-komedojenik, anti-enflamatuvar ve antimikrobiyal maddelerden oluşur [42]. Benzoil peroksit, retinoidler ve antibiyotikler içeren topikal tedaviler, kombinasyon halinde kullanıldığında genellikle hafif ve orta dereceli aknelerin kontrolünde etkilidir. Daha şiddetli inflamatuvar aknesi olan hastalar, antibiyotiğe dirençli organizmaları azaltmak için genellikle topikal benzoil peroksit ile birlikte oral antibiyotiklere ihtiyaç duyarlar [8]. Komedonları azaltan ilaçlar topikal retinoidler (tretinoin, tazaroten, adapalen ve retinilaldehit) ve oral izotretinoindir [42]. Aknede kombinasyon tedavisi, örneğin retinoidler ve antibiyotikler, tek başına kullanılan ajanlardan daha etkili bulunmuştur [68].

Gebe kadınlarda uygun tedaviyi seçmek zor olabilir, çünkü birçok akne tedavisi teratojeniktir; tüm topikal ve özellikle oral retinoidlerden kaçınılmalıdır. Tetrasiklinler ve antiandrojenler gibi oral tedaviler de gebelikte kontrendikedir. Eritromisin ile topikal ve oral tedavi düşünülebilir [68].

1) Topikal retinoidler

Topikal retinoidler, keratinizasyonu normalleştiren ve foliküler tıkaç oluşumunu azaltan A vitamini analoglarıdır. Hem inflamatuvar olmayan hem de inflamatuvar aknelerin tedavisinde birinci basamak olarak kullanılırlar [1,68]. Akne tedavisinde kullanılan retinoik asit türevleri tretinoin, adapalen ve tazarotendir. Tretinoin kullanılan ilk topikal ajandır. Topikal tretinoinin, lizozomal enzimlerin polimorfonükleer lökositlerden salınımı, foliküler duvarda önemli bir rol oynayan enzimler salınımı üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Komedolitik ve antiinflamatuvar etkileri vardır [42,82]. Topikal retinoidler proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da azaltabilir. Bu terapi, komedon ve inflamatuvar lezyonların sayısını %40 ila %70 azaltır. En sık görülen yan etki eritem ve irritasyondur [68,83]. Adapalen gibi yeni retinoidler sadece tipik potansiyel komedolitik aktiviteye değil aynı zamanda anti-inflamatuvar

etkilere de sahiptir [29]. Adapalen RAR gama reseptörüne bağlandığı ve TLR-2 salınımını azalttığı gözlenmiştir. Komedolitik etkisi Tretinoinden daha zayıf olup yan etkisi daha azdır. Tazaroten ise deride aktif metaboliti tazarotenik aside dönüşerek etki etmekte olup RAR gama'ya bağlanarak hem komedolitik hem de antiinflamatuvar etki göstermektedir [84]. Topikal retinoidler mevcut olan en etkili komedolitik olduğundan komedonal akne tek başına kullanılabilir veya diğer sistemik ve topikal ajanlarla kombine edilebilirler. Hafif ve orta şiddetteki akne vulgaris tedavinin en yaygın kullanılan kombinasyonu retinoik asit ve benzoil peroksit kombinasyonudur. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nin (FDA) gebelik ve ilaç sınıflamasına göre tretinoin ve adapalen C, tazaroten ise X kategorisinde bulunur [83]. Salisilik asit ve alfa hidroksi asitler (örneğin, glikolik asit) de komedonları açan keratolitikler olarak etki eder [67].

2) Topikal antibiyotikler

Topikal antimikrobiyal ajanların antibakteriyel etkisinden çok antiinflamatuvar etkisi daha ön plandadır. Topikal retinoik asitlerle kullanılması etkinliklerini arttırmaktadır. Topikal antimikrobiyaller, P. acnes gibi proinflamatuvar bakterileri azaltır. En yaygın kullanılan topikal antimikrobiyal, benzoil peroksittir. Benzoil peroksit, P. acnes'in antibiyotik tedavisine direncini önleyen ve orta derecede komedolitik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir bakterisidal ajandır [1,68]. Diğer örnekler arasında eritromisin, klindamisin, sülfasetamid ve dapson bulunur. Azeleik asit, akne kaynaklı postinflamatuvar hiperpigmentasyona yardımcı olabilecek doğal olarak hafif antiinflamatuvar özelliklere sahip topikal bir antimikrobiyaldir [1]. Sodyum sülfasetamid paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimini yarışmalı yolla inhibe edip P. acnes'in çoğalmasını önler. Sodyum sülfasetamid %10'luk losyonu tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile birlikte kullanılmaktadır [3]. Topikal eritromisin ve klindamisin genellikle iyi tolere edilir ve bazı randomize kontrollü çalışmalarda inflamatuvar lezyonları %46 ila %70 oranında azalttığı gösterilmiştir. Eritem, pullanma, kserozis ve yanma topikal antibiyotiklerin oluşturabileceği yan etkilerdir [68].

3) Sistemik antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler *P.acnes*'e karşı etkili olup hem bakteri çoğalmasını hem de bakteri aracılığıyla salınan proinflamatuvar sitokinleri azaltıcı etkisi vardır [85]. Oral antibiyotikler sadece kısa süreler için kullanılmalıdır. Çünkü direnç gelişebilmektedir. Yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin örnekleri arasında eritromisin gibi makrolidler veya tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin gibi antibiyotikler bulunur [1]. Tetrasiklinler ve eritromisin ile tedavi, foliküller içindeki *P.acnes*'ini azaltır, böylece bakteriyel kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve doku yıkımını arttırdığı düşünülen matriks metaloproteinazları inhibe eder. Doksisisiklin ve minosiklin, tetrasiklinden daha etkili olarak kabul edilir [68]. Tetrasiklinler, eritromisin ve nadifloksasin, nötrofillerin ve dolayısıyla inflamasyonun neden olduğu reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltır [2]. Tetrasiklin ve eritromisin için 250-1500 mg/gün, doksisisiklin ve minosiklin için ise 50-200 mg/gün, azitromisin için haftada üç gün 250 mg/gün dozlarında tedavi önerilmektedir [85]. Sistemik antibiyotiklerin en sık yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal sisteme ait etkilerdir. Doksisisiklin fotosensitivite yapmaktadır. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin iskelet sistemi gelişimi üzerine olumsuz etkileri olup ve dişlerde renk değişikliklerine yol açmaktadır bu yüzden gebelerde ve 12 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır [86]. Sivilce tedavisi için yeni antibiyotikler arasında limesiklin, ikinci jenerasyon tetrasiklin ve roksitromisin yer almaktadır [2]. Klindamisin ise hem psödomembranöz kolit riski nedeniyle hem de retinoidlerin yaygın kullanımı nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir [3].

4) Hormonal tedaviler

Akne tedavisinde hormonal tedaviler oral kontraseptifler ve antiandrojenlerdir [87]. Hormonal ajanlar, altta yatan hormonal anormalliklere bakmaksızın akneli kadınlarda etkili ikinci basamak tedavi sağlar [68]. Androjen düzeyi yükselmiş veya hiperandrojenizm belirtileri, kalıcı ve dirençli akne ve kontrasepsiyon gerektirenler için uygundur [21]. Antiandrojenler veya androjen reseptör blokerleri, DHT'nun reseptörüne bağlanmasını doğrudan ve rekabetçi bir şekilde inhibe eden ajanlar olarak tanımlanır. Bunlar arasında drospirenon, spironolakton ve flutamid bulunur. Düşük doz glukokortikoidler veya Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri, LH'nin hipofiz salınımını engellemek ve böylece hormonların salgılanmasını azaltmak için de

kullanılmıştır [88]. 5a-redüktaz inhibitörleri finasterid ve dutasteridin, androjene bağımlı kadın akne tedavisi için faydalı olacağı umulmuştur. Ne yazık ki, testosteron düzeyi normal olan kadınlarda, bu moleküller kullanılarak klinik bir iyileşme elde edilememiştir [2]. Kadınlarda postadolesan dönemde daha çok yüzün alt bölgesinde görülen akne hiperandrojenizme ait laboratuvar bulguları olmasa da hormonal tedaviden fayda görmektedir. Menstrüasyon düzensizliği olan ve premenstrüel akne alevlenmesi yaşayan kişiler de hormonal tedaviden fayda görmektedir [89].

5) Oral kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler sebace bez aktivitesini baskılayarak hem over hem de adrenal kaynaklı androjen yapımını azaltmaktadırlar. OK tedavisi orta ve ağır akne erken dönemde kullanılmamalıdır [90]. Oral kontraseptiflerin (OK) çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların çoğunda akne tedavisi için güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir [64]. Klinik çalışmalar, östrojen içeren oral kontraseptiflerin, çeşitli formülasyonların, seks hormonu bağlayıcı globulini artırarak serbest testosteron seviyelerini düşürerek etki ettiğini göstermektedir Sadece progesteron içeren kontraseptifler ise akneyi kötüleştirebilir. Oral kontraseptifler etkili değilse oral antandrojen spironolakton eklenebilir veya monoterapi olarak verilebilir [68]. Spironolakton aldosteron antagonisti olup androjenlerle reseptör düzeyinde yarışır ve testosteronun östradiole dönüşümünü arttırır. Hiperandrojenizmde ve PKOS'a bağlı akne oral kontraseptiflerle kombine kullanılabilir [87]. Akneyi iyileştirme olasılığı daha fazla olan kombine oral kontraseptifler, siproteron asetat, desogesterel, dienogest, drospirenon veya jestoden içerenlerdir [67]. Oral kontraseptifler androjenik etkiye sahip progesteron içerdiklerinde akneye neden olabileceğinden zayıf androjenik etkili progesteron içermesi önemlidir [87].

6) Diğer tedaviler

Çay ağacı yağı, topikal ve oral ayurveda bileşikleri gibi bitkisel tedavilerin iyi tolere edildiği görülmektedir. Akne için fiziksel tedaviler arasında komedon ekstraksiyonu, mikrodermabrazyon, akne kistleri için intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu ve yüksek yoğunluklu, dar bant mavi ışık fotodinamik terapinin yanı sıra akne skarları için dolgu maddeleri ve lazer bulunmaktadır [68].

Genetik yatkınlığın yanısıra, multifaktöryel patogenezi olan akne vulgarisin tedavisinde androjenler, sebositlerde peroksizom proliferatör ile aktive olmuş reseptörlerin ligandları olarak etki yapan proinflamatuvar lipitler, keratinositlere etki eden TLR-2, patojenle ilgili moleküler patern, sitokin ve kemokinler, nöroendokrin düzenleyici mekanizmalar ve immun yanıtta görev alan proinflamatuvarlar hedef rol oynamaktadır. Bu patojenik hedefler akne için yeni ilaç silahlanmalarının oluşmasına yol açar. Topikal anti-androjenler, IGF-1 inhibitörleri, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör modülatörleri, asetilkolin inhibitörleri, topikal retinoik asit metabolizması bloke edici ajanlar, D vitamini analogları, antimikrobiyal peptitler, interlökin-1 α ve interlökin-1 β blokerleri ve immünoterapisi yeni tedavi seçeneklerinden bazılarıdır [11].

7) İzotretinoin

İzotretinoin (13 cis retinoik asit); 1980 yıllarından itibaren akne vulgaris, rozasea, periorifisial dermatit, seboreik dermatit, folikülit, granuloma annulare, sarkoidoz, keratinizasyon bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmış bir A vitamini türevidir [91]. Oral izotretinoin akne tedavisi için bütün patofizyolojik mekanizmaları hedef alan mevcut en etkili ilaçtır. İzotretinoinin teratojenite ve diğer yan etkiler kullanımını sınırlamasına rağmen şiddetli akne veya ilk basamak tedaviye cevap vermeyen ve oral antibiyotiklere dirençli akne durumlarda kullanılır [88,92]. Sebasöz lipojenezde belirgin bir azalmaya yol açan sebasöz bez aktivitesini doğrudan baskılar, sebasöz bez folikülündeki keratinizasyon paternini normalleştirir, inflamasyonu inhibe eder ve sekonder olarak P.acnes'in büyümesini azaltır. Ek olarak, doku matriks metaloproteinazlarının ve inhibitörlerinin ekspresyonunu normalleştirir. En şiddetli inatçı nodülökistik akne tedavisinde ve akne skarının önlenmesinde etkilidir [1,2]. Oral olarak verilen izotretinoin, bazal sebositlerin çoğalmasını azaltarak, sebum üretimini baskılayarak ve in vivo sebosit farklılaşmasını önleyerek yağ bezinin küçülmesini %90'a kadar azaltır [42]. Retinoidler sadece fibroblast büyüme faktörü reseptörü-2b (FGFR-2b) ile sinyal iletimini değil aynı zamanda IGF-1R sinyal iletimini de baskılamaktadır. İzotretinoin, IGF-1 tarafından aktive edilen 5 α -redüktaz ekspresyonunu inhibe eder [38]. Biyopsi materyallerinin incelenmesiye retinoidlerin nötrofiller üzerinde doğrudan farmakolojik etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür [42].

Karaciğerde sitokrom p40 sistemiyle metabolize olup, alındıktan sonra 1-4 saat içerisinde kanda en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır. Retinoid seviyesi ilaç kesilmesini takiben 1 ay sonra bazal değerlere ulaşabilmektedir [93].

Retinoik asitlerin pilosebace ünitenin gelişiminde önemli görevleri vardır. Retinoik asitler sebace bezlerde RAR ve RXR olmak üzere iki reseptörü vardır. Sebace bezlerde RXR daha fazladır. Bu nedenle RXR reseptörlerinin daha aktif olduğu düşünülmektedir [94]. Retinoik asit reseptörleri nükleus içindeki PPAR ile yan yana bulunduğundan PPAR ile sebosit olgunlaşmasında ve sebum içindeki lipitlerin üretiminde rolü olduğu öne sürülmektedir [46]. All-trans-retinoik asit (ATRA, tretinoin) sentezlenen ilk retinoik asit metaboliti olup topikal olarak kullanılmıştır. 13-cis-retinoik asit (13-cis-RA, isotretinoin) 9-cis-retinoik asit (9-cis-RA, alitretinoin) tretinoine benzer formlardır. Retinol, tretinoin, izotretinoin ve alitretinoin birinci kuşak retinoidlerdir. İkinci kuşak retinoidler ise 1972'de Bollag, tarafından bulunmuş olup etretinat ve asitretin bu gruptadır [3]. İzotretinoinin aktif metabolitleri all-trans ve 9-cis retinoik asittir. Trans retinoik asidin cis-izomeri olan izotretinoin, in vivo olarak all-trans retinoik aside dönüştürülür Sonuncusu, nükleer retinoik asit reseptörlerine, RXR'ler ve RAR'lara bağlanma yoluyla hücrenel etkileri indükleyen aktif efektör molekülüdür İzotretinoinin aktif metabolitleri nükleer retinoik asit reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu etkiler. Keratinositlerin proliferasyonunu azaltır, keratinosit differansiasyonunu düzeltir ve antiinflamatuvar etki gösterir. Aynı zamanda sebum üretimini azaltır, foliküler keratinizasyonu engelleyerek mikrokomedon oluşumunu azaltmaktadır [11,95].

Retinoidler ayrıca sebositlerin biyolojik fonksiyonlarını da etkiler. Retinoik asit reseptörleri (izotipler α ve γ) ve retinoid X reseptörleri (izotipler α , β , γ) insan sebositlerinde eksprese edilir. Tüm transretinoik asidin izoformları antiproliferatif etkiler sergiler ve sebosit farklılaşmasını ve lipid sentezini inhibe eder [11].

13 cis-retinoik asit (13cRA) tedavisi, lipid ve bazen de glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. 13cRA ile aknenin tedavisi insülin hassasiyetini azaltır ve insülin direnci sendromuna benzeyen lipid metabolizmasında değişikliklere neden olur [96]. Plazma lipidindeki ve glikoz homeostazındaki geçici bozukluklar, 13cRA ile kronik tedaviye eşlik eden sık görülen

komplasyonlardır. Retinoik asitler, preadiposit farklılaşmasını etkiler, ancak nihai etkileri konsantrasyonlarına ayrıca hücrelerde göreceli RAR ve RXR mevcudiyetine bağlıdır ve bu reseptörlere bağlanarak etki gösterir [97].

İzotretinoinin akne patogeneziindeki hormonal değişiklikler üzerine etkisi tam olarak aydınlatılamamış olup bu konuda farklı çalışmalarda hormonlar üzerinde farklı sonuçlar izlenmiştir. Lookingbill ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada izotretinoin tedavisi sonrası serum DHT ve androstenediol glukuronid düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir [98]. Hiperandrojenizmi olan akne vulgarisli kadınlarda izotretinoin tedavisi etkili bulunmuş ancak tedavinin kesilmesinden kısa süre sonra tekrar nöks olduğu görülmüştür Akne vulgarisli 105 hasta üzerinde yapılan izotretinoinin farklı dozlarda verilerek hipofiz hormonları üzerindeki etkisini gözlemlemeyi amaçlayan bir çalışmada tedavinin 3. ayında LH, prolaktin, total testosteron, adrenokortikotropik hormon, kortizol, IGF-BP3, IGF-1, büyüme hormonu, serbest T3 (sT3) düzeyi anlamlı derecede azaldığı görülmüştür [92]. İzotretinoinin hipofiz-adrenal aks üzerindeki etkisini gözlemlemeyi amaçlayan 47 hastalık bir başka çalışmada tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki serbest triiyodotironin (T3), TSH ve TSH reseptör antikor düzeyleri, luteinize edici hormon, prolaktin ve total testosteron ve bunların yanı sıra sabah kortizol ve ACTH düzeyleri incelenmiş ve bu hormon düzeylerinin baskılandığı görülmüştür [99]. Gokalp H ve arkadaşlarının 60 kadın gönüllüde izotretinoin tedavisinin tiroid fonksiyon testleri, folikül uyarıcı hormon (FSH), LH ve östrodiol düzeylerine etkisini araştırmış ve değerlerde anlamlı bir azalma olmadığı görülmüştür [75]. Şiddetli nodülokistik akne tanısı almış polikistik over sendromlu 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise izotretinoin tedavisinin hirsutizmde kullanılan Ferriman-Gallwey skorunu, serbest testosteron, insülini, akne skorunu ve over hacmini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. İzotretinoin; 5 alfa redüktazı indükleyip böylece AR ligandlarının miktarını ve kalitesini uyararak IGF-1 düzeylerini azaltır. İnsülin ve IGF'nin, progesterondan 17-hidroksi progesteron üreten 17-alfa hidroksilazı aktive edebileceği gösterilmiş bu nedenle testosteron seviyelerinin azalmış olabileceği düşünülmüştür [100]. İzotretinoinin birçok hormonu etkileyerek menstrüel siklus düzensizliğine yol açabileceği de düşünülmektedir. Kwon ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 0,7-1,2 mg/kg/gün doz aralığında en az 4 ay verilen izotretinoin tedavisi sonrasında %20 oranında menstrüel düzensizlik

görülmüştür [101]. Karadağ ve ark. izotretinoin kullanan 97 hastanın 28'inde (%28,8) tedavi süresince menstrüel düzensizliği başladığını bildirmişlerdir [102].

İzotretinoin tedavisi ile oksidatif 3-alfa hidroksisteroid dehidrogenaz (3-alfa-HSD) aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak in vitro DHT ve androstenedion üretimini azalttığı da düşünülmektedir. İlacın sebace bezlerdeki baskılayıcı etkisinin buna bağlı olduğu düşünülmektedir [98].

Akne vulgaris tedavisindeki izotretinoinin 0.5-2 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilir ve etkin tedavi ve uzun remisyon süresi için en uygun doz 120-150 mg/kg aralığında olması çalışmalarla desteklenmektedir. Bu oranın üstündeki dozlarda tedaviye faydası gösterilememiştir. Günlük tedavi dozuna göre değişmekle birlikte 1 mg/kg günden kullanıldığında 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşmak için 4-5 aylık bir süre gereklidir [86]. Yapılan çalışmalarda izotretinoin için en iyi doz rejiminin (0.5-1 mg/kg/gün) olduğu en düşük etkinin ise her ay 1 hafta boyunca verilen 0.5-1 mg/kg/gün aralıklı doz tedavisiyle olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar neticesinde son yıllarda yan etkilerini yenmek için düşük dozda izotretinoin tedavisi de (0.1-0.5 mg/kg/gün) önerilmiştir [95]. Uygun bir izotretinoin kürü, hastaların %80'inde uzun süreli akne remisyonu sağlamalıdır [67]. İzotretinoin cevap alamayan ve sıklıkla tekrarlayan tedaviler alan hastalar daha hafif aknesi olan kadınlar ve 16 yaş altı endokrinolojik problemleri olan hastalardır [3].

İzotretinoin tedavisinin ilk dönemlerinde bazı hastalarda inflamatuvar lezyonlarda alevlenme olabileceği bilindiğinden tedaviye düşük dozla başlamak hasta uyumunu arttıracaktır. Tedavi kesildikten sonra da tedavi edici etkileri 5 ay veya daha fazla devam edebilmektedir. Tedavi kesildikten sonraki relaps oranları farklı çalışmalarda %5.6 ile %65.4 arasında bulunmuştur. İzotretinoin tedavisi kesildikten sonra da etkisinin bir süre devam etmesinden dolayı bir sonraki tedaviye 2-3 ay ara verdikten sonra başlanması önerilmektedir [3,92]. Azoulay ve arkadaşları ise 1984-2003 yılları arasındaki 7100 akne hastasında izotretinoin tedavisi sonrasında iki yıl içinde %41 oranında nüks geliştiğini gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada relaps izlenen hastaların %26'sında tedaviyi ikinci kez, %8'inde ise üç veya daha fazla sayıda izotretinoin kullanmayı gerektirecek şiddette akne tespit etmişlerdir [103]. İzotretinoin tedavisini sonlandırdıktan sonra relaps oluşumunu önlemek için topikal retinoid tedavisinin

başlanması ve en az 12-16 hafta kullanılması önerilmektedir İzotretinoin küratif bir ilaç değildir. Kesilmesi durumunda ve devam tedavisi olmadığında nüks görülebilir [2].

Özellikle mukokutanöz yan etkiler başta olmak üzere birçok yan etkisi vardır. Bunlar sıklıkla basittir ancak bazı kişilerde oldukça problem yaratabilir [67]. İzotretinoine bağlı en sık yan etkiler deri ve mukozalarda olmaktadır ve doza bağlıdır. Keilit, yüzde yanma ve hassasiyet en sık görülen yan etkilerdir. Hastaların burun, dudak ve cilt üzerine bol miktarda nemlendirici kullanması gerekir. Miyalji de çok sık görülmektedir [68]. Hastaların yarısından fazlasında belirgin kserozis mevcuttur ve kaşıntıya yol açabilmektedir. Bu durum atopisi olanlarda daha sık görülür. Avuç içi ve ayak tabanlarında soyulmalar da görülebilmektedir [104,105]. Aynı zamanda travma bölgelerinde ve akne lezyonlarında granülasyon uyararak piyojenik granuloma benzer erüpsiyon yapabilir. Ayrıca bazı hastalarda tırnakta kırılma, incelme, batma gibi tırnak değişiklikleri de olabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde konjonktivada kuruluk olup konjonktivit, keratit, kuru göz ve görme bozukluğuna yol açmaktadır. En sık nöromüsküler yan etkisi baş ağrısı ve halsizliktir. %16 oranında görülen baş ağrısı genellikle tedavi gerektirmeyecek düzeydedir ancak dirençli baş ağrısı tarifleyenler psödotümör serebri yönünden incelenmelidir. Çünkü hastalarda nadiren psödotümör serebri ve benign kranial hipertansiyon olabilmektedir. Diğer nörolojik yan etkiler arasında baş dönmesi, uykusuzluk, bayılma ve parestezi yer almaktadır [104-106]. İzotretinoin ile rabdomiyoliz riski 30 yıldan beri bilinmektedir ve azdır ancak her hasta iş veya sporda aşırı yorucu aktivite yapmamaları konusunda uyarılmalıdır [11,107]. İzotretinoin sonrasında özellikle egzersiz sonrasında artan miyalji de görülmekte olup geri dönüşümlüdür. Artralji de çok sık bildirilmiş olup en sık sırtta görülmüştür [105,106].

İzotretinoin tedavisi dikkatlice izlenmelidir çünkü yan etkiler arasında güçlü teratojenite, hipertrigliseridemi ve pankreatit, hepatoksisite, kan diskrazileri, hiperosteoz, gece körlüğü vardır. Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonları ile de ilişki bildirilmiştir. Genellikle izotretinoin yüksek dozlarda uygulandığında nadir görülen önemli bir yan etki de gençlerde erken epifiz kapanması ve uzun kemiklerde hiperosteozdur [42,68].

Son zamanlarda, hastalar arasında birkaç psikolojik depresyon ve hatta intihar vakası bildirilmiş olmakla birlikte nedensel bir ilişki gösterilmemiştir. Hastalar depresyon, intihar düşünceleri ve psikoz konusunda uyarılmalı ve yakından izlenmelidir [68].

En önemli yan etkisi teratojenitedir ve ve tedavi boyunca ve tedavi kesilmesinden bir ay sonrasına kadar gebelikten kaçınılmalıdır. Teratojenik etkisinin hangi mekanizmayla oluştuğu bilinmemekle birlikte retinoid embriyopatisinde, merkezi sinir sistemi, timus ,kraniofasial ve kardiyak anomaliler görülebilir [67,107,108]. Bu yüzden doğurganlık çağındaki kadınlarda tedaviye başlamadan 1 ay öncesinde gebelik testi yapmak gerekir ve etkili doğum kontrollerine tedaviden 1 ay önce başlamak tedavi süresince ve 1 ay sonrasında da devam edilmelidir [42,107].

İzotretinoin kullanımı sırasında gelişen hipertrigliseridemi en sık görülen metabolik problem olup hastaların %25-45'inde izlenmiştir. Sadece kolesterol yüksekliği ise %30 unda görülmüştür [107,109]. Trigliserit düzeyi 500 mg/dl olduğu zaman doz azaltılmalı veya antihiperlipidemik ajan eklenmelidir Hastaların %15'inde ise karaciğer enzimlerinde artış izlenebilir ve tedaviden sonra birkaç ay içinde bu değerler normal seviyeye düşer [105,106]. Hastaların %15'inde ise serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde yükselme olur [107,109]. Diğer yan etkiler arasında lökosit ve nötrofil sayısının azalması, trombositopeni, sedimentasyon artışı ve homosistein düzeylerinin yükselmesi sayılabilir [105].

Androjen ile pilosebase ünitenin uyarımı yapılmış olan farelere 13-cis retinoik asit subkutan olarak uygulanmış kılınma üzerine bir etkisi görülmemiştir ancak sebase bezlerin belirgin olarak küçüldüğü görülmüştür. Bu özellik deri üzerine androjenlerin uygulanması ile oluşan pigmentasyon ve terminal kıl folikül yapısının 13 cis retinoik asit ile etkilenmediği izole olarak sebositler üzerinde etki gösterdiği sonucunu doğurmuştur. Takip eden dönemlerde sebosit kültürleri ile yapılan invitro çalışmalarda da benzer sonuçlar görülmüştür [110].

Bütün yan etkiler göz önünde bulundurularak bir hastada oral izotretinoin tedavisine başlamadan önce lipid ölçümlerini, tam kan sayımı, karaciğer enzim testlerini ve kan glukoz seviyelerini (doğurganlık çağındaki kadınlar için bir gebelik testi) içeren

kan sayımları yapılmalıdır. Bu testler tedavi sırasında aylık aralıklarla tekrarlanmalıdır [68].

2.1.8. Akne ve hormonlar

Akne problemi olan hastalarda endokrinolojik anomaliler bulunmasa da menstrüel siklus ve hiperandrojenizm konusunda sorgulanmalıdır. Endokrinolojik problemleri olan hastaların akneleri daha şiddetli olup tedavisi zordur [3]. Yağ bezinin aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan bazı hormonlar akne ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında androjenler, östrojenler, büyüme hormonu, insülin, IGF-1, CRH, ACTH, melanokortinler ve glukokortikoidler bulunur [99]. Kadınlarda esas olarak androjenler over ve adrenal bezde sentezlenmektedir. Hipofiz bezinden salınan LH, FSH steroid sentezini düzenleyen gonodotropinlerdir. DHEAS, androstenedion ve testosteron serum androjenleridir. DHEAS tamamen adrenal kaynaklıdır [111]. Adolesan dönemde androjenik etkilerden esas sorumlu olan adrenal androjenlerdir ve özellikle DHEAS bu dönemde en fazla artan androjendir [38]. Androjenler dermal papilla, sebositler, sebace bez duktusunda bulunan keratinositlerdeki (AR) ne bağlanarak akne oluşumuna sebep olabilirler. Testiküler feminizasyon gibi AR fonksiyon kaybı olan durumlarda serum androjen düzeyi normaldir ve akne görülmemektedir. AR'ye bağlanan androjenler testosteron ve DHT ve DHT metabolitleridir [112].

Androjen ve yağ bezlerinin androjenik stimülasyonu en başta olmak üzere çok sayıda faktör akne gelişimine neden olur. Hem dolaşımdaki serum androjenleri hem de yerel olarak üretilen androjenler akne üzerinde önemli rol oynar. Akneli kadınların bir kısmı en az bir anormal hormon seviyesine sahip olabilir. Bazı çalışmalar akne şiddeti ve dolaşımdaki serum androjen düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Akneli kadınların ara sıra yüksek serum testosteron, serbest testosteron, DHEAS, 3 androstanediol glukuronid ve androstenedion, ayrıca düşük seviyede seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinin olduğu bildirilmiştir [88]. Testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve DHT gibi androjenlerin, yağ bezinin büyümesinden ve sebum üretiminden sorumlu genleri düzenlediği bilinmektedir [11]. DHEAS serum seviyelerindeki yükselmeye prepubertal dönemde aknenin ilişkili

olması, serum androjen düzeyinin fazla olduğu kişilerde şiddetli akne görülebilmesi, testosteron ve DHEAS uygulaması ile sebace bez boyutunun büyümesiyle sebumun salgılanmasının arttığı gözlenmesi, androjen duyarsızlığı olan bireylerde sebumun üretilmemesi ve dolayısıyla akne lezyonlarının gelişmemesi, adrenal bez ve overde tümör nedeniyle androjenlerin artmasına bağlı olarak akne oluşması androjenlerin sebum üretiminde önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. NADPH'ye bağlı bir reaksiyonla periferik dokularda testosteronun 5 α -DHT'a dönüşümünü katalize eden izozim 5 α redüktaz tip 1, deride ağırlıklı olarak eksprese edilir. Akne hastalarında 5 α redüktaz aktivitesinin yüksek olması, prepubertal akne hastalarında genellikle daha yüksek DHEAS seviyeleri görülür. Dehidroepiandrosteron sülfatın ayrıca, özellikle postmenopozal kadınlarda, dolaylı mekanizmalarla sebum üretimini düzenlediği gösterilmiştir [11,113].

Androjenlerde olduğu gibi sebum sekresyonunun regülasyonunda dolaşan östrojenlerin mi yoksa lokal üretilen östrojenlerin mi önemli olduğu tam olarak bilinmemektedir. Östrojenlerin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmasa da androjenlerin sebace bez üzerindeki etkisini geriye çevirme, negatif feedback ile gonodotropinleri azalttığından dolayı androjenlerin üretimini baskılamak, sebace bezin büyümesini ve lipid üretimini ters yönde etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalarla etki ettiği düşünülmektedir [114]. Akne hastalarında düşük östrojen seviyeleri çeşitli çalışmalarda bulunmuştur. Eksojen östrojenlerin akne üzerinde faydalı bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu aynı zamanda ilk birkaç adet döngüsü sırasında düşük östrojen seviyesi nedeniyle ergenlikte aknenin en yaygın olmasıyla da desteklenir [11].

Sebace bezler üzerinde prolaktin reseptörleri mevcut olup prolaktin yüksekliği durumunda akne, sebore ve hirsutizm görülebilmektedir. Sebace bezler üzerinde tiroid reseptörü de olduğundan in vitro çalışmalarda tiroidin lipogenezi arttırdığı görülmüştür [2,7].

Kortikotropin salgılayan hormonun (CRH) lipogenezi teşvik ettiği ve dehidroepiandrosteronun insan sebositlerinde testosterona dönüştüren enzimi olan Δ 5-3- β -hidroksisteroid dehidrojenazın mRNA ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Bu durum aknenin stres hormonları ile olan ilişkisine açıklık getirmektedir [11].

2.2. Polikistik over sendromu (PKOS)

PKOS, kronik anovülasyonu olan üreme çağındaki kadınlar arasında (%5-18) yaygın bir endokrin hastalıktır. PKOS'un klinik tanımını son yıllarda değişmiştir ve temel kriterlerinden biri olan hiperandrojenizm, başlıca hirsutizm, akne vulgaris ve androjenetik alopesi'nin dermatolojik belirtilerini içermektedir. Kutanöz bir hiperinsülinemi belirtisi olan akantozis nigrikanslar da mevcut olabilir. Hiperandrojenizm, en sık görülen klinik olan hem akne hem de hirsutizm patogenezinin bir parçasıdır. Her zaman kistler ile büyümüş overler ile ilişkilendirilemeyen kronik anovülasyon, uzun zamandan beri PKOS'un önemli bir özelliği olarak kabul edilmiştir. Ayrıca idiyopatik hirsutizm olarak etiketlenen birçok kadın PKOS'ludur. Geç başlangıçlı şiddetli akne hastalarının akne olan kadınların büyük çoğunluğunda PKOS olması muhtemeldir [88]. PKOS'lu hastalar sıklıkla yüksek seviyelerde IGF-1 ve insülinin yanı sıra insülin direncine, yüksek DHEAS seviyelerine, hirsutizm, düzensiz adet döngüsü ve akneye sahiptirler.

PKOS tanısının aşağıdaki üç kriterden herhangi birinin varlığını gerektirdiği konusunda fikir birliği vardır: **1.** Hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal kanıtı **2.** Kronik anovülasyon: Klinik oligomenore tanısı, amenore, menstrüel siklusların 35 günden uzun veya yılda 10 siklustan az olması **3.** Diğer tanıları dışlamak için spesifik ultrasonografik kriterler kullanarak polikistik overlerin görüntülenmesi [88]. 2003 yılında Rotterdamda düzenlenen bir toplantıda PKOS kliniğine sebep olabilecek Cushing sendromu, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları dışlandıktan sonra oligo-anovülasyon/klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, ultrasonografide bulguların olması kriterlerinden ikisinin varlığıyla tanı konulabileceği vurgulanmıştır. Düzenli menstrüel siklusu olan kadınlarda overin iyi değerlendirildiği günler siklusun 3. ve 5. günleri arasındadır. Ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü sağlıklı kadınların %20'sinde de görülebilmektedir Ayrıca PKOS insülin direnci, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 DM ve glukoz intoleransı da ilişkisi olan bir sendromdur. Ultrasonografik kriterlere göre polikistik over, over içinde 2-9 mm çapında 12 ya da daha çok foliküllerin olması veya over hacminin 10 ml nin üstünde olmasıdır [115]. Tablo 1'de belirtilen üç kriterden ikisinin varlığı PKOS tanısı kaydırabilmektedir.

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanı kriterleri

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

Hiperandrojenizmin ortak dermatolojik belirtileri arasında hirsutizm, akne, akantozis nigrikans ve androjenik alopesi yer alır. Benzer şekilde androjenler, derideki yağ bezlerinden sebum üretimini artırarak akne oluşumunu etkiler [115]. PKOS'ta en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizm olup %60-90 arasında görülmektedir [5].

PKOS'lu hastalarda %30-50 oranında akne izlenmektedir. Hastaların %20-30 oranında ise şiddetli ve dirençli akne görülmektedir. Hatta bu aknelerin erken yaşta başlayabildiği erişkin döneme kadar devam edebildiği görülmüştür [4].

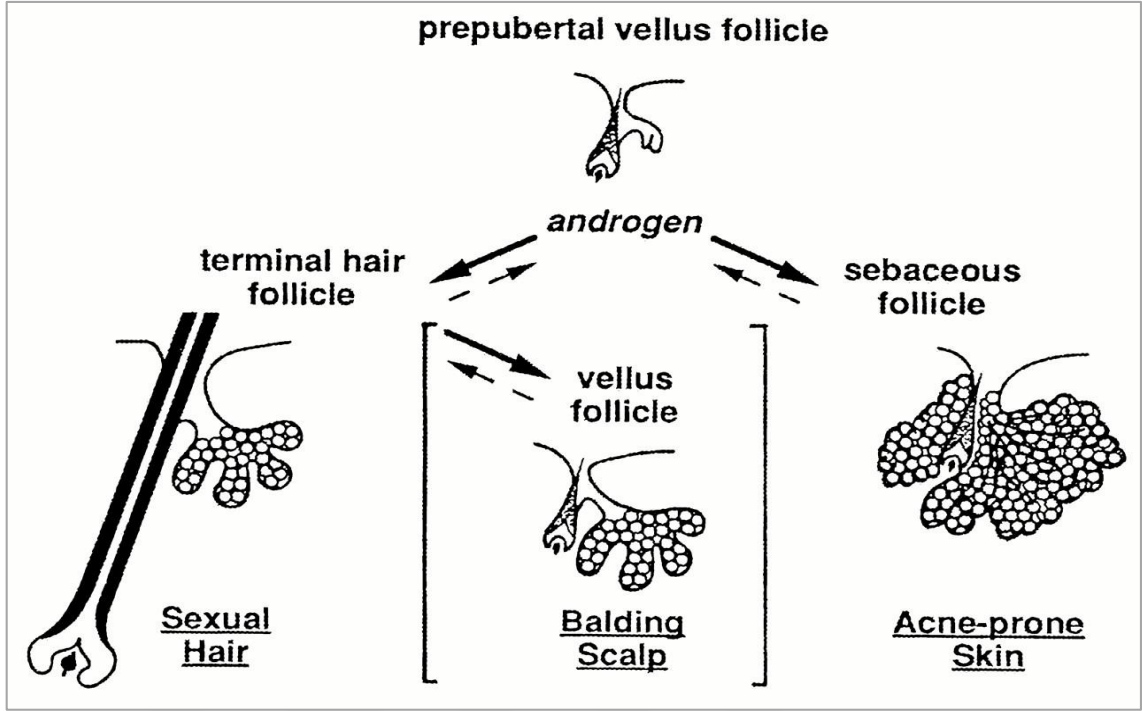
İnsülin direnci PKOS hastalarında önemli bir özelliktir. Androjenler insülin direncine katkıda bulunurlar [115]. İnsülinin akne patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmekle birlikte sebace bez proliferasyonu yaptığı gösterilmiştir. Sebace bezler üzerindeki IGF-1 reseptörlerine bağlanarak lipid sentezini artırır. Aynı zamanda adrenal korteks ve overdeki reseptörlerine bağlanarak androjen seviyesini de yükseltebileceği düşünülmektedir [2,39].

Klinikte hiperandrojenizm durumunda total testosteron, 17-0H progesteron, Pelvik ultrasonografi yapılacak ilk testlerdir [116]. Normalde kadınlarda total testosteron seviyesi 70-90 ng/dL, serbest testosteron ise 0.6-3.0 pg/mL arasındadır. Serum DHEAS veya 17- hidrokspirogesteron artışı androjen üretiminin adrenal bezden kaynaklı olduğunu düşündürür. DHEAS'ın erişkindeki normal düzeyi 35-450 µg/dL olup 4000-8000 ng/dl aralığında ise konjenital adrenal hiperplaziye gösterebilir. 17-0H Progesteronun ise sabah saatlerinde bakılan düzeyi 3 ng/ml üzerinde olması konjenital adrenal hiperplazi açısından anlamlıdır [3,117]. Serum total testosteron seviyesi > 150 ng/dl (5.2 nmol/L) üzerinde ve DHEAS 7000 ng/ml (18.9 µmol/L) üzerinde ise neoplazi açısından pelvik ultrasonografi ve adrenal CT anlamlı sonuçlar verebilir Ayrıca hastalarda normalin üst sınırında prolaktin yüksekliği de bulunmaktadır. PKOS'ta LH üç kat artış göstermekte olup FSH normal veya hafif artış gösterir. Dolaşımda bulunan LH ve FSH ile oranı artmakta olup, LH ölçümü klinik tanı için gerekli değildir [5,115].

2.3. Hirsutizm

İnsanlarda yaklaşık olarak bulunan 5 milyon kıl foliküllerinin ortalama 80000-150000 kadarı saçlı deride yer almaktadır. Kıl foliküllerinin miktarı insan yaşamı boyunca değişmemekle birlikte kılların boyutu ve tipi zamanla değişmektedir. Bu değişim sürecinde başta androjenler olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır. Hormonal düzenleme kıl büyümesinde çok önemli bir rol üstlenmektedir [7]. Kıl gelişimi 2-3 yıl süren büyüme fazı (anagen), 2-3 hafta süren involüsyona faz (katagen), 3-4 ay süren dinlenme fazı (telogen) olmak üzere 3 dönemden oluşmaktadır. İnsan vücudunda vellüs, lanugo ve terminal kıllar üreten üç foliküler yapı görülmektedir. Lanugo fetal yüzeyi örten renksiz ve tüysü kıllardır. Lanugo kıllar fetal hayattan sonra saçlı deride terminal kıllara diğer vücut bölgelerinde de vellüs kıllarına dönüşür. Vellüs kılları kısa ve incedir, terminal kıllar ise uzun, kalın ve siyah kıllardır. Vücutta bulunan kılların büyük bölümü vellüs kılları olup tiroid hormonları ve büyüme hormonlarından etkilenmektedir. Terminal kıllar üzerinde de androjenlerin rolü büyüktür. Androjen duyarlı bölgelerde kıl büyümesinde ve farklılaşmasında etkilidirler [6]. Saçlı deri daha önce androjene bağlı olmayan terminal kıllar androjenlerin etkisinde vellüs kıllara dönüşmektedir. Ergenlikten önce androjene duyarlı bölgelerde vellüs kılları ve yağ bezleri küçüktür. Artan androjen seviyelerine cevap olarak, seksüel alanlarda geniş terminal kıllara ve sebace alanlarda ise sebace folikülleri geliştirerek akne lezyonlarına dönüşümü uyarabilirler [7]. Androjenler kıl folikülü boyutunu, kıl liflerinin çapını arttırırken anajen fazın süresin de azaltırlar [6].

Hirsutizm androjene duyarlı bölgelerde terminal kıl fazlalığının bulunması durumudur. Kadınlarda %5-15 oranında görülür. Hirsutizm kadınlar arasında nispeten yüksek bir prevalansa sahiptir [6].



Şekil 2. Pilosebace ünitenin gelişiminde androjenlerin rolü [7].

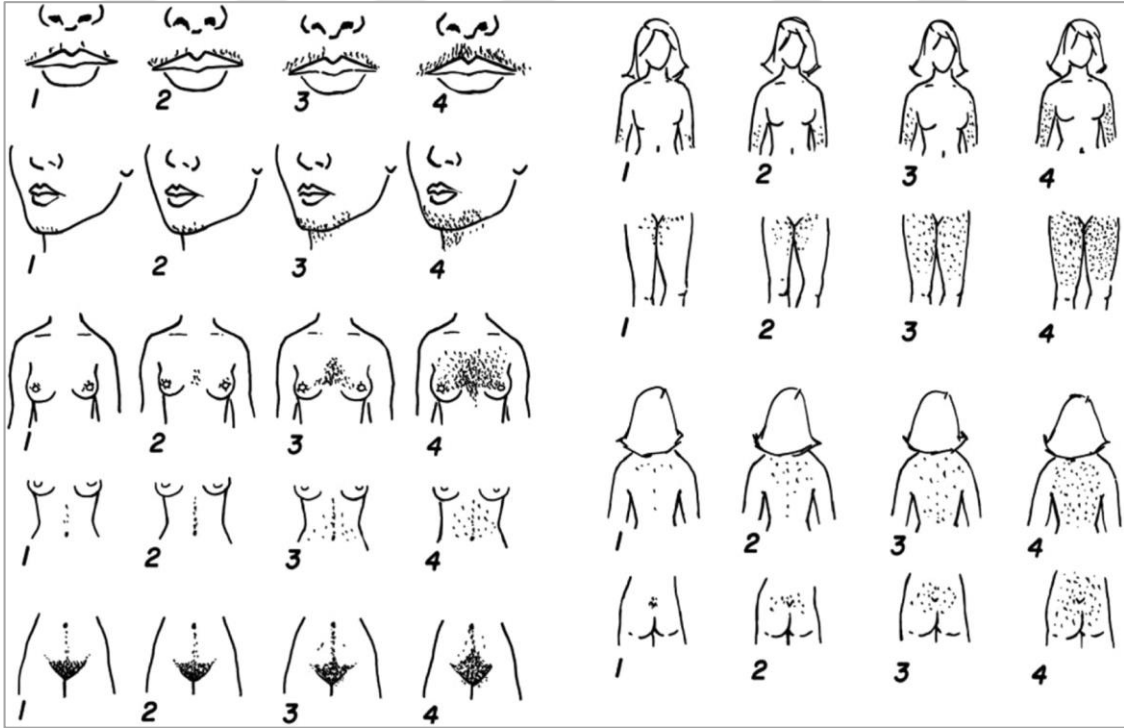
Kadınlarda hirsutizmin farklı nedenleri olabilmektedir. Bu nedenler iatrojenik, over ve adrenal kaynaklı ve idiopatik olarak sınıflandırılabilir. PKOS dolayısıyla hiperandrojenizm en sık gözlemlenen nedendir ve vakaların %71'inde gözlemlenirken, adrenal nedenler %3-10 ve tümöral nedenler de %0.3, idiopatik hirsutizm ise %10 oranında görülmektedir [116]. Belirlenen nedenler ilaca bağlı değilse özellikle endokrinopatiler ve neoplaziler açısından değerlendirilmelidir. Bunların içinde en sık PKOS, adrenal hiperplazi, tiroid fonksiyon bozuklukları, adrenal tümörler yer almaktadır [118]. Serum androjen seviyesinin yüksekliğiyle bağlantılı olabilirken, androjen seviyeleri tamamen normal olabilir. Serum androjen seviyeleri normal olduğunda hirsutizm görülüyorsa bu idiopatik hirsutizm olarak adlandırılır [6]. Hirsutizmden over ve adrenal bez kaynaklı androjenler ve kıl foliküllerindeki 5-alfa redüktaza bağlı gelişen DHT sorumludur [119]. Hirsutizimli kadınlar genellikle kıl köklerinde androjen testosteronu aktif metabolitine dönüştüren enzim olan 5 alfa redüktaz aktivitesinde artışa sahiptir.

İdiopatik hirsutizm, kadınlar normal androjen seviyesi olan, menstrüasyon düzensizliği olmayan ve belirlenebilir bir nedeni olmayan durumlarda görülen hirsutizmdir. Etyopatogenezi açık olmayıp, periferik dokularda 5 alfa redüktaz

düzeyinin artması veya 5 alfa redüktaz aktivitesi ile ilgili genlerin farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [5,119].

Dermatolojik muayene hirsutizme sebep olabilecek androjenlerin kaynağı hakkında fikir verebilir. Androjenler adrenal kaynaklı ise daha çok çene, karın orta hattı, pubiste olurken over kaynaklı olduğunda yüz lateralleri ve meme ucunda görülür. Bu yüzden adrenal kaynaklı olana santral, overden kaynaklı olana ise periferik hirsutizm denir [5].

Hirsutizm klinik olarak modifiye Ferriman-Gallwey (mF-G) skorlamasıyla ölçülür. 1981 yıllarında Hatch ve ark. tarafından modifiye edilmiş olan bu skorlama sisteminde dokuz bölge üst dudak, çene, göğüs, sırt, lumbosakral bölge, karnın üst ve alt bölgeleri, kol ve uyluk bölgelerini kapsamakta olup bu bölgedeki kıllanma 0-4 arasında derecelendirilir. 2008 yılında yayımlanan “Endocrine Society” kılavuzuna göre 8 ve üzeri hirsutizm; 8-15 arasında ise hafif, 16-25 arasında ise orta, 25 ve üzeri ise ağır hirsutizm olarak tanımlanmaktadır. Şekilde dokuz vücut bölgesinde kıl dağılımına göre skorlama şekli gösterilmiştir [117].



Şekil 3. Ferriman-Gallwey'in hirsutizm skorlaması [117].

Androjenler hirsutizm saptandıktan sonra ilk değerlendirilmesi gereken test olup en çok artan androjen ise testosterondur. Hirsutizmli hastalarda SHBG düzeyleri düşmektedir. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasıyla serum androstenedion, DHEAS ve testosteron seviyeleri arasında pozitif, SHBG düzeyi ile de negatif bir ilişki saptanmaktadır [7]. Testosteron düzeyi over kaynaklı, DHEAS düzeyi ise adrenal kökenli nedenleri ortaya koymaktadır. Androgen Excess Society rehberine göre sadece hafif hirsutizmi olan hastalar değil, orta ve şiddetli hirsutizmi ve adet düzensizliği olan veya obezite, virilizasyon veya hızlı ilerleyen hirsutizmde de androjen seviyelerine mutlaka bakılmalıdır. Hirsutizm nedenleri arasında hiperprolaktinemi ve hipotiroidi de bulunduğundan prolaktin düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri de ölçülmelidir [117,120].

Hipertrikozis ise hirsutizmden farklı bir kavram olup vellüs ve lanugo tipteki kılların sadece cinsiyet spesifik bölgelerde değil tüm vücutta artışıyla giden androjen fazlalığına bağımlı olmayan bir durumdur.

Hirsutizmin değerlendirilmesi subjektiftir. Klinik pratikte az hekim gerçek standart puanlama sistemini uygulamaktadır. Ayrıca hirsutizmli hastalar endokrinolojik değerlendirmeden önce tedavi edilebilmektedir. Bütün bunların hirsutizmin değerlendirirken dikkate alınması vurgulanmaktadır [115].

Hirsutizm tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve tedavi iki aşamada değerlendirilebilir. Birincisi kozmetik tedaviler, elektrolizis ve fotoepilasyon ile kılların yok edilmesi ikincisi ise androjen üretimine yönelik farmakolojik tedavilerdir [117]. Kıl büyüme siklusu göz önüne alındığında hormonal tedavinin etkili olabilmesi için hormonal tedaviler 6 aydan daha uzun süre kullanılmalıdır [118].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji bölümüne başvuran ve akne vulgaris tanısı konup izotretinoin tedavisi alan 18-40 yaş arası 30 kadın hasta prospektif olarak alındı.

Kontrol grubuna Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine kozmetik şikâyetler nedeniyle başvuran, akne veya başka bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hirsutizmi ve sistemik bir hastalığı olmayan, overyal hormonlara etki edecek veya hirsutizme yol açabilecek bir ilaç kullanmayan, yaş dağılımı açısından hasta grubu ile benzer özelliklere sahip 30 sağlıklı kadın gönüllü dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- Kadın olmak
- 18-40 yaş arasında olmak
- Akne vulgaris tanısı almak
- Lazer-epilasyon uygulanmamış olmak
- Overyal hormonları etkileyecek veya hirsutizme yol açabilecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmak
- Çalışmaya katıldığına dair yazılı onam vermiş olmak

Çalışma için dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük veya 40 yaşından büyük olmak
- Erkek olmak
- Gebe olmak
- Ek bir hastalığı olmak
- Lazer-epilasyon uygulanmış olmak
- Bilinen bir endokrinopatisi olmak
- Overyal hormonlara etki edecek veya hirsutizme yol açabilecek bir ilaç kullanmış olmak

- Daha önce izotretinoin tedavisi almış olmak
- Sistemik hastalığı olmak

3.2. Kullanılan Yöntemler

Hastalar için çalışmaya uygun olarak anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin yer aldığı bir form oluşturuldu (Ek-1: Akne Vulgaris Hasta/Kontrol Formu). Bu forma uygun olarak hastaların yaşı, sistemik hastalık öyküsü, aile öyküsü, akne şiddeti, akne lokalizasyonu ve menstruasyon düzensizliği-amenore açısından sorgulama yapılarak kayıtlar alındı. İzotretinoin kullanan hastalardan takip ve tedavi için alınan kan örneklerinden başvuru anında ve takiplerinin 3. ayında hormonal değerlere (LH, FSH, Prolaktin, Progesteron, 17-OH Progesteron, Estradiol, Total testosteron, DHEAS, İnsülin, Glukoz, TSH) bakıldı. Ayrıca hastaların başvuru anı ve takiplerinin 3. aylarında Ferriman-Gallwey skoru ile pelvik ultrasonografi bulguları kaydedildi.

Pelvik ultrasonografide anormal bulgular olan vaka; over stromal hacminin 10 cc üzerinde olması ve her bir overde 12'den fazla periferik kist varlığı olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov test) kullanılarak değerlendirildi. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, \pm standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student t testi ile ortanca değerleri yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-kare veya Fisher exact test ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel değerlendirmede anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul

Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı alındı (Etik Kurul Karar No: 03, Onay tarihi: 13.02.2019). Tüm katılımcılara çalışmaya yönelik sözel bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji bölümüne Haziran 2018-Aralık 2019 yılları arasında başvuran ve akne vulgaris tanısı konup izotretinoin tedavisi başlana 18-40 yaş arası 30 kadın hasta prospektif olarak alındı. Kontrol grubuna ise 30 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $22,1\pm 3,4$ (18-31 yaş) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $23,4\pm 3,4$ (18-29 yaş) idi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,160$).

Hasta grubundaki vakaların klinik özellikleri incelendiğinde; dokuz (%30) hastada ailede akne öyküsü pozitifliği ve dokuz (%30) hastada da şiddetli akne vardı. 10 (%33.3) hastada izotretinoin tedavisinin 3. ayında menstrüasyon düzensizliği, görüldü. Hastaların Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru incelendiğinde tedavi başlangıcında skoru ≥ 8 olan hiçbir vaka yokken, izotretinoin tedavisinin 3. ayında skoru ≥ 8 olan beş (%16.7) vaka vardı. Ayrıca 11 (%36.6) hastada tedavinin 3. Ayında Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 olmamakla birlikte tüylenme artışı vardı. Hasta grubunda ilk başvuruda pelvik ultrasonografide anormal bulgular olan vaka yokken, takiplerinin 3. ayında pelvik ultrasonografide üç (%10) vakada anormal bulgular vardı.

Kontrol grubundaki vakalarda ise altı (%20) vakada ailede akne öyküsü pozitifliği dışında sistemik hastalık veya başvuru anında menstrüasyon düzensizliği ve anormal ultrasonografik bulgular yoktu.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre ailede akne öyküsü pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,375$). Hasta grubunda izotretinoin tedavisinin 3. ayındaki menstrüasyon düzensizliği ($p<001$) ile Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ($p=0.023$), tedavi başlangıcındaki menstrüasyon düzensizliği ve Ferriman-Gallwey hirsutizm skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve klinik özellikler	Hasta grubu (n=30), n (%) Ortalama±SD	p değeri	
Yaş	22,1±3,4		
Aile öyküsü pozitifliği	9 (30)		
Menstrüasyon düzensizliği	İlk başvuru 3. ay	0 (0) 10 (33.3)	< 0.001
Akne şiddeti	Orta Şiddetli	21 (70) 9 (30)	
Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ≥8	İlk başvuru 3. ay	0 (0) 5 (16.7)	< 0.023
Pelvik USG'de anormal bulgular	İlk başvuru 3. ay	0 (0) 3 (10)	

USG: Ultrasonografi.

Hasta grubundaki vakaların laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri incelendiğinde; ilk başvuruda glukoz düzeyi 86.3±10.1 mg/dL, 3. ayda glukoz düzeyi 87.4±8.0 mg/dL, ilk başvuruda TSH düzeyi 1.4±0.7 mIU/mL, 3. ayda TSH düzeyi 1.4±0.9 mIU/mL, ilk başvuruda insülin düzeyi 13.9±11.3 µIU/mL, 3. ayda insülin düzeyi 13.0±9.6 µIU/mL, ilk başvuruda FSH düzeyi 4.8±1.4 mIU/mL, 3. ayda FSH düzeyi 5.1±1.4 mIU/mL, ilk başvuruda LH düzeyi 4.1±2.0 mIU/mL, 3. ayda LH düzeyi 6.1±5.8 mIU/mL, ilk başvuruda prolaktin düzeyi 16.3±5.3 ng/mL, 3. ayda prolaktin düzeyi 16.9±8.0 ng/mL, ilk başvuruda progesteron düzeyi 0.5±1.2 ng/mL, 3. ayda progesteron düzeyi 0.3±0.5 ng/mL, ilk başvuruda östradiol düzeyi 39.9±32.5 pg/mL, 3. ayda östradiol düzeyi 47.6±44.8 pg/mL, ilk başvuruda total testosteron düzeyi 1.0±0.3 nmol/L, 3. ayda total testosteron düzeyi 1.0±0.3 nmol/L, ilk başvuruda DHEAS düzeyi 344.6±135.1 µg/dL, 3. ayda DHEAS düzeyi 360.1±115.6 µg/dL, ilk başvuruda 17-OH progesteron düzeyi 1.7±0.9 ng/mL ve 3. ayda 17-OH progesteron düzeyi 1.7±0.7 ng/mL idi (Tablo 3).

Hasta grubunda tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; ilk başvuruda progesteron düzeyi 3. ayda bakılan progesteron düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekken (p<0.001), glukoz (p=0.188), insülin (p=0.245), TSH (p=0.241), FSH (p=0.241), LH (p=0.237), prolaktin (p=0.241), östradiol (p=0.543), total testosteron (p=0.311), DHEAS (p=0.237) ve 17-OH progesteron (p=0.278) düzeyleri açısından tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların izotretinoin tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Tedavi öncesi Ortalama±SD	Tedavinin 3. ayı Ortalama±SD	p değeri
Glukoz (mg/dL)	86.3±10.1	87.4±8.0	0.188
TSH (mIU/mL)	1.4±0.7	1.4±0.9	0.241
İnsülin (µIU/mL)	13.9±11.3	13.0±9.6	0.245
FSH (mIU/mL)	4.8±1.4	5.1±1.4	0.241
LH (mIU/mL)	4.1±2.0	6.1±5.8	0.237
Prolaktin (ng/mL)	16.3±5.3	16.9±8.0	0.241
Progesteron (ng/mL)	0.5±1.2	0.3±0.5	< 0.001
Östradiol (pg/mL)	39.9±32.5	47.6±44.8	0.543
Total testosteron (nmol/L)	1.0±0.3	1.0±0.3	0.311
DHEAS (µg/dL)	344.6±135.1	360.1±115.6	0.237
17-OH progesteron (ng/mL)	1.7±0.9	1.7±0.7	0.278

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, FSH: Folikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinleştirici hormon, DHEAS: Dihidroepiandrostenedionsülfat.

Kontrol grubundaki vakaların ilk başvurusundaki laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri incelendiğinde; glukoz düzeyi 91.0±9.8 mg/dL, TSH düzeyi 1.4±0.8 mIU/mL, insülin düzeyi 11.8±8.5 µIU/mL, FSH düzeyi 4.3±1.8 mIU/mL, LH düzeyi 5.5±4.0 mIU/mL, prolaktin düzeyi 15.8±7.9 ng/mL, progesteron düzeyi 2.7±4.1 ng/mL, östradiol düzeyi 88.3±65.0 pg/mL, total testosteron düzeyi 1.2±0.4 nmol/L, DHEAS düzeyi 369.0±150.8 µg/dL ve 17-OH progesteron düzeyi 2.2±0.8 ng/mL idi (Tablo 4).

İlk başvuruda progesteron (p=0.007) ve östradiol (p=0.001) düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük iken, glukoz (p=0.075), insülin (p=0.420), TSH (p=0.870), FSH (p=0.253), LH (p=0.111), prolaktin (p=0.752), total testosteron (p=0.095), DHEAS (p=0.512) ve 17-OH progesteron (p=0.071) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu arasında ilk başvurudaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Hasta grubu Ortalama±SD	Kontrol grubu Ortalama±SD	p değeri
Glukoz (mg/dL)	86.3±10.1	91.0±9.8	0.075
TSH (mIU/mL)	1.4±0.7	1.4±0.8	0.870
İnsülin (µIU/mL)	13.9±11.3	11.8±8.5	0.420
FSH (mIU/mL)	4.8±1.4	4.3±1.8	0.253
LH (mIU/mL)	4.1±2.0	5.5±4.0	0.111
Prolaktin (ng/mL)	16.3±5.3	15.8±7.9	0.752
Progesteron (ng/mL)	0.5±1.2	2.7±4.1	0.007
Östradiol (pg/mL)	39.9±32.5	88.3±65.0	0.001
Total testosteron (nmol/L)	1.0±0.3	1.2±0.4 369.0±150.8	0.095
DHEAS (µg/dL)	344.6±135.1	2.2±0.8	0.512
17-OH progesteron (ng/mL)	1.7±0.9		0.071

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, FSH: Folikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinleştirici hormon, DHEAS: Dihidroepiandrostenedionsülfat.

Orta ve şiddetli aknesi olan hastalar arasında klinik özellikler (aile öyküsü, tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında menstrüasyon düzensizliği, Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ve pelvik ultrasonografide anormal bulgular) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Orta ve şiddetli aknesi olan hastalar arasında laboratuvar parametreleri (tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında glukoz, insülin, TSH, FSH, LH, prolaktin, progesteron, östradiol, testosteron, DHEAS ve 17-OH progesteron düzeyleri) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 5. Orta ve şiddetli derecede aknesi olan hastalarda klinik özelliklerin karşılaştırılması.

Parametreler	Orta derecede akne (n=30), n (%)	Şiddetli derecede akne (n=30), n (%)	p değeri
Ailede akne öyküsü pozitifliği	7 (23.3)	2 (6.6)	0.550
Menstrüasyon düzensizliği			
İlk başvuru	0 (0)	0 (0)	1.000
3. ay	6 (20.0)	4 (13.3)	0.406
FG hirsutizm skoru ≥ 8			
İlk başvuru	0 (0)	0 (0)	1.000
3. ay	3 (10)	2 (6.6)	0.599
USG'de anormal bulgular			
İlk başvuru	0 (0)	0 (0)	1.000
3. ay	2 (6.6)	1 (3.3)	0.896

FG: Ferriman-Gallwey, USG: Ultrasonografi.

Hastaların tedavilerinin 3. ayında beş hastada Ferriman Gallwey skoru ≥ 8 ve 25 hastada Ferriman Gallwey skoru < 8 olarak tespit edildi. İzotretinoin tedavisinin 3. ayında Ferriman Gallwey skoru ≥ 8 olan beş hastanın birinde ve Ferriman Gallwey skoru < 8 olan 25 hastanın ikisinde 3. ayda bakılan USG'de anormal bulgular (over stromal hacimde artış ve çok sayıda periferik kist) vardı.

Tedavilerinin 3. ayında menstrüasyon düzensizliği olan ve olmayan hastalar ile tedavilerinin 3. ayında bakılan Ferriman Gallwey skoru yüksek (≥ 8) olan ve olmayan (< 8) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 6. Orta ve şiddetli derecede aknesi olan hastalarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Orta derecede	Şiddetli derecede	p değeri
	akne Ortalama±SD	akne Ortalama±SD	
Glukoz ilk başvuru (mg/dL)	88.1±10.3	82.0±8.8	0.132
Glukoz 3. ay (mg/dL)	88.3±8.0	85.1±7.9	0.314
TSH ilk başvuru (mIU/mL)	1.4±0.8	1.4±0.6	0.816
TSH 3. ay (mIU/mL)	1.5±1.0	1.3±0.6	0.615
İnsülin ilk başvuru (µIU/mL)	15.2±12.9	10.7±5.6	0.326
İnsülin 3. ay (µIU/mL)	13.0±10.4	12.8±8.0	0.953
FSH ilk başvuru (mIU/mL)	4.8±1.4	4.9±1.4	0.815
FSH 3. ay (mIU/mL)	5.0±1.2	5.4±1.7	0.509
LH ilk başvuru (mIU/mL)	4.5±2.2	3.3±1.2	0.153
LH 3. ay (mIU/mL)	5.4±4.9	7.7±7.5	0.347
Prolaktin ilk başvuru (ng/mL)	17.0±5.5	14.7±4.7	0.277
Prolaktin 3. ay (ng/mL)	16.9±7.5	17.0±9.5	0.986
Progesteron ilk başvuru (ng/mL)	0.7±1.4	0.2±0.1	0.306
Progesteron 3. ay (ng/mL)	0.3±0.6	0.2±0.1	0.699
Östradiol ilk başvuru (pg/mL)	45.3±37.3	27.3±9.7	0.169
Östradiol 3. ay (pg/mL)	40.2±25.7	64.8±71.9	0.173
Total testosteron ilk başvuru (nmol/L)	1.0±0.4	1.0±0.3	0.648
Total testosteron 3. ay (nmol/L)	1.1±0.3	0.9±0.3	0.202
DHEAS ilk başvuru (µg/dL)	342.3±138.1	350.0±135.6	0.888
DHEAS 3. ay (µg/dL)	357.2±94.1	366.9±161.9	0.838
17-OH progesteron ilk başvuru (ng/mL)	2.0±1.0	1.3±0.6	0.083
17-OH progesteron 3. ay (ng/mL)	1.6±0.7	2.1±0.5	0.078

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, **FSH:** Folikül uyarıcı hormon, **LH:** Lüteinleştirici hormon, **DHEAS:** Dihidroepiandrostenedionsülfat.

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris pilosebace ünitenin bir hastalığıdır. Pubertenin başlamasıyla birlikte, sebace bezin androjen aracılı uyarılması, sebum üretiminin artmasına neden olur. Akne yüksek androjen aktivitesi ile ilişkilidir [99].

Akne vulgarisin kadın ve erkeklerde sıklığı benzer olup, kadınlarda başlangıç yaşının daha erken olduğu ve erkeklerin hastalığın daha şiddetli halleriyle etkilendiği gösterilmiştir. İlerleyen yaşlarda ise kadınlarda görülme sıklığı daha yüksek olma eğilimindedir [15,19,20]. Schmitt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akne vulgarisli kadınların %80'inde, aknenin 20 yaşından önce görüldüğü ve dirençli olduğu belirlenmiştir [121]. Çalışmamızdaki vakalarımızın tümü kadın hasta ve yaş aralığı 18-31 yaş idi.

Kadınlarda esas olarak androjenler over ve adrenal bezde sentezlenmektedir. Hipofiz bezinden salınan LH ve FSH steroid sentezini düzenleyen gonodotropinlerdir. DHEAS, androstenedion ve testosteron ise serum androjenleridir. DHEAS tamamen adrenal kaynaklıdır [111]. Akne vulgarisli hastalarda serum dolaşan androjen seviyeleri, progesteron, glukokortikoidler, insülin ve IGF-1'in yükseldiği bilinmektedir, ancak serum östradiol seviyeleri ve SHBG kontrollerden daha düşüktür [122]. Nöropeptitler, histamin, retinoidler, D vitamini ve IGF-1 sebum üretiminin düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır. Genetik yatkınlık, sebace bezlerin sayısını, boyutunu ve aktivitesini etkileyen önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Akne vulgaris'in etyopatogenezinde de androjenlerin rolü iyi bilinmektedir. Testosteron, DHEAS ve DHT, sebace bez büyümesini ve sebum üretimini uyarır. Östrojenler ters etkiye sahiptir, yani androjenlerin salgılanmasını engeller, yağ bezinin büyümesinde yer alan genleri modüle eder ve işlevlerini inhibe ederler [123]. Yağ bezinde özellikle östrojen reseptörü alfa ve progesteron reseptörleri olan androjen reseptörü (AR) ve özellikle progesteron reseptör B olan progesteron reseptörü ekspresyonu gösterilmiştir. Akne hastalarında düşük östrojen seviyeleri çeşitli çalışmalarda bulunmuştur. Eksojen östrojenlerin akne üzerinde faydalı bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu aynı zamanda ilk birkaç adet döngüsü sırasında düşük östrojen seviyesi nedeniyle ergenlikte aknenin en yaygın olmasıyla da desteklenir [11,122].

Literatürde akne vulgaris ile serum progesteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Bir çalışmada şiddetli akne vulgarisli kadınlarda progesteron düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu ilişki progesteron öncülü olan kolesterol düzeylerindeki artışlarla açıklanmıştır. Progesteron sebüm salgılanmasını ve keratinosit proliferasyonunu artırarak akne lezyonlarını artırabilir [124,125]. Progesteronun etkisi akne de daha karmaşık gibi görünmektedir, çünkü premenstrüel değişiklikler progesteronun pik seviyeleri ile ilişkilidir, ancak doğal ve yapay progesteronlar hem antiandrojenik aktivite hem de androjenik aktivite gösterir [122]. Bakry ve arkadaşlarının 60 akne hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada total testosteron ve progesteron düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur [126]. Çalışmamızda ise tedavi öncesi akne vulgaris hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında progesteron ve östrojen düzeyleri anlamlı derecede düşük iken, total testosteron düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

A vitamininin 13-cis-retinoik asit türevi olan izotretinoin, şiddetli nodülökistik akne için oldukça etkili bir tedavidir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, izotretinoinin daha sonra retinoid reseptörleri ile etkileşime giren ATRA izotretinoine izomerize olduğu düşünülmektedir [99]. Akne de izotretinoinin ana etki biçiminin sebüm baskılamasıyla sonuçlanan sebosit apoptozu olduğuna dair artan kanıtlar vardır. İzotretinoinin, tüm apoptozu destekleyen transkripsiyon faktörleri olan p53 ve Forkhead box protein-1 (FoxO-1) ve Forkhead box protein 3 (FoxO-3) ekspresyonunu arttırdığı ifade edilmektedir. İzotretinoin, hepatik büyüme hormonu reseptörünün FoxO-1 aracılı baskılanması ile ilişkili olabilecek bir etki olan serum IGF-1 seviyelerini azaltır. IGF-1, gonadal ve adrenal androjen sentezini kontrol eder ve 5 alfa redüktazı indükler, böylece androjen reseptörü (AR) ligandlarının miktarını ve kalitesini uyarır [100]. Akne vulgaris tanılı hastalarda kan glukoz düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğu daha önce bildirilmiştir. Kan glukozundaki artış insülin sekresyonunu uyarır. Bu durum da IGF-1'e bağlanan proteinleri azaltmaktadır. Böylece IGF-1'in hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi kolaylaşmaktadır. İnsülin aynı zamanda androjen sentezini de uyararak sebüm üretimini uyarır ve salınımı akne şiddetiyle ilişkilidir [2,39,127]. Kaymak ve arkadaşlarının yaptığı genç yaştaki akneli hastaların yer aldığı bir çalışmada kan glukozu, insülin düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı bir farkı bulunamamıştır. Aynı çalışmada insülin şiddeti ve düzeyiyle akne şiddeti arasında bağlantı da bulunamamıştır

[128]. 13-cis-retinoik asit ile tedavi, hiperglisemi dâhil olmak üzere bozulmuş glikoz metabolizması ile ilişkili olabilir. Koistinen ve ark yaptıkları çalışmada 13-cis-retinoik asidin tüm vücut insülin duyarlılığını azalttığını bildirmiştir [96]. Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında insülin ve glukoz düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca izotretinoinin de bu parametreler üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Testosteron, DHT VE DHEAS, yağ bezi büyümesini ve sebum üretimini uyarır. Östrojenler tam tersi bir etkiye sahiptir. Bu nedenle yağ bezinin aktivitesi östrojen/androjen oranına bağlıdır [123]. İzotretinoinin yan etkilerinin araştırıldığı birkaç çalışmada hormon parametreleri ve menstrüel siklus değişiklikleri bildirilmiştir [129]. Çok az klinik çalışma retinoidlerin hipofiz hormon seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. İzotretinoinin hipofiz-adrenal aks üzerindeki etkisini gözlemlemeyi amaçlayan 47 hastalık bir başka çalışmada Karadağ ve ark, 3 aylık izotretinoin tedavisinin akne hastalarının hormonal durumunda çeşitli değişikliklere neden olduğunu bulmuştur: Kortizol, ACTH, LH, sT3, total testosteron ve prolaktin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur [99]. Çetinözman ve ark. izotretinoin tedavisi alan akneli hastalarda, izotretinoinin androjen düzeylerini etkilemeden tüm hastalarda akneyi iyileştirdiğini bildirmiştir [26]. Feily ve ark, 3 ay boyunca 20 mg izotretinoin tedavisi alan hastaların serum testosteron, prolaktin ve DHT seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını bulmuştur. Aksine, izotretinoin tedavisinden sonra serum DHEAS seviyelerinin önemli ölçüde arttığını, luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon, serbest testosteron ve 17-hidroksiprogesteronun tedaviden sonra önemli bir değişiklik göstermediğini bildirmiştir [130]. Öztürk ve ark. kümülatif isotretinoin tedavisi alan 32 akne vulgarisli hastada ortalama FSH, LH ve östradiol düzeylerinin tedaviden sonra tedavi öncesine göre anlamlı derecede azaldığını bulmuşlardır [131]. Cinar ve ark. nın izotretinoinin kadın fertilitesi üzerine yaptıkları 79 hastalık bir çalışmada, tedavinin 6. ayında FSH ve LH düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca östradiol düzeylerindeki değişim de anlamlı olmayıp tedavi öncesindeki değerlere göre daha düşük bulunmuştur [132]. Saljoughi ve ark, isotretinoinle tedavi edilen akne hastalarında tedaviden sonra ortalama serum LH seviyelerinin anlamlı olarak arttığını, ancak FSH, östradiol ve total ve serbest testosteron serum seviyelerinin istatistiksel olarak değişmediğini bildirmiştir [133].

Karadağ ve ark 105 hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada, 3 aylık farklı dozlarda izotretinoin tedavisinden sonra LH, prolaktin, toplam testosteron, ACTH, kortizol, IGF-BP3, IGF-1, GH ve sT3 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. İzotretinoinin bu üç dozun hepsinde hipofiz hormonlarını etkilediğini ve hipofiz hormonlarındaki farklılıkların yüksek doz tedavide daha belirgin olduğunu bildirmiştir [92]. Açmaz ve ark, çalışmamızdaki gibi tüm hormonal değerlendirmeleri menstrüel siklusun foliküler fazında yaptıkları çalışmada, 6 aylık izotretinoin tedavisinden sonra serbest testosteronda anlamlı bir azalma bulmuş, ancak serbest T4 (sT4), sT3, TSH, FSH, LH, Östradiol, insülin, IGF-1, SHBG, DHEAS ve total testosteron seviyeleri önemli ölçüde farklılık tespit etmediklerini bildirmiştir [100]. Çalışmamızda ise 3 aylık tedavi sonrası foliküler fazda ölçülen hormonlardan tedavi öncesine göre sadece progesteron düzeyi anlamlı derecede azaldı. Bildiğimiz kadarıyla izotretinoin tedavisi sonrası progesteron düzeyinde anlamlı azalma bildiren çalışma bulunmamaktadır. Orta derece akneli hastalar ile şiddetli aknesi olan hastalar karşılaştırıldığında izotretinoinin hormonlar üzerine olan etkisi açısından aralarında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Menstrüel döngünün sorunsuz bir şekilde işleyebilmesi, birçok hormon düzeyinin normal (Gonadotropin serbestleştirici hormon, FSH, LH, Östrojen, Progesteron TSH, T3, Prolaktin, İnhibin A, vb.) ve dengeli bir şekilde çalışmasına bağlıdır [134]. Retinoidlerin endometrium büyüme ve sekreteruar diferansiyasyonunda önemli rolü olduğu öne sürülmüş, menorajisi olan hastalarda serum vitamin A değerlerinin düşük olduğu bulunmuştur. Retinoidlerin endometriyal fibroblast ve epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Ayrıca endometrial adenokarsinom hücrelerinin izotretinoin tedavisiyle eski haline döndüğü bildirilmiştir [129].

İzotretinoinin birçok hormonu etkileyerek menstrüel siklus düzensizliğine yol açabileceği de düşünülmektedir. Bu nedenle, amenore de dâhil olmak üzere izotretinoin tedavisi sırasında menstrüel düzensizlikler, hamilelik veya kalıcı düzensizlik olasılığı konusunda büyük endişe yaratabilir. Kwon ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 0,7-1,2 mg/kg/gün doz aralığında en az 4 ay verilen izotretinoin tedavisi sonrasında %20 oranında menstrüel düzensizlik görülmüştür. İzotretinoin kesildikten

sonra tüm hastalarda menstrüel siklusun normale döndüğü bildirilmiştir [101]. Karadağ ve ark. izotretinoin kullanan 97 hastanın 28'inde (%28,8) tedavi süresince menstrüel düzensizliği başladığını bildirmişlerdir [102]. Bruno ve arkadaşları yaptıkları çalışmada izotretinoin alan 53 kadın hastanın altısında (%15) 4 aylık tedavi süresince menstrüel düzensizlik olduğunu bildirmiştir. Menstrüel düzensizlik, genellikle gecikme veya menstrüel periyodun atlanması şeklinde görülmüştür [135]. Bener ve ark, 21 akneli hasta ile yaptığı çalışmada, tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki verileri birbiriyle kıyasladığında ortalama menstrüel siklus aralığı, menstrüel kanama süreleri ve bir siklus boyunca ped kullanım miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemiştir. Menstrüel sikluslarda düzensizlik gelişen hastaların serum FSH, LH, TSH, sT3, sT4, prolaktin, 17-OH Progesteron, DHEAS, serbest ve total testosteron seviyelerinde değişiklik saptanmadığını bildirmiştir [129].

Hirsutizm, kadınlarda erkek paternde yaygın olarak görülen aşırı terminal kıllanmadır. Hirsutizm genellikle hiperandrojenemi ile ilişkili olsa da, hafif semptomları olan kadınların yarısında normal androjen seviyeleri vardır. En yaygın olarak kabul edilen skorlama yöntemi, Ferriman-Gallwey ölçeği olup ≥ 8 değerler hirsutizm kabul edilmektedir Ferriman-Gallwey ölçeği sübjektif doğası ve tüm androjenik alanları (örneğin, favoriler, kalçalar), fokal hirsutizm, sürekli kozmetik önlemlerin kullanımı veya hastanın iyiliği üzerindeki etkisini açıklamaması ile sınırlıdır [118]. Demirci ve arkadaşlarının 56 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada izotretinoin tedavisinin 6. ayında hastaların 16'sında menstrüel düzensizlik, 11 hastada ise kıllanma artışı tespit edilmiştir. Hirsutizm skorlamasına göre yalnızca bir hastada hirsutizm geliştiği kabul edilmiştir. Menstrüel düzensizliği olan 16 hastanın beşinde aynı zamanda kıllanma artışı da izlenmiştir [134]. Açmaz ve ark'nın şiddetli kistik akne ile komplike olan PKOS tanısı almış 40 kadın hasta ile yaptığı çalışmada, izotretinoin tedavisinin Ferriman-Gallwey skorunu, serbest testosteronu, insülin seviyesini, hemogloblin seviyesini, akne skorunu ve over hacmini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur [100]. Çalışmamızdaki hasta grubunda tedavilerinin 3. ayındaki menstrüasyon düzensizliği ile Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru, ilk başvurudaki menstrüasyon düzensizliği ve ilk başvurudaki Ferriman-Gallwey hirsutizm skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Ayrıca klinik olarak 11 vakada kıllanmada artış tespit edildi. Bu sonuçlar, androjen hormonların düzeyi değişmese de periferik olarak androjen reseptörlerinin

izotretinoine bağlı duyarlılığının arttığı için Ferriman Gallwey hirsutizm skorunda artışa sebep olduğunu dūřündürbilir. Çalışmamız literatürde çok fazla yer almayan izotretinoinin Ferriman Gallwey hirsutizm skorunu arttırdığı yönündeki Demirci ve ark.'nın çalışmasını destekler niteliktedir. Ayrıca izotretinoin menstrüel bozukluklara da endometriyum üzerindeki retinoik asit reseptörleri ve östrojen reseptörlerini etkileyerek etki ettiği dūřünülebilir.

Ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü sağlıklı kadınların %20'sinde görülebilmektedir. Ayrıca PKOS insülin direnci, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus ve glukoz intoleransıyla da ilişkisi olan bir sendromdur. Ultrasonografik kriterlere göre polikistik over, over içinde 2-9 mm çapında 12 ya da daha çok foliküllerin olması veya over hacminin 10 ml'nin üstünde olmasıdır [115]. Abalı ve ark, izotretinoin maruziyetinin over rezervinin azalmasından ve sıçan overleri üzerindeki toksik etkilerden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir [136]. Çalışmamızda ise ilk başvuru anına göre stromal hacimin artması ve periferik folikül sayısının artmasıyla belirtilen anormal over bulgusu olan üç hastada tespit edilmiştir.

Akneli hastalarımızda progesteron ve östrojen düzeyi daha düşük bulunmuştur. İzotretinoin ile progesteron düzeyinde anlamlı derecede düşüş sağlanmıştır. Bu etkisini progesteronun dolaşımdaki SHBG'ye bağlanması etkileyerek ortaya çıkarmış veya menstrüel siklusta düzensizliğe neden olup kıllanmayı arttırmış dolayısıyla Ferriman-Gallwey skorunda artışa neden olmuş olabilir. Bu durum izotretinoinin endometriyum üzerindeki östrojen-progesteron reseptörlerini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. Ferriman-Gallwey skorunun artması şimdiye kadar yapılan araştırmalar sonucunda varılan izotretinoinin antiandrojenik ve androjen reseptör duyarlılığını azaltma gibi özellikleri ile tezat oluşturmaktadır. Literatürde ise birçok yan etkinin araştırıldığı geniş hasta popülasyonlarında izotretinoinin kıllanma artışına neden olduğu konusunda az veri bulunmaktadır. Bu yan etki konusunda daha fazla sayıda kadın hasta üzerinde hormonal tetkiklerin kontrol edilerek ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler; 1) vaka sayısının az olması, 2) alışmanın tek merkezli olması, 3) akne vulgarisli hastaların klinik şiddet olarak eşit şekilde dağılım göstermemesi, 4) SHBG ölçümlerinin yapılamaması ve 5) izotretinoin tedavisinin kümülatif doza ulaşılamaması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, akne vulgaris etyopatogenezinde gerek hormonlar ve hormonların birbirleriyle etkileşimi ve gerekse moleküler düzeyde bir takım etkileşimler önemli rol üstlenmektedir. Akne vulgaris tedavisinde halen en etkin tedavi olarak görülen izotretinoinin hipofizer, adrenal hormonlar üzerinde ve insülin direnci üzerinde belirgin bir etkisi olduğu ortaya konulamamıştır. Hem akne vulgarisin etyopatogenezi hem de izotretinoinin etkilerine yönelik ileri aşamalarda çalışmalar gerekmektedir. Dolayısıyla biz çalışmamızda bu yönden ışık tutabilecek bulgularla literatüre katkı yapmayı ön görmekteyiz.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü prospektif olarak alındı.
2. Hastaların yaş ortalamaları 22.1 ± 3.4 ay (18-31 yaş) idi.
3. Vakaların %30'unda aile öyküsü pozitifliği ve %30'unda şiddetli akne ve %33.3'ünde tedavilerinin 3. ayında menstrüasyon düzensizliği, vardı.
4. Hasta grubunda tedavinin 3. ayında menstrüasyon düzensizliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0.001$).
5. İlk başvuruda Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ≥ 8 olan hiçbir vaka yokken, 3. ayda skoru ≥ 8 olan beş (%16.7) vaka vardı.
6. Hasta grubunda tedavilerinin 3. ayındaki menstrüasyon düzensizliği ($p<0.001$) ile tedavinin 3. ayındaki Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru ($p=0.023$), ilk başvurudaki menstrüasyon düzensizliği ve ilk başvurudaki Ferriman-Gallwey hirsutizm skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti.
7. Vakaların ilk başvuruda pelvik ultrasonografide anormal bulguları yokken, tedavinin 3. ayında %10'unda pelvik ultrasonografide anormal bulgular vardı.
8. Vakaların ilk başvuruda progesteron düzeyi tedavinin 3. ayında bakılan progesteron düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0.001$).
9. Hastaların ilk başvuruda progesteron ($p=0.007$) ve östradiol ($p=0.001$) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü.
10. Orta ve şiddetli aknesi olan hastalar arasında klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

KAYNAKLAR

1. Botros PA, Tsai G, Pujalte G. Evaluation and management of acne. *Prim Care* 2015; 42(4): 465-71.
2. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18(10): 821-32.
3. Zaenglein AL. TD Volume 2nd ed, e.E.b.B.J.J., Rapini RP. Spain: Mosby Elsevier; Acne vulgaris. In: *Dermatology* 2008; p.495-508.
4. Futterweit W, Diamanti-Kandarakis E, Azziz R. Clinical features of the polycystic ovary syndrome. In: *Androgen Excess Disorders in Women*. 2006; Springer. p.155-67.
5. Camacho-Martinez F. In: Bologna JL, J. and R.R.e.D.n.e.E. JL, Mosby. *Hypertrichosis and Hirsutism* 2007; p.495-508.
6. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16(1): 51-64.
7. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21(4): 363-92.
8. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012; 379(9813): 361-72.
9. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol* 2014; 89(3): 428-35.
10. Tahir CM. Pathogenesis of acne vulgaris: simplified. *Journal of Pakistan Association of Dermatology* 2016; 20(2): 93-7.
11. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; 83(3): 298-306.
12. Grant RN. The history of acne. *Proc R Soc Med* 1951; 44(8): 647-52.
13. Tilles G. Acne pathogenesis: history of concepts. *Dermatology* 2014; 229(1): 1-46.
14. Alanazi MS, Hammad SM, Mohamed AE. Prevalence and psychological impact of Acne vulgaris among female secondary school students in Arar city, Saudi Arabia, in 2018. *Electron Physician* 2018; 10(8): 7224-9.
15. Tan J, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015; 172 Suppl 1: 3-12.

16. Zaenglein Andrea L. Acne vulgaris and acneiform eruptions. Chapter 78. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest B, Paller AS, Leffell DJ (eds): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7e: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx>.
17. Tom WL, Fallon Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(7): 639-51.
18. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145(1): 100-4.
19. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin* 2012; 30(1): 99-106.
20. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol* 2004; 22(5): 385-6.
21. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(3): 335-41.
22. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002; 119(6): 1317-22.
23. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 2009. 129(9): 2136-41.
24. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003; 206(1): 24-8.
25. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol* 2011; 21(3): 323-33.
26. Cetinözman F, Aksoy DY, Elçin G, Yıldız BO. Insulin sensitivity, androgens and isotretinoin therapy in women with severe acne. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(2): 119-22.
27. Knor T. The pathogenesis of acne. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13(1): 44-9.
28. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003; 206(2): 96-105.
29. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. *Drugs* 2003; 63(15): 1579-96.
30. Morohashi M, Toyoda M. Pathogenesis of acne: medical electron microscopy. *Med Electron Microsc* 2001; 34(1): 29-40.

31. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121(1): 20-7.
32. Gollnick H. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 Suppl 5: 1-7.
33. Federman DG, Kirsner RS. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Am J Manag Care* 2000; 6(1): 78-87.
34. Cunliffe W, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142(5): 855-6.
35. Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1 α production in vitro. *Dermatology* 1998; 196(1): 86-8.
36. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris—what's new?. *Int J Cosmet Sci* 2014; 36(3): 187-94.
37. Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1998; 196(1): 32-7.
38. Melnik BC, Schmitz G, Zouboulis CC. Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol* 2009; 129(8): 1868-77.
39. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhoea, seborrhoea and acne. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(8): 397-413.
40. Santos NC, Kim KH. Activity of retinoic acid receptor-alpha is directly regulated at its protein kinase A sites in response to follicle-stimulating hormone signaling. *Endocrinology* 2010; 151(5): 2361-72.
41. Zouboulis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(3): 188-92.
42. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(4):241-8.
43. Weindl G, Schäfer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment?. *Drugs* 2005; 65(14): 1919-34.
44. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001; 169(3): 453-9.
45. Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated keratinocyte differentiation by lipoxygenase inhibitors. *Biochem J* 2002; 366(Pt 3): 901-10.

46. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006; 126(9): 2002-9.
47. Güngör E. Akne. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi* 2012; 6(4).
48. Jappe U, Ingham E, Henwood J, Holland KT. Propionibacterium acnes and inflammation in acne; P. acnes has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol* 2002; 146(2): 202-9.
49. Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *J Invest Dermatol* 1999; 113(6): 1011-20.
50. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 2004; 150(1): 72-81.
51. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor- κ B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005; 166(6): 1691-9.
52. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-Inflammatory levels of interleukin-1 \pm -like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98(6): 895-901.
53. Agak GW, Qin M, Nobe J, et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol* 2014; 134(2): 366-73.
54. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol* 1992; 133(3): 467-75.
55. Liang T, Hoyer S, Yu R, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptors. *J Invest Dermatol* 1993; 100(5): 663-6.
56. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis-New York* 2002; 70(2): 101-5.
57. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3): 188-96.
58. George RM, Sridharan R. Factors aggravating or precipitating acne in Indian adults: a hospital-based study of 110 cases. *Indian J Dermatol* 2018; 63(4): 328-31.

59. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009; 160(2): 345-52.
60. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(4): 316-23.
61. Kubba R, Bajaj AK, Thappa DM, et al. Factors precipitating or aggravating acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75(7):10-12.
62. Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(6): 957-60.
63. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(1): 124-41.
64. Rizvi F, Chaudry MA. Precipitating factors of acne vulgaris in females. *Ann Pak Inst Med Sci* 2009; 5(2): 104-7.
65. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol* 2009; 48(4): 339-47.
66. Melnik B. Milk consumption: aggravating factor of acne and promoter of chronic diseases of Western societies. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2009; 7(4): 364-70.
67. Gebauer K. Acne in adolescents. *Aust Fam Physician* 2017; 46(12): 892-5.
68. Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ* 2011; 183(7): 430-5.
69. Dreno B, Khammari A, Orain N, et al. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. *Dermatology* 2007; 214(1): 46-51.
70. Layton A, Henderson C, Cunliffe W. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(4): 303-8.
71. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(6): 541-5.
72. Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents—prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *Int J Dermatol* 2009; 48(5): 498-505.
73. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology* 2006; 212(2): 145-9.
74. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris—the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984; 111(1): 83-92.
75. Gökalp H, Aksakal AB. Comparison of the efficacy of isotretinoin, cyproterone acetate/ethynil estradiol and combination therapies on serum androgenic hormone levels in females with acne vulgaris. *Turkderm* 2012; 46(4): 206.

76. Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol* 2004; 140(4): 423-4.
77. Willians C, Layton A. Persistent acne in women. *Am J Clin Dermatol* 2006. 7(5): 281-90.
78. Yiu ZZ, Madan V, Griffiths CE. Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- α antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40(4): 383-6.
79. Peleg H, Koslowski B, Hiller N, Heyman SN. Radiologic features of acne fulminans. *Isr Med Assoc J* 2014; 16(6): 393-4.
80. Leone A, Cassar-Pullicino VN, Casale R, Magarelli N, Semprini A, Colosimo C. The SAPHO syndrome revisited with an emphasis on spinal manifestations. *Skeletal Radiol* 2015; 44(1): 9-24.
81. Benjamin LT, Trowers AB, Schachner LA. Successful acne management in Apert syndrome twins. *Pediatr Dermatol* 2005; 22(6): 561-5.
82. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3 Suppl): 200-10.
83. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol* 2002; 41(4): 197-203.
84. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(5 Suppl): S1-50.
85. Thiboutot DM. Overview of acne and its treatment. *Cutis* 2008; 81(1 Suppl): 3-7.
86. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22(5): 412-8.
87. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003; 206(1): 57-67.
88. Pace JL. Acne-a potential skin marker of internal disease. *Clin Dermatol* 2015; 33(5): 572-8.
89. Shaw JC, White LE. Persistent acne in adult women. *Arch Dermatol* 2001; 137(9): 1252-3.
90. Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med J* 2013; 131(3): 193-7.
91. Merritt B, Burkhart CN, Morrell DS.. Use of isotretinoin for acne vulgaris. *Pediatr Ann* 2009; 38(6): 311-20.

92. Karadag AS, Takci Z, Ertugrul DT, Bilgili SG, Balahoroglu R, Takir M. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology* 2015; 230(4): 354-9.
93. On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther* 2013; 26(5): 377-89.
94. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *NEJM* 2005; 353(6): 604-15.
95. Tan J, Boyal S, Desai K, Knezevic S. Oral isotretinoin: new developments relevant to clinical practice. *Dermatol Clin* 2016; 34(2): 175-84.
96. Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(5): 391-5.
97. Guzik TJ, Mangalat D, Korbit R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function?. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4): 505-28.
98. Lookingbill DP, Demers LM, Tigelaar RE, Shalita AR. Effect of isotretinoin on serum levels of precursor and peripherally derived androgens in patients with acne. *Arch Dermatol* 1988; 124(4): 540-3.
99. Karadag AS, Ertugrul DT, Tural E, Akin KO. Isotretinoin influences pituitary hormone levels in acne patients. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(1): 31-4.
100. Acmaz G, Cinar L, Acmaz B, et al. The effects of oral isotretinoin in women with acne and polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 2513067.
101. Kwon HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ. Menstrual irregularity during isotretinoin treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(4): 562-3.
102. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. *Turkderm* 2011; 45(1):37-42.
103. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *British Journal of Dermatology* 2007; 157(6): 1240-8.
104. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27(3): 197-206.
105. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(2): 119-29.
106. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(5): 150-7.
107. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(5): 188-94.

108. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(2): 196-205.
109. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006; 142(8): 1016-22.
110. Zouboulis CC, Korge BP, Mischke D, Orfanos CE. Altered proliferation, synthetic activity, and differentiation of cultured human sebocytes in the absence of vitamin A and their modulation by synthetic retinoids. *J Invest Dermatol* 1993; 101(4): 628-33.
111. Miller WL, Geller DH, Rosen M. Ovarian and adrenal androgen biosynthesis and metabolism, in androgen excess disorders in women. 2006, Springer. p. 19-33.
112. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(3): 144-53.
113. 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(3): 308-14.
114. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004; 123(1): 1-12.
115. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1): 41-7.
116. Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Hyperandrogenism in women]. *Presse Med* 2013; 42(11): 1487-99.
117. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1105-20.
118. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician* 2012; 85(4): 373-80.
119. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(1): 32-45.
120. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21(4): 347-62.
121. Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Miot, Acne in women: clinical patterns in different age-groups. *An Bras Dermatol* 2009; 84(4): 349-54.

122. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol* 2017; 35(2): 130-7.
123. Bagatin E, Freitas THP, Rivitti-Machado MC, Machado MCR, Ribeiro BM, Nunes S, et al. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol* 2019; 94(1): 62-75.
124. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005; 38(1): 1-7.
125. Arora MK, Seth S, Dayal S. The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris. *Clin Biochem* 2010; 43(18): 1415-20.
126. Bakry OA, El Shazly RM, El Faragy SM, Kotb D. Role of hormones and blood lipids in the pathogenesis of acne vulgaris in non-obese, non-hirsute females. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5(Suppl 1): 9-16.
127. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev* 2003; 24(6): 737-64.
128. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B.. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(5): 819-23.
129. Bener F, Güngör E, Şeneş M, Karakaş A, Ekşioğlu M. Sistemik izotretinoin tedavisinin serum hormonları ve menstrüel siklus üzerine etkileri. *Ankara Eğt Arş Hast Derg* 2018; 51(2): 145-9.
130. Feily A, Namazi MR. Decrease of insulin growth factor-1 as a novel mechanism for anti-androgen effect of isotretinoin and its reported association with depression in some cases.. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(7): 793-4.
131. Öztürk S, Öztürk T, Ucak H, Erden I, Demir B, Kayalı A, et al. Evaluation of ovarian reserve and function in female patients treated with oral isotretinoin for severe acne: an exploratory study. *Cutan Ocul Toxicol* 2015; 34(1): 21-4.
132. Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, Cinar E, Aydın T, Öz L, et al., Long-term effect of systemic isotretinoin on female fertility. *Cutan Ocul Toxicol* 2017; 36(2): 132-4.
133. Saljoughi N, Jebraile R, Tehrani S, Yarjanli M, Tehrani S, Ghaedi F. The effects of oral isotretinoin on sex hormones and menstrual cycle in women with severe acne. *Journal of Dermatology and Cosmetic* 2017; 7(4): 200-5.
134. Demirci GT, Mertoğlu E, Altunay İK, Atış G, Küçükünal A. İzotretinoin kullanımına bağlı kadın hastalarda gözlenen menstrüel düzensizlik ve kıllanma artışı sıklığının araştırılması. *Turkderm* 2014; 48(3): 152-5.
135. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis* 1984; 33(5): 484-6, 489.

- 136.** Abali R, Yuksel MA, Aktas C, Celik C, Guzel S, Erfan G, et al. Decreased ovarian reserve in female Sprague–Dawley rats induced by isotretinoin (retinoic acid) exposure. *Reprod Biomed Online* 2013; 27(2): 184-91.



EKLER

Ek 1. Akne Vulgaris Hasta/Kontrol Formu

AKNE VULGARIS HASTA/KONTROL FORMU

Hastane adı:

Adı-Soyadı:

TC No:

Protokol:

Yaş:

Tarih:

Tel:

AKNE ŞİDDETİ (FDA 2005 sınıflaması)

Akne lezyonu yok veya minimal- sadece birkaç komedon var

Hafif akne: Çok sayıda komedon ve 10'dan az inflamatuvar lezyon var

Orta dereceli akne: Çok sayıda komedon, papül ve püstül var, nodül yok

Şiddetli akne: En az 1 adet inflamatuvar nodül, papül ve püstüller var

Çok şiddetli akne: Çok sayıda nodül, kist, skar

LOKALİZASYON

-**Yüz:** Alın / burun / yanak / perioral / submental / submandibular

-**Gövde:** Göğüs , sırt (üst - alt

Sistemik hastalık : Var Yok

Menstruasyon düzensizliği-amenore : Var Yok

Kullanılan sistemik ilaç: var yok

Soygeçmiş (Ailede akne hikayesi): var yok

Varsa: Anne Baba Kardeş 2.Derece akraba

Varsa şiddetli mi:

Menstruasyon:

(1) Düzenli ya da düzensiz?

(2) Miktar: normal, az (oligomenore?) ya da fazla (menoraji?)

(3) Süre: 3 günden az, 3-7 arası, 7 günden uzun?

(4) Semptomlar: dismenore ya da başka sistemik semptomlar?

FSH:

LH:

PROLAKTİN:

17-0H PROGESTERON

TESTESTERON:

DHEAS:

GLUKOZ:

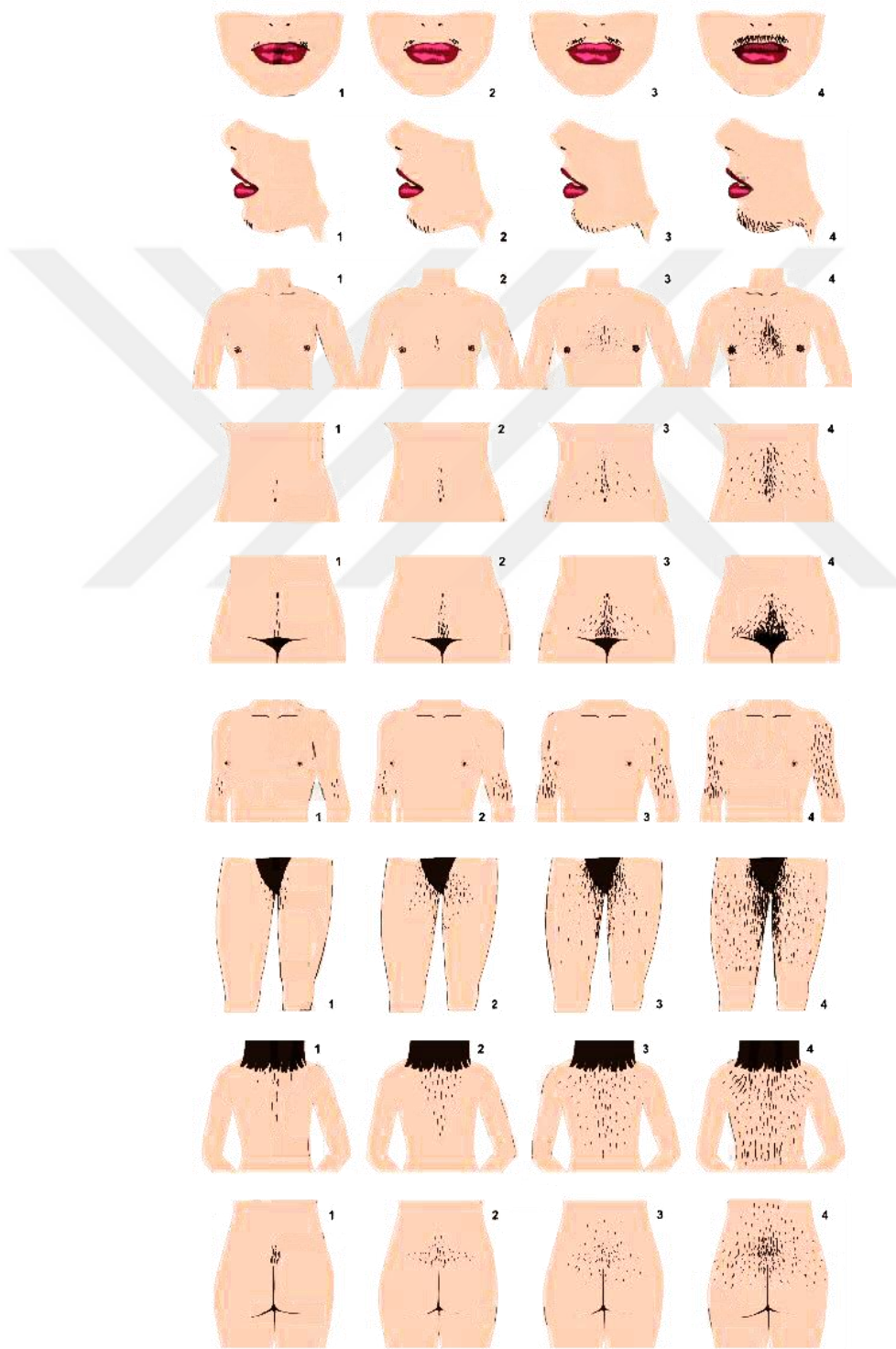
PROGESTERON FERRİMAN GALLWEY SKOR:

ESTRADIÖL:

İNSÜLİN

TSH:

Eş zamanlı hirsutizm: Hayır ya da evet, eğer evetse



Ek 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İzotretinoin kullanan Akne vulgaris hastalarında hirsutizmin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat:4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Serap GÜNEŞ BİLGİLİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Dığer ise belirtiniz					
ARAŐTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.01.2019	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dığer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	04.03.2019	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dığer <input type="checkbox"/>	
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dığer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŐURÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dığer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş İyİ Klinik Uygulamalar 3 Ad. Literatür, Taahhünamesi, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi			

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Dr.Öğretim Üyesi Şükran SEVİMLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İzotretinoin kullanan Akne vulgaris hastalarında hirsutizmin değerlendirilmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03	Tarih: 13.02.2019
	Prof.Dr.Serap GÜNEŞ BİLGİLİ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Cihan AYDOĞAN	Ortodonti	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Dr.Öğretim Üyesi Şükran SEVİMLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ÖZ GEÇMİŞ

1991 yılında Şanlıurfa Siverek ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi ve orta öğrenimimi Diyarbakır Şehit Polis Mehmet Erçin İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Diyarbakır Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girerek 2015 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. Pratisyen hekim olarak 2015 yılında göreve başladım. Şanlıurfa ilinde pratisyen hekim olarak 112 acil sağlık hizmetleri biriminde çalıştım. Mart 2016 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladım. Bu görevime halen devam etmekteyim.

