

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİSLİ KADIN HASTALARDA İSOTRETİNOİN,  
SİPROTERON ASETAT/ETİNİL ESTRADİOL VE KOMBİNASYON  
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. HİLAL GÖKALP**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. AHMET BURHAN AKSAKAL**

**ANKARA-2010**



**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİSLİ KADIN HASTALARDA İSOTRETİNOİN,  
SİPROTERON ASETAT/ETİNİL ESTRADİOL VE KOMBİNASYON  
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. HİLAL GÖKALP**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. AHMET BURHAN AKSAKAL**

**ANKARA-2010**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İçindekiler	i
Tablolar dizini	iii
Şekiller dizini	iv
Kısaltmalar ve simgeler	v
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1 Epidemiyoloji	3
2.2 Etyoloji ve patogenezi	4
2.3 Klinik özellikler	23
2.4 Diğer akne tipleri	25
2.5 Akneiform döküntüler	29
2.6 Komplikasyonlar	32
2.7 Laboratuvar bulguları	33
2.8 Ayırıcı tanı	34
2.9 Histopatoloji	35
2.10 Prognoz ve klinik seyir	36
2.11 Tedavi	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>56</b>
3.1 Denek seçimi	56

<b>3.2 Kullanılan yöntemler</b>	<b>56</b>
<b>3.3 Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi</b>	<b>59</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>61</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>75</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>88</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>92</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>114</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>116</b>

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Gruplara göre demografik özellikler	<b>62</b>
<b>Tablo 2.</b> Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında hormon ve akne şiddet düzeyleri	<b>65</b>
<b>Tablo 3.</b> Tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında hormon ve akne şiddet düzeylerindeki değişimlerin gruplar arasında incelenmesi	<b>66</b>
<b>Tablo 4.</b> Tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarındaki akne şiddetindeki değişimler ile hormonal değişimler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	<b>71</b>
<b>Tablo 5.</b> Akne şiddeti ile hormon düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	<b>72</b>
<b>Tablo 6.</b> Gruplara göre hormon düzeylerinin yüksekliği yönünden olguların dağılımı	<b>74</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında androstenedion düzeyleri	<b>67</b>
<b>Şekil 2.</b> Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında serbest testosteron düzeyleri	<b>67</b>
<b>Şekil 3.</b> Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında LH/FSH oranları	<b>68</b>
<b>Şekil 4.</b> Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında total testosteron düzeyleri	<b>69</b>
<b>Şekil 5.</b> Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında DHEAS düzeyleri	<b>69</b>
<b>Şekil 6.</b> Tedavinin 3. ve 6. aylarında gruplara göre olguların akne şiddetindeki düzelme yönünden dağılımı	<b>70</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

AGA	: Androjenetik alopesi
Ark.	: Arkadaşları
AV	: Akne vulgaris
CPK	: Kreatinin fosfokinaz
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DSL	: Diagnostic Systems Laboratories
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü 1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IL	: İnterlökin
LH	: Luteinizan hormon
LTB4	: Lökotrien B4
OKS	: Oral kontraseptif
P. acnes	: Propionibacterium acnes
PGE2	: Prostaglandin E2
PKOS	: Polikistik over sendromu
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A



RARs	: Retinoik asit reseptörleri
RIA	: Radio Immunoassay
RoDH-4	: Retinol dehidrogenaz-4
ROT	: Reaktif oksijen türleri
RXR	: Retinoid X reseptörü
SHBG	: Seks hormon bağlayan globulin
STA/EE	: Siproteron asetat/Etinil estradiol
TLR	: Toll like reseptör
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör alfa
UV	: Ultraviyole
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü 1
3 $\alpha$ -Adiol	: 3 $\alpha$ -androstenediol
3 $\alpha$ -HSD	: 3 $\alpha$ -hidroksisteroid dehidrogenaz

## 1. GİRİŞ

Pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığı olan Akne vulgaris (AV), 12-24 yaşları arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır (1). Genellikle sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgelerini etkilemektedir. Klinikte komedonlar, eritematöz papül, püstül, nodül ve nadiren kistler ile karakterizedir (2). Hayatı tehdit etmese de fiziksel ve psikolojik etkileriyle sosyal fobi ve depresyona yol açabilmektedir (3).

Hastalığın patogenezi multifaktöriyeldir. Akne gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler dört ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar; anormal folliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, folliküllerde *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonunun artışı ve inflamasyon oluşumudur (4).

Akne vulgaris kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen skatris bırakabilmesi ve psikolojik sorunlara yol açabilmesi nedeniyle mutlaka tedavi edilmelidir. Hafif şiddette aknesi olanlarda topikal tedaviler genellikle yeterli iken, orta ve şiddetli lezyonu olan hastalarda topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanımı tercih edilmelidir (5).

İsotretinoin, A vitamini metabolizması ile oluşan doğal bir bileşiktir. Orta ve şiddetli AV olgularında 20 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Günümüzde AV tedavisinde kullanılan en etkili tedavi ajanıdır. Akne patogenezindeki major etyolojik faktörlerin tümüne karşı etki gösterebilen tek tedavi ajanıdır (6). İsotretinoinin sebum salınımını, komedon oluşumunu, deride *P. acnes* kolonizasyonunu azaltması yanında antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkinlik

gösterdiği de bilinmektedir. Son yıllarda antiandrojenik etki gösterdiği de bildirilmiştir. Ancak bu etkisini hangi mekanizma veya mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştirdiği net olarak bilinmemektedir (7,8,9)

Siproteron asetat, androjen reseptörlerine bağlanarak antiandrojenik etki göstermektedir. Böylece sebum üretimini direkt olarak azaltmaktadır. Siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonu (STA/EE), 30 yılı aşkın süredir şiddetli akne ve hirsutismusu olan kadın hastalarda kullanılmaktadır (10,11).

Biz çalışmamızda AV'li kadın hastalarda, isotretinoin, STA/EE ve isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavilerinin akne kliniğine ve serum androjenik hormon düzeylerine olan etkilerini inceleyerek isotretinoin tedavisinin antiandrojenik etki mekanizmasını aydınlatmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

Akne vulgaris, pilosebace üniteyi tutan, multifaktöriyel etyolojiye sahip, kendini sınırlayan, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle adolesan dönemde görülmekte ve sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgelerini etkilemektedir. Akne hastaları klinikte açık ve kapalı komedonlar, papüller, püstüller ve daha az sıklıkta nodüller, kist ve skar oluşumu ile karşımıza çıkmaktadır (12).

### **2.1 Epidemiyoloji**

Akne vulgaris, dermatolojide sık karşılaşılan bir hastalıktır. Adolesan dönemde prevalansı %85'lere kadar çıkmaktadır (13). Kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir. Ancak kadınlarda, erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı kadınlarda 11, erkeklerde 12'dir. Görülme sıklığı yaşla beraber artmakta ve kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır. Hastaların çoğunda bu dönemden sonra akne insidansı düşmektedir (14). Akne esas olarak adolesan çağın hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir (15). Özellikle kadın hastalarda hiperandrojenizme bağlı olarak üçüncü dekad ve sonrasına kadar devam edebilmektedir (16).

Akne dünyanın her yerinde ve bütün ırklarda görülmektedir. Ancak beyaz ırkta zencilere göre daha sık rastlanmaktadır (17). Özellikle nodülökistik akne

siyah erkeklere göre beyaz erkeklerde daha yaygın olarak görülmektedir. Ayrıca XYY genotipine sahip bireylerde akne kliniğinin çok daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (12).

Akne oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur. Herediter faktörlerin de etkili olduğu ancak indirekt rol aldığı gösterilmiştir. Ancak androjen genlerini etkileyen genetik mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır (18,19).

## **2.2 Etiyoloji ve Patogenez**

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Hedef organın sebace follikül olduğu AV gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler dört ana başlık altında toplanmaktadır (2). Bunlar; anormal folliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon oluşumudur.

### **2.2.1 Anormal folliküler keratinizasyon**

Anormal folliküler keratinizasyon, AV'nin temel lezyonu olan komedon oluşumuna neden olmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışı komedogenez esnasında görülen ana değişikliklerdir (20).

Komedogenez, pilosebase kanalda korneositlerin birikimi sonucu oluşmaya başlamaktadır. Korneositlerin birikimi ile duktal keratinositlerde hiperproliferasyon, kohezyonda artış meydana gelmekte ve bunun sonucu olarak folliküler ağızda bir tıkaç gelişmektedir. Bu tıkaç sebum, keratin ve bakterilerin follikül içerisinde birikmesine neden olmaktadır. Follikül içerisinde biriken bu katı madde daha sonra üst kıl follikülünde dilatasyona ve mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonunda başlıca androjenler, lokal sitokin üretimi, sebase lipid kompozisyonunun bozulması ve *P. acnes* rol oynamaktadır (20,21).

Androjenler, sebum üretimine ek olarak keratinositlerin hiperproliferasyonunda da önemli rol oynamaktadır. Antiandrojen tedavilerin komedonları azaltması da bu bulguyu desteklemektedir (20,21).

Sitokinler, keratinosit proliferasyonuna neden olan önemli bir diğer faktördür. Lokal sitokinlerden olan interlökin (IL)-1 $\alpha$ 'nın deneysel olarak komedogenezini uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca akne hastalarında normal görünümlü deride ve komedonlarda IL-1 $\alpha$  seviyesi belirgin oranda yüksek saptanmıştır (20,21,22).

*P. acnes*'in komedogenezdeki rolü kesin değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 $\alpha$ , tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir (22,23). IL-1 $\alpha$  reseptör antagonistleri kullanımı ile komedon oluşumunun inhibe olması patogenezdeki sitokinlerin rolünü

desteklemektedir (24). Komedonların büyümesi, *P. acnes*'in aşırı çoğalmasına yol açmakta ve buna bağlı olarak folliküler korneositlerin anormal deskuamasyonu daha da artmaktadır. Antibiyotik tedavisi sırasında komedonların sayısında azalma olmasının sebebi de *P. acnes* sayısındaki azalmadır (25).

Yapılan çalışmalarda duktal keratinositlere özgü aktif hücrelerden eksprese edilen nükleer mediyatör Ki-67 ile komedonlara özgü 3H-timidin ekspresyonunda, mikrokomedon ve komedonlarda keratin 6 ve 16 (keratinositlerin hiperproliferasyon ve anormal differansiyasyon mediyatörleri) düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır. Bu bulgular duktal hiperproliferasyonun delilleridir (20,21,25).

Sebum lipid kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler duktal keratinositlerdeki hiperproliferasyonu tetikleyen önemli bir faktördür. Sebumda serbest yağ asitleri, skualen, skualen oksitte artma ve sebace linoleik asitte azalma duktal hiperproliferasyonu artırmaktadır (20,21,26). Akne oluşumunda esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit ve linolenik asit konsantrasyonları da önemlidir. Sebumdaki linoleik asit seviyesinin düşük olması folliküler keratinizasyon artışına neden olmaktadır. Normalin altındaki linoleik asit düzeyleri folliküler keratinosit proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır. Topikal linoleik asitin 5 $\alpha$ -redüktaz inhibisyonunu artırarak etki gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bu etki linolenik asit ile çok daha belirgindir. Yapılan çalışmalarda oral ve topikal  $\gamma$ -linolenik asitin akne gelişimi için önemli olan prostaglandin E2 (PGE2)

ve lökotrien B4 (LTB4) üretimini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği ifade edilmiştir (27,28).

Akne oluşumunda stratum korneum sifingolipid düzeylerinin de önemli olduğu gösterilmiştir. Normal populusyona göre akneli hastalarda seramid düzeylerinin azalmasının komedon oluşumundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (24,29).

Anormal folliküler keratinizasyon sonucu gelişen komedonlar, kendini sınırlayabileceği gibi papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar akne lezyonlarına dönüşebilmektedir. Buna göre kıl folliküllerinde olduğu gibi normal pilosebase follikülün ve komedonların da siklik büyüme gösterdiği iddia edilmektedir (komedonal siklus hipotezi). Siklus süresinin birkaç gün veya hafta arasında değiştiği ve normal follikül siklusu ile komedonal siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (30).

#### 2.2.2 Aşırı sebum üretimi

Sebum üretiminin artması, akne patofizyolojisinde rol alan major bir faktördür. Sebum üretiminde artış ile akne şiddeti arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Akneli hastalarda sebase follikül büyüklüğü ve sebase bez lobül sayısı artmıştır. Ancak hipersekresyonun nedeni tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Aknede yapımı artmış sebum, komedojenik, irritan ve inflamatuvar etkilere sahiptir (31,32).



Sebum, monoglisericid, diglisericid ve triglisericidler, yağ asitleri, skualen, balmumu esterleri ve diol esterlerinden oluşmaktadır. Sebum içerisinde bulunan triglisericidler, pilosebace birimin normal florasında bulunan *P. acnes* tarafından üretilen mikrobiyal lipaz ile serbest yağ asitlerine yıkılmaktadır. Bu serbest yağ asitleri, *P. acnes* kolonizasyonuna, inflamasyona ve komedogenesise neden olmaktadır (24,33). Ancak sebum sekresyonunun tam olarak akneye nasıl yol açtığı netlik kazanmamıştır (34).

Sebum sekresyonunun minimal olduğu 2-6 yaş arası akne görülmemesi, aknesi olanlarda ortalama sebum sekresyon hızının daha yüksek olması ve östrojen ve 13-cis-retinoik asit gibi sebum sekresyonunu azaltan tedavilerle akne lezyonlarının gerilemesi, sebum sekresyonu ve akne arasındaki olası pozitif korelasyonu göstermektedir (34,35).

Sebum içeriğinin akneli hastalar ve normal kişiler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda sebum linoleik asit düzeylerinin akneli kişilerde belirgin oranlarda düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca sebum sekresyonu ve sebum linoleik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon göze çarpmaktadır (36). Ancak akneli hastalarda sebum sekresyonu artarken sebum içeriği benzer olarak saptanmıştır (35).

Sebase bez aktivitesi başlıca androjenler tarafından düzenlenmektedir. Doğumdan hemen sonra maternal androjenlerin etkisiyle sebum salgısında ani bir artış olmakta ve bu durum takip eden haftalarda yavaş yavaş düşmektedir. Sebase bezler ortalama 7-8 yaş civarında adrenarşla birlikte üretilmeye başlanan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'ın etkisiyle büyümeye başlamakta ve buna

bağlı sebun sekresyonu tekrar artmaktadır. Sebun bezlerin büyümesi yaklaşık 17 yaşına kadar devam etmektedir (24,31,37). Aknenin pik yaptığı yaşlar da bu döneme denk gelmektedir. Androjenik hormonlar, sebun aktivitesini etkileyerek sebun sekresyonunda artışa neden olmaktadır. Akneli hastalarda sebun bezlerde androjen reseptör sayısının da arttığı gösterilmiştir. Ayrıca testosteronu çok daha potent bir androjen olan dihidrotestosteron (DHT)'a çeviren 5- $\alpha$  redüktaz enzim aktivitesi, aknenin sık görüldüğü yüz, göğüs ve sırt gibi bölgelerde yüksek oranlardadır. Ancak yapılan birçok çalışmada akneli hastalarda kontrol gruplarına göre serum androjen düzeyleri daha yüksek bulunsa da genellikle normal sınırlar içerisinde saptanmıştır (38,39,40,41).

Lokal veya serum androjenlerinin akne etyopatogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamasa da prepubertal dönemde sebun üretimi artışı ve komedonal akne gelişiminin serum DHEAS düzeyiyle ilişkili olması, androjen üreten overyan ve adrenal bez tümörlerinde akne gelişiminin çok sık olması, DHEAS ve testosteronun sistemik alınımı ile sebun bez büyüklüğünün ve sebun sekresyonunun artması ve androjen duyarsızlık sendromu olan hastalarda sebun üretiminin olmaması gibi klinik kanıtlarla desteklenmektedir (42,43).

Sebun üretiminde östrojenlerin rolü ise net değildir. Sebun üretimini azaltmak için gereken östrojen dozu, ovulasyon inhibisyonunu sağlamak için gereken dozdan çok daha fazladır (12). Östrojenler, sebun bezlerde direkt olarak androjen karşıtı gibi davranmaktadır. Hipofiz bezinden gonadotropin salınımını etkileyerek gonadal dokudan androjen üretimini inhibe etmektedir. Ayrıca

reguluar genler, sebace bezin büyümesini ve lipid üretimini baskılamaktadır (44).

Sebum üretiminde androjen ve östrojenlerin yanında büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon, prolaktin ve  $\alpha$ -melanokortinlerin de etkili oldukları düşünülmektedir (31).

### 2.2.3 *P. acnes* kolonizasyonu

*P. acnes*, folliküler mikroflorada en fazla bulunan, normal koşullarda patojenik olmayan bir organizmadır. Gram (+), anaerobik ve mikroaerobik, pleomorfik bir difteroidtir. Saçlı deri ve yüz gibi sebace bezlerden zengin bölgelerde daha yoğun olarak bulunmaktadır (12,45).

*P. acnes*, prepubertal dönemdeki çocuklarda nadiren saptanmaktadır. Puberteyle birlikte sebace bez fonksiyonlarının maturasyonunu takiben deride görülmeye başlamaktadır (46). Akne lezyonlarında olduğu gibi normal pilosebace follikülde de en fazla bulunan mikroorganizmadır (47).

Aknesi olan adolesanlarda normal popülasyona göre çok daha yüksek oranlarda *P. acnes* saptanmıştır. Ancak sebace folliküldeki *P. acnes* sayısı ile akne şiddeti arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır (12).

*P. acnes*'in hücre duvarı antikor salınımına neden olabilen karbonhidrat yapısında bir antijen ihtiva etmektedir. Şiddetli aknesi olanlarda anti-propionibakterium antikor titresi çok yüksek saptanmıştır (48). Anti-propionibakterium antikor, kompleman aktivasyonu ile inflamatuvar cevabı

artırmakta ve böylece proinflamatuvar yolağı başlatmaktadır (12). Ayrıca *P. acnes*, lipaz, proteaz, hyaluronidaz ve kemotaktik faktör üreterek gecikmiş tipte bir hipersensitivite cevabına neden olmakta ve inflamasyonu artırmaktadır (49). Bunlara ek olarak *P. acnes*, sebace follikül çevresindeki monosit ve polimorfonükleer hücreler üzerindeki Toll-like reseptör (TLR) 2'ye bağlanarak IL-1, IL-8, IL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır (50,51).

Akne vulgariste *P. acnes* dışında rol oynayan birçok mikroorganizma gösterilmiştir. Bunların başlıcaları; *Staphylococcus epidermidis*, *Pityrosporum ovale* ve daha nadir olarak *Pityrosporum granulosum* ve *Propionibacterium avidum*'dur (30,52).

Akne vulgaris, enfeksiyöz bir hastalık olmamasına rağmen antibakteriyel tedavilerle akne lezyonlarında gerileme olması etyolojide başta *P. acnes* olmak üzere mikroorganizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (34,53,54).

#### 2.2.4 İnflamasyon

Akne gelişiminde immünolojik ve inflamatuvar faktörler çeşitli patofizyolojik mekanizmalar ile rol almaktadır. Uzun süreler inflamasyonun başta mikrobiyal metabolitler olmak üzere akne patogeneğinde rol alan diğer üç faktöre bağlı geliştiğı düşünölmekteydi. Ancak yeni veriler akneli hastaların çoğunun folliküler inflamasyon geliştirmeye eğilimli olduğunu göstermektedir (55).

Hücresel inflamatuvar olaylar, akne lezyonlarının tüm evrelerinde önemli rol oynamaktadır. Yardımcı T hücreleri başta olmak üzere follikül çevresindeki lökositler, IL-1 benzeri sitokin salınımına yol açarak komedon ve dolayısıyla akne gelişimine neden olmaktadır. İnflamatuvar olaylar ayrıca sebum üretimini de artırmaktadır (56).

Akne vulgariste inflamasyon erken ve geç dönem olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Komedon rüptürü sonrası komedon içeriğinin dermise yayılması ile papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar akne lezyonları gelişmektedir. Komedon rüptürünün ilk yirmi dört saatindeki baskın hücre tipi lenfositlerdir. CD4(+) lenfositler, pilosebace birim çevresinde saptanırken CD8(+) lenfositler ise perivasküler bölgede toplanmaktadır. Komedon rüptüründen sonraki birkaç gün içinde ise nötrofiller baskın hale gelmektedir (24). Ayrıca erken dönem inflamatuvar akne lezyonları ile yapılan çalışmalarda lenfositik infiltratta CD3(+) ve CD4(+) T hücrelerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle inflamasyon başlangıcında özellikle CD4(+) T hücrelerin rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Ancak erken dönem inflamasyonda görülen lenfositik infiltratın tam olarak nasıl geliştiği bilinmemektedir. Günümüzde kabul gören görüş lenfositik infiltratın, *P. acnes*'in kendisine veya hücre duvarındaki karbonhidratlarına karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı olduğu yönündedir (12,20,55,57,58). *P. acnes*, düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler salgılayarak komedon rüptürüne neden olmaktadır. Komedon rüptürünü takip eden dönemde ise keratin, kıl ve

sebum içerisindeki lipidler direkt olarak non-immün yabancı cisim reaksiyonuna neden olarak inflamasyonu başlatabilmektedir (24).

Geç inflamasyon döneminde ise *P. acnes*, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak nötrofil kemotaksisine neden olmaktadır. Polimorfonükleer lökositlerden salınan lizozomal enzimler ve reaktif oksijen türleri (ROT), follikül duvar bütünlüğünü hasara uğratarak duvar rüptürüne yol açmakta ve böylece follikül içeriği dermise geçerek inflamasyona neden olmaktadır (59).

Ayrıca *P. acnes*, kompleman 5 kökenli nötrofil kemotaktik faktör üretimine neden olarak hem klasik hem de alternatif kompleman yolunu aktive edebilmektedir. Böylece inflamasyon şiddetini daha da artırabilmektedir (24).

İnflamasyonun komedon oluşumunu takiben geliştiği düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalarda dermal inflamasyonun komedon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Komedon bulunmayan akneye eğilimli bölgelerden alınan deri biyopsileri, normal deriden alınan materyallerle karşılaştırıldığında dermal inflamasyonun çok daha fazla olduğu görülmüştür. Komedon bulunan deride ise inflamasyon en yüksek değerde saptanmıştır (55).

Aknedeki inflamasyonu başlatan mekanizmalar henüz net olarak açıklanamamıştır. İnflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositlerdir. İnflamasyon gelişiminde sebositlerin, IL-1 $\alpha$  ve serbest yağ asitleri üzerinden rol oynadığı düşünülmektedir. Sebositler, T lenfositlere antijen sunarak onları aktive

de edebilmektedir. Sebositlerin ayrıca TLR 2 ekprese edebildikleri ve *P. acnes*'in tetiklediği inflamasyonda da rol oynadıkları bildirilmiştir (55,56,57,60).

Keratinositler ise TLR 2 ve 4 ekspresyonu ile proinflamatuvar sitokinleri uyarak inflamasyona neden olmaktadır. Sebositler gibi keratinositler de T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilmektedir. Ayrıca keratinositlerin beta ( $\beta$ )-defensinler, antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek kolonize olmuş mikroorganizmaların öldürülmesinde görev aldıkları gösterilmiştir (25,57,60).

İnflamatuvar bir mediatör olan LTB<sub>4</sub> de inflamasyonda rol oynamaktadır. LTB<sub>4</sub>, sebositler üzerinde lipid metabolizmasını düzenleyen peroksizom proliferatör aktive reseptör  $\alpha$ 'ya bağlanmaktadır. Bir LT antagonisti olan zileuton ile sebum lipid düzeylerinde azalma olması, LTB<sub>4</sub>' ün inflamasyondaki rolünü desteklemektedir (61).

Akneli hastalarda inflamasyon şiddetinin artmasına neden olan bir başka faktör de sebum linoleik asit düşüklüğüdür. Sebum linoleik asit düşüklüğü, PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> gibi inflamatuvar mediyatörlerin geçirgenliğini artırarak inflamasyonu şiddetlendirmektedir. Ayrıca linoleik asit düşüklüğünde nötrofillerden ROT'ların üretilmesi engellenemediğinden inflamasyonda alevlenme olmaktadır (25,28,59,62).

Son yıllarda akne inflamasyonunda vasküler inflamatuvar mediyatörler olan vasküler intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve E-Selektin'in de rol oynadıkları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar akne lezyonlarında vasküler inflamatuvar mediyatörlerin

arttığı saptanmıştır. Başta IL-1 $\alpha$  olmak üzere IL-4, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinlerin, vasküler endotelial hücreleri ve inflamatuvar hücreleri uyararak ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin'in artmasına neden oldukları ileri sürülmektedir (55,63).

Akne inflamasyonunda antimikrobiyal peptitler olan defensinlerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda akne lezyonlarında özellikle  $\beta$ -defensinlerin arttığı gösterilmiştir. Ancak  $\beta$ -defensinlerin artış mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (55,60,64).

Nötrofiller de ürettikleri ROT'lar sayesinde follikül duvarını hasara uğratarak akne inflamasyonunda rol oynamaktadır (62,65).

## 2.2.5 Akne de rol oynayan diğ er faktörler

### 2.2.5.1 Hormonlar

#### 2.2.5.1.1 Androjenik hormonlar

Deri lokal olarak intrakrin ve parakrin etkileşimlerle önemli oranda seks hormonu salgılamaktadır. Androjenler, östrojenler ve progestinler biyolojik olarak aktif seks hormonlarıdır. Bu aktif seks hormonları, nükleer reseptörlere bağlanarak etkilerini göstermektedir. Hücre tipi ve lokalizasyona göre etkileri değişebilmektedir. Seks hormon salınımı, sebace bez ve ter bezlerinde androjen ve östrojen sentezleyen enzimler aracılığıyla oluşmaktadır (66). Sebace bezler palmoplantar bölge hariç tüm vücutta bulunmaktadır. En çok bulunduğu bölgeler ise saçlı deri ve yüz derisidir. Sebace bezler, kıl follikülü ile birlikte pilosebace



birimi oluşturmaktadır. Pilosebace birime etkisi en belirgin olan seks hormonu androjenlerdir ve sebace bez fonksiyonunda androjenik hormonların rolü birçok kez gösterilmiştir. Kadınlarda polikistik over sendromu (PKOS) gibi hiperandrojenik durumlarda akne, hirsutismus ve androjenetik alopesi (AGA) sık görülen bulgulardandır. Ancak aknesi olan çoğu kadında plazma androjen düzeyleri, aknesi olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında yüksek olsa da normal sınırlar arasında saptanmıştır (67). Bir grup çalışmada ise prepubertal dönemde akne başlangıcı ile serum DHEAS düzey yüksekliği arasında ilişki gösterilmiştir (42,66,68).

Dolaşımda bulunan androjenlerden DHEAS ve dehidroepiandrosteron (DHEA) büyük oranda adrenal korteksten salgılanmaktadır. Androstenedion ise adrenal korteks ve overlerden eşit oranda, daha az miktarda da testislerden salgılanmaktadır. Bu androjenler zayıf etkili öncü hormonlardır. Testosteron ve DHT'e dönüşerek daha güçlü androjenik hormonların oluşmasını sağlamaktadırlar. Testosteron, erkeklerde pubertenin başlaması ile büyük oranda testislerden salgılanmaya başlamaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise eşit miktarlarda over ve adrenal korteksten salgılanmaktadır. Ayrıca periferik organlarda androstenedionun testosterona dönüşümü de gerçekleşmektedir. DHT ise her iki cinste deri dahil başlıca periferik organlarda sentezlenmektedir (66,69).

Serbest testosteron, konsantrasyon ve etkisinden dolayı dolaşımda bulunan major androjendir. Daha düşük potentte olan DHEAS ise her iki cinste serum konsantrasyonu en yüksek olan androjendir. DHEAS, puberte öncesi sebum

üretimiyle ve erişkinlerde görülen kistik akne ile ilişkilendirilmiştir. Androstenedion ve DHEA da sebum sekresyonunu uyaran androjenlerdendir (38,42,67,68,70).

Sebun üretimi için androjen reseptörlerine gerek vardır. Fonksiyonel androjen reseptörü olmayan erkeklerde akne gelişmemesi, sebun üretimi için fonksiyonel androjen reseptörlerine ihtiyaç duyulmasının kanıtı olarak kabul edilmektedir (43). Androjen reseptörleri, sebun bezlerin bazal tabakası ve kıl follikülü keratinositlerinin dış kök kılıfında yer almaktadır (71,72). Sebun bezlerde steroid metabolizan enzimlerden başlıca üç enzim salgılanmaktadır. Bunlar; 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5 $\alpha$ -redüktazdır. 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz, sebun bezlerde lokalizedir ve DHEAS'in androstenedion'a dönüşümünde rol almaktadır. DHEA ise steroid sülfataz enzim aracılığıyla DHEAS'den oluşmaktadır (73).

3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenazın ise iki formu mevcuttur. Tip 1 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz deri, plasenta ve meme dokusunda bulunurken, tip 2 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz adrenal bez ve gonadlarda yer almaktadır (73). 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz ise androstenedionun testosterona dönüşmesinden sorumlu enzimdir. 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenazın çeşitli dokularda lokalize 11 izoenzimi mevcuttur. Androjen ve östrojen metabolizmasında düzenleyici rolü olan ve sebun bezlerde en aktif formu tip 2 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenazdır. Tip 2 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz, testosteronu tekrar androstenediona okside etmektedir (74). Testosteron ise tip 1

5 $\alpha$ -redüktaz enzim aracılığıyla 5 $\alpha$ -DHT'e dönüşmektedir. DHT, androjen reseptörüne testosterondan 5-10 kat daha fazla afinite göstermektedir. 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5- $\alpha$  redüktaz enzim aktiviteleri buldukları lokalizasyona göre değişiklik göstermektedir. Akneye eğilimli bölgelerde tip 1 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesi fazla iken, akneye eğilimi olmayan bölgelerde 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi daha yüksek olarak saptanmıştır (40,75).

#### 2.2.5.1.2 Östrojen

Akne gelişiminde östrojenin rolü hala anlaşılammıştır. Ancak yeterli miktarda östrojenin sebun üretimini baskıladığı bilinmektedir. Bazı kadınlar düşük miktarlarda östrojene cevap verirken bazıları sebun üretiminin azalması için daha fazla miktarda östrojene gereksinim duymaktadır (75). Gebelik gibi yüksek östrojene maruz kalınan dönemlerde bazı kadınlarda akne alevlenmesi bildirilmiştir. Sebese bezlerdeki östrojen reseptör ekspresyon mekanizması da henüz netlik kazanmamıştır. Major aktif östrojen olan estradiol, aromataz enzimi aracılığıyla testosterondan oluşmaktadır. Ayrıca estradiol, 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aracılığı ile daha düşük etkili estrondan da sentezlenebilmektedir. Östrojenlerin sebun sekresyonunu nasıl etkilediğı birkaç hipotezle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezler arasında, sebese bezlerde androjenlerin tam tersi davranmak, negatif feedback etki ile gonadotropin salınımını inhibe ederek gonadlardan androjen üretimini baskılamak ve sebese bez

büyümesinden veya lipid üretiminden sorumlu genleri regüle etmek yer almaktadır (69).

#### 2.2.5.1.3 Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu da akne gelişiminde rol alan hormonlardan biridir (76). Hipofiz bezinden salgılanan büyüme hormonu, karaciğer ve periferel dokularda IGF üretiminde rol oynamaktadır. Akne gelişimi ile ilişkisi en iyi bilinen IGF, IGF-1'dir. IGF-1, sebace bez reseptörleri ile etkileşime girerek sebace bezin büyümesini uyarmaktadır. Akromegali gibi büyüme hormonunun aşırı arttığı durumlarda klinik olarak akne ve sebore gelişimi büyüme hormonlarının rolünü desteklemektedir (69).

#### 2.2.5.1.4 Melanokortinler

Melanokortinler içerisinde melanosit stimüle edici hormon ve adrenokortikotropik hormon yer almaktadır. Bu hormonlar beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı, immün fonksiyon ve pigmentasyonda görev almaktadır. Melanokortin-5 reseptörü sebace bezler, epidermis ve kıl folliküllerinde lokalizedir. Yapılan çalışmalarda melanokortin-5 reseptör eksikliği olan farelerde sebum üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak etkisini hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği bilinmemektedir (77,78).

#### 2.2.5.2 Premenstrüel alevlenme

Kadınların yaklaşık %70'i premenstrüel dönemde akne lezyonlarının arttığından yakınmaktadır. Bu dönemde sebüm üretiminde artış olmadığı gösterilmiştir (8,32). Pilosebase epitelin östrojen uyarımıyla su içeriğinin artması sonucu follikülün tıkanması ve sebüm sekresyonundaki düzensizliğin akne lezyonlarında alevlenmeye neden olduğu düşünülmektedir (8,79).

#### 2.2.5.3 Diyet

Akne vulgarisli hastaların bir kısmı yüksek glisemik diyet ve yağlı yiyecekler ile akne lezyonlarında alevlenme tariflese de yapılan çalışmalarda diyet ile akne arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Kaymak ve ark.'nın yakın zamanda yaptıkları çalışmada da akne ve kontrol grubu hastalarında serum glukoz, insülin, leptin ve glisemik indeks düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (34,80).

#### 2.2.5.4 Hiperhidroz

Akne vulgaris hastalarının %15'i terleme sonrası lezyonlarında alevlenme belirtmektedir. Terleme, sıcak ve nemli ortam folliküler tıkanmaya yol açarak akne lezyonlarını alevlendirebilmektedir (24,81,82).

#### 2.2.5.5 Stres

Stres, hipotalamo-hipofizer aksa sebace bezleri etkileyen adrenal steroidlerin salınımını artırmak suretiyle akneyi alevlendirebilmektedir. Ayrıca stres, periferik sinirlerden substance-P salınımını artırarak lipogenez üzerinde uyarıcı etki göstermektedir (8,19,24,65,82).

#### 2.2.5.6 İlaçlar

İlaçlar, folliküler epitel hasarı ile akneiform lezyonlara yol açabilmektedir. Androjenik hormonlar, kortikosteroidler, anabolik steroidler, progestinler, kortikotropin, psoralen+ultraviyole A (PUVA), tetrasiklinler, vitamin B6 (pidoksin), vitamin B12 (siyanokobalamin), halojenler (brom, klor, iyot), halotan anestezisi, difenilhidantoin, disülfiram, barbitüratlar, lityum, izoniazid, siklosporin, aktinomisin-D, etionamid, etambutol ve solid tümör kemoterapisinde kullanılan epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör antagonistleri akneiform döküntüye neden olabilen ilaçlardır (4,19,83).

#### 2.2.5.7 Kalıtım

Genetik faktörlerin akneye eğilim oluşturduğu ve anne ve/veya babasında AV olan çocuklarda, olmayanlara göre AV görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Monozigot ikizlerde de AV görülme oranı benzer saptanmıştır (82,84).

#### 2.2.5.8 Travma

Basınç, sürtünme, ovalama gibi travmatik faktörler aknenin alevlenmesine yol açabilmektedir. İritasyonun IL-1 $\alpha$  aracılığıyla mikrokomedon ve dolayısıyla akne oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (85).

#### 2.2.5.9 Kozmetikler ve nemlendiriciler

Halojenli hidrokarbonlar, yağlı veya oklüzif özellikteki kozmetikler (kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol, izopropil miristat, oleik asit) komedojenik etki gösterebilmektedir (4,19,34,83).

#### 2.2.5.10 Ultraviyole (UV)

Akne vulgarisli hastaların bir kısmı doğal güneş ışını ile akne lezyonlarında gerileme olduğunu belirtse de bu durum yapılan çalışmalarda kanıtlanamamıştır. Suni UV'nin akne lezyonlarını artırma bakımından doğal radyasyon ve PUVA'dan daha etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca UV radyasyon, sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir (19).

#### 2.2.5.11 Sigara

Sigaranın polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirmek suretiyle AV gelişimi üzerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (86).

### 2.3 Klinik Özellikler

Akne, sebace folliküllerden zengin olan deri bölgelerini etkilemektedir. Başlıca yerleşim bölgeleri yüz, sırt, göğüs ve omuzlardır. Gövde lezyonları vücudun orta hattında yoğunlaşmaktadır. Lezyonlar klinik olarak polimorfizm göstermektedir, ancak bir tip daha baskın olabilmektedir. Lezyonlar inflamatuvar ve inflamatuvar olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İnflamatuvar olmayan lezyonlar açık ve kapalı komedonlardır. Açık komedonlar, merkezinde keratin ve lipidden oluşan koyu pigmentli bir tıkaç içeren düz veya hafif kabarık lezyonlar şeklinde görülmektedir. Kapalı komedonların ise açık komedonların aksine çıplak gözle fark edilmesi güçtür. Beyazımsı, hafif eleve, klinik olarak görünebilir açıklığı olmayan küçük papüller şeklinde görülmektedir (12,20,24).

İnflamatuvar lezyonlar ise komedonun dermise açılması ile oluşmaktadır. Küçük papüllerden, eritemli zemindeki püstüllere ve büyük, hassas, fluktuan nodüllere kadar değişebilmektedir. Papüller, derin dermal inflamatuvar reaksiyon sonucu oluşurlar. İyileşmeleri uzun zaman alabilir ve bazen skar gelişimi gözlenebilmektedir. Püstüller, pürülan ve yüzeysel dermal infiltrat içerirler ve genellikle birkaç gün içinde skar bırakmadan iyileşirler. Nodüller ve kistler ise akne vulgarisin en şiddetli lezyonlarıdır. Daha önceleri büyük nodüller akne kisti olarak tanımlanırken, günümüzde nodülökistik tanımı daha uygun bulunmuştur. Ancak AV'de nadir de olsa gerçek kistler görülebilmekte ve bu durumda şiddetli nodüler akne terimi kullanılmaktadır. Papül, püstül veya nodül gelişimi tamamen dermisdeki inflamatuvar infiltratın derecesi ve yerine bağlıdır (9,12,24,34,79).



Hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan akne lezyonları iyileşirken eritem veya hiperpigmente maküller, atrofik veya hipertrofik skarlar bırakabilmektedir (87,88). Skar gelişimi özellikle nodüler ve kistik aknenin komplikasyonu olarak görülmektedir. Dört tip akne skarı bulunmaktadır. Bunlar; ice pick, rolling, boxcar ve hipertrofik skarlardır. Hipertrofik skar özellikle gövdede yerleşmektedir. Skar gelişimini önlemek için erken tedavi esastır. Nodüler ve kistik akne de özellikle gövdenin üst kısımlarında yumuşak, hipopigmente, anetoderma benzeri lezyonlar görülebilmektedir. Persistan eritem şeklinde görülebilen postinflamatuvar hiperpigmentasyon sıklıkla inflamatuvar akne lezyonlarının gerilemesi ile oluşmaktadır. Pigmentasyon değişiklikleri genellikle birkaç ay içerisinde gerilese de tedavisiz kalan akne de kalıcı olabilmektedir (1,12).

Akne, başlı başına bir kutanöz bulgudur. Ancak bazı akneli kişiler puberte prekoks, hirsutismus, ses kalınlaşması, AGA ve düzensiz menstruel sikluslar gibi hiperandrojenizm bulguları gösterebilmektedir. Bu durumda altta yatan hormonal bozukluk açısından hastanın muhakkak ileri tetkik edilmesi gerekmektedir (69).

Akne şiddetini tespit etmek amacıyla pek çok derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Akne derecelendirmesinde baskın olan lezyonun gözlenmesi, inflamasyonun olup olmaması ve etkilenen alan genişliğinin tahmini gibi özelliklere dikkat edilmelidir (89). Bu amaçla AV kinik şiddetini Allen-Smith skalasına göre beş grupta ele almak daha kolay olacaktır;

Grade 0: Yüzün tümünde birkaç komedon ve papül bulunması.

Grade 2: Yüzün yaklaşık dörtte biri tutulmuş olup, bu bölgede sıklıkla küçük papül ve komedon, nadiren büyük papül ve püstüller bulunması.

Grade 4: Yüzün yaklaşık yarısı tutulmuş olup, küçük ve büyük komedonlara ilaveten küçük papüller, nadiren büyük papül ve püstüller bulunması.

Grade 6: Yüzün dörtte üçü tutulmuş olup, büyük ve açık komedonlarla birlikte çok sayıda büyük papül ve püstülün eşlik etmesi.

Grade 8: Tüm yüzün inflamatuvar lezyonlarla kaplı olması (90).

## 2.4 Diğer Akne Tipleri

Akne adı altında incelenen birçok klinik tablo mevcuttur (34).

### 2.4.1 Neonatal akne

Sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %20'sinde neonatal akne gözlenmektedir. Lezyonlar sıklıkla yaşamın 2. haftasında ortaya çıkmakta ve 3. ayında kendiliğinden gerilemektedir. Burun ve yanaklarda küçük, inflame papüler lezyonlar ile karakterizedir. Perinatal dönemde geçici olarak artan sebum sekresyonunun ve derinin normal florasındaki *Malassezia sympodialis*'in etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (91,92).

#### 2.4.2 İnfantil akne

Yaşamın 3-6. ayında görülen, komedon varlığı ile karakterize bir akne formudur. Komedon dışında papül, püstül ve nodüller de görülebilir ve hafif formlarda bile skar gelişimi olabilmektedir. Etyolojide immatür adrenal bezden salgılanan DHEA'nın geçici yükselmesi sorumlu tutulmaktadır. Genellikle 1-2 yaş arasında gerilemektedir (93).

#### 2.4.3 Akne konglobata

Sistemik semptomların eşlik etmediği, şiddetli, yaygın bir nodülökistik akne formudur. Tedaviye direnç gösteren lezyonlar, dissekan follikülit, hidradenitis süpurativa ve pilonidal kist birlikteliği folliküler oklüzyon tetradını oluşturmaktadır. En sık 13-19 yaş arası erkeklerde görülmektedir. Komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, abseler ve skarlar ile karakterizedir. Tedavisi oldukça güçtür (1,12).

#### 2.4.4 Akne fulminans

Sistemik semptomların eşlik ettiği, nadir görülen, en şiddetli nodüler akne formudur. Esas olarak 13-16 yaş arasındaki adolesan erkekleri etkilemektedir. Başlangıçta hafif-orta şiddette olan akne lezyonları aniden inflamatuvar, hassas, ağrılı, hemorajik krutlu, sızıntılı plaklar şeklini almaktadır. Yüz, boyun, göğüs, sırt ve kolları etkilemektedir. Ülsere lezyonlar sıklıkla skar bırakarak iyileşmektedir.

Ateş, poliartralji, myalji, osteolitik kemik lezyonları, hepatosplenomegali, anemi ve lökositoz eşlik edebilmektedir (1,12).

#### 2.4.5 SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis) sendromu

Hiperostozis, palmoplantar püstülozis, hidradenitis süpürativa ve akne fulminans birlikteliği ile karakterize bir sendromdur. Eritema nodosum ile birlikteliği de tanımlanmıştır. Sedimentasyon yüksekliği, proteinüri, lökositoz ve anemi seyri sırasında görülebilen labaratuvar bulgularıdır. Etyolojisi bilinmemektedir (1,12).

#### 2.4.6 PAPA sendromu

Steril pyojenik artrit ve pyoderma gangrenosumun eşlik ettiği otozomal dominant geçişli bir akne formudur. Bu hastalarda aynı zamanda steril kutanöz abse, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve sülfür içeren ilaç alımı sonrası pansitopeni gelişimi olabilmektedir (94).

#### 2.4.7 Akne ekskoriye

Özellikle depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk veya kişilik bozukluğu gibi altta yatan psikolojik hastalığı olan genç kadınlarda görülmektedir. Hastanın akne lezyonlarını sıkması, kaşınması veya koparmasıyla oluşmaktadır (12).

#### 2.4.8 Akne mekanika

Pilosebace birime tekrarlayan mekanik travmalar sonrası ortaya çıkan bir akne formudur. Kıyafetlerin (kemer, yaka) veya spor malzemelerinin (kask, omuz yastığı) kullanımıyla ortaya çıkabilmektedir (12,95).

#### 2.4.9 Yüzün solid ödemi ve akne

Morbihan hastalığı olarak da bilinen bu tip akne çok nadir görülmektedir. Klinik olarak yüzün orta hattında yumuşak doku şişliğine eşlik eden eritem ve akne ile karakterizedir (1,12).

#### 2.4.10 Akne ve ilişkili endokrinolojik anormallikler

Akneye eşlik eden hirsutismus ve düzensiz menstrual sikluslar varlığında hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Seste kalınlaşma, libido artışı, AGA ve kliteromegali diğer hiperandrojenizm bulgularındandır. Hiperandrojenemiye sebep olan başlıca hastalıklar PKOS ve konjenital adrenal hiperplazidir. Bu hastalarda akne genellikle şiddetlidir ve tedaviye dirençlidir (1).

Stein-Leventhal sendromu olarak da bilinen PKOS, populasyonun yaklaşık %3-6'sını etkileyen ve overlerde çok sayıda kist ile karakterize endokrinolojik bir hastalıktır. Düzensiz menstrual sikluslar, obesite, AGA, hirsutismus ve akne klinik bulgularıdır. PKOS'lu hastalarda diyabet ve endometrium kanser oranının da arttığı saptanmıştır. Serum total testosteron oranları ve Luteinizan hormon (LH)/Folikül stimüle edici hormon (FSH) oranları (>3) artmıştır (90,96,97).

İnsülin rezistansı ve akantosis nigrikansın hiperandrojenemiye eşlik ettiği tablo ise HAIR-AN sendromu olarak tanımlanmıştır (12).

## **2.5 Akneiform Döküntüler**

### **2.5.1 Steroid folliküliti**

Sistemik glukokortikoid, kortikotropin ve uzun süre topikal glukokortikoid kullanımı sonrası follikülit gelişimi ile karakterize bir tablodur. Çocuklarda nadir görülen bu tablo, adölesan ve erişkinlerde tedaviden 2 hafta sonra gibi kısa bir sürede gelişebilmektedir. Akne vulgaris ile lezyon dağılımı farklıdır. Lezyonlar genellikle aynı gelişim evresindeki küçük püstül ve kırmızı papüller şeklinde görülmektedir. En sık yerleşim bölgeleri ise gövde, omuz, kolların üst kısmı ve daha az olarak da yüzdür. Postenflamatuvar hiperpigmentasyon görülebilmektedir. Ancak komedon, kist ve skar gelişimi olağan değildir (12).

### **2.5.2 İlaç ilişkili akne**

Glukokortikoidlere ek olarak anabolik steroidler, progestinler, kortikotropin, halojen içeren bileşikler, sedatifler, radyopak kontrast maddeler, vitamin ve mineral kombinasyonları, lityum, tetrasiklinler, izoniazid, PUVA, halotan anestezisi, difenilhidantoin, disülfiram, barbitüratlar, siklosporin, aktinomisin-D, etionamid, etambutol ve EGF reseptör antagonistleri akneiform döküntüye neden olabilmektedir (4,12,19,83).

### 2.5.3 Mesleki akne ve klor akne

Endüstriyel alandaki birçok meslek akneye neden olabilmektedir. Kömür katranı türevleri, çözünmeyen yağlar ve klorlu hidrokarbonlar gibi follikül tıkanmasına sebep olan kimyasallar akne gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (1,12,34).

Mesleki akne oldukça inflame lezyonlara neden olabilmektedir. Dev komedonlar, papüller, püstüller, büyük nodüller ve kistler görülebilmektedir. Lezyonlar sadece yüz ile sınırlı kalmamakta, maruz kalınan kimyasalin temas ettiği her yerde gelişebilmektedir (12,34).

Klor aknesi ise klorlu hidrokarbonlara maruz kalanlarda gelişen akne tipidir. Malar, retroauriküler ve mandibuler bölge, boyun, aksilla ve skrotum tipik olarak yerleştiği bölgelerdir (12).

### 2.5.4 Gram negatif follikülit

Önceden mevcut AV'i olan hastaların uzun süreli tetrasiklin gibi oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi sonrası görülmektedir. Gram negatif follikülit, burun çevresinde yoğunlaşan papülopüstüler lezyonlar veya derin yerleşimli nodüller şeklinde gözlenmektedir. Papülopüstüler lezyon kültüründe *Enterobacter*, *Klebsiella* veya *Escherichia*, nodüler lezyon kültüründe ise *Proteus* üreyebilmektedir (12).

#### 2.5.5 Radyasyon aknesi

İyonize radyasyon ve UV radyasyon gibi farklı radyasyon türleri akneiform döküntülere neden olabilmektedir. Radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon benzeri papüller ile karakterizedir (1,12).

#### 2.5.6 Tropikal akne

Tropikal iklimlerde aşırı sıcağa maruz kalma ile oluşan şiddetli akneiform follikülit ile karakterizedir. Başlıca gövde ve kalçada akne konglobataya benzer şekilde, derin yerleşimli, büyük, inflamatuvar nodüller şeklinde görülmektedir (1,12).

#### 2.5.7 Akne aestivalis

Güneş maruziyeti sonrası gelişen çok sayıda, uniform, kırmızı papüller ile karakterizedir. Özellikle 20-30 yaş arasındaki kadınlarda, başlıca omuz, kol, boyun ve göğüslerde görülmektedir (1,12).

#### 2.5.8 Nazal katlantının psödoaknesi

Adölesan dönem öncesi burnun ortasındaki transvers lineer olukta ortaya çıkan akneiform kırmızı papüller ve milialar ile karakterize bir tablodur (12).



### 2.5.9 Apert sendromu

Akrosefalosindaktili olarak da bilinen Apert sendromu otozomal dominant geçen herediter bir hastalıktır. Kraniyum, vertebralar, el ve ayaklarda sinostoz ve kollar, kalça ve uyluklarda akneiform erüpsiyon ile karakterizedir. Bu hastalarda ayrıca Şiddetli sebore, tırnak distrofisi, kutanöz ve oküler hipopigmentasyon da bulunabilmektedir (12).

### 2.5.10 Kozmetik akne

Yağlı ve oklüzif kozmetikler komedogenesi uyararak akne gelişimine neden olabilmektedir (34).

### 2.5.11 Pomad aknesi

Yağlı sa ürünlerinin sa çizgisi boyunca çok sayıda kapalı komedonlardan oluşan akneiform döküntü oluŐturması ile karakterizedir (34).

### 2.5.12 İdiyopatik fasyal aseptik granülom

Küçük ocukların yanaklarında ortaya çıkan, spontan gerileyebilen, kronik, ağrısız, soliter nodül ile karakterizedir (1).

## 2.6 Komplikasyonlar

Tüm akne lezyonları klinik olarak gerilerken geçici maküler eriteme neden olabilmektedir. Özellikle koyu pigmentli kişilerde inflamasyon sonrası oluşan

hiperpigmentasyon aylarca devam edebilmektedir. Bazı kişilerde ise akne lezyonları kalıcı skarlaşmaya neden olabilmektedir. Ayrıca kapalı komedon izlenimi veren küçük, yumuşak papüler skarlar da oluşabilir. Bunlar perifoliküler elastik doku harabiyetine bağlı gelişen anetodermal cepleşmelerdir (12,19,79,98).

Akne vulgaris, psikososyal etkisi olan bir hastalıktır. Aknesi olan adolesanların yaklaşık %30-50'sinde depresyona kadar gidebilen psikolojik etki gösterilmiştir (99).

Yüzün solid ödemi, pyojenik granülom, nöroma oluşumu ve osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar oldukça nadir görülen akne komplikasyonlarıdır (8,34,79).

## **2.7 Laboratuvar Bulguları**

Akne vulgarisli hastalarda hiperandrojenizm düşünülmediği sürece laboratuvar testlerine gerek duyulmamaktadır. Hem adolesan hem de erişkin akneli hastalarda başta DHEAS olmak üzere birçok androjenik hormon düzeyinin kontrol gruplarına göre arttığı gösterilmiştir. Ancak çoğu hastada androjenik hormon düzeylerinin normal sınırlar içerisinde arttığı saptanmıştır (42). Özellikle kadınlarda ileri yaşta ortaya çıkan şiddetli ve tedaviye dirençli AV'de adrenal ve/veya over kaynaklı bozukluklar açısından menstruel düzensizliğin ve hirsutismusun sorgulanması, DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri ve LH/FSH oranının değerlendirilmesi gerekmektedir (34).

Stres ile artan adrenal steroidler de sebace bezi etkileyerek akne lezyonlarının alevlenmesine neden olabilmektedir (100). Akneli hastalarda kortikotropin alımı sonrası lezyonlarda ve üriner glukokortikoid düzeylerinde belirgin artış olması adrenal steroidlerin rolünü desteklemektedir (12).

İnflamatuvar lezyonların belirgin olduğu olgularda sık olmasa da lökositöz, akut faz reaktanlarında yükselme ve *P. acnes*'e karşı oluşan antikor seviyelerinde artış görülebilmektedir (48,58,79). Anaerobik kültür yapıldığında ise *P. acnes* daha az olarak da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilebilmektedir (53).

## **2.8 Ayırıcı Tanı**

Akne vulgariste tanı kolaydır. En çok karıştığı hastalıklar; follikülit, rozasea ve peroral dermatittir. Ancak bu hastalıklarda komedon olmaması ayırıcı tanıyı kolaylaştırmaktadır (12).

Miliarya rubra ve daha az sıklıkta kandidal enfeksiyonlar, neonatal akne ile ayırıcı tanıya girerken sifiliz, lupus miliaris disseminatus faciei, pyoderma fasiyale, keratozis pilaris, sarkoidozun papüler fasyal lezyonları, Behçet hastalığı, akneiform ilaç erüpsiyonları, peroral dermatit ve follikülitler iflamatuvar akne vulgaris ile ayırıcı tanıya girmektedir (1,8,12,19,34,95).

Foliküler orjinli tümörler olan trikoepitelyoma, trikodiskoma ve fibrofollikülomalar da yüzde akneiform erüpsiyonlar şeklinde görülebilir. Çok sayıda açık komedonlar ve solar elastosis ile karakterize Favre-Racouchot sendromu, nevüs komodenikus, psödofollikülitis barba, akne keloidalis, nörotik

ekskoriyasyon ve faktitisyal dermatit de ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklardır (1).

Akne skarları ise hidroa vaksiniforme, ulerythema orifojenez ve porfiria kutanea tardanın neden olduğu skarlar ile ayırıcı tanıya girmektedir (8).

## **2.9 Histopatoloji**

Aknenin öncü lezyonu olan mikrokomedon, follikül orta kısmından gelişmeye başlamaktadır. Keratinöz materyalin birikmesi ile follikül duvarı incelmektedir. Bu aşamada en belirgin tabaka granüler tabakadır. Kapalı komedon geliştiğinde ise folliküler gerilme artmakta ve eosinofiller, keratinöz materyal, kıl ve çok sayıda bakteri içeren kistik bir yapı oluşmaktadır. Açık komedonda ise genişlemiş folliküler orifis vardır ve folliküler distansiyon daha da artmıştır. Sebace bezler tipik olarak atrofik veya yoktur. Genişlemiş follikül çevresinde az miktarda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenebilmektedir (1,30,34).

Folliküler epitelin genişlemesi ile follikül duvarı parçalanmakta ve kistik materyal dermise geçmektedir. Yüksek immünojenik özelliği olan materyal inflamatuvar bir yanıt gelişmesine neden olmaktadır. Klasik akut inflamatuvar yanıtta ilk olarak nötrofiller açığa çıkmakta ve püstül oluşumuna neden olmaktadır. Lezyon olgunlaştıkça yabancı cisim granümatöz inflamasyonu gelişmekte ve bu da sıklıkla skar ile sonuçlanmaktadır (1,34).

Akne fulminansda ise değişik oranlarda nekrozun eşlik ettiği yaygın inflamasyon gözlenmektedir. Komedon nadiren görülmekte ve gerileyen lezyonlarda ciddi skar gelişimi gözlenebilmektedir (1).

### **2.10 Prognoz ve Klinik Seyir**

Akne başlangıç yaşı değişkendir. Altı yaş kadar erken başlayabileceği gibi 20 yaş sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Genellikle birkaç yıldan sonra spontan remisyon gözlenmektedir. Akne çoğu hastada 20 yaşa kadar tamamen gerilese de üç veya dördüncü dekada kadar devam eden olgular da mevcuttur. Özellikle kadınlarda menstruasyon öncesi alevlenme gözlenebilmektedir (12).

Genel olarak aknenin prognozu iyidir. Hastalığın erken ve etkin tedavisi kalıcı sekel gelişimini önlemek açısından önemlidir (12).

### **2.11 Tedavi**

Akne vulgariste tedavi hastanın yaşı, lezyon tipi, lokalizasyonu ve şiddeti, skar oluşumuna meyli, psikolojik durumu ve önceden kullandığı tedaviler dikkate alınarak düzenlenmelidir. Standardize edilmiş tedavi protokolleri yoktur.

Tedavide amaç lezyon sayısını ve şiddetini en aza indirmek ve skar gelişimini önlemektir. Genellikle hafif şiddette aknesi olan hastalarda topikal tedaviler yeterli iken, orta ve şiddetli lezyonu olan hastalarda topikal ve sistemik tedavilerin birarada kullanımı tercih edilmektedir (101-102).

Akne tedavilerinin etki mekanizması patofizyolojiyle olan ilişkilerine göre dört sınıfa ayrılmaktadır (12).

1. Artmış folliküler keratinizasyonu düzenlemek,
2. Sebace bez aktivitesini baskılamak,
3. *P. acnes* başta olmak üzere folliküler bakteri popülasyonunu azaltmak,
4. Antiinflamatuvar etki oluşturmak.

#### 2.11.1 Topikal Tedavi

##### 2.11.1.1 Temizleyiciler

Deri yüzey bakteri veya sebum oranının akneyi alevlendirdiğine dair henüz kanıtlanmış bir veri olmamasına rağmen günde iki kez hafif bir temizleyici ile yapılan yıkama hastanın akne tedavisine uyumunu artırmaktadır. Özellikle benzoil peroksit veya salisilik asit içeren medikal özellikteki temizleyiciler ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılabilir (12,34).

##### 2.11.1.2 Sülfür, sodyum sülfasetamid, rezorsinol ve salisilik asit

Sodyum sülfasetamid, iyi tolere edilen topikal bir antibiyotiktir. Paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimi ile kompetitif inhibisyona neden olarak *P. acnes* artışına engel olmaktadır. %10'luk losyonun tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile akne de etkili olduğu gösterilmiştir (1).

Salisilik asit, komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkisi olan bir ajandır. Ayrıca hafif kimyasal iritan etki göstererek aktif akne lezyonunun gerilemesine katkıda bulunmaktadır. %2'lik konsantrasyonda jel, krem, losyon, sabun ve solüsyon formları mevcuttur. Eritem ve deskuamasyon yan etkileri arasındadır (1).

#### 2.11.1.3 Azelaik asit

Komedolitik ve antiinflamatuvar etki gösteren bir dikarboksilik asit türevidir (3). *P.acnes* ve *Stafilokokus epidermidis* sayısını azaltarak antimikrobiyal etki de göstermektedir (101). Aynı zamanda tirozinazın kompetitif inhibitörü olduğundan postinflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılabilir. Azelaik asit %20 krem ve %15 jel gebelikte dahil güvenle kullanılabilen, geçici yanma hissi dışında iyi tolere edilen formlardır (12).

#### 2.11.1.4 Benzoil peroksit

Benzoil peroksit, güçlü antimikrobiyal, düşük antiinflamatuvar ve komedolitik etkiye sahiptir. Yüzeysel inflamatuvar lezyonlarda oldukça etkilidir. *P.acnes*'i antibiyotiklerden daha kısa sürede ve daha çok baskılamakta, komedogeneze ise *P.acnes* üzerinden indirekt yolla etki etmektedir (103,105). %2,5-10 konsantrasyonlarında değişen sabun, jel, losyon ve krem formu vardır (1). Diğer akne tedavileri ile kombinasyon tedavileri daha etkili ve daha iyi tolere edilmektedir. Deride kuruluk, iritasyon ve nadiren alerjik kontakt dermatit

gelişmesine neden olabilmektedir. Saç ve kıyafetleri beyaza boyayabilmektedir (3,12).

#### 2.11.1.5 Topikal antibiyotikler

İnflamatuvar akne lezyonlarında etkilidirler (106). Oral antibiyotikler gibi deri yüzeyindeki *P.acnes* populasyonunu azaltarak etki göstermekte ve lökosit kemotaksisini de baskılayarak antiinflamatuvar etkide bulunabilmektedirler (107).

Eritromisin ve klindamisin akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotiklerdir. Bu iki ajanın benzoil peroksit ile kombinasyonu tedavi başarısını artırmakta ve uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile görülen *P.acnes* direncini azaltmaktadır (3,12). Topikal retinoidler ile olan kombinasyonlarında da tedavi başarısı artmaktadır (107). Eritromisinin %1-4 oranlarında değişen jel, losyon ve pomad formları mevcuttur ve hamilelerde güvenle kullanılabilir. Klindamisinin ise %1 konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formları bulunmaktadır (108).

Topikal tetrasiklinlerin %3 merhem formu olup akne tedavisinde daha az sıklıkta kullanılmaktadır (108).

Topikal kinolon türevleri de %0,25, %0,5 ve %1 konsantrasyonlarında akne tedavisinde kullanılmaktadır (108).

Topikal antibiyotik kullanımı sırasında eritem, deskuamasyon, kaşıntı, kuruluk ve yanma görülebilen yan etkilerdendir. Topikal antibiyotikler ile 6-8



haftada cevap alınamazsa tedavinin kesilmesi ve başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir (105).

#### 2.11.1.6 Topikal retinoidler

Topikal retinoidler, follikül obstrüksiyonunu azalttığı için hem komedonal hem de inflamatuvar akne lezyonlarında kullanılmaktadır (103). Komedolitik ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı idame tedavisinde de başarılı bir seçenektir. (12).

Retinoidler etkilerini moleküler düzeyde nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptörlerine (RARs) ve retinoid X reseptörüne (RXR) bağlanarak göstermektedir. Bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederek biyolojik yanıt oluşturmaktadır (12,109,110). Ayrıca retinoidler, bu reseptörler dışında IL-6'nın nükleer faktörü (NF-IL6) ve aktivatör protein 1 (AP-1) gibi diğer transkripsiyon faktörlerini azaltarak gen ekspresyonu üzerinden de etki gösterebilmektedir (30).

Günümüzde kullanılan topikal retinoidler; tretinoin (all-trans retinoik asit), adapalen, tazaroten, isotretinoin, retinaldehit ve retinol beta glukuroniddir (104,106,109).

Tretinoin, sık kullanılan, birçok konsantrasyon ve formülasyonda bulunan topikal bir retinoiddir. Tüm retinoidler gibi tretinoinin de kontakt irritan riski bulunmaktadır. Bu risk özellikle alkol bazlı jel ve solüsyonlarda en yüksektir. Mikrosfer teknoloji ile üretilen yeni tretinoin formülasyonlarında (%0,04 ve %0,1

jel) ise bu risk en aza indirgenmiştir. Ayrıca irritasyon riskini en aza indirmek için tedavinin ilk birkaç haftası tretinoinin güneşli olarak düşük dozda kullanılması önerilmektedir. Tretinoin ve güneş maruziyeti ile stratum korneum tabakasının daha da incilmesi ve irritan reaksiyonların daha sık gözlenmesi nedeniyle hastalar güneş maruziyetinden uzak durmaları ve düzenli olarak bir güneşten koruyucu ajan kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca tretinoin hem fotolabil olduğundan hem de benzoil peroksit ile eş zamanlı kullanımı ile inaktive olduğundan gece yatarken kullanılmalıdır (12,111).

Adapalen, sentetik bir retinoid türevidir. Spesifik olarak RAR- $\gamma$  reseptörüne bağlanır. Hem fotostabil olması hem de benzoil peroksit ile etkileşmeden kullanılabilmesiyle tretinoinden farklıdır. %0,1 adapalen jel ve %0,025 tretinoin jel ile yapılan klinik çalışmalarda adapalenin eşit veya daha yüksek etkinlik gösterdiği ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. %0,1 konsantrasyonda jel ve krem formları mevcuttur (12,112).

Tazaroten de sentetik bir retinoid türevidir. Metaboliti olan tazarotenik asite dönüşerek RAR- $\gamma$  reseptörünü inhibe etmektedir. Güçlü bir komedolitik ajandır. Tretinoin %0,025 jel ve tretinoin %0,1 mikrosfer jel ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tazarotenin daha etkili olduğu gösterilmiştir. %0,1 krem ve jel formları akne tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. İrritan özellikleri kısa süreli uygulama rejimleri ile azaltılabilmektedir (12,113).

İsotretinoinin %0,05 jel formu vardır. Etkinliği tretinoin ile benzer oranda iken irritasyon riski daha azdır. Ancak topikal isotretinoin, oral formu gibi sebum üretimini azaltıcı etki göstermez (104,106,114).

Topikal retinaldehit ise komedolitik etki gösterir. Glikolik asit ile kombinasyonunun etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (3).

Retinol beta glukronidin %0,1 krem formu, inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarında tretinoin kadar etkili bulunmuşken, irritasyon ve diğer yan etkiler çok daha az gözlenmiştir (106,109).

#### 2.11.1.7 Nikotinamid

Antiinflamatuvar etkisinden dolayı inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabilir (95).

#### 2.11.1.8 Dapson

%5'lik Dapson jel, antiinflamatuvar etki göstererek ve dolaylı yoldan *P.acnes* aktivitesini azaltarak akne tedavisinde kullanılabilir (115).

### 2.11.2 Sistemik Tedavi

#### 2.11.2.1 Tetrasiklinler

Tetrasiklinler başta olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotikler, orta ve şiddetli inflamatuvar aknede, topikal tedavilere yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skar bırakmaya eğilimli aknede, topikal tedavilerin az etkili

olduğu sırt ve gövdedeki akne lezyonlarında sıkça kullanılmaktadır (12,19,79,104,116).

Tetrasiklinlerin oral kullanımı sebum üretimini değiştirmez. Ancak tetrasiklinler, esterifiye yağ asidi konsantrasyonunu artırırken, serbest yağ asidi konsantrasyonunu azaltmaktadır. Serbest yağ asitleri, sebum içerisindeki major irritan olmasa da *P.acnes* ve salgıladığı proinflatuar ürünlerin metabolik aktivitesi açısından belirleyici bir role sahiptir. Tetrasiklinler, aynı zamanda *P.acnes* sayısının azalmasında da direkt rol almaktadır (3,9,12).

Tetrasiklinlerin pratikte başlangıç dozları genellikle 500-1000mg/gün'dür. Ancak şiddetli akne formlarında, karaciğer fonksiyon testleri takip edilerek doz 3500mg/gün'e kadar artırılabilir. Absorpsiyonu artırmak için tetrasiklinler yemekten bir saat önce veya yemekten en az iki saat sonra alınmalıdır. İskelet sistemini etkilemesi ve dişlerde renk değişikliği yapması nedeniyle gebelerde ve 8 yaş altında kullanımı kontrendikedir. Tetrasiklinler, gastrointestinal irritabiliteye ve vajinal florayı etkileyerek vajinal kandidiyazise neden olabilmektedir (3,9,12,116).

Bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle tetrasiklinlerin en fazla 4-6 ay kullanılmaları önerilmektedir. Aynı zamanda şiddeti az olan AV'li hastalarda bakteriyel direnç gelişiminin önüne geçmek için mümkün olduğunca sistemik antibiyotik kullanımından kaçınmak gerekmektedir. Tetrasiklin önerilen hastalarda tedavinin üçüncü veya dördüncü ayında etkili bir klinik düzelme

gözlenmezse bakteriyel dirençten şüphelenilmeli ve tedavi kesilmelidir (3,34,104,114).

Doksisiklin ve minosiklin, tetrasiklin türevleridir ve akne tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Tetrasiklinin aksine emilimlerinin yemeklerle bozulmaması avantajlarından biridir. Ayrıca doksisiklin, tetrasikline göre daha lipofiliktir. Pilosebace birime daha hızlı geçmekte ve etkisi daha hızlı ortaya çıkmaktadır. Doksisiklin tedavi dozu 100-200mg/gün'dür. En büyük dezavantajı fotoonikoliz dahil fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabilmesidir (3,12,95).

Minosiklin, en lipofilik antibiyotiktir. Bölünmüş dozlar halinde 100-200mg/gün olarak önerilmektedir. Minosiklin ile *P.acnes* direnci daha nadir görülmektedir ve tetrasiklinden daha etkilidir. Deri ve mukozalarda mavi-siyah pigmentasyon, otoimmün hepatit, poliarteritis nodoza, psödötümör serebri, alerjik ve ürtikeryal reaksiyonlar, ilaç ilişkili lupus, pankreatit, pnömoni ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar yan etkileri arasındadır (3,9,12,116,117).

Limesiklin, ikinci kuşak bir tetrasiklidir. Tedavi etkinliği minosikline benzer oranda saptanmıştır (104).

#### 2.11.2.2 Makrolidler

Eritromisin, geçmişte tetrasiklin ile gastrointestinal irritabilite tarifleyen hastalarda kullanılırken, günümüzde eritromisine dirençli *P.acnes* suşlarının artması nedeniyle kullanımını gebeler ve çocuklarla sınırlandırılmıştır. Çinko eksikliğinin *P.acnes*'e dirençte rol oynadığı düşünülmektedir. Eritromisine ek

olarak 30mg/gün çinko glukonat verilen hastalarda eritromisin direncinin azaldığı gösterilmiştir. Eritromisinin iki doza bölünerek 1000mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (3,12).

Azitromisin de akne tedavisinde kullanılan bir makrolid antibiyotiktir. Üç ay boyunca, haftada üç gün 250-500mg azitromisinin noninflamatuvar ve inflamatuvar akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri bulantı ve diyaredir (12,118).

#### 2.11.2.3 Trimetoprim-Sulfametoksazol

Potansiyel yan etkileri dolayısıyla sadece diğer antibiyotik tedavilerine yanıt vermeyen şiddetli akne olgularında kullanılması önerilmektedir. Önerilen doz 400-600mg/gün'dür (9,12).

#### 2.11.2.4 Klindamisin

Psödomembranöz enterokolit riski nedeniyle günümüzde akne tedavisinde genellikle tercih edilmemektedir (12).

#### 2.11.2.5 Dapson

Şiddetli inflamatuvar ve diğer tedavilere direnç gösteren akneli hastalarda tercih edilebilmektedir. Önerilen kullanım şekli üç ay boyunca 50-100mg/gün'dür. Hemolize neden olabileceğinden tedavi öncesi glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeylerine bakılmalıdır (12).

#### 2.11.2.6 Hormonal tedavi

Hormonal tedavinin amacı androjenlerin sebace bezler üzerine etkisini önlemektir. Özellikle geç başlangıçlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne kliniğine hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği kadın hastalarda hormonal tedavi seçenekler arasındadır. Bu amaçla oral kontraseptif (OKS)'ler, glukokortikoidler, androjen reseptör blokörleri ve enzim inhibitörleri kullanılmaktadır (9,12,69).

##### 2.11.2.6.1 Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler, genellikle östrojen ve östrojenin yan etkilerini minimuma indirmek amaçlı progesteron içermektedir. LH ve FSH inhibisyonu yaparak ovulasyonu ve over kaynaklı androjen üretimini baskılamaktadır. Ayrıca içeriğindeki östrojen, seks hormon bağlayan globulin (SHBG) seviyesinin artışına yol açarak dolaşımdaki testosteron düzeyini azaltmaktadır. OKS'ler aynı zamanda sebun üretimini de baskılamaktadır (12,69).

Oral kontraseptifler içerisinde yer alan başlıca östrojen etinil estradiol (EE)'dir. EE, yüksek konsantrasyonlarda tromboembolik hastalık, serebral ve miyokard enfarktüsü gelişimi açısından risk artışına neden olmaktadır. Günümüzde bu nedenle östrojen dozları belirgin oranlarda azaltılmıştır. OKS'lerin bir diğer komponenti olan progesteronlar, androjen reseptörleri ile etkileşime girerek akne şiddetinin artmasına, hirsutismus ve AGA gibi hiperandrojenizm bulgularının gelişmesine neden olabilmektedir. Ancak

günümüzde kullanılan üçüncü jenerasyon progesteronlar (desogestrel, norgestimate, gestodene) ile androjenik aktivite en aza indirgenmiştir (69,119).

Bulantı, kusma, menstruasyon anormallikleri, kilo alımı, meme hassasiyeti ve melazma OKS'lerin yan etkileri arasındadır. Nadir ancak daha ciddi komplikasyonları arasında ise tromboflebit, pulmoner emboli ve hipertansiyon yer almaktadır (12,69).

#### 2.11.2.6.2 Glukokortikoidler

Antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı özellikle şiddetli akne olgularında isotretinoin tedavisi başlangıcında lezyon alevlenmesini kontrol altına almak amacıyla kısa süre kullanılabilir. Uzun süre kullanımında steroid aknesine sebep olabileceği unutulmamalıdır (12).

#### 2.11.2.6.3 Androjen reseptör blokörleri

Spironolakton, siproteron asetat (STA) ve flutamid androjen reseptör blokajı yapan ajanlardır.

Spironolakton, hem androjen reseptör blokörü hem de 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörüdür. Günde iki kez 50-100 mg kullanımı ile sebum üretimini azalttığı ve akneyi düzelttiği gösterilmiştir. Hiperkalemi, menstruasyon düzensizliği, baş ağrısı, halsizlik ve memede hassasiyet yan etkilerindedir (120). Gebelerde kullanımında ise erkek fetusta feminizasyona ve hipospadiasa neden olabilmektedir (69).



Siproteron asetat, androjen reseptörlerini bloke eden progestasyonel bir antiandrojendir. DHEA'nın androstenediona dönüşümünü inhibe ederek adrenal androjen üretimini azaltmaktadır. 35 µg EE ile 2 mg STA kombinasyonu (Diane-35) akne tedavisinde sık kullanılan OKS'lerdendir (12,69). Yan etkileri arasında memede hassasiyet, baş ağrısı, bulantı ve ara kanaması gibi menstruasyon anormallikleri yer almaktadır. En ciddi yan etkisi ise doz bağımlı hepatotoksisitedir (11,121).

Flutamid, steroid olmayan androjen reseptör blokörüdür. Özellikle akne ve hirsutismusu olan kadınlarda OKS ile kombine olarak kullanılabilir. Fatal hepatit riski nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri sık aralarla takip edilmelidir (69,122).

#### 2.11.2.6.4 Enzim inhibitörleri

Deride lokal androjen üretimine katkıda bulunan enzimlerden 5 $\alpha$ -redüktazın inhibisyonu ile akne kliniğinde gerileme beklenmektedir (38).

#### 2.11.2.7 İso tretinoin

İso tretinoin (13-cis retinoik asit), A vitamini metabolizması ile oluşan, doğal, fizyolojik bir bileşiktir. Şiddetli, dirençli, nodüler akne tedavisinde 1982 yılında onay almıştır (9,12,123). Ancak oral antibiyotik dahil diğer tedavilere yanıtız orta ve inflamatuvar akne, kronik akne, şiddetli sebore, pyoderma fasiyale ve gram (-) follikülit tedavisinde de kullanılmaktadır (1,9,12,104,114,116).

Akne vulgaris tedavisinde %70-89 kadar yüksek remisyon oranıyla günümüzde kullanılan en etkili tedavi ajanıdır. Akne lezyonlarında tam ya da tama yakın iyileşme sağlamaktadır. Bu dramatik düzelme akne patogenezinden sorumlu major dört basamağı da etkilemesine bağlanmaktadır (9,110,123).

İsotretinoinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sebace bez aktivitesini inhibe ederek sebum üretiminde %90 ve üzerinde azalmaya neden olmaktadır. Buna bağlı olarak *P.acnes* kolonizasyonunu da engellemektedir. Ayrıca folliküler keratinizasyonu normale döndürmekte ve antiinflamatuvar etki de göstermektedir (12,104,124).

İsotretinoinin oral biyoyararlanımı %25 olup yiyeceklerle birlikte alındığında bu oran 1,5-2 kat artmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 18 saattir. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak enterohepatik sirkülasyona geçmekte ve %99'dan fazlası plazma albuminine bağlanmaktadır. İlacın alımından yaklaşık 30 dakika sonra kanda tespit edilebilmekte ve 2-4 saatte maksimum konsantrasyona ulaşmaktadır. İsotretinoin ve metabolitleri, idrar ve feçesle atılmaktadır. Tedavinin sonlandırılmasıyla retinoik asit iki, isotretinoin ise 10 gün sonra endojen serum seviyelerine ulaşmaktadır. Böylece tedavi sonlandırıldıktan yaklaşık 14 gün sonra tüm metabolitler teratojenik olmayan seviyelere ulaşmış olur. Bu nedenle tedavi kesiminden bir ay sonrasına kadar sağlanan kontrasepsiyon yeterli güvenlik aralığı sağlamaktadır (1,110).

Akne vulgaris tedavisinde birçok isotretinoin doz rejimi bulunmaktadır. Ancak en sık önerilen rejim 16-24 hafta boyunca 0,5-2,0 mg/kg/gün şeklindedir.

Relaps riskini en aza indirmek için önerilen kümülatif doz ise 120-150mg/kg'dir. Kümülatif doza genellikle 4-5 ay 1mg/kg/gün isotretinoin kullanımı ile ulaşılmaktadır. Ancak şiddetli inflamatuvar aknesi olanlarda, isotretinoin kullanımı ile ilk aylarda görülebilecek alevlenmeyi önlemek amacıyla tedavi başlangıç dozu 0,5mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Ayrıca bu hastalarda sıklıkla tedaviye başlamadan bir-iki hafta önce ve tedavinin ilk iki haftası süresince prednizon 40-60mg/gün kullanılması yararlı olabilmektedir. Tedavi kesildikten bir-iki ay sonrasında da düzelmeye devam edebilmektedir. Biyoyararlanımı artırmak için günlük doz ikiye bölünerek, yemeklerle birlikte alınmalıdır (1,9,12,104,114).

İsotretinoin tedavisi sonrası nüks ilk yılda sık görülürken, üç yıl sonrasında bu oran oldukça azalmaktadır. İsotretinoin her ne kadar günümüzde akne tedavisinde en etkili tedavi seçeneği de olsa, bir grup hasta isotretinoine daha az cevap vermekte veya birden fazla tedavi kürüne ihtiyaç duymaktadır. Özellikle 16 yaşından küçük nodülökistik akneli bireyler, isotretinoin tedavisinden sonraki 2-4 yıl içinde ikinci hatta üçüncü isotretinoin tedavi kürüne ihtiyaç duyabilmektedir. Ancak bu hastalarda tedavi kürleri arasında en az iki-üç ay olması önerilmektedir. Altta yatan endokrin bozukluğu olan hastalarda ise tedavi tatmin edici değildir. Özellikle geç başlangıçlı aknesi olan hastalarda, gövde lezyonu olanlarda ve PKOS gibi endokrin bozukluğu olan kadın hastalarda nüks sık görülen bir durumdur. Önceki aktif kistik akne lezyonlarına bağlı gelişen skar ve sinüs

traktlarında ise isotretinoine cevap alınamamakta ve cerrahi tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulabilmektedir (1,9,104,114).

İsotretinoin tedavisine başlamadan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum trigliserid düzeylerine bakılmalıdır. Özellikle serum trigliserid düzeyleri tedavi süresince takip edilmelidir. Tedavinin 6. veya 8. haftasında bakılan trigliserid düzeyi normal ise devam eden tedavi süresince serum trigliserid izlemine gerek duyulmamaktadır. Eğer serum trigliserid düzeyleri 500mg/dl üzerinde ise sık kontrol yapılmalı, 700-800mg/dl üzerinde ise tedavi kesilmeli veya tedaviye lipid düşürücü bir ajan eklenmelidir (12).

İsotretinoinin yan etkileri, A hipervitaminozunda görülen etkilere benzemektedir. Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür (34). Akut toksisitelere esas olarak deri ve müköz membranlar, kronik toksisitelere ise özellikle iskelet sistemi etkilenmektedir (9,104,125). Hastaların tamamına yakınında değişen şiddette keilit görülmektedir. Olguların yarısından fazlasında ise müköz membranlarda kuruluk, kserozis ve pruritus gözlenebilmektedir. Özellikle soğuk ve kuru havalarda alevlenen egzematöz dermatite rastlanabilmektedir. Saçlarda incelme ve granümatöz paronişyal lezyonlar ise daha az sıklıkta görülen yan etkilerdendir (12,116). Fotosensitivite ile ilişkili yüzde eritem, herpes labiyalis, onikoliz, tırnak distrofisi, pyojenik granülom ve dermabrazyon veya lazer tedavisi ile tetiklenebilen keloid oluşumu diğer kutanöz yan etkilerindendir (12,116,126,127,128,129).

İsotretinoin tedavisi ile genellikle hafif ve geri dönüşlü karaciğer enzim yüksekliği olmaktadır. Bu durumda tedaviye devam edilebilmekte veya isotretinoin dozu azaltılabilmektedir. Doz azaltılması ile enzim düzeyleri genellikle normale dönmektedir. Aşırı düzeyde enzim yüksekliği nadirdir ve olası idiyosinkrazik bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Hepatotoksisitenin genellikle aşırı alkol tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden isotretinoin tedavisi esnasında alkol tüketiminin en aza indirilmesi veya tamamen kesilmesi önerilmektedir (9,52,79,130).

Kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nörit oftalmolojik yan etkileri arasındadır. Korneal opasiteler, katarakt, geçici veya kalıcı olabilen görme kaybı da isotretinoin kullanımı sırasında bildirilmiştir (12,104).

İsotretinoin tedavisi esnasında nadir de olsa psödotümör serebri gelişebilmektedir. Bu risk özellikle eş zamanlı isotretinoin ve tetrasiklin kullanımı sırasında gözlendiğinden bu iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır (12).

İsotretinoine bağlı sık olmasa da depresyon, intihar eğilimi, psikoz ve agresif davranışlar gibi psikiyatrik yan etkiler de tanımlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda nedensel bir ilişki gösterilememiştir (1,12).

Bulantı, kusma, özefajit, gastrit ve kolit gibi gastrointestinal yan etkiler nadiren gözlenmektedir. İsotretinoin kullanımı sırasında sık olmasa da akut hepatit gelişme riski olduğundan karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak takip edilmelidir (12).

Myalji, isotretinoin kullanan hastalarda en sık gözlenen kas-iskelet sistemi bulgusudur. Şiddetli olgularda olası rabdomyolize bağlı serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde artış gözlenebilmektedir. Bu nedenle kas ağrısı tarifleyen ve serum CPK yüksekliği saptanan hastalarda semptomlar geçene kadar doz düşürülmeli veya tedaviye ara verilmelidir (12,30). Uzun süre isotretinoin alan hastalarda sık olmasa da hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, şiddetli kemik ağrısı ve çocuklarda epifizlerin erken kapanması görülebilmektedir (116,131,132). Ayrıca isotretinoin kullanımı esnasında artrit, artralji, sırt ağrısı ve uzun dönemde osteoporoz gelişebilmektedir. Diğer yan etkilerden farklı olarak kemik üzerindeki yan etkileri, tedavi bitiminden sonra büyük oranda kalıcı olmakta ve birkaç yıl sonraki radyografilerde de görülebilmektedir (30,79,129).

İsotretinoin güçlü teratojendir. Özellikle organogenez üzerine olumsuz etkileri olduğundan gebelikte kontrendikedir. Bu nedenle bayan hastalarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır. Hastalar tedavi süresi boyunca ve tedavi bitiminden sonraki bir ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir (1,12).

### 2.11.3 Diyet

Akne hastalarının bir kısmı özellikle çikolata, tatlı, süt ve yağlı yiyecek alımı ile lezyonlarında artış belirtse de yapılan çalışmalarda henüz bir ilişki gösterilememiştir (80). Hiperinsülineminin over ve adrenal bezlerden androjen

üretimini uyarması nedeniyle hiperinsülinemiye yol açan glisemik indeksi yüksek yiyeceklerin akneye sebep olabileceği ileri sürülmektedir (12,115).

#### 2.11.4 Akne cerrahisi

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen komedon ve yüzeysel püstüllerin tedavisinde kullanılabilir. Daha az travma ve daha iyi kozmetik sonuç için akne cerrahisi öncesi 3-4 hafta topikal retinoik asit kullanılması önerilmektedir. Akne skarlarını düzeltmeye yönelik ise kimyasal peeling, dermabrazyon, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve lazerler kullanılabilir (12,133).

#### 2.11.5 Fiziksel tedaviler

Elektrokoterizasyon, likit nitrojen ile kriyoterapi, komedon ekstraktörü ile ekstraksiyon fiziksel tedavide kullanılan yöntemlerdir (34,79,133).

#### 2.11.6 İntralezyonel glukokortikoidler

Özellikle derin nodüler ve kistik lezyonlarda hızlı etkiye neden olabilen bir tedavi seçeneğidir. Antiinflamatuvar etki için önerilen triamsinolon asetonid süspansiyon (2,5-10mg/ml) dozu her bir lezyon için 0,05-0,25ml'dir. Tedavi başarısını artırmak için 2-3 hafta arayla enjeksiyon tekrarlanmalıdır. Özellikle koyu pigmentli kişilerde hipopigmentasyon ve atrofi riski bulunmaktadır (1,12).

### 2.11.7 Fototerapi ve lazer

UV'nin inflamatuvar aknesi olanlarda olumlu etkileri bilinmektedir. Ancak etki mekanizması net değildir. UV radyasyon ile sitokin inhibisyonu ve UVB ile *P. acnes* inhibisyonu gösterilmiştir (134).

Günümüzde birçok lazer ve ışık tedavi yöntemleri, atrofik akne skarları ve inflamatuvar akne lezyonları başta olmak üzere AV tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada lazer ve ışık tedavilerinin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ışık tedavilerinin kombine kullanılması ile başarı oranının arttığı gösterilmiştir (135,136,137).

Orta ve şiddetli AV'de 1320 nm Nd: YAG lazer tedavisi ile inflamatuvar lezyonlarda %57, noninflamatuvar lezyonlarda %35, sebum üretiminde ise %30 azalma olduğu bildirilmiştir (135). Düşük akımlı VSP Er: YAG lazer ile özellikle akne skarlarında başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak tedavi sonrasında az da olsa geçici postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve akneiform erüpsiyon bildirilmiştir (138). Fraksiyonel termoliz ile atrofik fasyal akne skarlarında belirgin bir yan etki olmaksızın başarılı sonuçlar alınmıştır (136). Pulse dye lazerin ise özellikle inflamatuvar akne lezyonu olanlarda etkili olduğu bildirilmiştir (139). 1450-nm diode lazer de inflamatuvar akne lezyonlarında etkilidir. Ancak postinflamatuvar hiperpigmentasyon riski diğer lazer tiplerine göre daha yüksek bulunmuştur (140).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Denek seçimi**

Temmuz 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, 18-40 yaşları arasında, klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre grade 4 ile grade 8 arasında olan ve tedavide sistemik isotretinoin, STA/EE veya isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavisi planlanan 60 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Gebelik, laktasyon, sigara kullananlar, migren, hiperlipidemi, A hipervitaminozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar ile diyabet, kardiyovasküler hastalık ve metabolik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca son bir ay içerisinde topikal veya sistemik herhangi bir akne tedavisi alanlar, isotretinoin veya STA/EE ile etkileşen ilaç kullananlar, koagülasyon bozukluğu olanlar ve ilaca karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar akne başlangıç yaşı, hastalık süreleri ve hirsutismus, adet düzensizliği, AGA ve obezite gibi hiperandrojenizm bulguları açısından değerlendirilmiştir.

#### **3.2 Kullanılan Yöntemler**

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile lipid profili

normal olan hastalara randomize olarak isotretinoin, STA/EE veya isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavileri başlanmıştır. Tüm olgular için tedavi öncesi  $\beta$  HCG testinin negatif olmasına dikkat edilmiştir.

İsotretinoin tedavisine 0,5-1 mg/kg/gün doz aralığında başlanmıştır. Doz, akne klinik şiddetine göre belirlenmiştir. Tedaviye kümülatif isotretinoin dozu minimum 120mg/kg olana kadar devam edilmiştir. STA/EE tedavisi ise menstruel siklusun 3. gününden başlanılarak 21 gün süreyle verilmiştir. 7 günlük ilaçsız dönemden sonra 8. gün tekrar başlanılmak suretiyle toplam 6 siklus uygulanmıştır. Kombinasyon tedavisinde ise isotretinoin ve STA/EE belirtilen şekillerde birlikte verilmiştir. Tedavi süresince yan etkiler yönünden olguların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve isotretinoin kullanan hastaların lipid profil kontrolleri yapılmıştır. Ayrıca her ay olgular klinik olarak değerlendirilmiştir. Sadece isotretinoin kullanan hastalara tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra en az iki ay devam etmek üzere etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları önerilmiştir. STA/EE kullanan hastalara ise tedavinin ilk ayında kontrasepsiyon sağlanmadığı anlatılmış ve bu süre boyunca başka bir doğum kontrol yöntemini kullanmaları önerilmiştir. Tedavi döneminde karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişen olgular ve hiperlipidemi geliştiren olgular yakın takip edilmiştir. Fotosensitivite riski nedeniyle tedavi süresince olgulara güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerilmiştir.

Tedavi etkinliği, Allen-Smith skalasına göre şu şekilde değerlendirilmiştir;

Tam düzelme: Grade 0 veya Grade 2 şiddetinde akne lezyonları

Kısmi düzelme: Grade 4 şiddetinde akne lezyonları (Tedavi başlangıcında Grade 4 olan hastalar hariç)

Düzelme olmaması: Belirgin düzelme olmaması

Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya ciddi yan etkiler gözlenen, düzenli takibe gelmeyen veya tedaviye devam etmek istemeyen hastalar ile ilacın kesilmesinin belirtildiği tüm tıbbi durumlarda tedavi kesilmiştir veya tedaviye ara verilmiştir.

Sistemik tedavi öncesi ve tedavinin 3-6. ayları sonunda hastalardan menstruasyonun 2-5. günleri arasında, 10-12 saat açlık sonrası, sabah aç karına antekübital bölgeden yaklaşık 10 ml venöz kan örneği alınmıştır. Kan düz tüpe konulmuş ve 1000-3000 xg'de 5-10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstteki serum tabaka ayrılmış ve tüm numuneler toplanana kadar -80 derecede dondurulmuştur.

Androstenedion testi, Diagnostic Systems Laboratories (DSL) firmasının kitleri ile Radio Immunoassay (RIA) yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar ng/ml olarak verilmiştir.

Serbest testosteron testi, DSL firmasının kitleri ile RIA yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

Total Testosteron testi, Immunotech firmasının kitleri ile RIA yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar ng/ml olarak kalibrasyon eğrisinden değerlendirilmiştir.

DHEAS testi, Immunotech firmasının kitleri ile RIA yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar  $\mu\text{g/dl}$  olarak kalibrasyon eğrisinden değerlendirilmiştir.

FSH ve LH testleri, Immunotech firmasının kitleri ile RIA yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar IU/L olarak verilmiştir.

### **3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, yaş ve hastalık başlangıç yaşı için ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, hastalık süresi için ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, hormon düzeyleri ortanca (çeyrekler arası genişlik olarak), akne şiddet düzeyleri ortanca (25.-75.) yüzdeler şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırılmıştır. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan grupları tespit etmek için parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Nominal değişkenler Ki-Kare testi ile incelenmiştir.

Gruplar içinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testi ile araştırılmıştır.

Hormon düzeyleri ile akne şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle araştırılmıştır.

Sonuçlar  $p < 0,05$  için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler yönünden izlem zamanları arasındaki farkın önemliliği incelenirken Bonferroni düzeltmesine göre  $p < 0,0056$  için, tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. ayları hormon düzeyleri ile akne şiddet değişimleri yönünden gruplar arasındaki farkın önemliliği incelenirken Bonferroni düzeltmesine göre  $p < 0,017$  için sonuçlar istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza isotretinoin tedavisi alan 20, STA/EE tedavisi alan 20 ve isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavisi alan 20 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 18 ile 39 arasında (isotretinoin için  $23,25\pm 5,35$ ; STA/EE için  $20,9\pm 2,918$ ; kombinasyon grubu için  $23,15\pm 5,163$ ) değişmektedir.

Akne başlangıç yaşı isotretinoin alan grupta 11-24 ( $17,27\pm 3,067$ ), STA/EE alan grupta 11-29 ( $16,4\pm 3,926$ ), kombine tedavi alan grupta ise 11-34 ( $18,13\pm 5,831$ ) arasındadır.

Hastalık süresi açısından yapılan değerlendirmede isotretinoin alan grupta ortalama süre 4,5 yıl, STA/EE alan grupta 4 yıl ve kombine tedavi alan grupta ise 5 yıl olarak hesaplanmıştır.

Hastalarımız adet düzensizliği, hirsutismus, AGA, obezite gibi hiperandrojenizm bulguları açısından da değerlendirilmiştir. Adet düzensizliği, isotretinoin alan hastaların 2'sinde (%10), STA/EE alan hastaların 7'sinde (%35) ve kombine tedavi alan hastaların 4'ünde (%20); hirsutismus, isotretinoin alan hastaların 6'sında (%30), STA/EE ve kombine tedavi alan hastaların 8'inde (%40); AGA, isotretinoin alan hastaların 2'sinde (%10), STA/EE alan hastaların 1'inde (%5), kombine tedavi alan hastaların 3'ünde (%15); obezite ise isotretinoin alan hastalarda saptanmazken, STA/EE alan hastaların sadece 1'inde (%5), kombine tedavi alan hastaların 2'sinde (%10) saptanmıştır.

Hastalara başlanan isotretinoin tedavi dozu 0,5-1 mg/kg/gün arasında değişmektedir. İsoetretinoin alan iki grupta tedavi sonunda ulaşılan kümülatif

isotretinoin dozları sadece isotretinoin alan grupta ortalama 125,65±5,373mg/kg (120-140) iken, kombine tedavi alan grupta 126,15±6,434mg/kg (120-142) olarak gerçekleşmiştir.

İsotretinoin, STA/EE ve kombine tedavi alan gruplar arasında, yaş ortalamaları, hastalık süreleri, hastalık başlangıç yaşı ortalaması, adet düzensizliği, hirsutismus, AGA ve obezite gibi demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). İsotretinoin alan gruplar arasında kümülatif ilaç dozları yönünden de anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 1). (Tablo ve şekillerde “isotretinoin” grubu Grup I olarak, “STA/EE” grubu Grup II olarak ve “isotretinoin+STA/EE kombinasyon” grubu Grup III olarak belirtilmiştir.)

**Tablo 1.** Gruplara göre demografik özellikler

Değişkenler	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	GrupIII (n=20)	p
Yaş	23,2±5,3	20,9±2,9	23,1±5,2	0,199 <sup>a</sup>
Hastalık Süresi (yıl)	4,5 (1-15)	4 (1-10)	5 (1-11)	0,862 <sup>b</sup>
Hastalık Başlangıç Yaşı	17,3±3,1	16,4±3,9	18,1±5,8	0,473 <sup>a</sup>
Adet Düzensizliği (%)	2 (%10)	7 (%35)	4 (%20)	0,149 <sup>c</sup>
Hirsutismus (%)	6 (%30)	8 (%40)	8 (%40)	0,750 <sup>c</sup>
AGA (%)	2 (%10)	1 (%5)	3 (%15)	0,561 <sup>c</sup>
Obezite (%)	0 (%0)	1 (%5)	2 (%10)	0,237 <sup>c</sup>
Kümülatif İsotretinoin Dozu (mg/kg)	125 (120-140)	-	126 (120-142)	0,925 <sup>d</sup>

a Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA).

b Kruskal Wallis testi.

c Ki-Kare testi.

d Mann Whitney U testi.

Klinik olarak hastalarımızdaki akne şiddeti; isotretinoin alan grupta 4 olguda (%20) grade 4, 13 olguda (%65) grade 6, 3 olguda (%15) grade 8; STA/EE alan grupta 4 olguda (%20) grade 4, 15 olguda (%75) grade 6, 1 olguda (%5) grade 8; kombine tedavi alan grupta ise 1 olguda (%5) grade 4, 12 olguda (%60) grade 6 ve 7 olguda (%35) grade 8 olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arası akne şiddet dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Her üç sistemik tedavi, hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. STA/EE alan sadece bir hastada şiddetli metroraji nedeniyle tedaviye ara verilmiştir. İso tretinoin tedavisi sırasında yan etki olarak hastaların tamamında (%100) keilit, 10 (%50) hastada egzematöz dermatit, 9 (%45) hastada burun kuruluğu, 5 hastada (%25) burun kanaması ve vücutta kaşıntı, 4 hastada (%20) göz kuruluğu ve halsizlik, 2 hastada (%10) depresif bulgular, 1 hastada (%5) ise pyojenik granulom gelişimi gözlenmiştir. STA/EE tedavisi sırasında ise 15 hastada (%75) memede şişkinlik hissi, 6 hastada (%30) metroraji ve 3 hastada (%15) ise melazma gelişimi saptanmıştır. Kombine tedavi alan grupta ise tedavi sırasında hastaların tamamında (%100) keilit, 12 hastada (%60) memede şişkinlik hissi, 7 hastada (%35) burun kuruluğu ve egzematöz dermatit, 5 hastada (%25) burun kanaması ve göz kuruluğu, 4 hastada (%10) metroraji ve halsizlik, 3 hastada (%15) vücutta kaşıntı ve depresif bulgular, 2 hastada (%10) ise melazma gelişimi gözlenmiştir.

İso tretinoin, STA/EE ve kombine tedavi süresince her ay hastaların tam kan, biyokimya ve lipid profillerine bakılmıştır. Kombine tedavi alan bir hastada



karaciğer fonksiyon testlerinde üç kat artış olması nedeniyle tedaviye 20 gün ara verilmiş, kontrol karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastaya isotretinoin dozu 0,5mg/kg/gün olacak şekilde tekrar başlanmış ve takipte ek bir sorunla karşılaşılmamıştır.

Her üç grup arasında ve grupların kendi içerisinde tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında androstenedion, serbest testosteron, LH/FSH oranı, total testosteron, DHEAS düzeyleri ve bunların hastalık derecesi ile ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel değerlendirmede Bonferroni düzeltmesine göre  $p<0,017$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 2,3).

Her üç tedavi grubunda da, tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında androstenedion düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ( $p<0,001$ ) (Şekil 1).

Androstenedion değerleri gibi serbest testosteron düzeylerinde de her üç tedavi grubunda, tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Ayrıca STA/EE alan grupta, tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında ve tedavinin 3. ayına göre tedavinin 6. ayında serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Kombine tedavi alan grupta da benzer olarak tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında serbest testosteron düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Şekil 2).

**Tablo 2.** Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında hormon ve akne şiddet düzeyleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavinin 3. ayı	Tedavinin 6. ayı
<b>Androstenedion (0,10-2,99 ng/ml)</b>			
Grup I	2,47 (1,82) <sup>a</sup>	1,87 (2,36)	0,44 (0,33) <sup>a</sup>
Grup II	2,74 (1,86) <sup>a</sup>	1,23 (1,58)	0,66 (0,53) <sup>a</sup>
Grup III	2,86 (2,24) <sup>a</sup>	1,22 (2,43)	0,77 (0,49) <sup>a</sup>
<b>Serbest Testosteron (0,29-3,18 pg/ml)</b>			
Grup I	5,08 (2,25) <sup>a</sup>	4,18 (2,17)	3,37 (1,91) <sup>a</sup>
Grup II	6,91 (3,16) <sup>a,b</sup>	4,87 (2,50) <sup>b,c</sup>	2,69 (1,75) <sup>a,c</sup>
Grup III	5,31 (9,05) <sup>a,b</sup>	2,76 (2,23) <sup>b</sup>	3,49 (1,04) <sup>a</sup>
<b>LH/FSH (&lt;3)</b>			
Grup I	0,77 (0,47)	0,85 (0,35)	1,00 (0,46)
Grup II	1,14 (1,05)	0,92 (1,11)	0,84 (0,85)
Grup III	1,04 (0,81)	1,08 (1,08)	0,97 (0,97)
<b>Total Testosteron (0,07-0,65 ng/ml)</b>			
Grup I	0,85 (0,52) <sup>d</sup>	0,53 (0,40) <sup>d</sup>	0,52 (0,40)
Grup II	0,92 (0,77) <sup>b</sup>	0,55 (0,36) <sup>b</sup>	0,71 (0,60)
Grup III	0,84 (0,51) <sup>a</sup>	0,72 (0,43)	0,56 (0,31) <sup>a</sup>
<b>DHEAS (30-333 µg/dl)</b>			
Grup I	311,68 (193,49)	279,73 (167,87)	231,92 (164,48)
Grup II	300,24 (191,63) <sup>a,b</sup>	219,22 (137,79) <sup>b,e</sup>	202,77 (133,11) <sup>a,e</sup>
Grup III	343,16 (203,78)	266,50 (219,50)	230,56 (168,51)
<b>Akne Şiddeti</b>			
Grup I	6 (6-6) <sup>a,b</sup>	2 (2-2) <sup>b,c</sup>	0 (0-0) <sup>a,c</sup>
Grup II	6 (6-6) <sup>a,b</sup>	2 (2-4) <sup>b,e</sup>	2 (0-2) <sup>a,e</sup>
Grup III	6 (6-8) <sup>a,b</sup>	2 (2-3) <sup>b,c</sup>	0 (0-0) <sup>a,c</sup>

a Tedavi öncesi ile tedavinin 6. ayı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

b Tedavi öncesi ile tedavinin 3. ayı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

c Tedavinin 3. ayı ile tedavinin 6. ayı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

d Tedavi öncesi ile tedavinin 3. ayı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,0056).

e Tedavinin 3. ayı ile tedavinin 6. ayı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,0056).

(Tablo 2’de parantezin önünde yer alan istatistikler ortanca değerleri ifade etmektedir. Parantez içinde yer alan değerler ise hormonlar için çeyrekler arası genişlik düzeylerini, akne şiddet düzeyleri içinse 25. ve 75. yüzdalık değerlerini ifade etmektedir.)

**Tablo 3.** Tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında hormon ve akne şiddet düzeylerindeki değişimlerin gruplar arasında incelenmesi

Değişkenler	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	p <sup>a,b</sup>
<b>Androstenedion (ng/ml)</b>				
Tedavi Öncesi – 3.ay	-0,69 (3,58)	-0,54 (2,63)	-1,43 (3,11)	0,903
Tedavi Öncesi – 6.ay	-1,89 (1,68)	-1,57 (1,65)	-1,77 (2,16)	0,740
<b>Serbest Testosteron (pg/ml)</b>				
Tedavi Öncesi – 3.ay	-1,12 (3,00)	-2,10 (1,63)	-2,88 (6,52)	0,171
Tedavi Öncesi – 6.ay	-1,53 (2,65)	-3,65 (3,86)	-2,32 (7,47)	0,066
<b>LH/FSH</b>				
Tedavi Öncesi – 3.ay	0,07 (0,27)	-0,02 (0,71)	0,03 (0,94)	0,799
Tedavi Öncesi – 6.ay	0,33 (0,66)	-0,02 (0,99)	-0,07 (0,50)	0,112
<b>Total Testosteron (ng/ml)</b>				
Tedavi Öncesi – 3.ay	-0,23 (0,58)	-0,30 (0,52)	-0,24 (0,51)	0,624
Tedavi Öncesi – 6.ay	-0,25 (0,65)	-0,20 (0,67)	-0,25 (0,40)	0,628
<b>DHEAS (µg/dl)</b>				
Tedavi Öncesi – 3.ay	-30,73 (97,63)	-74,20 (98,67)	-27,38 (131,62)	0,664
Tedavi Öncesi – 6.ay	-41,52 (203,36)	-112,38 (99,99)	-105,83 (161,17)	0,647
<b>Akne Şiddeti</b>				
Tedavi Öncesi – 3.ay	-4 (0)	-2 (2)	-4 (3)	0,019
Tedavi Öncesi – 6.ay	-6 (1,5) <sup>c</sup>	-4 (3,5) <sup>c,d</sup>	-6 (0) <sup>d</sup>	<0,001

a Kruskal wallis testi.

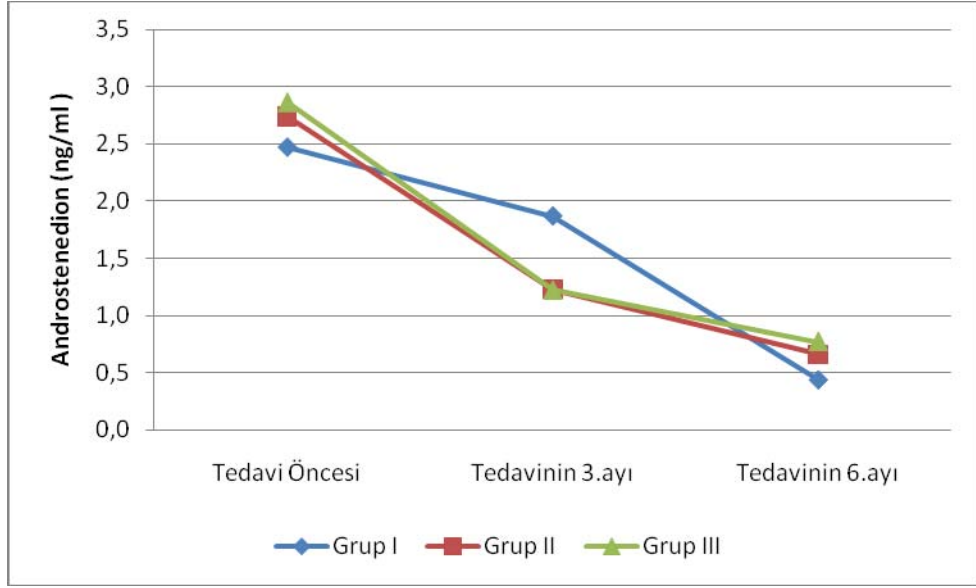
b Bonferroni düzeltmesine göre p<0,017 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

c Grup I ile grup II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

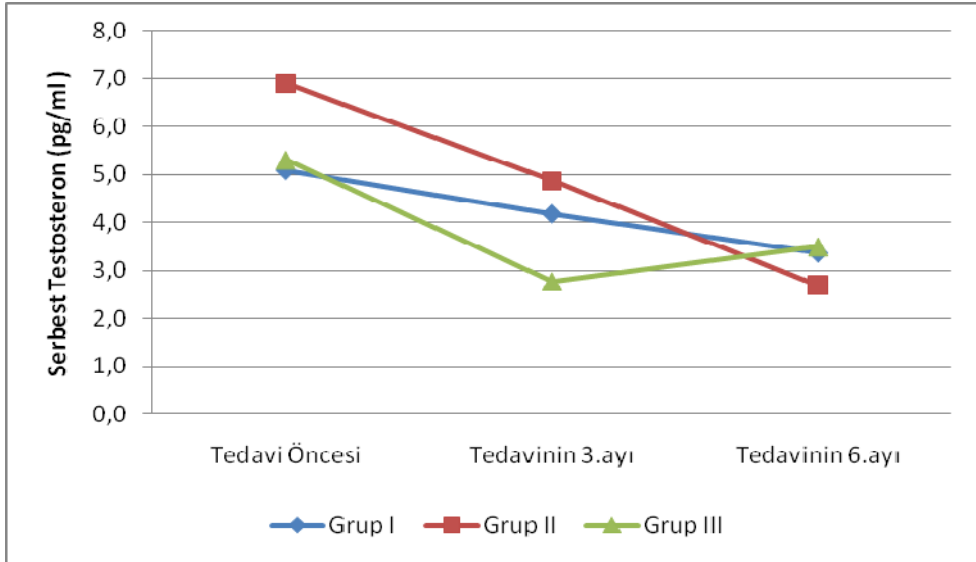
d Grup II ile grup III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

(Tablo 3’de parantezin önünde yer alan istatistikler ortanca değerleri ifade etmektedir. Parantez içinde yer alan değerler ise hormonlar için çeyrekler arası genişlik düzeylerini, akne şiddet düzeyleri içinse 25. ve 75. yüzdeler değerlerini ifade etmektedir.)

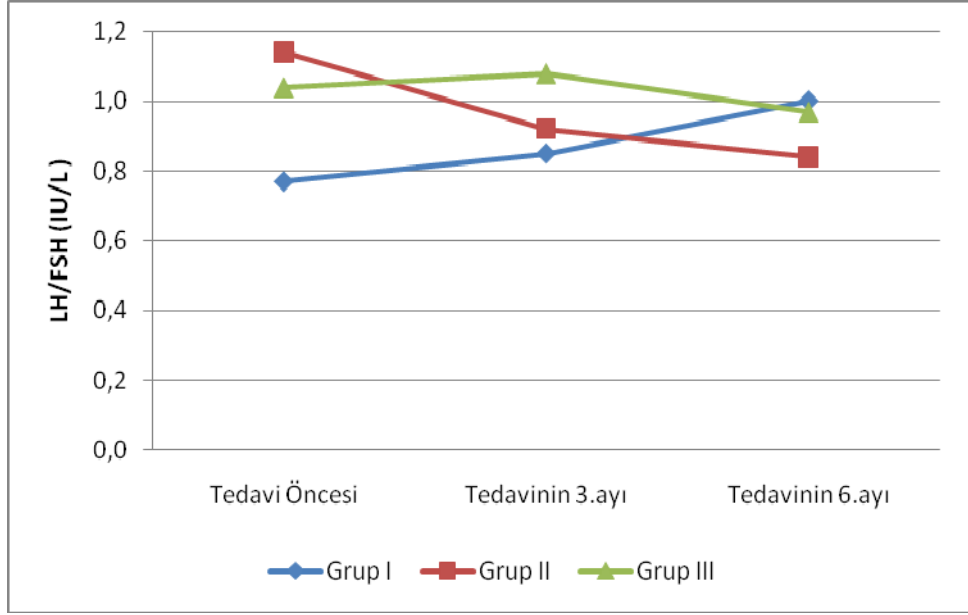
LH/FSH oranında ise her üç tedavi şeklinde tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (p>0,0056) (Şekil 3).



Şekil 1. Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında androstenedion düzeyleri



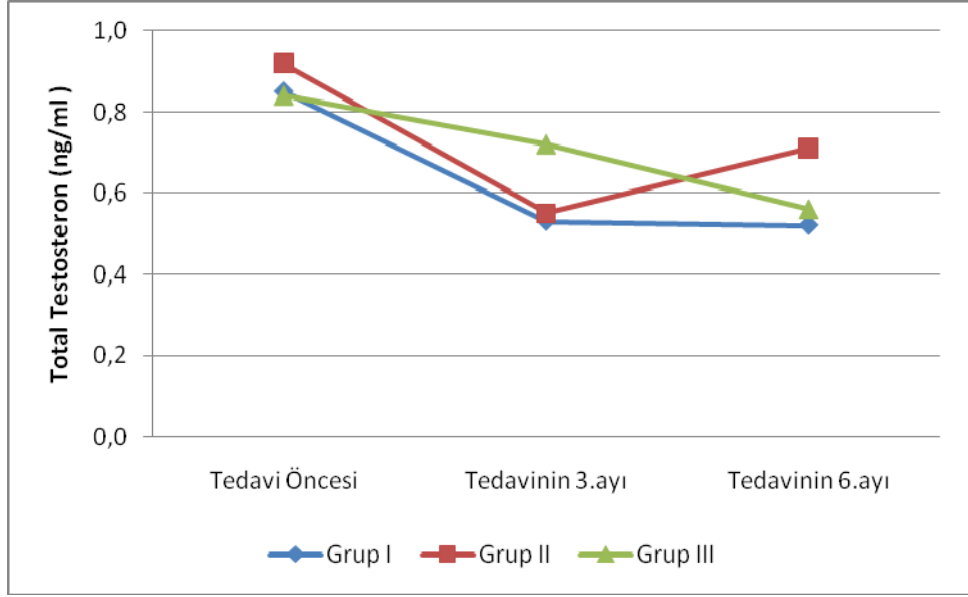
Şekil 2. Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında serbest testosteron düzeyleri



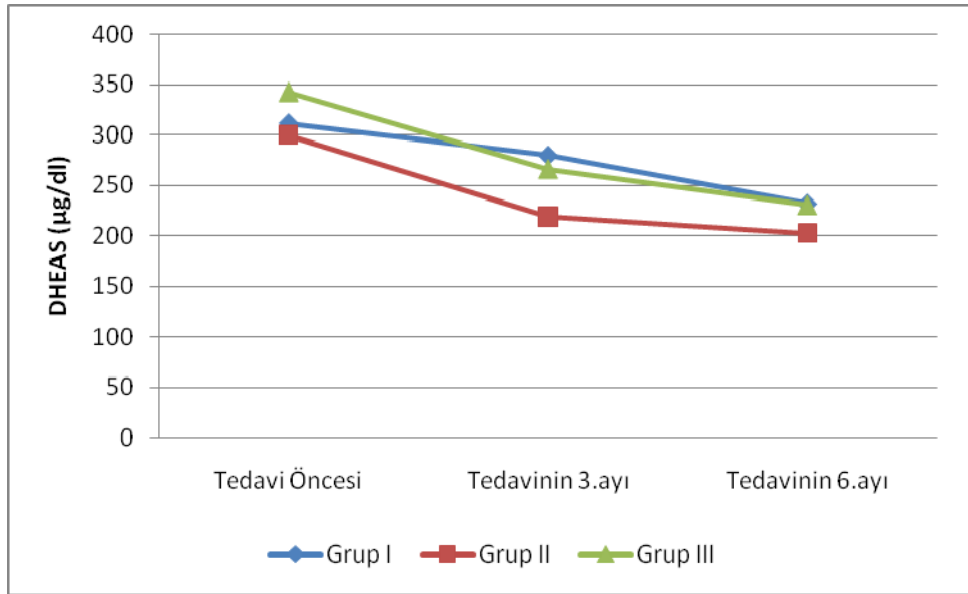
**Şekil 3.** Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında LH/FSH oranları

Total testosteron düzeylerinde isotretinoin ve STA/EE alan gruplarda, tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında, kombine tedavi alan grupta ise tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ( $p < 0,0056$ ,  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ) (Şekil 4).

DHEAS düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede isotretinoin ve kombine tedavi alan gruplarda tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olmazken ( $p > 0,0056$ ), STA/EE alan grupta tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. ay değerlerinde ve tedavinin 3. ayına göre tedavinin 6. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  ve  $p < 0,0056$ ) (Şekil 5).

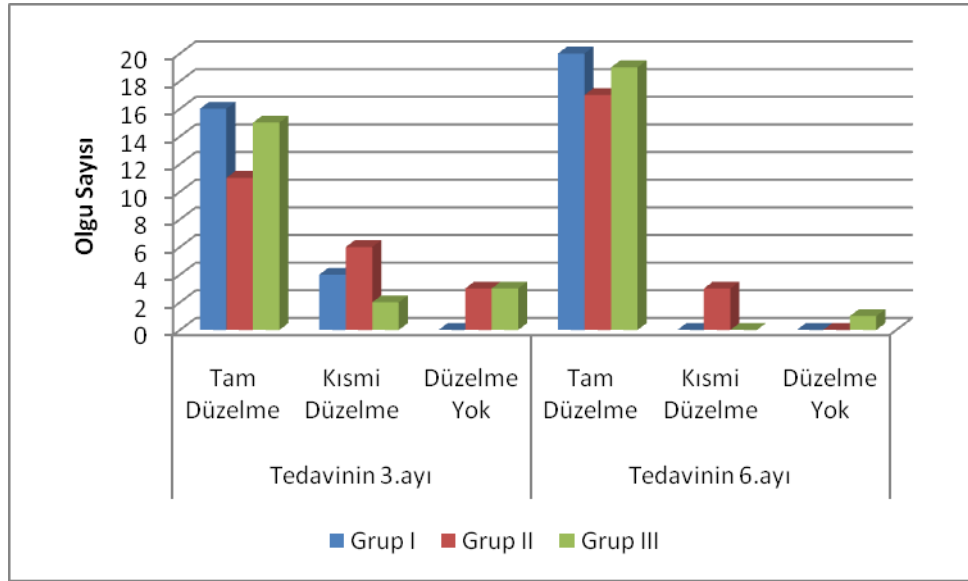


Şekil 4. Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında total testosteron düzeyleri



Şekil 5. Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında DHEAS düzeyleri

Akne şiddet düzeylerinde ise her üç grupta tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında ve tedavinin 3. ayına göre tedavinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ( $p<0,0056$ ) (Şekil 6).



**Şekil 6.** Tedavinin 3. ve 6. aylarında gruplara göre olguların akne şiddetindeki düzelme yönünden dağılımı

Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarındaki hormon düzeylerinde ve akne şiddet düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında akne şiddetinde meydana gelen değişimler yönünden anlamlı fark olup, STA/EE alan grupta isotretinoin ve kombine tedavi alan gruplara göre akne şiddetindeki azalma daha düşük olmuştur ( $p<0,001$ ).

Çalışmamızda ayrıca akne şiddetindeki değişimler ile hormonal değişimler arasındaki ilişki de değerlendirilmiş, her üç grupta da tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayındaki akne şiddetindeki değişimler ile tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayındaki hormonal değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Benzer olarak tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayındaki akne şiddetindeki değişimler ile tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayındaki hormonal değişimler arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarındaki akne şiddetindeki değişimler ile hormonal değişimler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi – 3. ay		Tedavi Öncesi – 6. ay	
	r	p	r	p
<b>Androstenedion (ng/ml)</b>	0,183	0,162	0,112	0,393
<b>Serbest Testosteron (pg/ml)</b>	-0,021	0,876	-0,198	0,130
<b>LH/FSH</b>	0,055	0,677	-0,077	0,559
<b>Total Testosteron (ng/ml)</b>	0,062	0,636	-0,046	0,727
<b>DHEAS (ng/dl)</b>	0,093	0,478	-0,126	0,336

r: Korelasyon katsayısı  
p: Önemlilik düzeyi

Çalışmamızda tedavi öncesi akne şiddeti ile tedavi öncesi hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tedavinin 3. ayındaki akne şiddeti ile hormon düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmamıştır ( $p>0,05$ ). Benzer olarak tedavinin 6. ayındaki akne şiddeti ile hormon düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).



**Tablo 5.** Akne şiddeti ile hormon düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi		3.ay		6.ay	
	r	p	r	p	r	p
Androstenedion (ng/ml)	0,214	0,101	0,105	0,423	0,132	0,315
Serbest Testosteron (pg/ml)	0,042	0,753	0,017	0,897	-0,127	0,334
LH/FSH	0,026	0,847	0,204	0,119	-0,051	0,699
Total Testosteron (ng/ml)	-0,050	0,702	-0,240	0,065	0,078	0,553
DHEAS (ng/dl)	-0,121	0,358	-0,178	0,173	-0,154	0,240

r: Korelasyon katsayısı

p: Önemlilik düzeyi

Gruplara göre hormon düzeylerinin yüksekliği de tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılmıştır. Androstenedion yüksekliği, isotretinoin alan grupta tedavi öncesi 6 hastada (%30), tedavinin 3. ayında 5 hastada (%25) ve tedavinin 6. ayında 1 hastada (%5), STA/EE alan grupta tedavi öncesi 9 hastada (%45), tedavinin 3. ayında 2 hastada (%10) ve tedavinin 6. ayında 1 hastada (%5), kombine tedavi alan grupta ise tedavi öncesi 10 hastada (%50), tedavinin 3. ayında 3 hastada (%15) saptanmıştır. Kombine tedavinin 6. ayında ise hiçbir hastada androstenedion yüksekliği gözlenmemiştir.

Serbest testosteron yüksekliği, isotretinoin alan grupta tedavi öncesi 18 (%90) hastada, tedavinin 3. ayında 15 hastada (%75), tedavinin 6. ayında 11 hastada (%55), STA/EE alan grupta tedavi öncesi 20 hastada (%100), tedavinin 3. ayında 16 hastada (%80), tedavinin 6. ayında 8 hastada (%40), kombine tedavi alan grupta ise tedavi öncesi 19 hastada (%95), tedavinin 3. ayında 8 hastada (%40) ve tedavinin 6. ayında 14 hastada (%70) saptanmıştır.

LH/FSH oran yüksekliği ( $>3$ ) ise isotretinoin alan grupta hiç saptanmazken, tedavi öncesi kombine tedavi alan 1 hastada (%5), tedavinin 6. ayında ise STA/EE alan 2 hastada (%10) izlenmiştir.

Total testosteron, isotretinoin alan grupta tedavi öncesi 13 hastada (%65), tedavinin 3. ve 6. aylarında sırasıyla 7 (%35) ve 6 hastada (%30), STA/EE alan grupta tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında sırasıyla 15 (%75), 7 (%35) ve 11 hastada (%55), kombine tedavi alan grupta ise tedavi öncesi 16 hastada (%80), tedavinin 3. ayında 13 hastada (%65) ve tedavinin 6. ayında 7 hastada (%35) yüksek olarak bulunmuştur.

DHEAS, isotretinoin alan grupta tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında sırasıyla 10 (%50), 6 (%30) ve 3 hastada (%15), STA/EE alan grupta tedavi öncesi 8 hastada (%40), tedavinin 3. ayında 2 hastada (%10) ve tedavinin 6. ayında sadece 1 hastada (%5), kombine tedavi alan grupta ise sırasıyla 10 (%50), 7 (%35) ve 4 hastada (%20) yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6.** Gruplara göre hormon düzeylerinin yüksekliği yönünden olguların dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Grup I (n=20)</b>	<b>Grup II (n=20)</b>	<b>Grup III (n=20)</b>
<b>Androstenedion &gt;2,99 ng/ml</b>			
Tedavi Öncesi	6 (%30)	9 (%45)	10 (%50)
Tedavinin 3. ayı	5 (%25)	2 (%10)	3 (%15)
Tedavinin 6. ayı	1 (%5)	1 (%5)	-
<b>Serbest Testosteron &gt;3,18 pg/ml</b>			
Tedavi Öncesi	18 (%90)	20 (%100)	19 (%95)
Tedavinin 3. ayı	15 (%75)	16 (%80)	8 (%40)
Tedavinin 6. ayı	11 (%55)	8 (%40)	14 (%70)
<b>LH/FSH &gt;3</b>			
Tedavi Öncesi	-	-	1 (%5)
Tedavinin 3. ayı	-	-	-
Tedavinin 6. ayı	-	2 (%10)	-
<b>Total Testosteron &gt;0,65 ng/ml</b>			
Tedavi Öncesi	13 (%65)	15 (%75)	16 (%80)
Tedavinin 3. ayı	7 (%35)	7 (%35)	13 (%65)
Tedavinin 6. ayı	6 (%30)	11 (%55)	7 (%35)
<b>DHEAS &gt;333 µg/dl</b>			
Tedavi Öncesi	10 (%50)	8 (%40)	10 (%50)
Tedavinin 3. ayı	6 (%30)	2 (%10)	7 (%35)
Tedavinin 6. ayı	3 (%15)	1 (%5)	4 (%20)

## 5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, pilosebace birimin kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Esas olarak adolesan dönemde görülmektedir. Çalışmamızda tüm hastaların ortalama yaşı, akne başlangıç yaşı ve hastalık süresi gibi demografik özellikleri değerlendirilmiş olup elde ettiğimiz veriler genel olarak literatürdeki verilere benzer bulunmuştur (90,103,113).

Hastalığın patogenezi multifaktöriyeldir. Etyopatogeneizde rol alan başlıca faktörler; anormal folliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, folliküllerde *P. acnes* kolonizasyonunun artışı ve inflamasyon oluşumudur (1,4). Bu dört temel faktör dışında androjenik hormonlar da akne patogenezinde birçok kez araştırılmıştır.

Androjenler, sebace bezlerin aktivasyonunu sağlayan en önemli hormonlardır. Androjenler ayrıca deri bariyer fonksiyonunu bozarak DNA sentezinin artmasına neden olabilmekte, bu da epidermal hiperplazi ve folliküler hiperkeratoz ile sonuçlanabilmektedir. Androjenlerin deri ve ekleri üzerindeki klinik etkileri akne ile sınırlı olmayıp sebore, AGA, hirsutismus da bu hormonların etkisiyle meydana gelebilen klinik tablolardır. Tüm bu etkiler hiperandrojenizm terimi altında toplanmaktadır. Hiperandrojenizm belirtilerine neden olan faktörler arasında; androjen hormonların sentezinde, taşınmasında ve metabolizmasındaki bozukluklar, hormon salgılayan tümörler, hedef organ duyarlılığı ve iyatrojenik nedenler sayılabilir. Hiperandrojenizm bulguları gösteren olgularda çoğunlukla etyolojik neden tespit edilememektedir. Bunların

bir kısmında hormon düzeyleri yüksek iken diğerlerinde normal olarak tespit edilmiştir. Hormon düzeyleri normal olan olgularda hedef organlarda aşırı reseptör duyarlılığı olduğu ileri sürülmektedir. Kısacası akne, endokrinolojik bir hastalık olmamasına rağmen altta yatabilecek endokrinolojik hastalıkların bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir (19,69,90).

Androjen uyarısı ile sebace bezlerin boyut ve aktivitesi artmaktadır. Prekürsör hormonlar olan DHEA, DHEAS, androstenedion ve testosteron periferel dokularda DHT'ye dönüşebilmektedir. DHT, sebace bez boyut ve fonksiyonunu uyaran en aktif doku androjenidir. Prekürsör androjenik hormonlar özellikle şiddetli akneli hastaların bir kısmında yüksek saptanabilmektedir. Ancak prekürsör hormon düzeylerinin normal olduğu bir kısım akneli hastada da hedef organda 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesinde artışa bağlı olarak DHT düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (141). Testosteron, androjenler içinde DHT'den sonra ikinci derecede etkin hormondur. Dolaşımdaki testosteronun %50'si adrenal ve overlerden salgılanmakta iken kalan %50'si periferde androstenedionun dönüşümü ile meydana gelmektedir. Testosteronun %99'u SHBG'ye bağlı iken %1'i biyolojik olarak aktif olan serbest şekilde bulunmaktadır. Dolaşımdaki DHEAS'ın ise büyük çoğunluğu adrenallerden direkt olarak salgılanırken az bir kısmı DHEA'nın dönüşümü sonucu oluşmaktadır (7,9,69).

İsotretinoin, aknenin bilinen etyolojik mekanizmalarının tümü üzerine etkilidir (9,110). Bazal sebositlerin proliferasyonunu azaltmak, sebum üretimini baskılamak ve sebosit farklılaşmasını inhibe etmek suretiyle sebace bez

büyükliğünün azaltılmasında da en etkili ajanlardandır (31). İsoetretinoin, diğere retinoidlerin aksine nükleer retinoid reseptörlerine zayıf bağlanma afinitesi gösterdiği için sebace bez fonksiyonları üzerine olan etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (9,142). Biyolojik etkisini sebositlerde retinoid reseptörlerle etkileşime giren all-trans-retinoid asit ya da 9-cis-retinoid asite izomerizasyonu ile gösterdiği öngörülmüş olsa da bu görüşü destekleyen net bir kanıt bulunamamıştır. Son çalışmalarda ise isotretinoinin retinol metabolizmasında yer alan retinol dehidrogenaz-4 (RoDH-4) enzimi üzerinden sebace bezlerde androjen metabolizmasını etkilediği öne sürülmüştür (143,144,145). RoDH-4, insan karaciğeri ve derisinde retinol ve 13-cis-retinoid aldehyd formlarına dönüştürmektedir. Ayrıca RoDH-4, 3 $\alpha$ -androstenediolün (3 $\alpha$ -Adiol) DHT'ye, androsteronun ise androstenediona dönüşmesinde rol alarak sebum üretiminin artışına katkıda bulunmaktadır. RoDH-4'ün oksidatif 3 $\alpha$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 $\alpha$ -HSD) aktivitesi kompetitif olarak retinol ve 13-cis-retinol tarafından inhibe edilmektedir. Ayrıca 13-cis-retinoid asit (isotretinoin), 3,4-didehidroretinoid asit ve 3,4-didehidroretinol, RoDH-4'ün oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesinin güçlü kompetitif inhibitörleridir. Zira, isotretinoin tedavisi ile oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesinde azalma, buna bağlı olarak in vitro DHT ve androstenedion üretiminde baskılanma gösterilmiş olup isotretinoin sebosupresif etkisinin antiandrojenik etkiye bağlı olduğu öne sürülmüştür (143). Lookingbill ve ark.'nın yaptığı çalışmada isotretinoin tedavisiyle kadın hastalarda 3 $\alpha$ -Adiol serum seviyelerinin azalması bu bulguyu desteklemektedir (141).

İsotretinoinin lokal androjenler üzerine etkisinin olduğuna dair deliller olmasına rağmen adrenal ve gonadal hormonlar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Matsuoka ve ark. üç erkek ve iki kadın akneli hastada 16 hafta 80mg/gün isotretinoin tedavisinin adrenal androjenler üzerine olan etkisini araştırmışlar ve isotretinoinin androstenedion, DHEA ve DHEAS üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada tedavi süresince DHEAS düzeylerinde anlamlı olmayan bir düşme gözlenmiştir (146).

Rademaker ve ark. 16 haftalık 1mg/kg/gün isotretinoin tedavisi ile 7 kadın hastada serum DHEAS düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Ancak total testosteron düzeylerinde 8. ve 16. haftalarda anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (147). Palatsi ve ark. ise 0,5mg/kg/gün dozda isotretinoin tedavisi ile 8 kadın ve 11 erkek hastada tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftasında serum FSH, LH, testosteron, androstenedion ve DHEAS düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit etmemişler, ancak tedavinin 12. haftasında serum androstenedione, testostero ve 3 $\alpha$ -Adiol düzeylerinde anlamlı azalma gözlemişlerdir (148).

Sebase bezlerdeki androjen metabolizmasında 5 $\alpha$ -redüktaz anahtar enzimdir. Dolaşımdaki major androjen olan testosteronun DHT'ye dönüşmesinde rol almaktadır. DHT, sebase bez aktivitesini ve siklik adenozin monofosfat üretimini uyarmaktadır. Akneye yatkın kişilerde kutanöz 5 $\alpha$ -redüktaz enzim aktivitesi çoğu kez yüksek olarak saptanmıştır (146,149). İso-tretinoinin 5 $\alpha$ -redüktaz enzimine olan etkileri de araştırılmış ve çelişkili sonuçlar alınmıştır

(141). Testosteronun  $5\alpha$ -redüksiyonu genel olarak periferik dokularda gerçekleşirken, glukokortikoidlerin  $5\alpha$ -redüksiyonu başlıca karaciğerde gerçekleşmektedir. Bazı hastalarda karaciğerdeki  $5\alpha$ -redüktaz enziminin artışı ile hepatik kortisol metabolizmasının arttığı ve dolaşan kortisol konsantrasyonunun normal sınırlarda devam edebilmesi için kortikotropin sekresyonunun arttığı düşünülmektedir. Artan kortikotropin düzeyleri ise adrenal bezden hem glukokortikoid hem de androjenlerin artışına neden olmaktadır. İsoetretinoin ile karaciğerde  $5\alpha$ -redüktaz inhibisyonunun, hepatik kortisol metabolizmasını ve dolayısıyla kortikotropin sekresyonunu azalttığı ve böylece adrenal steroid sentezinin de baskılandığı öne sürülmüştür. Rademaker ve ark.'nın 7 kadın hastayı dahil ettikleri bir çalışmada 16 haftalık isotretinoin tedavisi ile serum testosteron düzeylerinde belirgin düşme olması bu bulguyu desteklemektedir (141,147). Deride  $5\alpha$ -redüktazın inhibisyonu ise DHT sentezinin azalmasına neden olmaktadır. İsoetretinoinin derideki  $5\alpha$ -redüktaz enzimine olan etkisine yönelik yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar alınmıştır. Gomez ve ark.'nın yaptığı hayvan çalışmalarında isotretinoinin derideki  $5\alpha$ -redüktaz inhibisyonuna neden olmadığı öne sürülmüştür (150). Lookingbill ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 15 erkek ve 9 kadın hastaya 1mg/kg/gün dozunda isotretinoin tedavisi verilmiş ve DHT düzeylerinde anlamlı azalma kaydedilmiştir. DHT düzeylerindeki bu azalma, derideki  $5\alpha$ -redüktaz enzim inhibisyonu ile açıklanmıştır. Aynı çalışmada kadın hastalarda tedavi ile serum serbest testosteron düzeylerinde anlamlı artış olurken, DHEAS düzeylerinde ise tedavi ile anlamlı olmayan bir yükselme



saptanmıştır. Serbest testosteron düzeylerindeki bu artış, isotretinoinin testosteron ile kompetitif olarak yarışarak albumin ve SHBG'ye bağlanması ile açıklanmıştır (141).

Torok ve ark. ise 0,5-1mg/kg/gün isotretinoin tedavisi ile total testosteron, LH ve FSH düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadığını bildirmişlerdir (151). Marynick ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde isotretinoin tedavisi ile serum DHEAS, total testosteron, FSH ve LH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (152).

Sonuç olarak, isotretinoinin androjenik etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalarda serum androjenik hormon düzeylerinde değişiklik saptanmazken, bir grup çalışmada androjenik hormon düzeylerinde azalma, diğer bir grup çalışmada ise artma saptanmıştır (141,143,146,147,148,150). Ancak LH/FSH oranında genel olarak bir değişiklik gözlenmemiştir (148,151,152).

Bizim çalışmamızda ise isotretinoin tedavisi ile serum androstenedion düzeylerinde, tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma elde edilmiştir. Ancak bu fark tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı arasında saptanmamıştır. Tedavi ile androstenedion düzeyindeki bu azalma, isotretinoinin retinol metabolizmasında önemli role sahip RoDH-4'ün oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesine olan muhtemel baskılayıcı etkisi ile açıklanabilir. Zira, oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesi androsterondan androstenedion oluşumunda önemli bir role sahiptir.

Çalışmamızda serbest testosteron düzeylerinde de isotretinoin tedavisi ile tedavi öncesine göre tedavinin 6. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma elde edilmiştir. Ancak bu etki tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında gösterilememiştir. Tedavi öncesi ve sonrası serbest testosteron düzeyindeki bu anlamlı düşme isotretinoinin kortikosteroid metabolizmasında önemli role sahip hepatic 5 $\alpha$ -redüktaz enzimine olan baskılayıcı etkisi ile açıklanabilir. Zira, hepatic 5 $\alpha$ -redüktaz enzim inhibisyonu, hepatic kortisol metabolizmasının ve dolayısıyla kortikotropin sekresyonunun azalmasına ve böylece adrenal steroid sentezinin de baskılanmasına neden olabilmektedir. Ayrıca isotretinoin ile androstenedion düzeylerinde anlamlı azalma olması, indirekt olarak androstenediondan testosteron oluşumunun azalmasına katkıda bulunabilir.

İsotretinoin tedavisi ile çalışmamızda diğer birçok çalışmaya benzer olarak LH/FSH oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. LH/FSH oranında anlamlı bir değişiklik olmaması, isotretinoinin hipofizer hormonlara etkisinin olmamasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte hipofizer hormonlarda meydana gelebilecek değişimlerin benzer oranlarda olması, LH/FSH oranında değişiklik olmamasını açıklayabilir.

Total testosteron düzeylerinde isotretinoin tedavisi ile diğer birçok çalışmada olduğu gibi tedavi öncesi ve 6. ay değerleri arasında anlamlı bir azalma gösterilememiştir (146,152). İsotretinoin tedavisi ile total testosteron değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken serbest testosteron değerlerinde istatistiksel

olarak anlamlı azalma olması, isotretinoinin antiandrojenik etkisini total testosteron üzerinden gerçekleştirmediği yönünde yorumlanabilir.

Matsuoka, Rademaker, Palatsi ve Marynick'in yaptığı çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da DHEAS düzeylerinde, isotretinoin tedavisi ile herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu bulgu, isotretinoinin DHEAS üzerinde bir etkisi olmadığını düşündürmektedir (146,147,148,152).

Oral kontraseptifler, geç başlangıçlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne kliniğine hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği kadın hastalarda 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. OKS'ler SHBG düzeyini artırarak dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca ovulasyon inhibisyonuna yol açarak over kaynaklı androjen üretimini de baskılamaktadırlar. Bu amaçla en sık kullanılan bileşik STA/EE kombinasyonudur. Birçok çalışmada akneli bayan hastalarda STA ile %75-90'a varan klinik düzelmeler gösterilmiştir (153,154). STA, antiandrojenik, antigonodotropik, progestasyonel özelliklere sahiptir. STA, DHT'nin spesifik reseptörlerine bağlanmasını ve hormon reseptör kompleksinin hücre nükleusuna translokasyonunu engelleyerek antiandrojenik etki gösterir. Böylece DHT azalmaya başlar ve sonuçta testiküler, overyan ve adrenal kökenli androjenlerin, androjene bağımlı hedef organlardan biri olan sebace bezler ve kıl follikülleri üzerindeki uyarıcı etkisi azalır veya yok olur. Ayrıca antigonadotropik etki göstererek androjen üretiminde azalmaya neden olduğu, testosteronun metabolik klirensini artırdığı, SHBG düzeyini artırarak serbest testosteron miktarını azalttığı

da düşünölmektedir (14,69). Östrojen ise hipofizden gonodotropin salınımını baskılayarak total testosteron düzeyini azaltmakta, ayrıca SHBG düzeyini artırarak serbest testosteron seviyelerinde de düşmeye neden olmaktadır (69,90,116,155,156). Carlborg ve Lucky'nin yaptığı çalışmalarda STA/EE ile akneli bayan hastaların inflamatuvar lezyonlarında %50-75'e varan azalma kaydedilmiştir (157,158). EE/Levonorgestrel ve STA/EE'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise 9 aylık tedavi döneminden sonra her iki tedavi şeklinde toplam akne lezyon sayısında %60'a varan azalma bildirilmiştir. Buna ilaveten her iki tedavi şeklinde de sebum üretiminde azalma ve SHBG düzeyinde artma olduğu saptanmıştır (157). Ayrıca PKOS gibi hiperandrojenik durumlarda OKS kullanımı ile serum DHEAS, androstenedion, total ve serbest testosteron düzeylerinde azalma ve SHBG düzeyinde artma olduğu da birçok kez gösterilmiştir (157,158,159). Aksakal ve ark.'nın akneli bayan hastalarda yapmış oldukları çalışmada da 6 aylık STA/EE tedavisi sonrasında serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterilmiştir (19). Fugere ve ark.'nın yaptıkları çalışmada benzer olarak STA/EE kombinasyonu ile DHEAS düzeylerinde anlamlı azalma elde edilmiştir (160). Yapılan bazı çalışmalarda ise STA'nın glukokortikoid aktivitesine rağmen plazmadaki androstenedion, DHEA ve DHEAS seviyesini etkilemediği iddia edilmiştir (161).

Bizim çalışmamızda ise STA/EE tedavisi ile androstenedion, serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinde anlamlı azalmalar gösterilmiştir. Total testosteron değerlerinde ise tedavinin 3. ay değerlerinde anlamlı azalma

saptanırken, bu farkın tedavinin 6. ayında gözlenememiş olması mevcut hormonal mekanizmalar ile açıklanamamıştır. LH/FSH oranı ise STA/EE tedavisi ile anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Genel olarak STA/EE tedavisi ile elde ettiğimiz veriler mevcut çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. STA/EE tedavisi ile SHBG düzeyinde meydana gelen artış ve ovulasyon inhibisyonu androjenik hormon düzeylerindeki düşmeyi açıklamaktadır.

Çalışmamızda isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavisi ile androstenedion, total ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir. LH/FSH oranında ise diğer iki tedavi modeline benzer olarak anlamlı bir değişiklik kaydedilememiştir. DHEAS düzeylerinde ise sadece isotretinoin tedavisi alan grupta olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kombinasyon tedavisi ile androstenedion, total ve serbest testosteron düzeylerindeki azalma, STA/EE'nin SHBG düzeyini artırıcı etkisi ve ovulasyon inhibisyonu etkisi ile açıklanabilir. Aynı zamanda isotretinoinin RoDH-4'ün oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesini baskılayıcı etkisi ile androstenedion düzeyindeki azalma izah edilebilir. Serbest testosteron düzeylerindeki azalma ise STA/EE'nin mevcut etkilerine ek olarak, isotretinoinin karaciğerdeki 5 $\alpha$ -redüktaz enzimini baskılayıcı etkisi ile açıklanabilir. Ayrıca serum androstenedion düzeylerindeki azalma, androstenediondan testosteron dönüşümünün azalmasına katkıda bulunabilir.

Akne vulgariste hormonal bozukluklara rastlanabilse de genel olarak kabul edilen görüş, tedavi sonrası hastalıktaki düzelmenin hormon seviyeleri ile ilişkili

olmadığıdır (19). Çalışmamızda tedavi öncesi androstenedion 25 hastada (%42), serbest testosteron 57 hastada (%95), total testosteron 44 hastada (%73), DHEAS 28 hastada (%47), LH/FSH oranı ise sadece 1 hastada (%2) yüksek olarak saptanmıştır. Sert ve ark.'nın yaptığı çalışmada total testosteron hastaların %65'inde, DHEAS ise %53'ünde yüksek bulunmuştur (162). Geoffrey ve ark. ise akneli hastalarda %27 oranında total testosteron yüksekliği saptamışlardır (163). Aksakal ve ark. ise 50 AV'li bayan hastanın %16'sında DHEAS, %34'ünde serbest testosteron düzeylerinde yükseklik bildirmişlerdir (19). Darley ve ark. AV'li 50 hastanın %22'sinde total testosteron, %12'sinde ise DHEAS düzeylerinde yükseklik rapor etmişlerdir (164). Schiavane ve ark. ise aknesi olan 24 hastanın 11'inde (%47) serbest testosteron düzeylerinde artış saptamışlardır (165). Yavrucuoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise 56 bayan hastanın %34'ünde total testosteron, %20'sinde ise DHEAS yüksekliği dikkat çekmiştir (90). Buna göre elde ettiğimiz veriler, Sert ve ark.'nın sonuçları ile benzer bulunsa da genel olarak literatürdeki değerlerden daha yüksektir.

Çalışmamızda tüm hastalar tedavi öncesi hiperandrojenizm bulguları açısından da değerlendirilmiştir. Buna göre menstrual düzensizlik 13 hastada (%21), hirsutismus 22 hastada (%37), AGA 6 hastada (%10) ve obezite sadece 3 hastada (%5) tespit edilmiştir. Kane ve ark.'nın 93 hastayı dahil etmiş oldukları çalışmada ise hiperandrojenizm bulgularına %19 oranında rastlanmıştır (166).

Tedavi öncesi hastalık şiddet derecesi açısından gruplar arası anlamlı bir fark saptanmayan çalışmamızda tedavi ile elde ettiğimiz başarı oranları da

karşılaştırılmıştır. Buna göre tedavinin 6. ayında isotretinoin alan hastaların 19'u grade 0, 1'i grade 2 olarak değerlendirilmiştir. STA/EE alan hastaların ise 7'si grade 0, 10'u grade 2 ve 3'ü grade 4 olarak değerlendirilirken, kombine tedavi alan hastaların 16'sı grade 0, 3'ü grade 2 ve 1'i grade 6 olarak değerlendirilmiştir. Buna göre tam düzelme oranları sadece isotretinoin alan grupta %100, STA/EE alan grupta %85 ve kombinasyon tedavisi alan grupta %95 olarak saptanmıştır. Ayrıca her üç grupta da tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarındaki akne şiddetindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak gruplar arasında sadece tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayındaki akne şiddeti düzeylerinde meydana gelen değişimler yönünden anlamlı fark saptanmış olup, STA/EE alan grupta isotretinoin ve kombinasyon tedavisi alan gruplara göre hastalık şiddetindeki azalma daha düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu veriler isotretinoinin STA/EE'den farklı olarak akne etyopatogenezinde rol alan major faktörlerin tümüne birden etkili olması ile açıklanabilir. Her üç tedavi şeklinde de tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında ve buna benzer olarak tedavinin 3. ayına göre tedavinin 6. ayında hastalık şiddetindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu, her üç tedavi şeklinde de klinik iyileşmenin tedavi süresi ile korele olduğunu göstermektedir.

Akne vulgaris, genç populasyonun en sık görülen deri hastalığıdır. Günümüzde AV tedavisinde kullanılan en etkili tedavi ajanı isotretinoindir. İsoetretinoin, akne patogenezindeki major etyolojik faktörlerin tümüne karşı etki gösterebilen tek tedavi ajanıdır (6). Ancak antiandrojenik etkilerine yönelik

yapılan çalışmalar yetersiz ve çelişkilidir. İsoetretinoinin, STA/EE ile karşılaştırıldığı bu çalışmada antiandrojenik etkiye yol açtığı açıkça gösterilmiştir. İsoetretinoin tedavisi ile STA/EE tedavisine benzer şekilde serum androstenedion ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterilmiştir. Ancak isotretinoin tedavisi ile STA/EE tedavisinden farklı olarak DHEAS düzeylerinde anlamlı bir azalma gösterilememiştir. Tedavi başarı oranları değerlendirilmesinde ise isotretinoinin STA/EE'ye göre daha üstün olduğu gözle çarpmıştır. Ancak STA/EE tedavisinin de %85 gibi yüksek oranda tam düzelmeye neden olduğu gözden kaçmamalı ve özellikle hiperandrojenizm bulguları olan akneli kadın hastalarda OKS'nin iyi bir tedavi seçeneği olacağı unutulmamalıdır.

Yaptığımız bu çalışmada AV tedavisinde her üç yöntem de başarılı bulunmuştur. İsoetretinoinin tek başına ve kombinasyon tedavilerinde AV'li hastalarda oldukça etkili olduğu ve kombinasyon tedavisinin tek başına isotretinoin tedavisinden üstün olmadığı açıkça gösterilmiştir. Ayrıca isotretinoinin ön planda olmayan ve RoDH-4'ün oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesi ile hepatik 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi üzerindeki baskılayıcı etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündüğümüz antiandrojenik etkileri belirgin şekilde ortaya konmuştur.



## SONUÇLAR

1. Orta ve şiddetli AV'li hastalarda isotretinoin tedavisi ile androstenedion ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgu isotretinoinin antiandrojenik etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir.

2. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisi ile androstenedion düzeylerinde istatistiksel olarak ortaya çıkan anlamlı azalma, isotretinoinin RoDH-4'ün oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesini kompetitif olarak inhibe ediyor olabileceğini düşündürmektedir.

3. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisi ile serbest testosteron düzeylerinde görülen anlamlı azalma, isotretinoinin hepatic 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca serum androstenedion düzeylerindeki azalma indirekt olarak androstenediondan testosteron dönüşümünün azalmasına katkıda bulunabilmektedir.

4. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisi ile total testosteron düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması, isotretinoinin antiandrojenik etkisini total testosteron üzerinden gerçekleştirmediği yönünde yorumlanmıştır.

5. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisi ile DHEAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu isotretinoinin DHEAS üzerinde bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

6. Akne vulgarisli hastalarda STA/EE tedavisi ile serum serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmesi, STA/EE'nin SHBG düzeyini artırarak dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerini düşürdüğü görüşünü desteklemektedir.

7. Akne vulgarisli hastalarda STA/EE tedavisi ile serum androstenedion ve DHEAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgu STA/EE'nin ovulasyon inhibisyonuna neden olarak over kaynaklı androjen üretimini baskılaması ile açıklanabilir.

8. Akne vulgarisli hastalarda STA/EE tedavisi ile total testosteron düzeylerinde tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. Ancak bu fark tedavi öncesi ile tedavinin 6. ayı arasında saptanmamıştır. Bu bulgu, STA/EE'nin primer antiandrojenik etkisinin total testosteron üzerinden değil de özellikle biyolojik olarak dolaşan aktif hormonlar üzerinden gerçekleştirdiği yönünde yorumlanabilir.

9. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin ve STA/EE kombinasyon tedavisi ile serum androstenedion düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu sonuç hem isotretinoinin RoDH-4'ün oksidatif 3 $\alpha$ -HSD aktivitesini kompetitif olarak inhibe etmesi ile hem de STA/EE'nin ovulasyon inhibisyonuna neden olarak androjen üretimini baskılaması ile açıklanabilir.

10. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin ve STA/EE kombinasyon tedavisi ile serum serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olması, isotretinoinin hepatic 5 $\alpha$ -redüktaz üzerine olan etkisi ile açıklanabileceği gibi, STA/EE'nin SHBG düzeyinde artışa neden olması ile de açıklanabilir. Ayrıca serum androstenedion düzeylerindeki azalma indirekt olarak serbest testosteron düşüklüğünü açıklayabilir.

11. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin ve STA/EE kombinasyon tedavisi ile diğer iki tedaviden farklı olarak serum total testosteron düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu bulgu isotretinoin ve STA/EE'nin additif antiandrojenik etkisi ile açıklanabilir.

12. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinde olduğu gibi kombinasyon tedavisi ile de DHEAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Sadece STA/EE tedavisi ile DHEAS düzeylerinde anlamlı azalma varken kombinasyon tedavisinde azalma olmaması, STA/EE'nin DHEAS üzerindeki baskılayıcı etkisinin isotretinoin tedavisi ile azaldığı yönünde yorumlanabilir.

13. Her üç tedavi şeklinde de akne vulgarisli hastalarda LH/FSH oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Bu bulgu hem isotretinoinin hem de STA/EE'nin hipofizer hormonlardan çok over ve adrenal kaynaklı hormonları etkilediğini düşündürmektedir.

14. Her üç tedavi şeklinde de tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında ve buna benzer olarak tedavinin 3. ayına göre tedavinin 6. ayında hastalık şiddetindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu, her üç tedavi şeklinde de klinik iyileşmenin tedavi süresi ile korele olduğunu göstermektedir.

15. Akne vulgarisli hastalarda gruplar arası hastalık şiddetindeki değişimler yönünden tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup STA/EE alan grupta, isotretinoiin alan gruplara göre hastalık şiddet düzeyindeki azalma daha düşük olmuştur. Bu bulgu, isotretinoinin antiandrojenik etkisine ek olarak akne etyopatogenezinde rol oynayan major faktörlerin tümüne etkili olması ile açıklanabilir.

16. Akne vulgarisli hastalarda tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında hastalık şiddetindeki değişim ile tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarındaki hormonal değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgular AV'de androjen hormon düzeylerinin hastalık şiddetinde major rol almadığını düşündürmektedir. Ancak STA/EE tedavisi ile akne şiddetinde belirgin azalma olması, androjenlerin sebace bezler gibi hedef organlar üzerine olan etkisinin tedavideki önemini vurgulamaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

- 1) Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby, Elsevier. 2008: 495-508.
- 2) Olutunmbi Y, Paley K, English JC. Adolescent female acne: Etiology and Management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008; 21: 171-176.
- 3) Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 200-210.
- 4) Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5: 316-323.
- 5) Wynn L, Barrio T, Barrio VR. New insights into adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 436-440.
- 6) Ertam İ, Alper S, Ünal İ. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat*. 2006; 17: 214-216.
- 7) Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 8-12.
- 8) Eblg FJG, Cunliffe WJ. Diseases of sebaceous glands. In: Champion RP, Burton JL, Eblg FJG, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill. 1999; 1717-1736.
- 9) Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 412-418.

- 10) Palombo-Kinnea E, Schellschmidt I, Schumachera U, Gräsera T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*. 2009; 79: 282–289.
- 11) Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod*. 2008; 23: 231–232.
- 12) Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 690-703.
- 13) Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 56-59.
- 14) Shalita AR. Acne: Clinical presentations. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 385–6.
- 15) Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr*. 2008; 47: 639-651.
- 16) Thiboutot DM. Acne. An overview of clinical research findings. *Dermatol Clin*. 1997; 15: 97-109.
- 17) Savaşkan H: Yağ bezi hastalıkları. *Dermatoloji*. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. Anka Ofset A.Ş, İstanbul. 1985; 504-508.

- 18) Pang Y, He CD, Liu Y, Wang KB, Xiao T, Wang YK, et al. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. *JEADV*. 2008; 22: 1445-1451.
- 19) Aksakal AB. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1993.
- 20) Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 367–374.
- 21) Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 1084-1091.
- 22) Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 421–428.
- 23) 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 alpha production in vitro. *Dermatology*. 1998; 196: 86-88.
- 24) Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc*. 2001; 34: 29–40.

- 25) Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology*. 2003; 206: 96-105.
- 26) Plewig G. Diseases of the sebaceous glands. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology*. 2th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000; 1051-1081.
- 27) Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. *J Invest Dermatol*. 1985; 84: 410-412.
- 28) Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 201–202.
- 29) Perisho K, Wertz PW, Madison KC, Stewart ME, Downing DT. Fatty acids of acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects. *J Invest Dermatol*. 1988; 90: 350-353.
- 30) Yüksek J. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin CD3(+), CD4(+) T hücre ve ICAM-1 üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
- 31) Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 360-366.
- 32) Strauss JS. Diseases of sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: McGraw Hill. 1993; 709-726.



- 33) Lever L, Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs*. 1990; 39: 681-692.
- 34) Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill. 2003; 672-687.
- 35) Harris HH, Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal control subjects. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8: 200-203.
- 36) Stewart ME, Steele WA, Downing DT. Changes in the relative amounts of endogenous and exogenous fatty acids in sebaceous lipids during early adolescence. *J Invest Dermatol*. 1989; 92: 371-378.
- 37) Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Pelletier G, El-Alfy M. Intracrinology and the skin. *Horm Res*. 2000; 54: 218-229.
- 38) Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1041-1045.
- 39) Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr*. 1997; 130: 30-39.

- 40) Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5 alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 209-214.
- 41) Schmidt JB, Spona J, Huber J. Androgen receptor in hirsutism and acne. *Gynecol Obstet Invest.* 1986; 22: 206-211.
- 42) 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 sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 308-314.
- 43) Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 524-528.
- 44) Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 2004; 123: 1-12.
- 45) Bojar RA, Holland KT. Acne and propionibacterium acnes. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 375-379.
- 46) Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000; 21: 363-392.
- 47) Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. *Postgrad Med J.* 1999; 75: 328-331.

- 48) Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody titers to Propionibacterium acnes cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. *J Invest Dermatol.* 1985; 84: 496-500.
- 49) Webster GF, Leyden JJ, Musson RA, Douglas SD. Susceptibility of Propionibacterium acnes to killing and degradation by human neutrophils and monocytes in vitro. *Infect Immun.* 1985; 49: 116-121.
- 50) Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun.* 1995; 63: 3158-3165.
- 51) Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002; 169: 1535-1541.
- 52) Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol.* 1988; 118: 203-208.
- 53) Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 380-384.
- 54) Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol.* 2003; 40: 457-462.
- 55) Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cuncliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 20-27.
- 56) Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg.* 2005; 24: 79-83.

- 57) Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line. *J Invest Dermatol.* 1999; 113: 1011-1020.
- 58) Holland DB, Jeremy AHT, 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: 72-81.
- 59) Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 247-253.
- 60) Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of propionibacterium acnes induce selective human  $\beta$ -defensin 2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* 2005; 124: 931-938.
- 61) Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 668–670.
- 62) Başak PY, Gültekin F, Kılınç I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol.* 2001; 28: 123-127.
- 63) Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 1998; 7: 191-197.

- 64) Chronnell CMT, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, et al. Human  $\beta$  Defensin-1 and -2 Expression in Human Pilosebaceous Units: Upregulation in Acne Vulgaris Lesions. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 1120-1125.
- 65) Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology.* 2003; 206: 17-23.
- 66) Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual Hormones in Human Skin. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 85-95.
- 67) Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 423-424.
- 68) Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1345-1348.
- 69) George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27: 188-196.
- 70) Shaw JC. Low dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 498-502.
- 71) 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: 467-475.
- 72) Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol.* 1993; 100: 663-666.
- 73) Mason J. The 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trends Endocrin Metab.* 1993; 4: 199-202.
- 74) Thiboutot D, Martin P, Volikos L, Gilliland K. Oxidative activity of the type 2 isozyme of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (17beta-HSD) predominates in human sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 1998; 111: 390-395.
- 75) Rosenfield RL, Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med.* 1995; 98: 80-88.
- 76) Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Hornemann S, et al. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhea and acne. *Dermatology.* 1998; 196: 21-31.
- 77) Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X, Thomas RE, Low MJ, Cone RD. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: Evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell.* 1997; 91: 789-798.

- 78) Kraan M, Adan RA, Entwistle ML, Gispen WH, Burbach JPH, Tatro JB. Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports functional role in exocrine and endocrine glands. *Endocrinology*. 1998; 139: 2348-2355.
- 79) Akkoca MA. Akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoinin tedavi etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1998.
- 80) 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: 819-823.
- 81) Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Proinflammatory levels of interleukin 1-alpha like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1992; 98: 895-901.
- 82) Kaminer MS, Gilchrist BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 6-14.
- 83) Wilson BB. Acne vulgaris. *Prim Care*. 1989; 16: 695-712.
- 84) Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne-a twin study. *Br J Dermatol*. 1998; 118: 393-396.

- 85) Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of treatments. *Eur J Dermatol.* 2004; 14: 4-12.
- 86) Schafer 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: 100-104.
- 87) Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 109-117.
- 88) Tekin Ö. Akne vulgariste farklı tedavilerin antioksidan sisteme etkileri. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2009.
- 89) Witkowski JA, Parish LC. The assesment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 394-397.
- 90) Yavrucuoğlu E, Kökçam İ, Saral Y. Akne Vulgarisli Kadın Hastalarda Siproteron Asetat + Etinil Östradiol Kombine Kullanımının Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji.* 1996; 5: 24-29.
- 91) Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ. Sebum excretion rates in mothers and neonates. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 110-111.
- 92) Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, Elleau C, Feyler A, Labrèze C, et al. Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 215-218.



- 93) Bergman JN, Eichenfield LF. Neonatal acne and cephalic pustulosis: Is Malassezia the whole story? Arch Dermatol. 2002; 138: 255-257.
- 94) Stichweh DS, Punaro M, Pascual V. Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome. Pediatr Dermatol. 2005; 22: 262-265.
- 95) Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2008; 1189-1216.
- 96) Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. Obstet Gynecol Survey. 2006; 61: 125-135.
- 97) Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. Dermatose. 2004; 3: 220-229.
- 98) Goodman GJ. Post-acne scarring: a short review of it's pathophysiology. Australas J Dermatol. 2001; 42: 84-90.
- 99) Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. Cutis. 2002; 70: 133-139.
- 100) Chiu A, Chon S, Kimball A. The response of skin disease to stress. Arch Dermatol. 2003; 139: 897-900.
- 101) Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. Pediatr Ann. 2000; 29: 17-24.
- 102) James WD. Acne. N Engl J Med. 2005; 352: 1463-1472.

- 103) Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 651-663.
- 104) Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne. A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 1-37.
- 105) Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: 473-492.
- 106) Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 398-407.
- 107) Alexis AF. Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne. *J Dermatolog Treat.* 2008; 19: 199–209.
- 108) Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4: 293-300.
- 109) Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology.* 2003; 206: 29-36.
- 110) Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: fascinating up-and-coming scenario. *J Dermatol.* 2003; 30: 355-380.
- 111) Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 408-411.

- 112) Shalita A, Weiss J, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 482-485.
- 113) Leyden JJ, Tanghetti EA, Miller B, Ung M, Berson D, Lee J. Once-daily tazarotene 0.1 % gel versus once-daily tretinoin 0.1 % microsphere gel for the treatment of facial acne vulgaris: a double-blind randomized trial. *Cutis.* 2002; 69: 9-12.
- 114) Katsambas A, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 439-444.
- 115) Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 86-95.
- 116) Zouboulis CC, Piquero- Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003; 206: 37-53.
- 117) Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ.* 1996; 312: 169-172.
- 118) Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 45-50.
- 119) Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J.* 1985; 291: 1231-1235.

- 120) Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, Wise P. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1984; 111: 209-214.
- 121) Giordano N. Acute hepatitis induced by cyproterone acetate. *Ann Pharmcother.* 2001; 35: 1053-1055.
- 122) Garcia CM, Andrade RJ, Lucena MI, Sanchez MH, Fernandez MC, Ferrer T, et al. Flutamide-induced hepatotoxicity: A report of a case series. *Rev Enferm Dig.* 2001; 93: 423-432.
- 123) Ortonne JP. Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree? *Dermatology.* 1997; 195: 34-37.
- 124) Zouboulis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 63-67.
- 125) Feldman S, Careccia RE, Barham KL. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician.* 2004; 69: 2123-2130.
- 126) Ginarte M, Peteiro C, Toribio J. Keloid formation induced by isotretinoin therapy. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 228-229.
- 127) Önder M, Öztaş MO, Öztaş P. Isotretinoin induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatol Treat.* 2001; 12: 115-116.
- 128) Türel A, Öztürkcan S, Şahin MT, Türkdoğan P. A rare side effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 609-611.

- 129) Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nurs.* 2006; 18: 576-580.
- 130) Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American academy of dermatology consensus conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 900-906.
- 131) Digiovanna JJ, Langman CB, Tschien EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ, et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 709-717.
- 132) Atalay A, Altaykan A, Erg G, Kutsal YG. Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long term oral isotretinoin therapy. *Rheumatol Int.* 2004; 24: 297-300.
- 133) Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 429-433.
- 134) Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 139.
- 135) Deng H, Yuan DF, Yan CL, Ding XA. Fractional 1320 nm Nd: YAG laser in the treatment of acne vulgaris: a pilot study. *Photodermatol photoimmunol photomed.* 2009; 25: 278-279.

- 136) Hu S, Chen MC, Lee LC, Yang LC, Keoprasom N. Fractional resurfacing for the treatment of atrophic facial acne scars in asian skin. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 826-832.
- 137) Hamilton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majeed A. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 1273-1285.
- 138) Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Siriphukpong S, Chen TM. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes 3,4, and 5 with variable square pulse erbium: yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 1376-1383.
- 139) Leheta TM. Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities. *J Cosmet Laser Ther.* 2009; 11: 118-124.
- 140) Yeung CK, Shek SY, Yu CS, Kono T, Chan HH. Treatment of inflammatory facial acne with 1450-nm diode laser in type 4 to 5 Asian skin using an optimal combination of laser parameters. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 593-600.
- 141) 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: 540-543.
- 142) Saurat JH. Oral isotretinoin. Where now, where next? *Dermatology.* 1997; 195: 1-3.

- 143) Karlsson T, Vahlquist A, Kedishvili N, Törmä H. 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 303: 273-278.
- 144) Törmä H. Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 143-149.
- 145) Biswas MG, Russell DW. Expression cloning and characterization of oxidative 17 beta- and 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenases from rat and human prostate. *J Biol Chem.* 1997; 272: 1559-1566.
- 146) Matsuoka LY, Wortsman J, Lifrak ET, Parker LN, Mehta RG. Effect of isotretinoin in acne is not mediated by adrenal androgens. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 128-129.
- 147) Rademaker M, Wallace M, Cunliffe W, Simpson NB. Isotretinoin treatment alters steroid metabolism in women with acne. *Br J Dermatol.* 1991; 124: 361-364.
- 148) Palatsi R, Ruukonen A, Oikarinen A. Isotretinoin, tetracycline and circulating hormones in acne. *Acta Derm Venereol.* 1997; 77: 394-396.
- 149) Lookingbill DP, Horton R, Demers LM, Egan N, Marks JG Jr, Santen RJ. Tissue production of androgens in women with acne. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 12: 481-487.
- 150) Gomez EC, Moskowitz RJ. Effect of 13-cis-retinoic acid on the hamster flank organ. *J Invest Dermatol.* 1980; 74: 392-397.

- 151) Török L, Kádár L, Kása M. Spermatological and endocrinological examinations connected with isotretinoin treatment. *Andrologia*. 1987; 19: 629-633.
- 152) Marynick SP, McCaffree DM, Zachariah NY. Evaluation of the influence of isotretinoin and dexamethasone on adrenal, pituitary-gonadal function in men with cystic acne. *N Engl J Med*. 1983; 308: 981-986.
- 153) Heymann WR. Oral contraceptives for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 1056-1057.
- 154) Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception*. 2008; 77: 249-256.
- 155) Tan J. Hormonal treatment of acne: review of current best evidence. *J Cutan Med Surg*. 2004; 8: 11-15.
- 156) Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol*. 2002; 57: 231-234.
- 157) Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol*. 1986; 134: 29-32.



- 158) Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 746-754.
- 159) De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007; 88: 113-117.
- 160) Fugère P, Percival-Smith RK, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception.* 1990; 42: 225-234.
- 161) Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril.* 1986; 46: 1015-1020.
- 162) Sert Z, Akan T, Kölemen F, Akkaya S. Akne vulgaris ve hirsutismuslu kadın hastalarda serum androjenik hormon düzeyleri ve antiandrojenik tedaviye klinik ve hormonal cevabın değerlendirilmesi. *Ulusal Dermatoloji Kongresi.* 1988; 603-607.
- 163) Geoffrey PR, Manjulo G. Androgenic steroid levels in women with androgenic alopecia, hirsutizm or severe acne. *Clinical Research.* 1986; 4: 34-35.

- 164) Darley CR, Moore JW, Besser GM, Munro DD, Kirby JD. Low dose prednisolone or estrogen in the treatment of women with late onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1983; 108: 345-353.
- 165) Schiavone FE, Rietschel RL, Sgoutas D, Harris R. Elevated free testosterone levels in women with acne. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 799-802.
- 166) Kane A, Niang SO, Diagne AC, Ly F, Ndiaye B. Epidemiologic, clinical, and therapeutic features of acne in Dakar, Senegal. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 36-38.

## 7. ÖZET

### **Akne Vulgarisli Kadın Hastalarda İso­retinoin, Siproteron Asetat/Etinil Estradiol ve Kombinasyon Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması**

Akne vulgaris, genç popu­lasyonun en sık görülen deri hastalığıdır. Günümüzde AV tedavisinde en etkili tedavi ajanı isotretinoindir. Bugüne kadar akne vulgarisli hastalarda serum androjenik hormon düzeyleri pek çok kez araştırılmıştır. Ancak isotretinoinin serum androjenik hormon düzeylerine olan etkisine yönelik oldukça az sayıda çalışma yapılmıştır. Biz çalışmamızda AV'li kadın hastalarda isotretinoin, STA/EE ve isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavilerinin akne kliniğine ve serum androjenik hormon düzeylerine olan etkilerini inceleyerek isotretinoin tedavisinin antiandrojenik etki mekanizmasını aydınlatmayı amaçladık.

Çalışmamıza klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre grade 4 ile grade 8 arasında olan ve tedavide sistemik isotretinoin, STA/EE veya isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavisi planlanan 60 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastalardan aç karına alınan venöz kan örneklerinde tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında androjenik hormon değerleri RIA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar her üç grup arasında ve grupların kendi içerisinde karşılaştırılmıştır.

Akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoin tedavisi ile STA/EE tedavisine benzer şekilde serum androstenedion ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Ancak

total testosteron ve DHEAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0,0056$ ). LH/FSH oranında ise yine STA/EE tedavisine benzer olarak isotretinoin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı fark görülememiştir ( $p>0,0056$ ). Akne şiddeti ile serum androjenik hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde tedavi ile akne şiddetindeki değişim ve hormonal değişimler arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Akne vulgarisli kadın hastalarda tam düzelme oranları ise sadece isotretinoin alan hastalarda %100, STA/EE tedavisi alanlarda %85 ve kombinasyon tedavisi alanlarda %95 olarak gözlenmiştir.

Tüm bu sonuçlar, AV'li kadın hastalarda isotretinoinin hormonal tedaviler gibi antiandrojenik etkiye neden olduğunu göstermiştir. Klinik etki açısından ise isotretinoinin hormonal tedaviden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serum androjenik hormon düzeylerinin akne şiddetinde rol almadığı dikkat çekmiştir. Ancak antiandrojenik tedavi ile %85 gibi yüksek oranda klinik düzelme olması, androjenik hormonların muhtemel sebace bez aşırı duyarlılığı nedeniyle etyopatogeneizde rol oynadığını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: akne vulgaris, isotretinoin, siproteron asetat/etinil estradiol, androjenik hormonlar

## **9. SUMMARY**

### **Comparison of the Efficacy between Isotretinoin, Cyproterone Acetate/Ethinyl Estradiol and Combination Therapies in Females with Acne Vulgaris**

Acne vulgaris is the most common dermatologic disorder among young adults and isotretinoin is proven to be the most efficacious treatment in this disorder at this point. Although serum androgenic hormone levels have been studied oftenly in acne vulgaris; there are very few studies that enlighten the effects of isotretinoin on serum androgenic hormone levels.

In this study, our goal was to further understand the antiandrogenic effects of isotretinoin by using isotretinoin, cyproterone acetate/ethinyl estradiol (CTA/EE) and isotretinoin+CTA/EE combination treatments and analyzing their effects on serum androgenic hormone levels and to the clinical presentation of acne vulgaris. 60 females that were clinically evaluated as grade IV-VIII on Allen-Smith scale were selected from our patient population for whom isotretinoin, CTA/EE or isotretinoin+CTA/EE combination treatment was planned.

Fasting androgenic hormone levels were detected in venous blood by using RIA technique before treatment and on the third and the sixth month of the study. Individual androgenic hormone levels were compared within and in between the treatment groups. Similar to the CTA/EE combination treatment; the decrease of the serum androstenedione and free testosterone levels with isotretinoin treatment in females with acne vulgaris were found to be statistically significant ( $p < 0,001$ ) but

such significance could not be shown for total testosterone and DHEAS levels ( $p>0,0056$ ). There is no statistically significant change in LH/FSH ratio in isotretinoin monotherapy, so as in CTA/EE treatment ( $p>0,0056$ ). Our study did not reveal any statistically significant relation between the severity of acne vulgaris and the androgenic hormone levels ( $p>0,05$ ); similarly the change in androgenic hormone levels is not found to be correlated with the change in the clinical presentation of the disease as well ( $p>0,05$ ). The cure ratios for females with acne vulgaris were shown to be 100%, 85% and 95% with isotretinoin monotherapy, CTA/EE therapy and isotretinoin+CTA/EE combination therapy respectively.

In summary, in this study isotretinoin monotherapy is proven to have similar antiandrogenic effects to the other hormonal treatments and found to be superior clinically. No statistically significant correlation was found between the severity of acne vulgaris and the androgenic hormone levels. Given the clinical improvement of 85% with antiandrogenic treatment, androgenic hormones are likely to play a role in acne vulgaris pathogenesis by increasing the sebaceous gland hypersensitivity.

Key words: acne vulgaris, isotretinoin, cyproterone acetate/ethynil estradiol, androgenic hormones