



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKNELİ KADIN HASTALARDA FİNASTERİD İLE
ETİNİL ÖSTRADIOL-SİPROTERON ASETAT
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÇAĞDAŞ KOÇ

KAYSERİ-2006



T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKNELİ KADIN HASTALARDA FİNASTERİD İLE
ETİNİL ÖSTRADİOL-SİPROTERON ASETAT
KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÇAĞDAŞ KOÇ

Danışman
Prof. Dr. SERAP UTAŞ

KAYSERİ-2006

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	4
KLİNİK.....	10
AYIRICI TANI.....	14
TEDAVİ.....	14
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	59
TEZ ONAY SAYFASI.....	71
ÇALIŞMAYI TAMAMLAYAN HASTALAR.....	72

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
A	: Androstenedion
3α- diol	: 3 alfa androstenediol
3α- diol G	: 3 alfa androstenediol glukronid
5α redüktaz	: 5 alfa redüktaz
C	: Compleman (Kompleman)
DHEA	: Dehidroepiandrosterone
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
FGS	: Ferriman-Gallwey skorlaması
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropine releasing hormone (Gonadotropin salıcı hormon)
17-OH-P	: 17 hidroksiprogesteron
17OHSDH	: 17 hidroksisteroid dehidrojenaz
IL	: Interleukin (İnterlökin)
E2	: Östradiol
LS	: Leeds skoru
LH	: Luteinizan hormon
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
<i>P. acnes</i>	: <i>Propionibacterium acnes</i>
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
sT	: Serbest testosteron
sT3	: Serbest triiodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
CPA	: Siproteron asetat
T	: Testosteron
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
tT	: Total testosteron
TNF	: Tümör nekrozis faktör
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa no:

- Tablo 1:** Deri androjen metabolizmasının şematik görünümü.....9
- Tablo 2:** Çalışma gruplarında tedavi öncesi yaş, VKİ'leri, serum ortalama FSH, LH, LH/ FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S, sT değerleri ile ortalama Ferriman-Gallwey, Leeds Skoru (yüz, göğüs ve sırt) değerlerinin karşılaştırılması.....30
- Tablo 3:** Grup I'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ortalama FSH, LH, LH/ FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S ve sT değerleri ile yüz bölgesindeki Leeds Skoru değerleri.....31
- Tablo 4:** Grup II'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ortalama FSH, LH, LH/ FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S ve sT değerleri ile yüz bölgesindeki Leeds Skoru değerleri.....33
- Tablo 5:** Çalışma gruplarında tedavi sonrası serum ortalama FSH, LH, LH/ FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEAS, sT değerleri ile ortalama Leeds Skoru (yüz, göğüs ve sırt) değerleri.....35

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
no:	
Şekil 1: Grup I ve Grup II' deki hastalarda akne lezyonlarının yerleşim bölgeleri.....	28
Şekil 2: Olgularımızın yüzündeki akne lezyonlarının derecesi.....	29
Şekil 3: Grup I' deki bir hastamızın tedavi öncesi yüzündeki akne lezyonlarının görünümü.....	32
Şekil 4: Hastamızın 6 aylık tedavi sonrası yüzündeki akne lezyonlarının görünümü.....	32
Şekil 5: Grup II' deki bir hastamızın tedavi öncesi yüzündeki akne lezyonlarının görünümü.....	34
Şekil 6: Hastamızın 6 aylık tedavi sonrası yüzündeki akne lezyonlarının görünümü.....	34

ÖZET

Akne vulgaris bir çok faktöre bağı gelişen pilosebace birimin kronik ve inflamatuvar hastalığıdır. Klinik olarak eritemli papül, püstül, komedon, kist, nodül ve skarlarla karakterizedir. Etyopatogenezinde genetik faktörler, sebum salınımında artış, bakteriyel kolonizasyon, foliküler keratinizasyon bozukluğu ve androjenler yer almaktadır. Tedavisinde lokal ve sistemik antibiyotikler, antiandrojen ilaçlar ve retinoidler kullanılmaktadır.

Finasterid esas olarak benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Finasterid, 5 α -redüktaz enzimini bloke ederek testosteronun daha potent etkili olan dihidrotestosterona dönüşümünü engeller. Bu çalışmada akne tedavisinde etkinliği bilinen etinil östradiol- siproteron asetat kombinasyonu, etkinliği henüz araştırma aşamasında olan finasterid ile karşılaştırıldı.

Mart 2002- Ekim 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne akne vulgaris nedeniyle başvuran yaşları 18-30 arasında değişen toplam 60 gönüllü kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 49'u çalışmayı tamamladı. Yaş, vücut kitle indeksi ve akne skoru benzer olan bu hastalardan randomize olarak iki ayrı grup oluşturuldu. Bu hastalarda tedavi öncesinde eğer varsa hirsutizm ve androjenetik alopesi skorlamaları da yapıldı. Grup I' deki hastalara 5mg/gün finasterid, Grup II'deki hastalara ise 35 μ g etinil östradiol-2mg siproteron asetat kombinasyonu menstrüel döngünün 5. ve 25.günleri arasında günde bir kez 6 ay süreyle verildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum foliküler stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), LH/FSH oranı, östradiol (E2), 17 hidroksi progesteron (17-OH-P),

androstenedion (A), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), serbest testosteron (sT) değerleri ölçüldü. Tedavi sonrasında akne, hirsutizm ve androjenetik alopesi skorları yeniden belirlendi.

Her iki grupta yüz bölgesindeki ortalama akne skorları azalmakla birlikte sadece etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu tedavisi alan grupta bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grup I' deki hastaların serum ortalama LH/FSH oranları ve 17-OH-P değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı ($p<0.05$). Grup II' deki hastaların serum ortalama sT değeri azalırken, SHBG değeri arttı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Her iki grupta diğer hormonların serum ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı ($p>0.05$).

Sonuçta finasteridin klinik olarak akne skorlarını azalttığı görülmekle beraber bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve akne tedavisinde etinil östradiol- siproteron asetat kombinasyonunun finasterid tedavisinden daha etkili olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: akne vulgaris, finasterid

ABSTRACT

Acne vulgaris is a multifactorial chronic inflammatory disease of the pilosebaceous units. Clinically it is characterized by erythematous papules, pustules, comedones, cysts, nodules and scars. Among its pathogenesis, acne vulgaris is related to genetic factors, an increase in the secretion of sebum, bacterial colonization, disorder of follicular keratinization and androgens. For treatment, local and systemic antibiotics, antiandrogenic drugs and retinoids are used.

Finasteride is a drug used mainly in the treatment of benign prostatic hyperplasia, because it inhibits the conversion of testosterone into dihydrotestosterone, which is more potent by blocking 5 α reductase enzyme. In this study, the ethinyl estradiol-cyproterone acetate combination, known to be effective in the treatment of acne, was compared with finasteride, the efficacy of which is still being researched.

This study included 60 voluntary female patients, aged between 18-30 years, who applied to the Dermatology Policlinic of Erciyes University Medical Faculty for acne vulgaris between March 2002 and October 2005. Of these patients, 49 completed the study. Of the 60 patients who had similar acne scores, body mass index and age, two groups were formed randomly. In addition, patients were scored for hirsutism and androgenetic alopecia, before treatment. The patients in Group I were administered 5mg/day finasteride whereas, Groups II were administered 35 μ g ethinyl estradiol-2mg cyproterone acetate daily between the 5th and 25th day of their menstrual cycle for 6 months. Pre and post treatment levels of follicle

stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), LH/FSH ratio, estradiol (E2), 17 hydroxyprogesterone (17-OH-P), androstenedione (A), sex hormone binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), free testosterone (fT) were measured. Post-treatment scores of acne, hirsutism and androgenetic alopecia were determined.

Whereas the mean facial acne scores decreased in both groups, the decrease in Group II which received ethinyl estradiol-cyproterone acetate combination was found to be stastically significant ($p < 0.05$). The mean serum LH/FSH rates and the 17-OH-P levels of the patients in Group I decreased significantly ($p < 0.05$). While the mean serum fT levels diminished, SHBG levels increased in Group II. These changes were stastically significant ($p < 0.05$). No stastically significant difference was found in the serum mean levels of other hormones in Group I or Group II ($p > 0.05$).

In conclusion, although not significantly different, clinically finasteride was observed to be beneficial in the treatment of acne by reducing acne scores. Furthermore, in the treatment of acne ethinyl estradiol-cyproterone acetate combination was seen to be more effective than finasteride.

Key words: acne vulgaris, finasteride

GİRİŞ VE AMAÇ

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

Akne ergenlik dönemindeki kişilerin yaklaşık %85'ni etkilemektedir (1). Akne tek başına görülebildiği gibi bazen sebore, hirsutizm ve androjenetik alopesi gibi hiperandrojenizmin diğer deri bulguları ile birlikte de görülebilmektedir. Sebore, akne, hirsutizm ve androjenetik alopesi birlikteliği SAHA sendromu olarak adlandırılmaktadır (5).

Akne tedavisinde topikal, sistemik ve diğer tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Sistemik tedaviler içerisinde oral antibiyotikler, izotretinoin ve hormonal ajanlar en çok tercih edilen ilaçlardır. Akneli kadın hastaların androjen seviyeleri aknesi olmayan kadınlara göre daha yüksektir (2). Aknenin hormonal tedavisinde; androjen reseptör blokörleri, adrenal androjen üretim blokörleri, overyal androjen blokörleri ve enzim inhibitörleri kullanılmaktadır (6,7). Etinil östradiol-siproteron asetat içerikli bir oral kontraseptifin akne tedavisindeki yararları yıllardır bilinmektedir. Serum androjen seviyelerini azaltıp, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini artırır (6). Finasterid; 5 alfa redüktaz (5 α redüktaz) tip 2 izoenziminin inhibitörüdür. Bu enzim testosteronun aktif metaboliti olan dihidrotestosterona dönüşümünden sorumludur. Finasterid, benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri, hirsutizm ve androjenetik alopesi tedavisinde kullanılmıştır (8,9). Son

zamanlarda finasterid tedavisinin akne lezyonlarını azaltabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır (10).

Bu çalışmanın amacı akneli kadın hastalarda tedavi öncesi ve sonrası klinik ve hormonal parametrelere bakarak altı aylık finasterid tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini, etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu ile kıyaslanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

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

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 40-50 milyon kişinin akne vulgaristen etkilendiği bildirilmektedir (2). Yaşları 12-24 arasında değişen kişilerin %85'i etkilendir. Gençlerin hastalığı olmasına rağmen kadınların %12'sinde ve erkeklerin %3'ünde akne kırklı yaşlara kadar devam edebilir (1). Türkiye'de dermatolojik problemleri nedeniyle polikliniğe başvuran 18-23 yaş arası üniversite öğrencilerinin % 34'ünde akne vulgaris saptanmıştır (11).

Doğumda adrenal androjenlerin foliküleri uyarması sonucu hafif derecede akne görülebilir ve neonatal dönemde de lezyonlar devam edebilir. Puberteye kadar akne görülmez. Akne pubertenin erken bir bulgusudur. Kızlarda akne gelişimi menarşdan bir yıl önce başlar (1). Erken yaşta başlayan akne daha şiddetli ve kalıcıdır. Her iki cins eşit sıklıkla tutulur ancak erkeklerde akne daha şiddetli seyredir (3).

Aknede genetik yatkınlık görülmektedir fakat hastalığın yüksek prevalansı nedeniyle bunu değerlendirmek güçtür. XYY genotipli hastalarda şiddetli akne görülmüştür (12). Endokrin hastalıklardan polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hiperkortizolizm ve erken pubertede akne gelişim riski artar (1).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Akne vulgarisin kesin nedeni bilinmemekle beraber etyopatogeneizde birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (13,14). Etyopatogeneizde başlıca beş faktör vardır:

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

1. Genetik:

Akneye eğilim kalıtsaldır fakat tam geçiş şekli henüz aydınlatılamamıştır. Multifaktöriyel geçiş söz konusudur. Anne ve babanın her ikisinde akne varsa, çocuğun pubertede akneye sahip olma olasılığı %50 kadardır (3). Homozigot ikizlerde %97.9, heterozigot ikizlerde ise %45.8 oranında akne geliştiği çalışmalarda gösterilmiştir (15). İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada 458'i homozigot, 1099'u heterozigot olan bireylerde hastalığın %81'inin genetik, %19'unun çevresel faktörler nedeniyle geliştiği saptanmıştır (16).

2. Sebum salgılanmasında artış:

Akne oluşumunda rolü olan etkenlerin başında sebum salgılanmasındaki artış gelmektedir (17). Sebum, sebace bezlerde yapılır ve foliküler kanala salgılanır. Sebum üretimi direkt olarak sebace bezin hacim ve büyüme hızına bağlıdır. Bu olay androjenlerin kontrolü altındadır (18).

Sebum salınımının düşük olduğu iki ile altı yaş arası çocuklarda aknenin görülmemesi, akneli hastaların normal bireylere göre sebum salınımlarının yüksek olması, sebum

salgılanmasını azaltan tedavilerin akneyi de iyileştirmesi; akne ile sebum salınımı arasındaki ilişkiyi açıklar (1).

Seks hormonlarının hedef organlarından olan sebace bezlerde androjen reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler her iki cinste eşit miktardadır ve hastalık şiddeti ile orantılı bulunmuştur. Aşırı androjen üretimi veya SHBG eksikliği nedeniyle serbest androjenlerin artmasına bağlı olarak sebum salınımı artmaktadır (17). Akneli hastalarda sebum salınımı normal kişilerden daha fazladır ve salınım şiddeti ile aknenin şiddeti doğru orantılıdır (17,18).

Sebum bileşiminde trigliseridler, monogliseridler, digliseridler, balmumu esterleri, skualen, yağ asitleri ve diol esterleri bulunmaktadır. Sebum, komedojenik, inflamatuvar ve iritan etkileri nedeniyle akne patogeneğinde önemli rol oynar (1). *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)'in üremesi için de uygun ortam sağlar. Sebumun inflamatuvar ve iritan etkilerinde serbest yağ asidi içeriği de önemlidir (1). Akneli hastaların sebumunda linoleik asit seviyelerinde azalma vardır, bu da foliküler kanal içinde hiperkeratinizasyona yol açmaktadır (1).

3. Bakteriyel kolonizasyon:

Akne vulgaris, esas olarak enfeksiyöz bir hastalık değildir fakat sebace folikülde bulunan bakterilerin kolonizasyonu akne oluşumuna katkıda bulunan bir faktördür. Aknede, deri yüzeyinde ve foliküler kanaldaki bakterilerin sayısı ile akne şiddeti arasında önemli bir ilişki yoktur. Bakterilerin lezyonlarda tespit edilmesi sayılarından daha önemlidir (17). Akneli hastalarda foliküler kanal ve deri yüzeyinden üç çeşit mikroorganizma izole edilmiştir. Bunlar; *Propionibacterium* türleri, *Staphylococcus epidermidis* ve *Pityrosporum ovale*'dir (1,17). Anaerobik pleomorfik bir difteroid olan *Propionibacterium*'ların üç tipi vardır. Bunlar *P. acnes*, *Propionibacterium granulosum* ve *Propionibacterium avidum*'dur.

Yaşları 11-15 arasında olan sağlıklı bireylerde *P. acnes* yoktur. Akneli hastalarda ise *P. acnes*'in geometrik ortalaması 114.800/cm²'dir. Yaşları 16-20 olan kişilerde de benzer değişiklikler görülmüştür. Daha yaşlı bireylerde ise aknesi olsun ya da olmasın aynı yoğunlukta *P. acnes* bulunur (1). Foliküler mikroflorada bulunan *P. acnes*, sahip olduğu lipaz enzimi ile sebum trigliseridlerini serbest yağ asitlerine ayrıştırır. Foliküler mikroflorada bulunan mikroorganizmalardan sadece *P. acnes*'in azaltılması deride serbest yağ asitlerinde

azalmaya neden olmaktadır. *P. acnes* inflamatuvar lezyonların oluşumunda etkilidir. Bu bakteri fosfataz, hyaluronidaz, proteaz, neuraminidaz gibi enzimleri üreterek foliküler epitelin geçirgenliğini artırır (13,19). Ayrıca polimorf nüveli lökositlerin toplanmasını sağlayan kemotaktik bir peptid üretir ve polimorf nüveli lökositler folikül içerisine gelir. Bakterinin fagositozu sırasında hücre içi ve hücre dışı hidrolitik enzimler salınır ve foliküler epitel parçalanır. Keratinöz artıklar, yağlar, kıl ve *P. acnes* dermise atılır. Böylece yabancı cisim reaksiyonu oluşur. Yüzeysel nötrofil infiltrasyonu püstül oluşumuna neden olurken daha derin infiltrasyon nodül veya kist oluşumuna yol açar. Dermal inflamasyon muhtemelen *P. acnes* tarafından üretilen biyolojik aktif mediatörlere bağlıdır. *P. acnes* immün inflamatuvar cevabı da tetikler. Komplemanı klasik ve alternatif yollarla aktive ederek, kompleman 5a (C5a) nötrofilik kemotaktik faktörü üretir (17). Direkt immün floresan çalışmalarda, erken dönemde inflamasyon bulunan ve bulunmayan lezyonlarda, klasik ve alternatif kompleman yolunda aktivasyon olduğu görülmüştür. Akneli hastalarda serumda dolaşan immün kompleksler gösterilememiştir (17). Şiddetli akneli hastalarda *P. acnes*'e karşı dolaşan antikolar yüksektir (20).

Aknede inflamasyonu başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak sitokinlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler foliküler kanaldaki korneositler tarafından üretilir (17). *P. acnes* prostaglandin benzeri bir madde içerdiğinden, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların anti-akne etkisine sahip olduğu düşünülmektedir (1).

4. Foliküler keratinizasyon bozukluğu

Akneli hastalarda foliküler epiteldeki keratinizasyon bozukluğu en erken görülen değişikliktir (1). Normal folikül içindeki keratinöz materyal gevşek bir şekilde düzenlenmiştir (21). Elektron mikroskopik olarak normalde çok sayıda lameller granüller ve az sayıda keratohyalin granülleri bulunur (1). Komedon oluşumu ile ilgili ilk değişiklikler foliküler infundibulumun alt kısmından başlar. Elektron mikroskopik incelemelerde keratinöz materyalde yoğunlaşma, lameller granüllerde azalma ve keratohyalin granüllerin sayısında artma görülür (1). Foliküler hiperkeratoz linoleik asidin lokal eksikliği, folikül içinde IL-1

üretimi ile ilişkilidir. Düşük konsantrasyonda linoleik asit yüksek sebum sekresyonuna eşlik etmektedir (22).

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

Akneli hastalarda mevcut olan duktal hiperkornifikasyon sonucu siyah ve beyaz başlı komedonlar meydana gelir. Kapalı komedon (beyaz komedon) foliküler infundibulumun boynuzsuz materyalle genişlemesi sonucu oluşur. Kapalı komedon aknenin ilk lezyonudur. Hiperkeratozun infundibulumun üst kısımlarına doğru ilerleyip, foliküler ağzı genişletmesi ile de açık komedon (siyah komedon) oluşur (17). T lenfositler, yabancı cisim tipi dev hücreler ve nötrofiller inflame papül, nodül ve kist oluşumuna neden olurlar.

5. Androjenler ve diğer hormonların etkisi:

Puberte öncesinde sebace foliküller küçüktür, bu nedenle akne lezyonlarını oluşturamazlar. Pubertede androjenik uyarı sebace bezlerin büyümesini uyarır, böylece sebum üretilir. Bu hormonlar olmadan seksüel kıl folikülü ve sebace bez gelişimi olmaz. Sebum üretimi 4 yaş civarında başlar ve 8-11 yaşları arasında artış gösterir. Kızlarda 5-8 yaşları arasında androjenlerin artması ile sebace bezlerin fonksiyonları başlar. Erkeklerde ise pubertede serum testosteron seviyesinin yükselmesi akne gelişimine neden olur (1). Androjenler akne patogeneğinde rol oynayan esas faktörlerden birisidir. Akne hiperandrojenizmin bulgularından biridir. Kadınlarda hiperandrojenizmle ilgili bulgular akne, sebore, hirsutizm, hidradenitis süpurativa, androjenik alopesi ve virilizmdir (23,24).

Androjenler; erkekte birincil ve ikincil seks karakterlerinin yanısıra kadında da bazı sekonder seks karakterlerinin belirlenmesini sağlayan steroid hormonlardır. İnsanda tüm steroid hormonlar kolesterolden sentez edilir (25). Kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık yarısı over (%25) ve adrenal bezlerden (%25) doğrudan salgı ile; geri kalan yarısı ise salgılanan proandrojenlerin karaciğer, deri, yağ dokusu gibi periferik dokularda potent androjenlere çevrilmesi sonucu oluşur. Yağ dokusu periferik dönüşümde önemlidir. Androjen

salgısı overlerden (luteinizan hormon) LH; adrenal bezlerden ise adrenokortikotropin hormon (ACTH) uyarısı ile olur (25). Adrenal korteks, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), androstenedion (A) ve 11- β hidroksiandrostenedion gibi zayıf etkili androjenleri salgılar. Bu zayıf etkili androjenik ön moleküllerden çok güçlü androjenlerin üretimi deride gerçekleşir. Kadınlarda testosteron üretimi en çok deride gelişmektedir. Erken pubertede serum DHEA-S seviyeleri sebum üretimiyle paraleldir (22,26).

Çok zayıf etkili dehidroepiandrosteron (DHEA), 3 β -ol - dehidrojenaz + Δ 4 - Δ 5 izomeraz ile zayıf androjenik etkili androstenediona dönüştürülür. A, 17 β - ol -dehidrojenaz ile güçlü bir androjenik olan testosteron (T), testosteron da 5 α redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron (DHT)'a dönüştürülür. DHT çok güçlü androjenik etkinliğe sahiptir (27). DHT, 3 α -hidroksisteroid dehidrojenaz enzim aktivitesi ile 3 α -androstane diol (3 α Ad) çevrilir. Hücre dışında glukronidasyonla suda çözünen 3 α -androstane diol glukronide (3 α AdG) dönüştürülür ve böbreklerden atılır.

Dolaşımdaki androjenlerin büyük bir kısmı proteinlere bağlı olarak bulunur. Bu proteinler albümin ve SHBG'dir. Androjenlerin çok az bir kısmı ise dolaşımda serbest olarak bulunur. SHBG karaciğerde yapılır. Androjenler SHBG yapımını azaltırken, östrojenler artırır. Plazmada SHBG'e bağlı bulunan progesteron, kortikosteroid ve androjenlerin miktarına göre plazma serbest androjen düzeyi değişebilir (28). Dolaşımdaki testosteronun %80'i SHBG'e, %19'u ise serum albüminine bağlıdır. Yüzde biri ise serbest testosteron şeklindedir. Androjenizasyonu gösterme ve sebace bezi uyarma açısından serbest testosteron (sT) seviyesi, total testosteron (tT)'a göre daha gerçekçi bir göstergedir (28).

Androjene bağımlı organlarda hücresel düzeyde etki şu şekilde oluşur: T kolaylaştırılmış difüzyonla hücre içerisine girer ve NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) üzerinden 5 α redüktaz enzimi ile DHT'a dönüştürülür. DHT spesifik bir sitoplazmik androjen reseptörüne bağlanır. Oluşan bu hormon- reseptör kompleksinin değişimi ve nükleusa translokasyonu, bunu takiben RNA polimeraz aktivasyonu ve mRNA sentezi gerçekleşir. Sonuçta ribozomlarda spesifik proteinler ve enzimler sentezlenmeye başlanır (27-29).

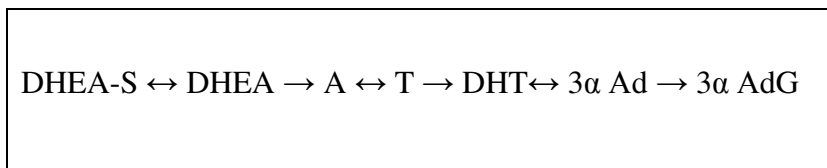
Androjen reseptörleri sebace bezlerin bazal tabakasında ve kıl folikülünün dış kök kılıfındaki keratinositlerde yer alır. Androjen reseptörüyle etkileşimde DHT; T'dan 5-10 kat daha güçlüdür (2). Dolaşımdaki androjenler içinde T, sebace bezi uyarmak bakımından

önemlidir. Sebace bezlerde DHEA aktif androjene ve DHEA-S'a çevrilir. Sebace bezlerde ayrıca T ve DHEA'dan DHT oluşabilir. DHT, özellikle sebum salınım hızının artmasında etkilidir (28). Androjenlerin sebum üretimini artırdığını destekleyen bulgular şunlardır (7):

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

Hiperandrojenizm belirtileri, aşırı androjen üretime veya normal androjen seviyelerine karşı artmış hedef organ aşırı duyarlılığına bağlı olarak ortaya çıkar. Deri, androjenleri kolesterolden de novo olarak sentezleyebilir ya da lokal olarak zayıf etkili androjenleri daha güçlü androjenlere dönüştürebilir. Derideki androjen metabolizması ve dönüşümü Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Deri androjen metabolizmasının şematik görünümü:



Steroid sülfataz, 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz, 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz, steroid 5 α -redüktaz, 3 α -hidroksisteroid dehidrojenaz ve aromataz olmak üzere altı büyük enzim sistemi deri androjen metabolizmasında rol oynar (30). Steroid sülfataz, sebosit ve keratinositlerin sitoplazmasında yer alır. Güçlü steroid sülfataz immünoreaktivitesi akneli hastaların lezyonlu derisinde gözlenir. 3 β -hidroksisteroid dehidrojenazın tip 1 izoenzimi başlıca sebace bezlerde yer alır. 17 β -hidroksisteroid dehidrojenazın tip 2 izoenzimi de sebace bezlerde bulunur. 5 α -redüktaz tip1 izoenzimi esas olarak sebace bezlerde bulunur, tip 2 izoenzimi ise kıl foliküllerinde bulunur. 3 α -hidroksisteroid dehidrojenaz DHT'nu 3 α Ad'e

çevirir. Serum 3 α AdG hirsutizmi kadınlarda hiperandrojenizmi gösterir ve bu nedenle özellikle idiyopatik hirsutizmi kadınlarda bir parametre olarak kullanılabilir. Akneli hastalarda ise 3 α AdG'in androjenite değerlendirilmesinde kullanımı henüz araştırma halindedir. Aromataz, sebace bezlerde, anagen terminal kıl folliküllerinin iç ve dış kök kılıf hücrelerinde bulunur. Fazla androjenin detoksifikasyonunda rol oynayabilmektedir (30).

KLİNİK

Akne vulgaris sebace bezlerin yoğun olduğu yüz, sırt, göğüs ve omuzlarda görülmektedir. Olguların %90'ında lezyonlar yüzdendir. Gövdede daha çok orta hatta yerleşme eğilimindedir. Akne vulgaris lezyonları çok çeşitlidir. Komedon, papül, püstül, nodül ve kistler aknele görülebilecek deri lezyonlarıdır. Akne vulgaris lezyonları, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. İnflamatuvar olmayan lezyonlar, kapalı ve açık komedonlardır. İnflamatuvar lezyonların da öncüsü olan komedonlar, akne vulgarisin birincil lezyonlarıdır. İnflamatuvar akne lezyonları ise eritemli papül, püstül, nodül ve kistlerdir (1). Eritemli papüller 1-5 mm çapındadırlar. Püstüller de aynı büyüklüktedir ve içerişi beyaz, steril pü ile doludur. Lezyonlar ilerlerse inflame, indüre, sert nodüllere dönüşür. Aknele kistler daha derin yerleşimlidir ve içleri pürülan madde ile doludur. Şiddetli nodülo-kistik aknesi olan hastalarda lezyonlar birleşip geniş inflame plakları oluştururlar. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve kalıcı eritem inflamatuvar aknenin komplikasyonlarıdır. Nodülo-kistik akneden sonra küçük çukurlar veya nodüler hipertrofik skarlar ve üst gövdede yumuşak hipopigmente anetoderma benzeri skarlar görülebilir (2).

Klinik olarak akne şiddetinin tanımlanmasında 25 değişik metod tanımlanmıştır. Bunların çoğunda sınıflandırma hafif, orta ve şiddetli şeklinde yapılmıştır. Bunların dışında 1-4, 0-10, A-L (1-12) gibi skorlamalar da kullanılmıştır (31,32).

Akne vulgaris, hiperandrojenizmin diğer bulguları ile birlikte görülebilir. Kadınlarda; sebore, akne, hirsutizm ve alopesi 1982 yılında SAHA sendromu olarak tanımlanmıştır (5). Bu sendrom polikistik over sendromu, kistik mastit, obezite ve infertilite ile ilişkili olabilir. Etyolojilerine bağlı olarak androjen- bağımlı deri belirtileri 1994'de idiyopatik, overyal, adrenal ve hiperprolaktinematik olmak üzere 4 tipe sınıflandırılmıştır. HAIR-AN (hiperandrojenizm-insülin rezistansı-akantozis nigrikans) sendromu ise poliendokrinopatiyle

birlikte 5. tipi olarak bu sınıflamaya sonradan eklenmiştir (33). SAHA sendromu genellikle genç ve orta yaşlı kadınlarda açığa çıkar. Kanda androjen seviyesinin yüksekliği ya da normal androjen seviyesine rağmen androjene periferik yanıtın artmasıyla gelişir. SAHA sendromlu olgularda dikkatli tanı ve klinik değerlendirme periferik hiperandrojenizm nedenini belirlemek ve androjen üreten tümörleri ekarte etmek için yapılmalıdır. Bunların tedavisi de etyolojiye yöneliktir. İdiyopatik vakalarda semptomatik tedavi yapılır (5).

Klinik Yaklaşım

Ani başlayan aknesi olan, kombine tedavilere cevap vermeyen ve hiperandrojenizm bulguları olan kadın hastalarda öncelikle endokrinolojik bir bozukluk olup olmadığı araştırılmalıdır (6). Hirsutizmi ve düzensiz menstrüel periyotları olan akneli kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Ses kalınlaşması, androjenetik alopesi, kliteromegali ve libido artışı hiperandrojenizmin diğer semptom ve bulgularıdır (6). Hiperandrojenizmin görüldüğü bir diğer hastalık polikistik over sendromu (PKOS)'dur. İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından polikistik overlerin amenore, hirsutizm ve obezite ile ilişkisi bildirilmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %4-6'sını etkiler. PKOS over kaynaklı hiperandrojenizmin ve kadında hirsutizmin en sık görülen sebebidir (34).

Hiperandrojenemik hastada laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Hikaye ve fizik muayene hiperandrojenizm belirti ve bulgularının saptanmasında şarttır. Laboratuvarında serum DHEA-S, tT, sT, (luteinizan hormon / folikül stimüle edici hormon) LH/FSH değerlerine bakılmalıdır. Hastalar bu testleri menstrüel siklus sırasında yapmalıdırlar. Hormon testi sırasında oral kontraseptif alımı altta yatan hiperandrojenemiye maskeleyebilir. Bu nedenle test yapılmadan en az 4-6 hafta önce oral kontraseptif bırakılmalıdır (7).

Androjen fazlalığı over ya da adrenal kaynaklı olabilir. Serum DHEA-S düzeyi adrenal kaynaklı androjen üretimini gösterir. Serum DHEA-S seviyesi >8000ng/mL olan hastada adrenal tümör olabilir. Bazı adrenal tümörler T üretebilirler. Serum DHEA-S seviyesi 4000-8000ng/mL olanlarda konjenital adrenal hiperplazi düşünülmelidir. Bunların çoğu 21-hidroksilaz veya 11-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlıdır (7).

Over kaynaklı androjen fazlalığında tT yükselir. Serum tT seviyesi 150-200ng/dL ve LH/FSH oranı (>2-3) arttığında PKOS akla gelmelidir. Serum T yüksekliği bir over tümör göstergesi olabilir. Bazı vakalarda serum DHEA-S ve T'un birlikte yüksekliği görülebilir. Serum 17-hidroksipregneneolon seviyesi over veya adrenal kökenli mi ayırımında yardımcı olur.

Serum 17-hidroksipregneneolonun yüksekliği genellikle geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziye sekonderdir. Bir hastada anormal değerler varsa tedavi ya da daha ileri incelemelere başlamadan önce test tekrarlanmalıdır (7).

PKOS tanısında pelvik ultrasonografi (USG) önemlidir ancak özgün değildir. Androjen seviyesi normal bir kadında over kistleri bulunabilirken; hiperandrojenemi ve diğer PKOS ile ilişkili bulguları olan bir kadında pelvik USG normal görülebilir. Bu nedenle PKOS tanısı serum hormon seviyeleri ve klinik bulgulara dayanılarak konur (7).

Aknenin diğer formları

Akne fulminans

Kistik aknenin şiddetli formudur. Sistemik bulgularla birlikte ani başlangıçlı, nodüler, süpüratif bir akne tipidir. Akne fulminans başlamadan önce hastaların çoğunda hafif ya da orta derecede akne vardır. İnflame, ağrılı, hemorajik kurutlu plaklar gelişir. Yüz, boyun, göğüs, sırt ve omuzlar etkilenir. Ülsere lezyonlar skar bırakma eğilimindedirler. Osteolitik kemik lezyonları deri bulgularına eşlik edebilir. Klavikula ve sternum sıklıkla etkilenir, bunu ayak bileği, humerus ve iliosakral eklemler izler. Ateş, artralji, myalji, hepatosplenomegali gibi sistemik tutulum belirtileri görülür. Eritema nodozum sıklıkla gözlenir (2).

Akne konglobata

Sistemik bulgular olmaksızın görülen şiddetli, yaygın nodülökistik aknedir. Foliküler oklüzyon tetradının bir parçasını oluşturur. Saçlı derinin dissekan selülit, hidradenitis süpürativa ve pilonidal kist foliküler oklüzyon tetradının diğer bulgularıdır (2).

Akne mekanika

Pilosebase üniten çıkışının mekanik tıkanıklığı sonucu gelişir. Sonuçta komedon oluşur. Lineer ve geometrik dağılımlı lezyonlarda akla gelmelidir (2).

Akne ekskoriye

Genç kadınlarda görülür. Tipik komedon ve inflamatuvar papüller hasta tarafından ekskoriye edilir. Bu hastalarda genellikle çeşitli psikolojik problemler vardır (2).

İlaç aknesi

Anabolik steroidler (danazol, T), kortikosteroidler, kortikotropin, fenitoin, lityum, izoniazid, iyot ve brom kullanımında yaygın akneiform erüpsiyonlar görülebilir. Nadiren azatioprin, siklosporin, tetrasiklin, B1, B6, B12 ve D2 vitaminleri, fenobarbital, PUVA, thioüre, disulfiram ve kinidin akneye neden olur. İlaç aknesinde ani başlayan monomorfik inflamatuvar papüller karakteristiktir (2).

Meslek aknesi

Yağlı veya maden kömürü katranı içeren maddeler ile meslek gereği temas eden kişilerde akne gelişebilir (2).

Klor aknesi

Klorlu aromatik hidrokarbonlara maruziyet sonucu olan mesleki akne bu adla anılır. Baş ve boyunda malar, retroaurikular ve mandibular bölgelerde, aksilla ve skrotumda küçük kistik papül ve nodüller görülür (2).

Neonatal akne

Sağlıklı yenidoğanların %20'sinden fazlasında görülür. Yaklaşık 2 haftalıkken başlar, ilk 3 ay içinde geçer. Yanak ve burunda küçük inflame papüller bulunur. Patogenezinde *Malassezia furfur* suçlanmaktadır (2,35).

İnfantil akne

Lezyonlar 3-6 aylıkken görülür. Neonatal forma göre komedon oluşumu daha belirgindir ve skar gelişebilir. Derin kistik lezyonlar ve süpüratif nodüller sıklıkla vardır. Patogenezinde hormonal dengesizlik vardır. Yaşamın ilk 6-12 aylık döneminde erkek infantlarda LH ve bunun ürünü testosteron yüksektir. İnfantil akne 1-2 yıl içerisinde geriler. Nadiren bu akne tipi adölesan çağa kadar sürebilir (2).

AYIRICI TANI

Aknenin başlangıç yaşı, lezyonların morfolojisi ve lokalizasyonu tanıyı kolaylaştırır. Neonatal dönemde sebace bez hiperplazileri, miliaria rubra, milia ve kandidal infeksiyonlarla karışırlar. Komedonal tip akne vulgaris, milia, osteoma kutis, sebace hiperplazi, trikoepitelyoma, trikodiskoma, fibrofolliküloma, erüptif vellus kıl kistleri, kolloid milyum, kontakt akne ve ilaçlara bağlı olarak gelişen akne ile karışabilir.

İnflamatuar tip akne vulgaris, rozase, perioral dermatit, lupus miliaris disseminata fasiei, stafilokokkal folikülit, gram-negatif folikülit, eozinofilik folikülit, psödofolikülit, barba, akne keloidalis nukha, furonkül, karbunkül, keratozis pilaris, nörotik ekskoriasyon ve topikal - sistemik kortikosteroidlere bağlı gelişen akne ile karışır.

TEDAVİ

İyi bir anamnez ve fizik muayene etkili bir tedavi planı sağlar. Hastanın önceden kullandığı ilaç ve kozmetikler sorgulanmalıdır. Kadınlarda menstrüel düzen ve oral kontraseptif kullanımı öğrenilmelidir. Fizik muayenede lezyonlar dikkatle incelenmelidir. Hastanın cilt rengi ve tipi topikal tedavi seçiminde yardımcı olacaktır (2). İnflamatuar olmayan komedonlu, hafif ve orta derecedeki aknelerde topikal tedavi tercih edilir (36).

TOPIKAL TEDAVİ

Tretinoin (all-trans-retinoik asid)

İlk topikal komedolitik ajan olarak kullanılmıştır. Foliküler keratinizasyonu düzenleyerek etki eder. Antiinflamatuvar etkisinden dolayı komedonal, hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar aknelerde monoterapi olarak kullanılabilir. Klinik yanıt 3-4 ayda alınır. Yararlı

bir etkisi de eşlik eden postinflamatuvar hiperpigmentasyonun rengini açmasıdır (36).En sık görülen yan etkisi lokal irritasyondur. Eritem, kuruluk ve skuam görülebilir. Tedavinin başlangıcındaki 3-4 haftalık dönemde lezyonlar alevlenir, sonra kendiliğinden azalır. Fotosensiviteyi artırır, bu nedenle güneşten koruyucular önerilmelidir. İlk trimesterde topikal retinoid kullanan kadınların bebeklerinde risk artışı gösterilememesine rağmen sporadik vakalar bildirilmiştir (37,38). Bu nedenle gebelikte kullanılmamaktadır.

Adapalene

Aromatik naftoik asit derivesi sentetik bir retinoiddir. Komedolitik ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Hayvan deneylerinde adapalenin tretinoinden daha az komedolitik ve irritan etkili olduğu gösterilmiştir (36).

Tazarotene

Sentetik asetilenik retinoididir. Foliküler korneosit kümelenmesini ve keratinizasyonu düzenler. Hamilelikte kullanılmamalıdır (36).

Benzoil peroksit

Oksidan bir ajandır. *P. acnes* için bakterisidal etkilidir. *P. acnes*'in sayısını azaltır. İnflamatuvar ve non-inflamatuvar akne lezyonlarında etkilidir. Konsantrasyonu %2.5-10 arasında değişmektedir. Topikal antibiyotiklerin aksine benzoil peroksite karşı bakteriyel direnç bildirilmemiştir. İritasyon, kızarıklık ve skuam sık görülür. Preparatın düşük konsantrasyonlu olanı seçilerek veya uygulama sıklığı azaltılarak iritasyon azaltılabilir. Nadiren kontakt dermatit gelişebilir. Hastalar benzoil peroksitin saç ve giysilerin rengini soldurabileceği yönünden uyarılmalıdırlar (2,36).

Salisilik asit

Komedolitik etkilidir. Hafif inflamatuvar aknede kullanılır. Tretinoini tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir. Yan etkisi eritem ve skuamdır (36).

İzotretinoin

Oral izotretinoine göre daha güvenilir bir alternatiftir. Hafif ve orta dereceli akneli hastaların inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlarında etkilidir. Anormal foliküler keratinizasyonu düzenler. Sebum üretimine etkisi yoktur (36).

Azeleik asit

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

Topikal Eritromisin/ Klindamisin/ Tetrasiklin

P. acnes'e karşı bakteriyostatik etkilidirler, sayılarını azaltırlar. Hafif inflamatuvar akne de kullanılırlar (36). Uzun süreli kullanımında direnç bildirilmiştir. Eritromisinin benzoil peroksit ile kombinasyonu direnç gelişimini önler (39).

Diğerleri

Sodyum sulfasetamid, *P. acnes*'in büyümesini inhibe eder. İyi tolere edilebilen topikal bir antibiyotiktir (2). Kombine topikal tedaviler de tercih edilebilir. Benzoil peroksit ve topikal antibiyotiklerin etkinliği tretinoinin birlikte kullanımıyla artırılabilir. Tretinoin diğer topikal ilaçların geçirgenliğini artırır. Benzoil peroksit ve topikal antibiyotiklerin birlikte kullanımı sinerjistik antimikrobial etki yapar (36).

SİSTEMİK TEDAVİ

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

Antibiyotikler

Oral eritromisin ve tetrasiklin topikal tedavilere yanıtız orta Şiddetteki inflamatuvar aknelerde kullanılır. Antibiyotikler *P. acnes*'in büyümesini inhibe ederler (36). Oral antibiyotiklerden tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin en çok kullanılanlardır. Tetrasiklin etkinliği ve ucuzluğu nedeniyle genellikle ilk seçenektir. Tedaviden 6 hafta sonra inflamatuvar lezyonların sayısı %50 azalır. Tetrasiklin absorpsiyonu yiyeceklerle, demir, çinko ve kalsiyum alımı ile inhibe olur. Bu nedenle aç karnına; yemeklerden bir saat önce ya da iki saat sonra alınmalıdır (36). Tetrasiklinin en sık görülen yan etkisi bulantı, kusma ve epigastrik yanma gibi gastrointestinal etkileridir. Nadiren özofajit, psödomembranöz kolit, kronik intertisyel nefrit, hipersensivite reaksiyonları görülebilir. Benign intrakraniyal hipertansiyon nadir ancak önemli bir yan etkisidir. Vestibuler toksisite daha çok minosiklin kullanımında görülür. Hastaların tedavi sırasında hamile kalmamaları önerilmelidir. Kadınlarda vajinal mantar infeksiyonları riski artar. Tetrasiklinler 9 yaş altındaki çocuklarda kullanıldığında dişlerde kahverengi diskolorasyona ve kemik maturasyonunda gecikmeye neden olurlar (36).

Doksisisiklin ve minosiklinin tetrasikline göre lipitte çözünürlüğu daha fazladır. Bu nedenle gastrointestinal sistemden absorpsiyonları daha iyidir ve daha düşük dozlarda kullanılabilirler. Doksisisiklin ve minosiklinin absorpsiyonu yiyeceklerle etkilenmediği için yiyeceklerle birlikte alınabilir, bu da gastrik intoleransı azaltır. Her iki ilaçta inflamatuvar aknele lezyonların sayısını azaltır. Minosiklinle klinik iyileşme tetrasikline göre daha hızlıdır, yüzde *P. acnes* ve inflamatuvar lezyonların sayısında daha kalıcı bir azalma sağlar. Bu bulgu minosiklinin üç ajan içerisinde en lipofilik olduğunu ve oral alınımından sonra hedef sebese bezlerde yüksek konsantrasyona ulaşabildiğini göstermektedir. Çoğu klinisyen akne tedavisinde minosiklinin, doksisisiklin ve tetrasiklinden daha etkili olduğuna inanmaktadır. Pahalı olması nedeniyle yaygın kullanımda ilk basamak ilaç olamamaktadır. *P. acnes*'e antibiyotik direnci en az minosiklinle bildirilmiştir. Minosiklin geri dönüşümlü vestibüler bozukluk yapar ancak bu yan etkisi düşük dozla başlanıp zamanla doz artırılırsa azalabilir. Minosiklin inflame deri alanlarında mavi-gri diskolorasyona neden olabilir. Tetrasiklinlerden özellikle minosikline bağlı nadiren hepatit, lupus ve serum hastalığına benzer reaksiyonlar bildirilmiştir (36). Minosiklin, lipofilik bir tetrasiklin derivesi olduğundan kan-beyin

bariyerini geçebilir ve psödötümör serebri oluşturma riski yüksektir. Tüm tetrasiklinler içinde en yüksek fototoksisite insidansı doksisisiklindedir (36).

Eritromisin ve kotrimoksazol alternatif tedavilerdir. Eritromisin makrolid antibiyotiktir. Eritromisin ve tetrasiklin eşit etkili olmalarına rağmen, eritromisin pratik kullanımda daha az tercih edilir. *P. acnes*'in eritromisine direnci tetrasiklinlerden daha yüksektir (36). Gastrointestinal yan etkileri ilacın süt ya da yiyeceklerle alımı sonucu azalır. Kotrimoksazol inflamatuvar akneyi etkili şekilde tedavi eder, bununla birlikte hipersensivite reaksiyonları ve kemik iliği süpresyonu genel kullanımını kısıtlar (36). Klindamisin inflamatuvar akne de etkilidir, ancak psödömembranöz kolite neden olabileceği için kullanımı azdır (36). Oral antibiyotiklerle tedavi 4-6 ay sürdürülmelidir. Maksimum klinik yanıt 3-4 aydan önce açığa çıkmaz. İyileşmenin olmaması ya da aknenin kötüleşmesi, bakteriyel direnci veya gram negatif folikülit gelişimini gösterebilir. *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve diğer gram negatifler etken olabilir. Bu durumda başka sistemik antibiyotikler veya izotretinoin kullanılmalıdır (36).

Hormonlar

Akneli kadın hastalarda serum androjen seviyeleri anormal olmasa bile hormonal tedavi etkili olabilir. Aknesi olan ve olmayan kadın hastalarda androjen seviyeleri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen genellikle aknesi olanlarda daha yüksek seviyelerdedir (2). Hormonal tedavi sonuçları, yüzün alt kısmı ve boyunda kalıcı inflamatuvar papül ve nodülü olan yetişkin kadınlarda daha iyi görünmektedir. Bu kadınlarda sıklıkla menstrüel dönemden önce akne alevlenmesi olur. Bu hastalarda çeşitli antibiyotik tedavilerine rağmen tedaviye çok az yanıt vardır (2). Hormonal tedavi etki mekanizmalarına göre dört gruba ayrılır (6,7).

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

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin akne tedavisindeki yararları yıllardır bilinmektedir (40). Akneli kadın hastalarda oral antibiyotiklere yanıtızsızlık varsa tedavi kesilir ve oral kontraseptiflerle hormonal tedavi başlanır. Oral kontraseptifler, östrojen (genellikle etinil östradiol) ve progestin içerirler. Bu kombinasyon endometrial kanser riskini en aza indirir. Progestinlerin intrinsik androjenik aktivitelerinden dolayı oral kontraseptiflerin içerisinde 2. kuşak düşük doz progestin bulunur. Bunlar etinodiol diasetat, noretindron, levonorgestrel'dir. Yeni 3. kuşak progestinler ise; desogestrel, norgestimat ve gestodendir(2). İlk zamanlarda östrojen 100µg gibi yüksek dozlarda kullanılmıştır. Bu yüksek dozlarda sebun salınımını baskılayabilirler. Östrojenler, karaciğerden SHBG sentezini artırabilirler, böylece serumda dolaşan T azalır. Ovulasyonu baskılayarak androjenlerin overden üretimini inhibe ederler. Serum androjeni azalınca sebun üretimi de azalır (6).

Progestinler androjen reseptörüyle etkileşime girer, böylece androjenik etkinliği artırır; akne, hirsutizm ve androjenetik alopesi şiddetlenir. Lipid metabolizmasında değişikliklere neden olur, serum glukozunu artırır ve glukoz intoleransı gelişebilir. Üçüncü kuşak progestinler progesteron reseptörüne androjen reseptöründen daha selektiftir. Etinil östradiol ve norgestimat gibi 3. kuşak progestinlerle yapılan iki büyük çalışmada; yaklaşık 500 kadar akneli kadın hastada iyileşme saptanmıştır (41,42). Bazı kadınlar progestinin androjenik etkisine daha hassastırlar, fakat progestinin bu etkisi östrojen tarafından dengelenmektedir. Progestin tipi ne olursa olsun tüm oral kontraseptifler serum androjen seviyelerini azaltırlar. Bazı progestinlerin daha androjenik olmalarına rağmen oral kontraseptiflerin kullanımıyla SHBG artar, bu da akneli kadın hastalarda iyileşme sağlar (6).

Oral kontraseptiflerin yan etkileri; bulantı, kusma, anormal menstruasyon, kilo artışı ve meme hassasiyetidir. Tromboflebit, pulmoner embolizm ve hipertansiyon nadir fakat ciddi komplikasyonlarıdır (2).

Siproteron asetat

Siproteron asetat, 17-hidroksiprogesteron (17-OH-P)'dan köken alan steroid yapısında anti-androjenik bir ilaçtır. T ve DHT'nun etkisini hücre içindeki reseptörlerine bağlanarak inhibe eder. LH salınımını inhibe ederek over kökenli T sekresyonunu azaltır. Hepatik enzim

indüksiyonu ile androjenlerin klirensini artırır. Anti-androjenik özelliklerine ilaveten, progestasyonel ve zayıf glukokortikoid aktivitesi de vardır. Genellikle oral etinil östradiol ile kombine uygulanır (43).

Yağ dokusunda depolandığından uzun bir biyolojik yarı ömrü vardır. Siproteron asetat (2mg) ve etinil östradiol (35µg veya 50µg) oral kontraseptiflerdeki standart formülasyondur (Diane 35® ve Dianette®). Tek başına siproteron asetatın günlük 50-100 mg'lık dozlarda kullanımı hastaların yaklaşık %75-90'ında iyileşme sağlamıştır (44).

Spirolakton

Hem androjen reseptör blokörü hem de 5α-redüktaz inhibitörüdür. Günde iki kez 50-100mg'lık dozlarda kullanımının sebum üretimini azalttığı ve akneyi iyileştirdiği gösterilmiştir (45). Yan etkileri doz bağımlıdır, bunlar hiperkalemi, düzensiz menstrüel periyotlar, meme hassasiyeti, baş ağrısı ve halsizliktir. Antiandrojen etkinliğinden dolayı erkek fetusta feminizasyon riski nedeniyle hamile kadınlara verilmemelidir. Fetusa karşı potansiyel riski ve düzensiz menstrüel kanama semptomları spironolaktonun oral kontraseptiflerle kombinasyonu sonucu azaltılabilir (46). Tedaviye düşük dozlarda başlanırsa (25-50 mg/gün) yan etkileri daha az görülebilir. Diğer hormonal tedaviler gibi klinik yanıt 3 ayda alınır (2).

Flutamid

Potent bir anti-androjendir, prostat kanserinde kullanılmaktadır. Akne, hirsutizm ve androjenetik alopeside de kullanılmıştır. Günde iki kez 250 mg'lık dozda kullanılabilir. Fatal hepatit yapabilir, karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir (6).

Glukokortikoidler

Androjen üretimini bloke ederler. Genellikle geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide kullanılır. Bunlarda 21-hidroksilaz veya 11-hidroksilaz enzim eksikliği vardır. Düşük doz prednizon (2.5-5mg/gün, gece) kullanılabilir. Düşük doz deksametazon da kullanılabilir fakat adrenal supresyon yapma riski daha yüksektir. Tedavi yanıtını

değerlendirmek için serum DHEA-S seviyesine bakılır. Düşük veya normal değerleri tedavinin başarılı olduğunu gösterir (6).

GnRH agonistleri

Androjenlerin adrenalenden üretimini bloke eder. Bunların içerisinde; buserelin, nafarelin ve leuprolide yer alır. Hipofiz bezinden FSH ve LH'nın siklik salınımını bozarak ovulasyonu inhibe eder. Bu ilaçlar akne ve hirsutizmde etkilidir. Enjektabl ilaç veya nazal sprey şeklinde kullanılabilir. Overyal androjenlerin üretimini durdurduğu gibi östrojenlerin üretimini de baskılar. Böylece hastada menopozal semptomlar gelişir ve hastalar hypoöstrojenizmden şikayetçidirler. Başağrısı gelişebilir, kemik kaybı görülebilir (6).

Finasterid

Esas olarak benign prostat hiperplazisi tedavisinde onay almış 5 α -redüktaz inhibitörü bir ilaçtır (33). Bu etkisi nedeniyle akne tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür fakat tip 1 izoenzime affinitesi çok düşüktür. Aknede esas tip 1 izoenzimi rol oynadığından, bu enzimi bloke edebilmesi için finasterid konsantrasyonu yüksek seviyede olmalıdır.

Progestojen etkisi olmayan ve monoterapide kullanılacak bir ilaçtır, özellikle östrojenlerin kontrendike olduğu kadınlarda hirsutizm tedavisinde yararlıdır (43). Finasterid 5 α -redüktazı bloke ederek T'un daha potent olan DHT'a dönüşümünü engeller. Androjen reseptörlerine bağlanmaz ve T sekresyonu üzerine hiçbir etkisi yoktur. Serum DHT düzeylerindeki düşüklüğe 3 α -AdG gibi DHT metabolitlerindeki düşüklük ve plazma T düzeylerindeki yükselme eşlik eder. Finasterid; 5 α -redüktaz tip 2 izoenzime tip1'den daha etkindir ancak iki izoenzimin spesifitesi açık değildir (43).

Erkeklerde günlük 400mg'a varan dozlarda herhangi belirgin bir yan etkiye rastlanmaksızın kullanılmıştır. Kadınlarda 5mg/gün kullanılmaktadır ve daha yüksek dozların etkinliğe herhangi bir katkısı gösterilememiştir. Çalışmalarda ilaç etkileşimi ve serum lipidlerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Potansiyel teratojenitesinden dolayı ilacı kullanırken kontrasepsiyon mutlaka gereklidir ve tedavi bittikten sonra en az 3 ay hamile kalınmamalıdır (43).

İzotretinoin

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

Yağlı yiyeceklerle alındığında gastrointestinal sistemden emilimi artar. Yarılanma ömrü 18 saattir (1,36). Akne tedavisinde izotretinoin 0.5-2.0mg/kg/gün, 16-20 hafta önerilir. Aynı sürede daha düşük tedavi rejimleri (0.1mg/kg/gün) eşit etkinlikte olabilir fakat yaklaşık hastaların %40'ında tekrar tedavi gerekir (47). Kümülatif doz 120-150mg/kg olmak üzere daha uzun süre, daha düşük doz kullanımı relaps riskini azaltır (48). İnflamatuar akneli hastalarda daha düşük dozda başlanması tedavinin ilk ayı içindeki atakları önleyebilir. Akne stabilize olduktan sonra doz artırılabilir. İzotretinoinin tek kür tedavisinden sonra vakaların %15'nde relaps gelişir. Relaps 20 yaş altındaki hastalarda daha yaşlı hastalara göre sık gelişir. Çoğu hasta, ikinci kür tedaviye birinci kür tedaviden daha iyi yanıt verir. Bazen üçüncü ve dördüncü kür tedaviler gerekebilir (36).

İzotretinoinin en sık yan etkileri doz bağımlı olarak deri ve muköz membranlarda görülür. Bunlar keilit, oral ve nazal mukoza kuruluğu, generalize kserozis ve deri fragilitesidir. Alopesi ve ekzematöz dermatit daha az görülür. Kseroftalmi sıktır, takibinde kontakt lens intoleransı ve konjonktivit gelişebilir. Fotofobi, gece görme azlığı, keratit ve optik nörit az sıklıkta görülür. Katarakt ve korneal opasite gelişimi nadirdir. Bulantı, kusma, anoreksi gibi gastrointestinal belirtiler ve hepatit görülebilir (2). Miyalji en sık görülen nöromusküler şikayettir. Tedavi alan hastaların yaklaşık %15'inde açığa çıkar ve yüksek kreatin fosfokinaz seviyesi ile ilişkilidir (49). Baş ağrısı, halsizlik, letarji bildirilmiştir. Benign intrakraniyal hipertansiyon veya psödötümör serebri; bulantı, kusma ve görme bulanıklığıyla seyredebilir. Beraberinde tetrasiklin kullanımı bu riski artırır. Son zamanlarda depresyon, suisid düşüncesi, suisid girişimi gibi psikiyatrik etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür. FDA (Food and Drug Administration)'in Yan Etki Yayınlama Sistemi'nde 1982'den Mayıs 2000'e

kadar olan vakalarda depresyon, intihar düşüncesi ve intihar girişimi bildirilmiştir (50). Bu nedenle tedaviye başlamadan önce depresyon, intihar düşüncesi detaylıca sorgulanmalıdır (2).

İzoretinoinin kemik üzerindeki etkileri yaşa ve doza bağlıdır. Bu tür değişiklikler tedavinin altıncı ayından sonra başlar (51). Sıklıkla iskelette hiperosteozise, nadiren tendon kalsifikasyonuna, osteoporoza, kemik yapılanmasında değişikliklere ve epifizyal plağın erken kapanmasına neden olur (1). Teratojenitesi çocuk doğurma çağındaki kadınlarda ciddi sorunlara neden olur. Hamilelik sırasında kullanımında kendiliğinden düşük riski yüksektir, hayatı tehdit eden konjenital malformasyonlara neden olur. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara serum ve idrar gebelik testleri tedavi başlamadan ve tedavi boyunca aylık yapılmalıdır. Tedavi menstrüel siklusun 2. ya da 3. gününde laboratuvar bulgularıyla gebe olmadığı kanıtlanan hastada başlanmalıdır (36). Kontrasepsiyon tedavi başlanmadan 1 ay önce ve tedavi sonlandıktan 1 ay sonrasına kadar devam ettirilmelidir. Retinoidin neden olduğu empiyopati; kraniyofasial, kardiyak, timus ve santral sinir sistemini içeren bir sendroma neden olur (2).

Hastaların trigliserid, kolesterol ve transaminaz seviyeleri yükselebilir. Lökopeni, trombositopeni, trombositoz, eritrosit sedimentasyon yüksekliği gelişebilir. Tüm bu değişiklikler tedavinin kesilmesinden sonra düzelir (2).

Diğer tedavi yöntemleri

Komedon boşaltımı kozmetik görünümü iyileştirir ve komedolitik ajanların tedavi yanıtını artırır. Derin, kalıcı komedonlarda oldukça yararlıdır. Komedon ekstraksiyonu inflame komedon ya da püstüllere skar riski nedeniyle uygulanmamalıdır. Hafif elektrokoter ve elektrofulgurasyon komedon tedavisinde etkilidir (2).

Derin ve inflame kistik lezyonlarda intralezyonel kortikosteroid injeksiyonu bu lezyonlardaki görünüm ve hassasiyeti hızla iyileştirir. Daha geniş nodülökistik lezyonlar steroid injeksiyonundan önce insizyon ve drenaj gerektirebilir. Kortikosteroid injeksiyonu sonrası hipopigmentasyon, atrofi, telenjektazi ve skar kalabilir (2).

Kimyasal peeling komedonların azaltılmasında yardımcı olur. Alfa-hidroksi asitler (glikolik asit), salisilik asit, trikloroasetik asit en çok kullanılan peeling ajanlarıdır. İritasyon riskleri vardır (2). Skar tedavisinde dermabrazyon, lazer, derin kimyasal peeling

uygulanabilir. Dolgu maddeleri kullanılabilir. Geniş hipertrofik skarlarda tam kat cerrahi eksizyon uygulanabilir (2).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2002- Ekim 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne akne vulgaris nedeniyle başvuran ve yaşları 18-30 arasında değişen 60 hasta dahil edildi.

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje numarası 02-011-20 ve Etik Kurul Onay Numarası 02/38) desteklendi.

Çalışmada ilk olarak hastaların hepsi çalışma konusunda ayrıntılı şekilde bilgilendirildi ve onam formları alındı. Daha sonra hastaların boyları ve kiloları ölçülerek kg/m^2 formülünden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Her hastanın yaşı kaydedildi ve ilk ve son adet tarihleri, adet düzeni, önceden yaptığı doğum ve düşükler, daha önceden kullandığı ilaçlar, ses kalınlaşması, kilo alma, galaktore ve virilizasyon bulguları sorgulandı. Akne, androjenetik alopesi ve hirsutizm skorlamaları yapıldı. Hastaların hepsine abdominopelvik USG incelemesi yapıldı, sella grafisi çekildi. Ek 1'de hastalarımızın takibi için hazırlanmış form bulunmaktadır.

Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran inflamatuvar akneli 60 hasta randomize olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Grup I'deki hastalara 5mg/gün finasterid (Proscar® Film Tablet, Merck Sharp&Dohme) günde bir kez, grup II'deki hastalara ise 35µg etinil östradiol-2mg siproteron asetat kombinasyonu (Diane-35® Draje, Schering) menstrüel döngünün 5. ve 25. günlerinde bir kez verildi.

İlaçların potansiyel yan etkileri hastalara ayrıntılı olarak açıklandı ve finasterid verilen seksüel açıdan aktif kadın hastalar, teratojenitesinden dolayı kontraseptif yöntem kullanmaları konusunda uyarıldı ve tedavi süresince hamile kalmamaları istendi. Hastaların hiçbiri, tedavi öncesinde, en az altı ay boyunca hormon düzeylerini etkilediği bilinen herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Hastalarda Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve prolaktinoma uygun testler ve radyolojik yöntemlerle dışlandı. Tüm hastalar tedavi esnasında gelişebilecek herhangi bir yan etkiyi hemen çalışmayı takip eden klinisyene bildirmeleri konusunda bilgilendirildiler.

Çalışmanın başlangıcında tüm hastalarda serum sT3, sT4, TSH, PRL, kortizol, FSH, LH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S, sT bakıldı. Hormon ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ünitesi Laboratuvarlarında yapıldı. Serum hormon örnekleri bir gecelik açlığı takiben, menstrüel siklusun 4-5. günleri arasında alındı. Ayrıca tam kan sayımı ile açlık glukozu, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total alkalin fosfataz, total ve konjuge bilirubin, gama glutamil transpeptidaz, kan üre azotu ve kreatinin düzeyleri belirlendi. Hipofizer patolojinin değerlendirilmesi için tüm hastalara tedavinin başlangıcında sella spot grafisi çekildi.

Tedavi öncesi tüm hastalarda akne şiddet ve dağılımı aynı kişi tarafından (S.U.) değerlendirildi. Bunun için Leeds skorlama (LS) sistemi kullanıldı (32). Leeds skorlamasında akne şiddeti en hafiften en şiddetliye kadar fotoğraflanmış olup bizim hastalarımız da bu fotoğraflara bakılarak değerlendirilmiş ve akne şiddeti belirlenmiştir. Akne şiddet skorlaması yüz, göğüs ve sırt bölgelerinde yapıldı. (Ek 2-4). Yüzde inflamatuvar akne derece 1 (A), derece 2 (B), derece 3 (C), derece 4 (D), derece 5 (E), derece 6 (F), derece 7 (G), derece 8 (H), derece 9 (I), derece 10 (J), derece 11 (K), derece 12 (L) olarak belirlendi. Akne şiddeti yüz bölgesinde derece 0 ile 12 (A-L) arasında idi. Yüzdeki akne şiddeti hafif (derece<1), orta (derece 1.1-4) ve şiddetli (derece>4) olarak sınıflandırıldı (52,53). Göğüs ve sırtta ise 0'dan 8'e (A-H) kadar derecelendirildi. Tüm hastalar tedavilerinin bitiminde, yeniden aynı skorlama

sistemi kullanılarak ilk değerlendirmeyi yapan kişi tarafından (S.U.) k3r olarak değerlendirilmiş ve akne skorları yeniden belirlenmiştir.

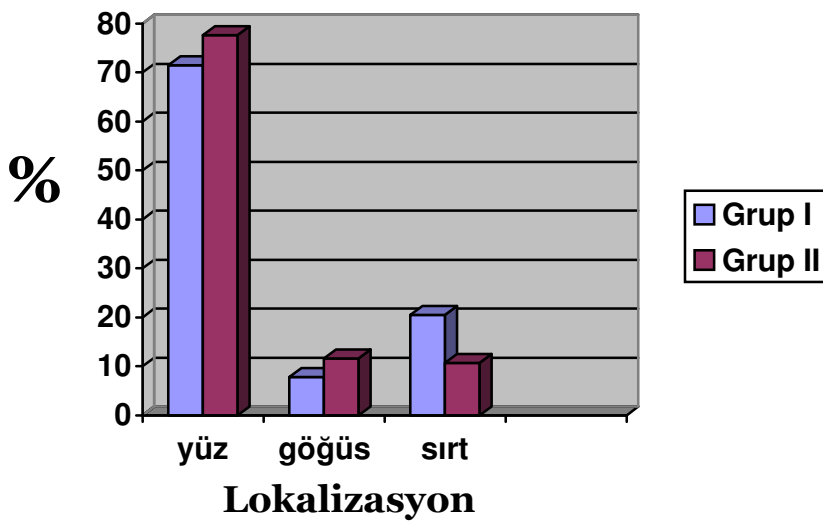
Hirsutizm skorlaması yapılırken dokuz vucut b3lgesinde (3st dudak, çene, g3ę3s, kol, sırt, bel, 3st karın, alt karın, uyluk) modifiye Ferriman-Gallwey skorlama (FGS) sistemi kullanılmıştır (Ek 5). Tedaviye klinik cevap da yine aynı skorlama sistemiyle değerlendirilmiştir. Androjenetik alopesiyi değerlendirmek için Ludwig skorlaması kullanıldı. Evre I, frontal sa çizgisinin korunarak santral b3lgede saçların minimal seyrekleşmesi, evre II tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme ve evre III tepe kısmında tam veya tama yakın kellik olarak belirlendi. Tedavi takibi yine aynı skorlama ile yapıldı (Ek 6). Hirsutizm ve androjenetik alopesi skorlamaları, objektif olması açısından, her defasında hastaların hangi gruba ait olduğunu bilmeyen aynı g3zlemci (S.U) tarafından yapılmıştır.

Her iki çalışma grubunda tedavi 3ncesi ve sonrası akne skoru, hirsutizm skoru ve hormon değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Her bir grubun tedavi 3ncesi ve tedavi sonrası kendi içinde kıyaslanmasında iki ayrı test kullanıldı. Normal dağılımı uygun olanlarda bağımlı t testi ve normal dağılımı uygun olmayanlara da Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Grup I ve Grup II'deki hastaların tedavi 3ncesi ve tedavi sonrası LH, LH/FSH, E2 değerleri ve akne skorlarının karşılaştırılmasında t testi uygulandı, diğer t3m hormonal parametrelerde Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm Standart Hata (S.H.) olarak belirtildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

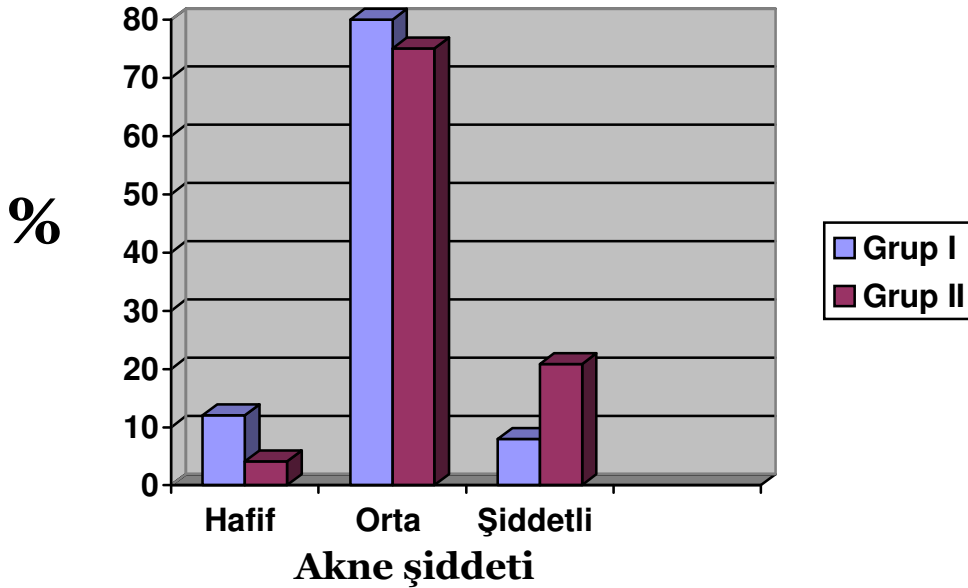
Finasterid tedavisi verilen Grup I'de 25 kişi; etinil östradiol-siproteron asetat tedavisi verilen Grup II'de 24 kişi çalışmayı tamamladı. Grup I'de 5 kişi ve Grup II'de 6 kişi kontrollere düzenli olarak gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldılar. İlaç yan etkisi ya da kişisel nedenlerle tedaviyi bırakan hasta olmadı.

Grup I'deki hastaların %71.6'nın yüzünde, %7.8'inin göğsünde ve %20.6'nın sırtında akne lezyonları vardı. Grup II'deki hastaların %77.6'sında yüz bölgesinde, %11.6'sında göğüs bölgesinde ve %10.8'sinde sırtta akne lezyonları mevcuttu. Genel olarak her iki grupta da lezyonların yerleşim yeri büyük ölçüde yüz bölgesiydi (Şekil 1).



Şekil 1: Grup I ve Grup II'deki hastalarda akne lezyonlarının yerleşim bölgeleri

Yüzdeki akne şiddeti hafif (derece<1), orta (derece 1.1-4) ve şiddetli (derece>4) olarak derecelendirildi. Grup I'deki hastaların %80'i ve Grup II'deki hastaların %75'nin orta derecede akneleri vardı. Hastalarımızın çoğunluğunda orta derecede akne saptandı (Şekil 2).



Şekil 2: Olgularımızın yüzündeki akne lezyonlarının derecesi

Adet düzensizliği 10 hastada saptandı (%20.4). Ultrasonografik olarak polikistik overi olan 20 hasta vardı (%40.8). Hastaların 25'inde LH/FSH oranı >1'di (%51). Hormonal ve ultrasonografik olarak bozukluğu olan hastalar ilgili bölümlerce konsülte edildi ve iki hastaya PKOS tanısı konuldu (%4).

Her iki grubun tedavi öncesi yaş, VKİ'leri ve hormon değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 2). Her iki grupta da LH/FSH oranı >1'di. Serum ortalama 17-OH-P seviyesi her iki grupta normal değerlerden yüksek bulundu. Serum ortalama DHEA-S seviyesi sadece Grup I'de normal değerlerden yüksekti. Diğer değerlerin hepsi normal sınırlar içerisindeydi. Her iki grubun tedavi öncesi hormonal değerleri Ek 7 ve 8'de bulunmaktadır. Grup I ve Grup II, tedavi öncesi hirsutizm ve akne skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$). Her iki hasta grubunun Ferriman-Gallwey skorları çok düşüktü. Bu bulgular tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Çalışma gruplarında tedavi öncesi yaş, VKİ'leri, serum ortalama FSH, LH, LH/FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S, sT değerleri ile ortalama Ferriman-Gallwey skoru, Leeds Skoru (yüz, göğüs ve sırt) değerlerinin karşılaştırılması

	Grup I (n=25) X ± S.H	Grup II (n=24) X ± S.H	P	Normal Hormon Değerleri
Yaş (yıl)	22.08 ± 2.90	22.00 ± 2.85	0.92	
VKİ (kg/m²)	21.76 ± 2.79	21.81 ± 3.54	0.77	
FSH (mlU/ml)	5.35 ± 1.64	5.64 ± 2.12	0.92	2.5-12.5
LH (mlU/ml)	5.96 ± 3.10	5.94 ± 2.87	0.97	1.9-12.5
LH/FSH	1.09 ± 0.38	1.02 ± 0.49	0.55	
E2 (pg/ml)	57.48 ± 32.70	52.40 ± 39.28	0.62	11-69
17-OH-P (ng/ml)	1.86± 0.91	1.62 ± 0.65	0.37	0.4-1.02
A (ng/ml)	2.95 ± 1.19	2.40 ± 1.17	0.07	0.1-2.99
SHBG (nmol/ml)	42.91 ± 23.60	51.54 ±31.23	0.28	20-85
DHEA-S (ng/ml)	5359.68 ± 4345.89	3003.54 ± 2572.15	0.06	1950-5070
sT (pg/ml)	2.05 ± 1.21	2.57 ± 1.67	0.20	0.02-3.9
Bazal FGS	2.92 ± 4.08	2.95 ± 5.74	0.60	
Bazal LS(yüz)	2.92 ± 1.46	3.62 ± 1.86	0.20	
Bazal LS(göğüs)	0.32 ± 0.62	0.54 ± 1.06	0.59	
Bazal LS(sırt)	0.84 ± 0.98	0.50 ± 0.93	0.13	

Grup I'de yer alan bir hastada Ludwig evre II androjenetik alopesi saptandı. Hastalarımızın tümünde androjenetik alopesi sıklığı %2 olarak bulundu. Çalışmayı tamamlayabilen 49 hastanın sadece 7'sinde Ferriman-Gallwey skoru>8 bulundu (%14.2).

Grup I'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama hormon değerlerinde tedavi sonrasında görülen değişiklikler şu şekildeydi: FSH, LH, A, DHEA-S ve sT değerleri tedavi süresince azaldı ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0.05). LH/FSH oranları ve 17-OH-P değerleri tedavi ile azaldı ve bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). E2 ve SHBG değerleri tedavi ile arttı ancak bu değişiklikler istatistiksel

olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Grup I'deki hastaların yüzde ortalama Leeds Skoru değerleri tedavi süresince azaldı; ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Finasterid tedavisi alan bu grupta tedavi ile yüz bölgesindeki Leeds skorları azalmış ve bu iyileşme oranı %16.4 olarak saptanmıştır. Şekil 3 ve 4'te finasterid tedavisi alan bir hastamızın (Hasta no:3) tedavi öncesi hali ve tedavi sonrası yüzündeki düzelme görülmektedir.

Tablo 3: Grup I'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ortalama FSH, LH, LH/FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S, sT değerleri ile yüz bölgesinde Leeds Skoru değerleri

	Tedavi öncesi (n=25) X ± S.H	Tedavi sonrası (n=25) X ± S.H	P
FSH (mIU/ml)	5.35 ± 1.64	5.32 ± 1.14	0.87
LH (mIU/ml)	5.96 ± 3.10	5.20 ± 2.41	0.06
LH/FSH	1.09 ± 0.38	0.95 ± 0.35	0.01
E2 (pg/ml)	57.48 ± 32.70	61.20 ± 30.22	0.42
17-OH-P (ng/ml)	1.86 ± 0.91	1.58 ± 0.82	0.01
A (ng/ml)	2.95 ± 1.19	2.81 ± 1.32	0.59
SHBG (nmol/ml)	42.91 ± 23.60	52.25 ± 40.65	0.22
DHEA-S (ng/ml)	5359.68 ± 4345.89	3475.88 ± 1979.53	0.10
sT (pg/ml)	2.05 ± 1.21	1.98 ± 0.78	0.93
Leeds Skoru (yüz)	2.92 ± 1.46	2.44 ± 1.87	0.09



Şekil 3: Grup I'deki bir hastamızın tedavi öncesi yüzündeki akne lezyonlarının görünümü



Şekil 4: Hastamızın 6 aylık tedavi sonrası yüzündeki akne lezyonlarının görünümü

Grup I ve II'deki hastaların tedavi öncesi Ferriman Gallwey ile göğüs ve sırt bölgesindeki Leeds skorları çok düşük olduğundan, tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmaları yapılmamıştır.

Grup II'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama hormon değerlerinde tedavi sonrasında görülen değişiklikler şu şekildeydi: LH, LH/FSH oranı ve DHEA-S değerleri tedavi süresince azaldı ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Serbest T değeri tedavi ile azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). FSH, E2, 17-OH-P ve A değerleri tedaviden sonra arttı ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). SHBG değeri tedavi ile arttı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grup II'deki hastaların yüzünde ortalama LS değerleri tedavi süresince azalma gösterdi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4). Şekil 5 ve 6'da etinil östradiol-siproteron asetat tedavisi alan bir hastamızın (Hasta no:29) tedavi öncesi hali ve tedavi sonrası yüzündeki düzelme görülmektedir. Bu grupta tedavi ile yüz bölgesindeki Leeds skorları azalmış ve bu iyileşme oranı %59.9 olarak saptanmıştır.

Tablo 4: Grup II'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ortalama FSH, LH, LH/FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S, sT değerleri ile yüzde Leeds Skoru değerleri

	Tedavi öncesi (n=24) X ± S.H	Tedavi sonrası (n=24) X ± S.H	P
FSH (mIU/ml)	5.64 ± 2.12	5.85 ± 2.09	0.54
LH (mIU/ml)	5.94 ± 2.87	5.16 ± 2.51	0.33
LH/FSH	1.02 ± 0.49	0.84 ± 0.36	0.18
E2 (pg/ml)	52.40 ± 39.28	66.45 ± 39.87	0.17
17-OH-P (ng/ml)	1.62 ± 0.65	1.91 ± 1.20	0.56
A (ng/ml)	2.40 ± 1.17	2.87 ± 1.19	0.06
SHBG (nmol/ml)	51.54 ± 31.23	93.75 ± 75.06	0.00
DHEA-S (ng/ml)	3003.54 ± 2572.15	2530.20 ± 1296.55	0.62
sT (pg/ml)	2.57 ± 1.67	1.54 ± 0.66	0.02
Leeds Skoru (yüz)	3.62 ± 1.86	1.45 ± 1.06	0.00



Şekil 5: Grup II'deki bir hastamızın tedavi öncesi yüzündeki akne lezyonlarının görünümü



Şekil 6: Hastamızın 6 aylık tedavi sonrası yüzündeki akne lezyonlarının görünümü

Çalışmamızın sonrasında her iki grubun tedavi sonrası hormon değerleri de karşılaştırılmıştır. Grup II’de SHBG değerleri Grup I’den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Her iki grubun diğer hormon değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) Tedavi sonrası Grup I ve Grup II yer alan hastalarımızın yüz, göğüs ve sırt bölgesinde Leeds skorları karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 5). Grup I ve Grup II’deki hastaların tedavi sonrası hormonal değerleri Ek 9 ve 10’da gösterilmektedir.

Tablo 5: Çalışma gruplarında tedavi sonrası serum ortalama FSH, LH, LH/FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S, sT değerleri ile ortalama Leeds Skoru (yüz, göğüs, sırt) değerleri

Hormonlar	Grup I (n=25) X ± S.H	Grup II (n=24) X ± S.H	P
FSH (mIU/ml)	5.32 ± 1.14	5.85 ± 2.09	0.27
LH (mIU/ml)	5.20 ± 2.41	5.16 ± 2.51	0.95
LH/FSH	0.95 ± 0.35	0.84 ± 0.36	0.27
E2 (pg/ml)	61.20 ± 30.22	66.45 ± 39.87	0.60
17-OH-P (ng/ml)	1.58 ± 0.82	1.91 ± 1.20	0.39
A (ng/ml)	2.81 ± 1.32	2.87 ± 1.19	0.68
SHBG (nmol/ml)	52.25 ± 40.65	93.75 ± 75.06	0.02
DHEA-S (ng/ml)	3475 ± 1979.53	2530.20 ± 1296.55	0.11
sT (pg/ml)	1.98 ± 0.78	1.54 ± 0.66	0.07
Leeds Skoru (yüz)	2.44 ± 1.87	1.45 ± 1.06	0.06
Leeds Skoru (göğüs)	0.16 ± 0.47	0.20 ± 0.50	0.74
Leeds Skoru (sırt)	0.40 ± 0.76	0.12 ± 0.33	0.19

Her iki hasta grubunun tedavi öncesi Ferriman-Gallwey skorları çok düşük olduğundan (<8) dolayı tedavi sonrası değerleri ile karşılaştırma yapılmadı. Her iki grup içerisinde tek bir hastada androjenetik alopesi saptandığı için istatistiksel değerlendirmeye alınamamıştır.

TARTIŞMA

Akne vulgaris multifaktöriyel bir hastalıktır. Etyopatogenezinde genetik faktörler, sebum salınımında artış, bakteriyel kolonizasyon, foliküler keratinizasyon bozukluğu, androjenler ve diğer hormonlar yer almaktadır. Akne gelişiminde androjenlerin önemi şu şekilde açıklanmaktadır. Aknenin komedonal lezyonları adrenal androjen üretimiyle başlar. Dolaşımdaki adrenal androjen olan DHEA menarş öncesi kızlarda akne gelişiminde rol oynar (54). Androjene duysuz bireylerde akne gelişmez (55). Akne hiperandrojenizmle ilişkilidir. PKOS veya over tümörlerine akne eşlik edebilir (56). Antiandrojenik etkinliği olan ilaçlar akne oluşumunu engeller. Bu nedenlerden dolayı hormonal tedavi akne tedavisinde etkilidir.

İnsan derisi fonksiyonları biyolojik olarak aktif androjenlere bağlıdır. Aktif androjenler de deri üzerindeki etkilerini nükleer reseptörlere bağlanarak gösterirler. Androjen reseptörleri epidermiste, foliküler keratinositlerde, sebace bez hücrelerinde, ter bezi hücrelerinde, dermal papilla hücrelerinde, dermal fibroblastlarda, endotelial hücrelerde ve genital melanositlerde bulunurlar. Kanda bulunan androjenlerden DHEA-S ve A, adrenal bezlerden, T ve DHT ise gonadlardan çoğunlukla üretilirler. Kanda bulunan bu androjenler deriye ulaşırlar. Kadınlarda T ve DHT deride üretilir. DHEA-S serumda yüksek seviyede bulunur ve sebum salınımında en önemli düzenleyicilerdendir. DHEA-S zayıf etkili bir androjen olmasına rağmen sebositler ve dermal papilla hücreleri DHEA-S ve A'nu daha potent etkili olan T ve DHT'a çevirirler. A ve T insanlarda sebum salınımını artırır. Deri periferik bir organ gibi çalışır (57).

Aknenin sistemik tedavisinde, hormonal ajanların önemli bir yeri vardır. Bunların içerisinde başlıca ilaç oral kontraseptiflerdir. Plasebo kontrollü yapılan çalışmalar oral kontraseptiflerin hafif ve orta şiddetteki akne tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (58,59). Oral kontraseptifler içinde 35 µg etinil östradiol-2mg siproteron asetat kombinasyonu (Diane 35®)'nun diğer oral kontraseptiflere göre akne tedavisinde daha etkili olduğu görülmüştür (60,61). Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (62), 50 µg etinil östradiol-2mg siproteron asetat kombinasyonu alan 26 hasta ile 50 µg etinil östradiol-1mg noretisteron asetat kombinasyonu tedavisi alan 24 hasta karşılaştırılmıştır. Siproteron asetat içerikli bileşikle tedavi edilenlerde noretisteron asetat ile tedavi edilenlere göre daha hızlı ve daha iyi tam yanıt alındığı saptanmıştır.

Yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda etinil östradiolün akne lezyonlarını azaltan etkili en düşük dozu 20µg olarak bulunmuştur (59). Gilliam ve arkadaşları (63), akne tedavisinde düşük doz oral kontraseptiflerin etkinliğini saptamak için bir çalışma yapmışlardır. Yaşları 13-49 arasında değişen 593 akneli kadın çalışmaya alınmış, hastaların 297'sine oral kontraseptif, 296'sına plasebo verilmiştir. Çalışma sonunda düşük doz oral kontraseptiflerin, orta dereceli akne tedavisinde etkili olduğu ve yüksek doz oral kontraseptiflere karşı alternatif olabileceğini göstermişlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü, hormonal oral kontrasepsiyonda yan etkileri azaltmak ve hasta uyumunu artırmak için bu ilaçların en düşük dozda kullanılmasını önermektedir. Oral kontraseptiflerde etinil östradiol içeriği 20 µg olanlarda 35 µg olanlara göre bulantı ve memede hassasiyet gibi yan etkileri daha az görülmektedir. Yapılan çalışmalarda 35 ya da 50 µg etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu akne tedavisinde etkili bulunmuş ve bu amaçla Avrupa'da kullanımı onay almıştır (59). Bizim yaptığımız bu çalışmada finasteridin etkinliği, günümüzde akne tedavisinde etkinliği iyi bilinen etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır.

Lucky ve Redmond'un yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki farklı çalışmada (41,42), orta ve şiddetli derecede aknesi olan kadın hastalarda östrojen-progestin

(etinil östradiol-norgestimate) kombinasyonu kullanmışlardır. Her bir çalışmada 250 hastaya 6 ay süreyle bu ilaç verilmiştir. Her iki çalışmada da aknele anlamlı iyileşme gözlenmiş, inflamatuvar lezyonlar %50-60 oranında iyileşmiştir. İlaç iyi tolere edilmiştir. Akneli hastaların serum sT'unda azalma, SHBG'ünde artış görülmüştür. Bizim çalışmamızda da kadın hastalarda etinil östradiol- siproteron asetat kombinasyonu tedavisinin akne lezyonlarını azalttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda yapılan bu çalışmalarını destekler şekilde serum sT düzeylerinde düşme, SHBG düzeylerinde artış görülmüş ve bu değerler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Pierard-Franchimont ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (64), gestodene içrikli trifazik düşük doz oral kontraseptif akne tedavisinde etkili bulunmuştur. İlacın serum SHBG'ni yükselttiği, tT ve sT'nu azalttığı gözlenmiştir. Hastalar ilacı 13 siklus boyunca kullanmışlar ve tüm lezyonlarda %80 azalma görülmüştür.

Aizawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (65) ise akneli adölesan kadınlarda androjen düzeyleri değerlendirilmiştir. Aknesi olan 15 hasta ve aynı yaş grubunda 13 sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuş, hastaların serumlarında tT, sT, DHT ve DHEA-S düzeylerine bakılmıştır. Serum ortalama tT, sT ve DHT seviyeleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemesine rağmen serum ortalama DHEA-S seviyesi akneli hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada akne şiddeti ile androjen seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Lawrence ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (66), 42 kadın ve 17 erkek akneli hastanın serum hormon düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Serum tT, sT, total ve serbest DHT, A, SHBG seviyelerine bakılmıştır. Serbest T seviyeleri hem erkek hem kadın grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serbest DHT seviyesi şiddetli aknesi olan her iki kadın ve erkek hasta grubunda anlamlı olarak yüksek iken hafif aknesi olan kadın hasta grubunda değişiklik gözlenmemiştir. SHBG seviyeleri orta ve şiddetli derecede aknesi olan kadın hastalarda anlamlı olarak düşük bulunurken hafif derecede aknesi olan kadın hastalarda anlamlı fark gözlenmemiştir.

Scott ve arkadaşları (67), yaştan bağımsız olarak akne ile hiperandrojenizm ilişkisini saptamak için bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya hirsutizmi olmayan 30 akneli hasta ile 24 ömenoreik sağlıklı kadın kontrol alınmış ve serum tT, sT, SHBG ve DHEA-S seviyelerine bakılmıştır. Akneli hastaların sağlıklı kontrollere göre serum SHBG seviyeleri anlamlı olarak düşük, sT ve DHEA-S seviyeleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Akneli hastaların %95'inde en az bir androjen seviyesi yüksek bulunmuştur. Hirsutizmi olmayan akneli hastalarda yaştan bağımsız olarak hiperandrojenemi önemli bulunmuş ve bu nedenle bu tür hastaların çoğunda akne tedavisinde anti-androjenik tedavinin etkili olabileceğini savunmuşlardır.

Sultan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (68), 34 erkek, 14 kadın akneli hastada ve sağlıklı kontrol grubunda serum sT ve tT seviyelerine bakılmıştır. Her iki hasta grubunun plazma değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu hastaların orta ve şiddetli derecede akneleri bulunmaktadır. Bu sonuç bize akne vulgarisli her hastada hiperandrojenizmin eşlik etmediğini göstermektedir.

Falsetti ve arkadaşları (69), etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonunu orta ve şiddetli derecede aknesi olan polikistik overli kadın hastalarda uzun süre (60 siklus) kullanmışlar ve tedavi bitiminden sonra 6 ay hastalarını takip etmişlerdir. Tedavi başlangıcından bir yıl sonra gonadotropin, östrojen ve androjenlerde belirgin azalma, SHBG değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Tüm hastaların 12-24 siklus içerisinde akne lezyonları gerilemiştir. Tedavi sonlandırıldıktan 6 ay sonra endokrin parametreler tekrar eski seviyelerine dönmüş ve akne yeniden gelişmiştir. Düşük doz siproteron asetat tedavisi sonrası hızla aknenin yeniden geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuç akne tedavisinde oral kontraseptiflerle uzun süreli iyilik halinin sağlanamadığıdır.

Darley ve arkadaşları (70), 18 yaş üzerinde dirençli aknesi olan 38 kadın hastada serum T, SHBG ve PRL seviyelerine bakmışlardır. T yüksekliğini ve SHBG düşüklüğünü tek başına veya birlikte %60 hastada saptanmıştır. Hiperprolaktinemi %45 hastada bulunmuştur.

Hormonal bozukluğun akne ile ilişkili olabileceğini ve buna yönelik tedavilerin sonuç verebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kadınlarda hiperandrojenizmin en sık nedeni PKOS'dur. Timpatanapong ve arkadaşları (71), akne problemi olan kadınlarda hormonal parametrelere bakmak ve PKOS sıklığını saptamak için bir çalışma yapmışlardır. PKOS tanısını; menstrüel düzensizlik, hiperandrojenizm klinik bulguları (akne, sebore, hirsutizm), pelvik USG ile polikistik overlerin görüntülenmesi (2-8mm çapında çok sayıda ovarian kistler, ekosu yoğun stroma) ve LH/FSH oranının yüksek olması ile koymuşlardır. Düzenli menstrüasyonları ve aknesi olan 51 kadın hasta ile sağlıklı 20 gönüllü kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Akneli 51 hastanın 19'unda PKOS saptanmıştır (%37.3). Kontrol grubunda ise PKOS görülmemiştir. Akneli 20 hastanın (%39.2) menstrüasyonları düzensiz bulunmuştur. Akneli hastalarda serum ortalama tT, sT, DHEA-S, PRL seviyeleri anlamlı olarak yüksek iken, LH, FSH ve SHBG seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda menstrüasyon düzensizliği %20.4 oranında bulunmuş ve hastaların %4'üne PKOS tanısı konulmuştur.

Thiboutot ve arkadaşları (72), aknesi olan ve olmayan kadın ve erkek hastalarda sebace bezlerde 17 hidroksi steroid dehidrojenaz (17-OHSDH) ve 5 α redüktaz enzim aktivitesindeki değişiklikleri saptamak için bir çalışma yapmışlardır. Aknesi olan 8 ve aknesi olmayan 10 kadın ile aknesi olan 8 ve aknesi olmayan 8 erkek bu çalışmaya alınmıştır. Serum androjen seviyeleri ile dokuda 17-OHSDH ve 5 α redüktaz enzim aktiviteleri değerlendirildiği çalışmada, aknesi olan kadın ve erkek hastalar arasında sebace bezlerde 17-OHSDH ve 5 α redüktaz enzim aktiviteleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sebace bezlerde 17-OHSDH ve 5 α redüktaz enzim aktiviteleri erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde 17-OHSDH'nin oksidatif aktivitesi kadınlardan iki kat daha yüksek bulunmuştur. Serum DHEA-S, A ve DHT seviyeleri aknesi olan kadınlarda aknesi olmayan kadınlara göre yüksek saptanmıştır. Aknesi olan erkeklerin aknesi olmayan erkeklere göre serum androjen seviyelerinde bir fark görülmemiştir. Sonuçta; akneli kadın hastalarda serum androjen

seviyelerinin yüksek olabileceği ve bu nedenle akne gelişiminde lokal olarak üretilen androjenlerin önemli rolleri olduğu ileri sürülmüştür.

Finasterid, 5 α -redüktazı kompetitif olarak inhibe ederek DHT üretimini önler. Finasterid tip II izoenziminin güçlü inhibitörüdür, tip I izoenzimine karşı daha az etkilidir. Bu enzim inhibitörlerinin rolü halen tam olarak anlaşılamamıştır. Teorik olarak finasterid hiperandrojenizmle ilişkili olduğu bilinen hirsutizm, androjenetik alopesi ve akne gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilir.

Hirsutizm tedavisinde finasteridin etkinliği ile birçok sayıda çalışma yapılmıştır. Fruzzetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (73), hirsutizmlı kadın hastalarda finasterid etkili bulunmuştur. Çalışmada serum DHT seviyesi ve tüylenmede azalma saptanmıştır. Bayram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (9), 35 hirsutizmlı hastaya bir yıl boyunca finasterid tedavisi verilmiştir. Hastalara tedavi öncesi ve 6 aylık aralıklarla hirsutizm skoru, FSH, LH, E2, sT, tT, A, DHEA-S, 17-OH-P, SHBG değerlendirmeleri yapılmıştır. Hirsutizmde klinik iyileşme 35 hastanın 26'sında gözlenmiştir. Hastaların tedavi süresince E2 ve SHBG seviyeleri anlamlı olarak yükselmiş, DHEA-S seviyeleri de anlamlı olarak azalmıştır. Finasterid önemli laboratuvar bozukluğa neden olmamıştır. Hirsutizm tedavisinde finasteridin etkili bir ilaç olduğunu savunmuşlardır. Yine Bayram ve arkadaşlarının yaptığı farklı iki çalışmada (74,75), düşük doz finasteridin (2.5mg/gün) de etkili ve güvenilir olduğu ileri sürülmüştür. Finasteridin hirsutizm tedavisinde diğer antiandrojenik ilaçlarla karşılaştırmalı çalışmaları yapılmıştır. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (76), hirsutizm tedavisinde etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu finasterid ile klinik etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 42 hirsutizmlı kadın hasta alınmıştır. Hastaların yarısına 35 μ g etinil östradiol-2mg siproteron asetat kombinasyonu menstrüel döngünün 5. ve 25. günlerinde günde bir kez ve diğer yarısına da 5mg/gün finasterid verilmiştir. Hirsutizm skorları, hormon seviyeleri, kan biyokimyası ve yan etkileri 9 ay boyunca, üçer aylık aralıklarla değerlendirilmiştir. Hirsutizm skorları her iki grupta anlamlı olarak azalmıştır. Finasterid tedavisi alan grupta hormon seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu alan hastaların

serum sT, DHEA-S seviyeleri azalmış, SHBG seviyeleri artmıştır. Her iki ilacın da hirsutizm tedavisinde etkili ve iyi tolere edildiği ancak etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonunun uzun süreli tedavide finasteridden daha etkili olduğu saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada finasterid tedavisi alan grupta serum ortalama LH/FSH oranı ve 17-OH-P seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır. Serum ortalama FSH, LH, E2, A, SHBG, DHEA-S ve sT seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada (77), hirsutizm tedavisinde etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu ve finasterid, sadece etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu ile klinik etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grupta hirsutizm skorları 12 aylık tedavi süresince anlamlı olarak azalmıştır. Hirsutizm skorlarının yüzde azalması Grup II'de Grup I'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak hirsutizm tedavisinde etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu ve finasteridin etkili ve güvenilir olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Keleştimur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (78), hirsutizmi 65 kadın hastanın bir grubuna spironolakton (100mg/gün) ve finasterid (5mg/gün), diğer bir grubuna da sadece spironolakton (100mg/gün) bir yıl süreyle verilmiştir. Tüm hastaların serum sT, tT, DHEA-S ve SHBG seviyelerine tedavinin başlangıcında ve bir yıl sonra bakılmıştır. Hirsutizm skorları her iki grupta tedavi sonrasında azalmıştır. Spironolakton ve finasterid alan grupta, sadece spironolakton alan gruba göre klinik iyileşme daha anlamlı bulunmuştur. Tek başına spironolakton verilen grupta SHBG değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükselmiş, spironolakton ile finasterid verilen grupta ise sT değerleri anlamlı olarak azalmıştır. Çalışma sonuçlarına göre spironolakton ve finasterid kombinasyonunun hirsutizm tedavisinde güvenilir ve etkili olduğunu savunmuşlardır.

Bugüne kadar hirsutizm tedavisi üzerinde finasterid ile bir çok çalışma yapılmıştır. Finasterid ve diğer antiandrojenik ilaçların hirsutizm skorlarını başarılı bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (79).

Finasteridin androjenetik alopesideki etkinliğini belirlemek için de Iorizzo ve arkadaşları (80), premenopozal kadınlarda bir çalışma yapmışlardır. On iki aylık tedavi süresince hastaların %62'sinde iyileşme saptanmıştır. Ancak bu hastalara kontrasepsiyon amaçlı drospirenone verilmiş ve iyileşmenin oral kontraseptife mi yoksa finasteride mi bağlı geliştiği kesinlik kazanmamıştır.

Akne tedavisinde finasteridin etkinliği iyi bilinmemektedir. Joura ve arkadaşları (81); akneli kadın hastalarda hirsutizmden farklı olarak hücresel düzeyde androjenik aktivitenin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında hafif ve orta şiddette aknesi olan 24 kadın hasta ile 38 sağlıklı kadını karşılaştırmışlardır. Hastaların serumlarında DHEA, A, T ve 5 α -redüktaz metaboliti 3 α AdG seviyelerine bakılmıştır. Akneli hastalarda serum 3 α AdG seviyesi düşük bulunmuştur. Diğer bakılan androjenler için akneli hastalar ile kontrolleri arasında fark saptanmamıştır. Lookingbill ve arkadaşları (82), akneli kadın hastalarda serum DHEA-S, A ve T normal seviyelerde iken DHT ve 3 α AdG yüksek seviyelerde bulmuşlardır. Akneli kadın hastaların derisinin sağlıklı bireylere göre daha fazla T ve DHT ürettiğini saptamışlardır. Yapılan bu iki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Toscano (83), son iki yıldır hafiften şiddetliye kadar değişen derecede aknesi olan 90 hasta, aknesi olmayan idiyopatik hirsutizimli 52 hasta ile sağlıklı 24 kadını çalışmaya almıştır. Her üç grupta serum SHBG, DHT, 3 α Ad ve 3 α AdG seviyelerine bakılmıştır. Akneli ve hirsutizimli hasta gruplarında serum SHBG seviyeleri yüksek bulunmuştur. Hirsutizmi olan hasta grubunda serum 3 α Ad ve 3 α AdG seviyeleri yüksek bulunurken akneli hastalarda değişiklik gözlenmemiştir. Sonuçta akneli hastaların hirsutizmi olan hastalara göre pilosebace ünitelerinde farklı bir patofizyolojik olayın geliştiği ileri sürülmüştür.

Carmina ve Lobo (10) akne tedavisinde finasteridi kullanmışlardır. Orta ve şiddetli derecede aknesi olan 48 hiperandrojenik kadın hastaları gruplara ayırmışlardır. Bu hastaların bir kısmına düşük doz siproteron asetat (35 μ g etinil östradiol-2mg siproteron asetat, siklik), bir kısmına yüksek doz siproteron asetat (25 μ g etinil östradiol-50mg siproteron asetat), bir kısmına flutamid (250mg/gün) ve diğerlerine de finasterid (5mg/gün) vermişlerdir. Kontrol

grubu olmadığı için karşılaştırma akne tedavisinde etkinliği bilinen siproteron asetat ile yapılmıştır. Etinil östradiolle birlikte düşük ve yüksek doz siproteron asetatın eşit etkinlikte olduğu ve flutamidin de benzer etkinlik gösterdiği ancak finasteridin akne tedavisinde diğerlerine göre daha az etkili olduğunu bildirmişlerdir. Tip I izoenzimi esas olarak sebace bezlerde bulunduğu ve finasteridin 5 α redüktaz tip I izoenzimine affinitesi tip II'den daha düşük olduğu için finasterid daha az etkili bulunmuş olabilir (84).

Sebum üretiminde androjenlerin önemi ve aknedeki rolü hadım edilmiş erkeklerde gösterilmiştir. Bu erkeklerin sağlıklı erkeklere göre daha az sebum üretiminin olduğu ve aknelerinin olmadığı görülmüştür. Testosteron kullanımı ile sebum üretimi sağlanabilmektedir (85,86). Aynı şekilde sistemik östrojen kullanımı da androjen üretimini azaltıp, akneyi iyileştirir (60). Tip I 5 α redüktazın inhibisyonu, potent etkili DHT üretimini azaltacaktır. Bu nedenle tip I 5 α redüktazın inhibisyonu akne tedavisinde yararlı olabilecektir (87). Tip I 5 α redüktaz enzim inhibitörlerinin oral alımı ile serum ve sebum DHT seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (88). Bu nedenle tip I 5 α redüktaz inhibisyonunun sebum üretimini azaltıp akneyi iyileştirebileceği öne sürülmüştür. Bu görüşü desteklemek için Leyden ve arkadaşları (89), çok-merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapmışlardır. Çalışmada tip I 5 α redüktazın potent ve selektif bir inhibitörünü kullanılmıştır. Çalışmaya toplam 182 akneli hasta alınmıştır. Birinci gruba sistemik minosiklin, ikinci gruba tip I 5 α redüktaz inhibitörü, üçüncü gruba sistemik minosiklin ile tip I 5 α redüktaz inhibitörü ve dördüncü gruba plasebo verilerek karşılaştırılmıştır. Minosiklin alan gruplarda akne lezyonlarında anlamlı iyileşme görülmüştür. Tip I 5 α redüktaz inhibitörü alanlarda iyileşme plasebodan farklı bulunmamıştır. Minosiklin ile tip I 5 α redüktaz inhibitörü alanlar, sadece minosiklin alanlarla karşılaştırılığında da akne lezyonlarının iyileşmesi açısından aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Tip I 5 α redüktaz inhibitörü hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ancak akne tedavisinde etkisiz bulunmuştur. Akneden etkilenmiş foliküler sebace bezlerin tip II 5 α redüktaz salabilmeleri nedeniyle, tip I 5 α redüktaz inhibitörüne yanıt alınamamış olabilir. Yapılan çalışmalarda tip II 5 α redüktaz enzimi lokalizasyonu ile ilgili ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Açık ve kapalı komedon duvarlarında, inflamatuvar akne lezyonlarını çevreleyen endotelial hücrelerde bu izoenzim gösterilmiştir (89-91). Akne

lezyonlarında tip I 5 α redüktaz enzim aktivitesi ile birlikte tip II 5 α redüktaz aktivitesi de bulunmaktadır. Yani sadece tip I 5 α redüktazın inhibisyonu akneyi iyileştiremeyecektir. Klinik yanıtın zayıf olmasındaki bir başka neden serum DHT seviyesinin, sebace bezlerdeki lokal etkisinden daha önemli olabildiğidir. Erkeklerde serum DHT'nun yaklaşık %70-80'i tip II izoenzimi tarafından ve % 20-30'u ise tip I izoenzimi tarafından üretilir (88). Serum DHT seviyesini başlıca tip II 5 α redüktaz enzim belirler. Tip I 5 α redüktaz enziminin inhibisyonu serum DHT seviyesini çok fazla azaltmayacaktır. Dolayısıyla akne klinik iyileşme görülmecektir.

Bugüne kadar akne tedavisinde finasterid ile yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Finasterid bilindiği üzere T'un DHT'a dönüşümünü engeller. Sebace bezler üzerinde androjenik etkinliğin esas olarak DHT'a ait olduğu düşünülmektedir. Bunu destekler çalışmalar bulunmaktadır. Bunlar göz önüne alındığında finasteridin akne tedavisinde etkili olması beklenir ancak bizim yaptığımız bu çalışmada finasterid çok etkili bulunmamıştır.

Aynı hastada akne lezyonları folikülden foliküle değişkenlik göstermektedir. Bazı foliküllerde lezyon varken, bazılarında yoktur. Foliküller arasında sebum salınım miktarı farklılık gösterir (5). Böylelikle bazı foliküllerin akneye yatkın olduğu düşünülebilir. Yani bazı foliküllerde androjene karşı periferik yanıt artmış olabilir. Akneli her hastaya serum androjen yüksekliği eşlik etmemektedir. Serum androjen seviyeleri normal olsa bile, androjen reseptörlerinin varlığı akne gelişimine neden olabilir.

Bizim çalışmamızda her iki gruptaki akneli hastalarımızın tedavi öncesi ortalama serum LH/ FSH >1 idi. Ayrıca her iki gruptaki hastaların ortalama serum 17-OH-P seviyeleri ve sadece Grup I'deki hastaların serum DHEA-S seviyeleri normal değerlerin bir miktar üzerinde bulundu. Her iki grupta diğer serum ortalama hormon değerleri (FSH, LH, E2, SHBG, DHEA-S, sT) normal değerler içerisindeydi. Bu bulgular akneli hastalarımızın hiperandrojenemiye eğilimli olduğunu göstermektedir.

Etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu tedavisi alan Grup II'deki hastalarımızda istatistiksel olarak da anlamlı bulunan klinik iyileşme gözlenmiştir. Finasterid tedavisi alan Grup I'deki hastalarımızda akne skorları azalmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu kadar belirgin bir klinik iyileşme gözlenmemiştir. Finasterid alan hastalarımızın yüz bölgesindeki akne skorlarında iyileşme oranı % 16.4 iken etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu alan hastalarımızda bu oran %59.9 olarak saptanmıştır. Klinik iyileşmenin az olduğu finasterid tedavisi alan hastalarımızın hormonal parametrelerinde de fazla değişiklik saptanmamıştır. Bu hastalarda tedavi süresince sadece serum ortalama LH/FSH oranı ve 17-OH-P seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır.

Tedavi sonrası etinil östradiol siproteron asetat kombinasyonu alan akneli hastalarımızın serum ortalama SHBG düzeylerindeki artış finasterid tedavisi alan hastalarımıza göre istatistiksel olarak daha fazla idi. Serum SHBG düzeylerindeki bu artış etinil östradiol siproteron asetat kombinasyonu alan hasta grubumuzdaki klinik iyileşmenin anlamlı olmasını açıklayabilir. Ayrıca etinil östradiol siproteron asetat kombinasyonu tedavisi alan grupta serum T seviyelerinin azalması da akne lezyonlarındaki belirgin iyileşmeden sorumlu olabilir. Çalışmamızda finasteridin akne skorlarında azalmaya yol açmasına rağmen bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, finasteridin akne tedavisinde etinil östradiol siproteron asetat kombinasyonu kadar etkili olmadığını desteklemektedir.

SONUÇLAR

- 1- Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ortalama yaş ve VKİ değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$).
- 2- Grup I'deki hastaların %71.6'inde yüzde, %7.8'inde göğüste ve %20.6'nde sırtta akne vardı. Grup II'deki hastaların %77.6'sında yüzde, % 11.6'sında göğüste ve %10.8'sinde sırtta akne vardı.
- 3- Grup I'deki hastaların %80'i ve Grup II'deki hastaların %75'inde orta derecede yüzde akne lezyonları vardı.
- 4- Tüm akneli hastaların %20.4'ünde menstrüel düzensizlik vardı.
- 5- Her iki gruptaki hastaların %40.8'inde ultrasonografik olarak polikistik overler vardı. Hastaların %51'inde LH/FSH oranı>1'di. Hastaların %4'üne PKOS tanısı konuldu.
- 6- Akneli hastaların %14.2'sinde hirsutizm vardı.
- 7- Sadece bir hastada androjenetik alopesi gözlemlendi (%2).

- 8- Her iki grup arasında tedavi öncesi ortalama Leeds skorları (yüz, göğüs, sırt bölgelerindeki) ve Ferriman-Gallwey skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$).
- 9- Her iki grup arasında tedavi öncesi serum ortalama hormon değerleri (FSH, LH, LH/FSH, E2, 17-OH-P, A, SHBG, DHEA-S, sT) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$).
- 10- Grup I'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama FSH, LH, A, DHEA-S ve sT değerleri tedavi sonrasında göre azaldı ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- 11- Grup I'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama LH/FSH ve 17-OH-P değerleri tedavi süresince azaldı ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 12- Grup I'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama E2 ve SHBG değerleri tedavi süresince arttı ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
- 13- Grup I'deki hastaların yüzünde ortalama Leeds Skoru değerlerinde tedavi süresince azalma görülse de tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
- 14- Grup I'deki hastaların yüz bölgesinde akne skorlarında % iyileşme oranı %16.4 bulundu.
- 15- Grup II'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama LH, LH/FSH ve DHEA-S değerleri tedavi süresince azaldı ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

- 16- Grup II'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama sT değeri tedavi süresince azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).
- 17- Grup II'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama FSH, E2, 17-OH-P ve A değerleri tedavi sonrasına göre arttı ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
- 18- Grup II'deki hastaların tedavi öncesi serum ortalama SHBG değeri tedavi süresince arttı ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
- 19- Grup II'deki hastaların yüzünde ortalama LS değerleri tedavi süresince azalma gösterdi ve bu azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).
- 20- Grup II'deki hastaların yüz bölgesinde akne skorlarında % iyileşme oranı %59.9 bulundu.
- 21- Her iki grup arasında tedavi sonrasında yüz, göğüs, sırt bölgelerindeki ortalama Leeds skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$).
- 22- Her iki grup arasında tedavi sonrası serum ortalama SHBG değeri Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı ($p<0.005$).

KAYNAKLAR

- 1- Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of the sebaceous glands. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (6nd ed). Mc Graw Hill Book Company, New York 2003, pp 672-687.
- 2- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Dermatology. Mosby, Edinburg 2003, pp 531-544.
- 3- Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Dermatology (2nd ed). Springer Verlag, Berlin 2000. pp 1053-1071.
- 4- Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews'Diseases of the Skin (9nd ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000. pp 284-293.
- 5- Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. Horm Res 2000; 54:251-258.
- 6- Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:57-61.
- 7- Thiboutot M. Acne: Hormonal Concepts and Therapy. Clin Dermatol 2004; 22:419-428.
- 8- Ukşal Ü, Borlu M, Utaş S. Androjenetik alopesili kadınlarda finasterid ile finasterid ve oral kontraseptif kombinasyonunun karşılaştırılması. 18. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 2000, Antalya. Kongre Özet Kitabı ss 20: SS-41.
- 9- Bayram F, Müderris II, Şahin Y, et al. Finasteride treatment for one year in 35 hirsute patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999,107: 195-197.
- 10- Carmina E, Lobo RAA. Comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol 2002;57: 231-234.
- 11- Kaymak Y, Bakır B. Üniversite öğrencilerinde sık görülen deri hastalıkları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2005:4(6).
- 12- Voorhees JJ. Nodulocystic acne as a phenotypic feature of the XYY genotype. Arch Dermatol 1972;105:91.

- 13- Winston M.H., Shalita AR. Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38:889-903.
- 14- White S. The management of acne vulgaris. *Practitioner* 1998; 232:942-947.
- 15- Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol* 1988;118:393-396.
- 16- Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002;119:1317-1322.
- 17- Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. Burns T, Breathnach S, Cox N, et al. *Textbook of Dermatology* (7nd ed). Blackwell Scientific Publications. Oxford 2004,43.1.
- 18- Lever L, Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs* 1990;39:681-692.
- 19- Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, et al. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology* (4nd ed). McGraw-Hill Book Company. USA 2001, pp 2-7.
- 20- Puhvel SM, Sakamoto M. The chemoattractant properties of comedonal components. *J Invest Dermatol* 1978; 71:324.
- 21- Knutson D. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974;162:288.
- 22- Downing D, Stewart M et al. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:221.
- 23- Sansone G, Reisner RM. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin a possible pathogenic factor in acne. *J Invest Dermatol* 1976;56:336-372.
- 24- Blauer M, Vaalasti A, Pauli SL, et al. Location of androgen receptor in human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97:246-248.
- 25- Yılmaz C. Hirsutizm ve virilizm. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. *Endokrinoloji el kitabı* (2. basım). Nobel tıp kitabevleri. İzmir 2001, ss 533-543.

- 26- Stewart ME, Downing DT, Cook JS, et al. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol* 1992;128:1345-1348.
- 27- Lucky AW. Androgenes and the skin. *Arch Dermatol* 1987;123:193-195.
- 28- Schiavone FE, Rietschel RL, Sqoutas D. Elevated free testosterone levels in women with acne. *Arch Dermatol* 1983;119:799-802.
- 29- Neumann F, Topert M. Pharmacology of antiandrogenes. *J. Steroid Biochem* 1986;25:885-895.
- 30- Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous Androgen Metabolism: Basic Research and Clinical Perspectives. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2002;119:992-1007.
- 31- Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, et al. Acne therapy: A methodological review. *J Am Acad Dermatol* 2002;231-240.
- 32- O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatolog Treat* 1998;9:215-220.
- 33- Azziz R. The evaluation and managemant of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101:995-1007.
- 34- Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-993.
- 35- Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B, et al. Neonatal Malessezia furfur pustulosis. *Arch Dermatol* 1996;132:190-193.
- 36- Brown KS, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998;351:1871-1876.
- 37- Johnson EM. A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:S86-90.
- 38- Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, et al. Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study. *Lancet*. 1997;350:1143-1144.
- 39- Eady EA, Bojar RA, Jones CE, et al. The effects of acne teratment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol*. 1996;134:107-113.

- 40- Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997;336:1156-1162.
- 41- Lucky A, Henderson T. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746-754.
- 42- Redmond GP, Olson WH. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89:615-622.
- 43- Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348.
- 44- van Wayjen R, van den Ende A. Experience in the long term treatment of patients with hirsutism and/or acne with ciproterone acetate-containing preparations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995; 103:241-51.
- 45- Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol*. 1984;111:209-14.
- 46- Marcoux D, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *J Cutan Med* 1996;1:26-29.
- 47- Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:490-6.
- 48- Falk ES, Stenvold SE. Long-term effects of isotretinoin in the treatment of severe nodulocystic acne. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1992;14:215-20.
- 49- Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:150-157.
- 50- Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *N Engl Med* 2001;344:460.
- 51- DiGiovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 2001;145:176-182.
- 52- Goulden V, Layton A.M, Cunliffe W.J. Current indications of isotretinoin as treatment for acne vulgaris. *Dermatology* 1995; 190:284-287.
- 53- Cibula D, Hill M, Vohradnikova O. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000;143; 399-404.

- 54- Lucky AW, Biro FM, Huster GA. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994; 130:308-314.
- 55- Imperato-McGinley J, Gautler T, Cal L. The androgen control of sebum production: studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:524-528.
- 56- Aziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-62.
- 57- Zouboulis ChC, Degitz K. Androgen action on human skin- from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol* 2004;13: 5-10.
- 58- Julie C. Harper. Hormonal therapy for acne using oral contraceptive pills. *J Cutan Med Surg* 2005;103-106.
- 59- Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* 2006;73:23-29.
- 60- Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986;134:29-32.
- 61- Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69:61-5.
- 62- Miller JA, Wojnarowska FT, Dowd PM. Anti-androgen treatment in women with acne: a controlled trial. *Br J Dermatol* 1986;114:705-716.
- 63- Gilliam M, Elam G, Maloney JM. Acne treatment with a low-dose oral contraceptive. *Obstet Gynecol* 2001; 97:9.
- 64- Pierard-Franchimont C, Gaspard U, Lacante P. A quantitative biometrological assessment of acne and hormonal evaluation in young women using a triphasic low-dose oral contraceptive containing gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000 ;5:275-286.

- 65- Aiwaza H, Nakada Y, Nimura M. Androgen status in adolescent women with acne vulgaris. *J Dermatol* 1995; 22:530-532.
- 66- Lawrence D, Shaw M, Katz M. Elevated free testosterone concentration in men and women with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:263-273.
- 67- Scott MS, Carlos M, Mitchell S. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001; 75:889-892.
- 68- Sultan C, Oliel V, Audran F, et al. Free and total plasma testosterone in men and women with acne. *Acta Derm Venereol* 1986;66:301-304.
- 69- Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:36-42.
- 70- Darley CR, Kirby JD, Besser GM. Circulating testosterone, sex hormone binding globulin and prolactin in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982,106:517-522.
- 71- Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol* 1997; 24:223-229.
- 72- Thiboutot D, Gilliland K, Light J. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 1999; 135:1041-1045.
- 73- Fruzzetti F, De Lorenzo D, Parrini D. Effect of finasterid, a 5 α -reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol* 1994; 79:831-835.
- 74- Bayram F, Müderris II, Güven M. Comparison of high-dose finasteride (5mg/day) versus low-dose finasteride (2,5mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002;147:467-471.
- 75- Bayram F, Müderris II, Güven M. Low-dose (2,5mg/day) finasteride treatment in hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:419-422.
- 76- Şahin Y, Bayram F, Keleştimur F. Comparison of cyproteron acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1998;21:348-352.

- 77- Şahin Y, Dilber S, Keleştimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:496-500.
- 78- Keleştimur F, Everest H, Ünlühızcı K, et al. A comparison between spironolacton and spironolacton plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2004;150:351-354.
- 79- Şahin Y, Keleştimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online* 2004;8:538-546.
- 80- Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S. Finasterid Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Arch Dermatol* 2006;142:298-302.
- 81- Joura EA, Geusau A, Schneider B. Serum 3 α -androstane diol-glucuronide is decreased in nonhirsute women with acne vulgaris. *Fertil Steril* 1996;66:1033-1035.
- 82- Lookingbill DP, Horton R, Demers L. Tissue production of androgens in women with acne. *J Am Acad Dermatol* 1985;12: 481-487.
- 83- Toscano V, Balducci R, Bianchi P. Two different pathogenetic mechanisms may play a role in acne and hirsutism. *Clin Endocrinol* 1993; 39:551-556.
- 84- Thiboutot D, Haris G, Iles G. Activity of the type 1 5 α -redüktaz exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995;105:209-214.
- 85- Hamilton JB. Male hormone substance: a price factor in acne. *J Clin Endocrinol Metab* 1941;1:570-592.
- 86- Pochi PE, Strauss JS, Mescon H. Sebum secretion and urinary fractional 17-ketosteroid and total 17-hydroxycortixoid excretion in male castrates. *J Invest Dermatol* 1962;39: 485-489.
- 87- Schwartz J, Tanaka W, Wang D, et al. MK-386, an inhibitor of 5 α -reductase type 1, reduces dihydrotestosterone concentration in sebum. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1373-1377.
- 88- Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K. Activity of type 1 5 α - reductase is greater in the follicular infrainfundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997;136: 166-171.

- 89- Leyden J, Bergfeld W, Drake L, et al. A systemic type I 5 α - reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. *Am Acad of Dermatol* 2004;50:443-447.
- 90- Cunliffe W, Forster R. Androgen control of the pilosebaceous duct? *Br J Dermatol* 1987;116: 449.
- 91- Lookingbill D, Abrams B, Ellis C. Inocetaronone and acne. *Arch Dermatol* 1992;128:1197-1200.

EKLER

Ek 1: Hasta takip formu

AKNELİ KADIN HASTALARDA FİNASTERİD İLE ETİNİL ÖSTRADİOL-SİPROTERON ASETAT KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Adı Soyadı: Ağırlık: Nabız:
Doğum tarihi: Boy: TA:
Protokol no: VKİ:

Şikayet/Hikaye:

İlk adet tarihi:
Son adet tarihi:
Adet düzeni:
Daha önce kullandığı ilaçlar:
Doğum/düşük:
Dermatolojik muayene:

Sistemik muayene:

Virilizasyon bulguları:

Klitoris büyümesi:
Ses kalınlaşması:
Kilo alma:
Galaktore:

Akne skoru: T.Ö: T.S:
Ludwig skoru: T.Ö: T.S:
Hirsutizm skoru: T.Ö: T.S:

Ferriman ve Gallwey skoru:

	0. ay	3. ay	6. ay
Üst dudak			
Çene			
Göğüs			
Kol			
Sırt			
Bel			
Üst karın			
Alt karın			
Uyluklar			
Toplam			

Ek 1: Hasta takip formu (devamı)

Hormonal Değerler:

	Bazal	6. ay
sT3		
sT4		
TSH		
PRL		
Kortizol		
FSH		
LH		
LH/FSH		
E2		
17-OH-P		
A		
SHBG		
DHEA-S		
s T		

CBC:

Biyokimya:

USG:

Sella spot grafisi:

Uygulanan tedavi:

Ek 2: Leeds akne skorlamasının yüzde fotoğrafik görünümü (34)



Ek 2: Leeds akne skorlamasının yüzde fotoğrafik görünümü (devamı)



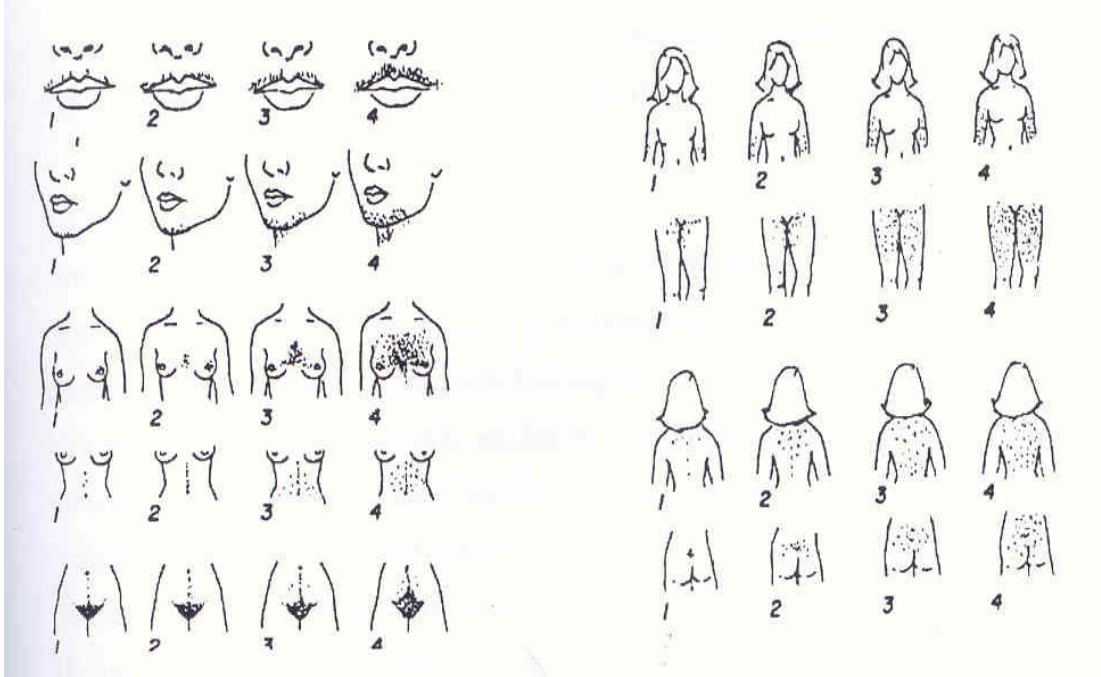
Ek 3: Leeds akne skorlamasının göğüste fotoğrafik görünümü



Ek 4: Leeds akne skorlamasının sırtta fotografik görünümü



Ek 5: Ferriman-Gallwey skorlama sistemi



Ek 6: Ludwig androgenetik alopesi skorlaması



Ek 7: Grup I'deki hastaların tedavi öncesi hormonal değerleri

Hasta no	FSH	LH	LH/FSH	E2	17-OH-P	A	SHBG	DHEA-S	sT
1	4,3	6,33	1,47	91,78	1,27	2,29	109,42	1737	1,03
2	7,14	8,17	1,14	31,56	0,99	2,69	94,93	1886	1,15
3	9,73	15,06	1,54	61,93	2,1	3,73	38,12	1845	2,05
4	5,08	2,73	0,53	50,47	0,7	3,33	41,9	32000	1,98
5	6,01	9,63	1,6	90,92	1,92	2,1	40,08	6602	0,92
6	5,81	5,07	0,87	36,8	1,91	1,43	42,6	3801	0,79
7	6,57	7,85	1,19	57,28	2,25	5,17	36	5359	4,07
8	4,91	4,98	1,01	37,34	1,87	3,09	34,94	2861	1,16
9	5,39	3,37	0,62	18,68	1,49	3,5	51	2992	1,36
10	1,46	2,13	1,45	71,81	1,5	1,59	39	3321	1,01
11	5,6	3,66	0,65	145,25	1,66	2,51	37	8611	4,24
12	5,59	5,32	0,95	84,47	1,39	2,51	46	2143	1,1
13	4,56	1,98	0,43	36,72	1,22	2,05	17	4280	1,09
14	7,28	10,53	1,44	13,7	1,97	3,61	40	5747	2,74
15	5,76	9,73	1,68	92,74	0,97	1,21	36	399	2,1
16	4,11	1,64	0,39	86,54	1,82	4,9	24	4305	2,03
17	8,04	7,44	0,92	52,81	1,67	1,38	50	1259	1,34
18	4,35	3,12	0,71	50,91	1,91	3,85	47	5909	1,47
19	5,02	7,27	1,44	35,3	2,57	4,71	10	12825	5,16
20	3,56	4,21	1,18	0,13	2,36	3,9	32	2212	2,79
21	3,79	5	1,31	70,95	5,08	3,87	18	6316	3,43
22	5,99	6,91	1,15	51,27	0,8	1,39	93	2453	0,74
23	3,59	5,9	1,64	27,64	1,35	2,23	30	11308	2,19
24	4,67	4,83	1,03	101,33	3,55	4,61	40	1837	3,59
25	5,61	6,32	1,12	38,86	2,2	2,24	25	1984	1,72

Ek 8: Grup II'deki hastaların tedavi öncesi hormonal değerleri

Hasta no	FSH	LH	LH/FSH	E2	17-OH-P	A	SHBG	DHEA-S	sT
1	5,55	3,65	0,65	7,27	1,77	2,46	52	4957	1,39
2	6,48	5,12	0,79	89,83	1,62	2,19	24	2412	7,15
3	3,95	3,41	0,86	52,25	1,68	3,52	31	6089	3,71
4	4,99	2,8	0,56	54,18	0,77	1,39	38	3850	1,37
5	10,14	10,04	0,99	51,64	1,96	1,22	134	3471	1,05
6	5,28	8,74	1,65	73,78	1,46	1,51	31	3441	3,75
7	10,41	11,5	1,1	0,01	2,73	4,03	58	7233	2,61
8	3,89	2,35	0,6	35,57	2,03	1,85	19	1933	2,66
9	5,03	6,19	1,23	57,36	1,15	2,07	121	1008	1,6
10	4,43	3,77	0,85	59,3	0,86	1,47	65	2938	1,45
11	4,8	6,07	1,26	146,8	2,23	4,24	74	4012	1,67
12	9,9	9,7	0,09	8,05	0,78	1,45	59	816	1,47
13	4,42	5,14	1,16	40,12	1,48	2,25	54	612	1,09
14	3,4	6,65	1,95	67,36	3,16	6,21	56	2182	3,36
15	5,13	3,82	0,74	54,54	1,84	3,23	11	1447	2,72
16	5,85	4,55	0,77	24,5	0,61	1,81	44	1212	7,04
17	4,84	11,94	2,46	51,06	0,96	1,43	21	754	1,57
18	4,07	2,98	0,73	23,38	2,08	1,95	17	1890	2,25
19	4,86	2,89	0,59	0	1,25	2,6	66	1703	2,92
20	4	6,1	1,52	131,5	1,5	1,8	87	614	1,1
21	5,88	7,4	1,25	114,41	2,68	3,18	74	11995	4,09
22	7,57	6,87	0,9	52,97	1,58	2,47	37	3263	2,93
23	8,15	8,24	1,01	0,57	1,1	1,32	46	2546	1,77
24	2,55	2,73	0,83	61,2	1,73	2,11	18	1707	1,08

Ek 9: Grup I'deki hastaların tedavi sonrası hormonal değerleri

Hasta no	FSH	LH	LH/FSH	E2	17-OH-P	A	SHBG	DHEA-S	sT
1	4,27	5,98	1,4	120	2,45	2,07	102	2120	1,6
2	4,95	4,72	0,95	37,84	0,67	2,44	56	765	0,93
3	9,27	13,33	1,43	86,76	1,72	3,98	76	4057	2,3
4	4,33	1,92	0,44	49,22	0,9	2,34	36	4842	3,19
5	5,75	2,94	0,51	73,23	1,26	1,55	33	5661	1,06
6	5,24	5	0,95	6,79	1,36	2,98	72	1180	2,59
7	6,62	6,67	1	90,54	2,17	5,31	49	3598	2,36
8	6,08	5,58	0,91	43,44	0,86	1,87	36	2482	2,43
9	6,08	1,57	0,25	61,73	0,82	1,05	211	2001	0,71
10	3,2	3,29	1,02	49,47	1,06	3,88	15	2488	1,79
11	6,38	3,43	0,53	84,47	1,39	2,3	46	2143	3,03
12	6,06	6,27	1,03	94,02	0,9	2,15	72	1490	1,03
13	5,44	2,2	0,4	36,8	1,37	2,98	20	3801	1,65
14	5,51	7,64	1,38	53,76	1,92	2,1	40,08	6602	1,98
15	5,51	7,64	1,38	96,48	1,2	1,23	32	645	2,05
16	4,23	2,71	0,64	93,28	1,21	5,66	29	4842	1,98
17	5,59	5,32	0,95	84,47	1,66	1,5	46	2143	1,5
18	5,39	5,37	0,62	40,63	1,49	3,5	51	5900	1,36
19	4,3	6,33	1,47	36,72	1,27	2,05	21	4280	2,59
20	5,02	5,75	1,14	0,25	2,3	3,15	30	2305	2,59
21	4,55	5,8	1,27	65,87	3,16	4,39	25	5359	3,55
22	4,95	4,72	0,95	37,84	0,67	1,55	97	4687	0,93
23	4,9	5,7	1,16	43,2	1,5	2,6	28,4	8560	2,2
24	4,43	3,77	0,85	101,5	4,3	5,59	65	2938	3,05
25	5,04	6,45	1,27	41,88	1,96	2,2	18	2008	1,23

Ek 10: Grup II'deki hastaların tedavi sonrası hormonal değerleri

Hasta no	FSH	LH	LH/FSH	E2	17-OH-P	A	SHBG	DHEA-S	sT
1	8,23	8,25	1	68,34	1,37	2,6	99	4694	1,5
2	10,48	9,73	0,92	52,89	0,93	1,4	89	775	1,71
3	5,44	2,69	0,49	116,58	1,6	4,77	31	4969	2,38
4	8,12	4,94	0,6	9,66	1,84	1,7	279	1658	2,33
5	6,3	4,09	0,64	41,88	0,72	1,09	18	3286	1,23
6	6,36	9,24	1,45	74,02	4,21	3,33	163	2822	1,51
7	7,55	3,98	0,52	92,71	2,49	5,31	50	4170	2,89
8	7,61	6,74	0,88	95,36	1,12	2,66	20	2107	1,3
9	4,27	5,98	1,4	120,32	2,45	4,36	102	2120	2,25
10	5,33	7,37	1,38	101,5	4,3	5,59	109	3165	3,05
11	4,9	6,45	1,31	74,02	4,21	3,33	90	3441	1,5
12	8,8	8,15	0,92	9,66	0,77	1,39	64	1658	1,37
13	4,8	5,59	1,16	57	1,51	2,15	63	1031	1,1
14	5,59	4,8	0,85	57,24	1,51	2,68	63	1568	1,17
15	3,92	3,41	0,86	101,63	0,91	2,89	17	3344	0,1
16	6,41	5,78	0,9	132,94	1,04	1,98	191	995	1,26
17	0,14	0	0	0,4	1,75	2,87	219	433	1,06
18	3,81	1,05	0,27	64,48	0,57	2,1	33	1316	0,98
19	4,61	2,99	0,64	50,19	4,51	1,97	69	2831	1,07
20	4,9	5,7	1,16	115,5	1,6	2,6	80	2194	2,2
21	6,6	3,29	0,49	63,45	1,48	3,69	261	2357	1,11
22	5,55	3,65	0,65	7,27	1,77	2,46	57	4957	1,39
23	6,74	7,61	1,12	1,2	1,12	2,66	40	2800	1,3
24	4,01	2,47	0,61	86,59	2,16	3,53	43	2034	1,4

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Çağdaş Koç'a ait "Akneli Kadın Hastalarda Finasterid İle Etinil Östradiol –Siproteron Asetat Kombinasyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 22.11.2006
İmza *J. Aktas*

J. Aktas
Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı
Dip. No: 4450
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Başkan

Üye

Üye

Üye

Üye

Prof. Dr. Serap UTAŞ
Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı
Dip. No: 6752
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Ümit Akşal

Doç. Dr. Ayten Arslan

Doç. Dr. Hilmi İnkilap

Çalışmayı tamalayan hastalarımız ve dosya numaraları:

- 1- S.Ç.: 877140
- 2- S.D.: 1239449
- 3- S.K.: 1461627
- 4- Z.D.: 1239593
- 5- İ.A.: 662983
- 6- A.Ş.: 1186510
- 7- N.D.: 806715
- 8- Ş.S.: 1135038
- 9- N.D.: 1281013
- 10- H.H.: 1255256
- 11- E.Ö.:1290313
- 12- Ş.Ö.: 1294893
- 13- M.Ş.: 1297711
- 14- R.D.Y.: 1297093
- 15- H.T.: 1232654
- 16- E.S.: 1086239
- 17- S.Ü.K.: 733641
- 18- S.C.: 1276234
- 19- A.E.: 1079385
- 20- T.P.: 1232132
- 21- G.K.: 969836
- 22- A.A.: 1255397
- 23- N.K.: 1252781
- 24- P.Ş.: 1299113
- 25- S.T.: 1007844
- 26- S.H.: 1278002
- 27- E.Z.: 440337
- 28- V.Ç.: 787353
- 29- H.S.: 1288037
- 30- B.G.: 1083252
- 31- H.K.: 1290455
- 32- R.A.D.: 1276706
- 33- E.B.: 615169
- 34- Ö.Y.: 631003

- 35- E.K.: 1291059
- 36- K.G.: 1296741
- 37- D.K.: 1027577
- 38- H.A.: 1103002
- 39- B.Ç.: 415983
- 40- A.G.: 1104043
- 41- C.K.: 1330658
- 42- S.K.: 1130495
- 43- S.B.: 1322183
- 44- Ö.Ö.: 1335848
- 45- F.A.: 620514
- 46- M.Ö.: 389227
- 47- T.D.: 1276375
- 48- E.K.: 1327770
- 49- G.Ç.: 1292794