T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS TANILI FERTİL KADINLARDA METABOLİK SENDROM VE HİRŞUTİZM PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Salih Karaoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS TANILI FERTİL KADINLARDA METABOLİK SENDROM VE HİRŞUTİZM PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Salih Karaoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burçe Can Kuru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın başlangıcından tamamlanmasına kadar geçen süreçte; engin bilgi birikimi, klinik tecrübesi ve vizyonuyla bana her zaman yol gösteren, kliniğimizde sağladığı özgür ve bilimsel çalışma ortamıyla akademik gelişimime büyük katkı sunan, asistanı olmaktan onur duyduğum çok değerli tez danışmanım ve klinik şefimiz sayın hocam Prof. Dr. Burçe Can Kuru'ya,

Asistanlık hayatımın ilk iki yılında birlikte çalışma şansı yakaladığım, derin bilgi birikimi, tecrübesi ve samimi desteğiyle mesleki olgunlaşma sürecimde üzerimde büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman'a,

Birlikte çalışmaktan ve deneyimlerinden faydalanmaktan mutluluk duyduğum, klinikteki her zorlukta bilgi ve desteklerini esirgemeyen uzmanlarımız Doç. Dr. Tuğba Falay Gür'e, Uzm. Dr. Zuhal Erçin'e ve Uzm. Dr. Ece Uğurer'e,

Tıp fakültesi 5. sınıfta dermatoloji stajı aldığım dönemde, dermatolojiye karşı içimde büyük bir ilgi ve sevgi uyandırarak bugünkü mesleki yolculuğumun temellerini atan, hekimlik vizyonlarıyla bana her zaman örnek olan çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e, Prof. Dr. Necmettin Akdeniz'e, Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e ve Prof. Dr. Ayşe Serap Karadağ'a en kalbi şükranlarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca acı tatlı anıları paylaştığım, zor zamanları ve yoğun poliklinik günlerini omuz omuza vererek güzelleştirdiğim, her zaman bir aile sıcaklığı hissettiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Poliklinik, servis ve girişimsel işlemler sürecinde mesleki sorumluluk bilinci, sonsuz sabır ve güler yüzleriyle iş yükümüzü hafifleten, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm değerli hemşirelerine ve yardımcı sağlık personeline gönülden teşekkür ederim.

Hayatımın her anında, kararlarımda ve bu zorlu ihtisas sürecinde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her başarımın arkasındaki asıl güç olan değerli babam Celal Karaoğlu'na ve değerli annem Halime Karaoğlu'na, tüm aile büyüklerime en derin sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ahmet Salih Karaoğlu

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Pilosebaseöz Ünite ve Yapısı 4
2.2. Akne Vulgaris: Tanım ve Sınıflama 4
2.3. Metabolik Sendrom 11
2.4. Akne Vulgaris ve Metabolik Sendrom İlişkisi 15
2.5. Hirşutizm 16
2.6. Akne ve Hirşutizm İlişkisi 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1 ETİK KURUL 20
3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 20
3.3. HASTALARIN SEÇİMİ 24
3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 25
3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM 25
3.6 ÇIKAR ÇATIŞMASI 26
4. BULGULAR 27
4.1. Katılımcıların Demografik ve Tanımlayıcı Özelliklerinin Değerlendirilmesi 27
4.2. Grupların Hirşutizm ve Hormonal Parametreler Açısından Karşılaştırılması 29
4.3. Grupların Metabolik Sendrom ve Bileşenleri Açısından Karşılaştırılması 30
4.4. Akne Şiddeti ile Klinik ve Laboratuvar Değişkenleri Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi 33

4.5. Akne Vulgaris Gelişimi İçin Bağımsız Risk Faktörlerinin Tespiti: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi 35
4.6. Bel Çevresi ve Modifiye Ferriman-Gallwey Skorunun Akne Varlığını Ayırt Etmedeki Tanısal Değeri: ROC Eğrisi Analizi.....36
4.7. Akne Vulgaris Hasta Grubunda Hastalık Şiddetine Göre Klinik ve Metabolik Değişkenlerin Değerlendirilmesi 38
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....51
7. KAYNAKLAR 52

KISALTMALAR

AUC : Eğri Altındaki Alan

CI : Güven Aralığı

DHEAS : Dehidroepiandrosteron Sülfat

DHT : Dihidrotestosteron

FoxO1 : Forkhead Box O1

GAGS : Global Acne Grading System

GASS : Global Akne Şiddet Skalası

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

mFGS : Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru

mTORC1 : Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1

NCEP ATP-III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

OR : Odds Ratio

PKOS : Polikistik Over Sendromu

ROC : Receiver Operating Characteristic

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SHBG : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SUAM : Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hirşutizm Nedenleri [34]. 17
Tablo 2. 2011 Global Akne Şiddet Skalası [50]..... 21
Tablo 3. Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru Vücut Bölgeleri Derecelendirme Kriterleri [10]..... 23
Tablo 4. Katılımcıların Demografik ve Tanımlayıcı Verileri. 28
Tablo 5. Akne Şiddetine Göre Klinik Parametrelerin Korelasyon Katsayısı..... 34
Tablo 6. Akne vulgaris varlığını etkileyen bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi 35
Tablo 7. GASS'a göre orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris gruplarının klinik ve biyokimyasal parametrelerinin Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması..... 39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Pilosebaseöz bez yapısı [1,16] 4
Şekil 2. Aknenin İnflamatuvar ve Non-İnflamatuvar Lezyonları [25] 5
Şekil 3. Akne Vulgaris Patogenezi [1] 10
Şekil 4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri [5] 13
Şekil 5. Metabolik Sendrom ve İlişkili Deri Hastalıkları [22] 15
Şekil 6. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi [10] 22
Şekil 7. Gruplar Arasında mFGS Ortalamalarının Karşılaştırması 29
Şekil 8. Gruplar Arasında Hirşutizm Varlığının Karşılaştırılması 30
Şekil 9. Gruplar Arasında Metabolik Sendrom Kriterleri Karşılaştırması 32
Şekil 10. Gruplar Arasında Klinik ve Antropometrik Parametrelerin Karşılaştırılması 33
Şekil 11. Akne Vulgaris İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin Odds Ratio Değerleri 36
Şekil 12. Bel çevresi ve Modifiye Ferriman-Gallwey skoruna ait ROC eğrileri..... 38
Şekil 13. Gruplar Arasında Hirşutizm ve Metabolik Sendrom Varlığı Kıyaslaması 41

ÖZET

AKNE VULGARİS TANILI FERTİL KADINLARDA METABOLİK SENDROM VE HİRŞUTİZM PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akne vulgaris, pilosebaseöz ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, patogenezinde insülin direnci, besin sinyalizasyon yolakları ve hiperandrojenizm temel rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, doğurganlık çağındaki orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris tanılı kadın hastalarda metabolik sendrom prevalansı, alt bileşenleri ve klinik hirşutizm profilinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde klinik olarak orta, şiddetli veya çok şiddetli (Global Akne Şiddet Skalası derece 3, 4, 5) akne vulgaris tanısı alan 73 kadın hasta ile yaş açısından benzer, aktif inflamatuvar hastalığı bulunmayan 71 sağlıklı kadın gönüllü olmak üzere toplam 144 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi) yapılmış; arteriyel kan basınçları ölçülmüştür. En az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örneklerinden açlık kan şekeri, serum trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri çalışılmıştır. Metabolik sendrom varlığı NCEP ATP-III kriterlerine göre, hirşutizm profili ise Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru (mFGS) ile değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS v32.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Akne grubunun yaş ortalaması 22,21 ± 4,40 yıl, kontrol grubunun ise 22,89 ± 3,81 yıl olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,0592). Akne hasta grubunda vücut kitle indeksi (23,50 ± 5,08 kg/m²), bel çevresi (83,38 ± 11,55 cm), sistolik kan basıncı (116,68 ± 10,57 mmHg) ve diastolik kan basıncı (80,66 ± 7,53 mmHg) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; HDL kolesterol düzeyi (60,77 ± 12,08 mg/dL) ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

NCEP ATP-III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı akne grubunda %8,2 (n=6) iken kontrol grubunda hiçbir katılımcıda (%0,0) metabolik sendrom saptanmamış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,0403). mFGS ortalaması akne grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek saptanmıştır (5,68 ± 3,63'e karşılık 3,30 ± 2,03; p<0,001). Klinik hirşutizm (mFGS ≥8) sıklığı akne grubunda %30,1 (n=22) iken kontrol grubunda %2,8 (n=2) olarak saptanmıştır (p<0,001). Çok değişkenli ileri lojistik regresyon analizinde; mFGS'deki her 1 puanlık artışın akne vulgaris riskini 1,36 kat (OR: 1,366; p<0,001), bel çevresindeki her 1 cm'lik artışın 1,22 kat (OR: 1,223; p<0,001) ve diastolik kan basıncındaki her 1 mmHg'lik yükselmenin 1,13 kat (OR: 1,137; p=0,0012) bağımsız olarak artırdığı saptanmıştır. ROC analizinde akne varlığını öngörmede; bel çevresi için optimal kesim noktası ≥79,00 cm (%64,4 sensitivite, %71,8 spesifite), mFGS için ise ≥7,00 puan (%38,4 sensitivite, %94,4 spesifite) olarak belirlenmiştir. Akne şiddet alt grupları arasında metabolik ve hormonal parametrelerin basamaklı veya doğrusal bir varyasyon sergilemediği görülmüştür (p>0,05).

Sonuç: Doğurganlık çağındaki kadınlarda orta ve üzeri şiddette akne vulgaris varlığı; altta yatan subklinik metabolik sendrom riski, hemodinamik yük ve hiperandrojenik aks aktivasyonu ile güçlü biçimde ilişkilidir. Bu parametrelerin aknenin kendi içindeki şiddet dereceleri arasında doğrusal artış göstermemesi, doğrudan orta-şiddetli akne vulgaris varlığının kalıcı sistemik bir sinyal ve kırılma noktası olduğunu kanıtlamaktadır. Kliniğe başvuran hastaların sadece deri bulgularıyla sınırlı kalmayıp; bel çevresi, kan basıncı, lipid paneli ve mFGS skorlamasını içeren bütüncül, multidisipliner bir tarama protokolüyle değerlendirilmesi subklinik kardiyometabolik risklerin erken tanısı ve güvenli izotretinoin risk yönetimi açısından kritik önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Metabolik sendrom, Hirşutizm, İnsülin direnci, Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru, Bel çevresi.

ABSTRACT

EVALUATION OF METABOLIC SYNDROME AND HIRSUTISM PROFILE IN FERTILE WOMEN WITH ACNE VULGARIS

Objective: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disorder of the pilosebaceous unit, in which insulin resistance, nutrient-signaling pathways, and hyperandrogenism play central pathogenic roles. This study aims to evaluate the prevalence of metabolic syndrome, its individual components, and the clinical hirsutism profile in fertile women with moderate, severe, and very severe acne vulgaris, and to compare these parameters with an age-matched healthy control group.

Materials and Methods: A total of 144 participants were enrolled, comprising 73 fertile women diagnosed clinically with moderate, severe, or very severe acne vulgaris (Global Acne Grading System score 3, 4, 5) at the University of Health Sciences Sultan 2. Abdülhamid Han Training and Research Hospital Dermatology Outpatient Clinic, and 71 age-matched healthy female controls without active inflammatory skin disease. Anthropometric measurements (height, weight, body mass index, waist circumference) and arterial blood pressure were recorded. Fasting blood glucose, serum triglycerides, and HDL cholesterol levels were a nalyzed after at least 8 hours of fasting. Metabolic syndrome was defined according to NCEP ATP-III criteria, and hirsutism was assessed using the Modified Ferriman-Gallwey Score (mFGS). Statistical analysis was performed using IBM SPSS v32.0 software.

Results: The mean age was 22.21 ± 4.40 years for the acne group and 22.89 ± 3.81 years for the control group, demonstrating no statistically significant difference (p=0.0592). In the acne group, body mass index (23.50 ± 5.08 kg/m²), waist circumference (83.38 ± 11.55 cm), systolic blood pressure (116.68 ± 10.57 mmHg), and diastolic blood pressure (80.66 ± 7.53 mmHg) were significantly higher, whereas HDL cholesterol levels (60.77 ± 12.08 mg/dL) were significantly lower than the control group. According to NCEP ATP-III criteria, the prevalence of metabolic syndrome was 8.2% (n=6) in the acne group, while no metabolic syndrome (0.0%)

was detected in the controls. The mean mFGS was significantly higher in acne patients than in controls (5.68 ± 3.63 vs. 3.30 ± 2.03; $p<0.001$). Clinical hirsutism (mFGS ≥8) was observed in 30.1% (n=22) of the acne group and only in 2.8% (n=2) of the control group. Multivariate forward logistic regression analysis revealed that each 1-point increase in mFGS independently increased the risk of acne vulgaris by 1.36-fold, each 1-cm increase in waist circumference by 1.22-fold, and each 1-mmHg increase in diastolic blood pressure by 1.13-fold. In the ROC analysis, the optimal cut-off value predicting the presence of acne was ≥79.00 cm for waist circumference and ≥7.00 points for mFGS. No stepwise or linear variations in metabolic and hormonal parameters were observed among acne severity subgroups.

Conclusion: The presence of moderate-to-severe acne vulgaris in women of reproductive age is heavily associated with underlying subclinical metabolic syndrome risk, hemodynamic burden, and hyperandrogenic axis activation. The lack of a linear increase in these parameters across acne severity subgroups indicates that the manifestation of moderate-to-severe acne itself serves as a structural systemic red flag and clinical threshold. Evaluation of patients should expand beyond purely cutaneous boundaries to incorporate a holistic screening protocol including waist circumference measurements, blood pressure monitoring, lipid profiling, and mFGS scoring, which is critical for the early identification of subclinical cardiometabolic risks and safe isotretinoin risk management.

Keywords: Acne vulgaris, Metabolic syndrome, Hirsutism, Insulin resistance, Modified Ferriman-Gallwey Score, Waist circumference.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, pilosebaseöz ünitenin kronik, inflamatuvar ve multifaktöriyel bir hastalığı olup günümüzde yalnızca bir deri hastalığı olarak değil, aynı zamanda sistemik, metabolik ve endokrin süreçlerle ilişkili kompleks klinik bir durum olarak değerlendirilmektedir [1]. Hastalığın patogenezinde klasik olarak foliküler hiperkeratinizasyon, sebum artışı, Cutibacterium acnes kolonizasyonu ve inflamatuvar yanıt rol oynasa da, son yıllarda hormonal ve metabolik mekanizmaların bu sürece önemli katkı sağladığı gösterilmiştir [1,2].

Erişkin kadın aknesi, hastalığın ayrı bir klinik alt tipi olarak kabul edilmekte olup kronik seyri, tedaviye dirençli olabilmesi ve sistemik hastalıklarla ilişkisi nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadır [2]. Epidemiyolojik veriler, aknenin erişkin yaşlara kadar devam edebildiğini ve kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermektedir [2].

Akne vulgarisin patogenezinde androjenler, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) temel rol oynamaktadır [3]. Özellikle IGF-1/ Forkhead Box O1 (FoxO1)/ Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) aksı üzerinden gelişen sinyal yolakları, sebosit proliferasyonu, lipogenez ve keratinosit çoğalmasını artırarak akne oluşumuna katkıda bulunmaktadır [3,4].

Batı tipi beslenme, akne vulgaris patogenezinde önemli bir çevresel faktör olarak öne çıkmaktadır [3,12]. Yüksek glisemik indeksli gıdalar, rafine karbonhidratlar ve süt ürünleri insülin ve IGF-1 düzeylerini artırarak mTORC1 sinyal yolunun aktivasyonuna yol açmaktadır [3,12]. Bu durum sebositlerde lipogenez artışı ve keratinosit proliferasyonu ile sonuçlanarak akne oluşumunu kolaylaştırmaktadır [3]. Melnik tarafından öne sürülen hipoteze göre akne vulgaris, modern yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkili bir "besin sinyalizasyon hastalığı" olarak değerlendirilmektedir [12].

İnsülin direnci, akne vulgaris ile metabolik sendrom arasındaki en önemli patofizyolojik bağlantıyı oluşturmaktadır [5]. Hiperinsülinemi, over ve adrenal bezlerden androjen üretimini artırmakta, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini azaltarak serbest androjen düzeylerinde artışa yol açmaktadır [6]. Bu

hormonal değişiklikler pilosebaseöz ünitede androjen etkisini artırarak akne gelişimini kolaylaştırmaktadır [6].

Metabolik sendrom; abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz metabolizması bozukluklarını içeren kompleks bir klinik tablodur [5]. Son yıllarda yapılan çalışmalar, akne vulgarisli bireylerde metabolik sendrom prevalansının artmış olabileceğini göstermektedir [7]. Bununla birlikte bu ilişkinin tüm çalışmalarda tutarlı olmaması, hasta popülasyonlarının heterojenliği ve metodolojik farklılıklar ile açıklanmaktadır [8].

Akne vulgaris ile polikistik over sendromu (PKOS) arasındaki ilişki dikkat çekicidir [9]. PKOS; hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi ile karakterize olup, akne ve hirşutizm en sık görülen dermatolojik bulguları arasındadır [9]. PKOS'ta görülen insülin direnci ve hiperinsülinemi, hem androjen üretimini artırmakta hem de IGF-1 düzeylerini yükselterek akne patogenezine katkıda bulunmaktadır [6,9].

Hirşutizm, kadınlarda androjen bağımlı bölgelerde terminal kıllanmanın artışı ile karakterize olup, hiperandrojenizmin klinik bir göstergesidir [10]. Akne vulgaris ile hirşutizm sıklıkla birlikte görülmekte olup bu birliktelik ortak hormonal ve metabolik mekanizmalar üzerinden açıklanmaktadır [6].

Akne vulgaris, yalnızca PKOS ile değil, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu ve HAIR-AN sendromu gibi hiperandrojenik durumlarla da ilişkili olabilir [9]. Bu hastalıklarda görülen hormonal dengesizlikler, akne gelişimini kolaylaştırabildiği gibi aynı zamanda hastalığın klinik şiddetini de artırabilmektedir [9].

İnsülin direnci ve metabolik sendrom, yalnızca akne patogenezini değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi ciddi sistemik hastalıkların gelişimini de etkilemektedir [5]. Bu nedenle akne vulgarisli bireylerin metabolik açıdan değerlendirilmesi, erken dönemde riskli hastaların belirlenmesi açısından önem taşımaktadır [7].

Literatürde akne vulgaris, metabolik sendrom ve hirşutizm arasındaki ilişkiyi birlikte değerlendiren çalışmalar sınırlıdır [7,8]. Mevcut çalışmaların bir kısmı bu parametreler arasında anlamlı ilişki gösterirken, bazı çalışmalar ise bu ilişkiyi

desteklememektedir [8]. Bu durum, daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, doğurganlık çağındaki orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgarisli kadınlarda metabolik sendrom ve hirşutizm prevalansını değerlendirmek ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir [11].

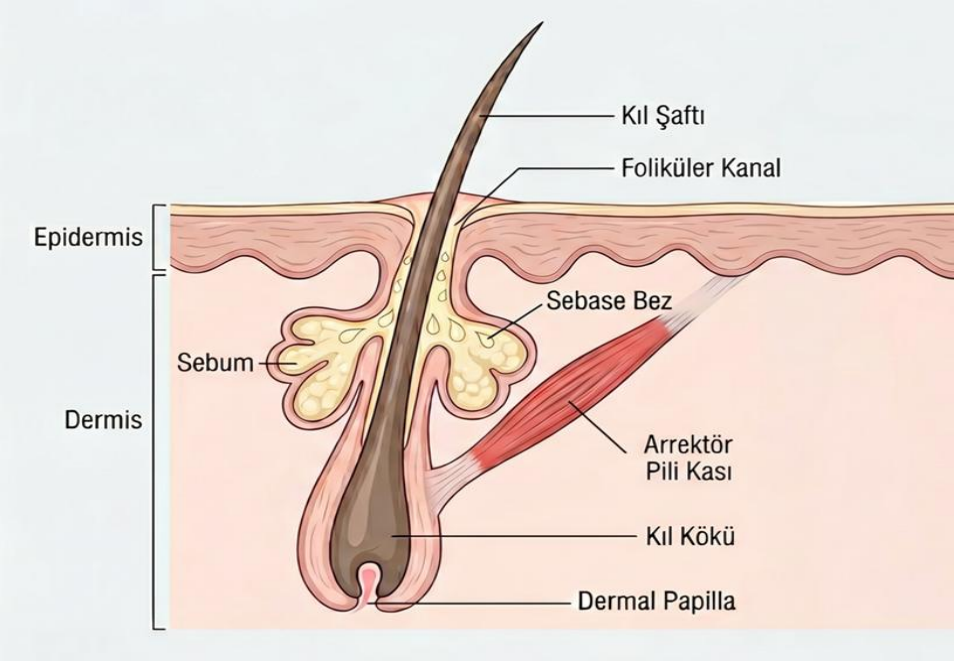
Bu çalışmanın özgün yönü, akne vulgaris patogenezinde doğrudan veya dolaylı olarak etkili olduğu düşünülen hirşutizm ve metabolik sendrom tablolarını ayrı ayrı incelemek yerine, ilk kez tek bir prospektif vaka-kontrol çalışmasında bir arada ve birbirleriyle olan dinamik etkileşimleri çerçevesinde değerlendirmesidir[7-11].

Bu doğrultuda akne şiddeti ile metabolik parametreler, vücut kitle indeksi ve hirşutizm arasındaki ilişkilerin ortaya konması hedeflenmektedir [11]. Elde edilecek bulguların, akne vulgarisin sistemik yönlerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması ve klinik yaklaşımın daha bütüncül hale getirilmesine faydalı olması beklenmektedir [11].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PİLOSEBASEÖZ ÜNİTE VE YAPISI

Pilosebaseöz ünite; kıl folikülü, sebase bez ve arrector pili kasından oluşan fonksiyonel bir yapıdır. Bu ünite bilhassa yüz, sırt ve göğüs bölgelerinde yoğun olarak bulunur ve akne vulgaris patogenezinin temel anatomik yapısını oluşturur [1,16]. Sebase bezler androjenlere duyarlı yapılardır ve sebum üretiminden sorumludur. Sebum, lipid açısından zengin içeriği ile epidermal bariyer fonksiyonuna katkı sağlar; ancak aşırı üretimi akne gelişiminde önemli rol oynar [3]. Kıl folikülünde meydana gelen hiperkeratinizasyon ve sebase bez aktivitesindeki artış, komedon oluşumunun ilk basamağını oluşturur [1].



Şekil 1. Pilosebaseöz bez yapısı [1,16]

2.2. AKNE VULGARİS: TANIM VE SINIFLAMA

Akne vulgaris, pilosebaseöz ünitenin kronik, inflamatuvar ve multifaktöriyel bir hastalığı olup dermatoloji pratiğinde en sık karşılaşılan hastalıklardan biridir [1,2]. Klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül ve kist gibi lezyonlarla karakterizedir ve sebase bezlerden zengin bölgelerde yerleşim gösterir [1].

Akne lezyonları temel olarak inflamatuvar olmayan ve inflamatuvar lezyonlar

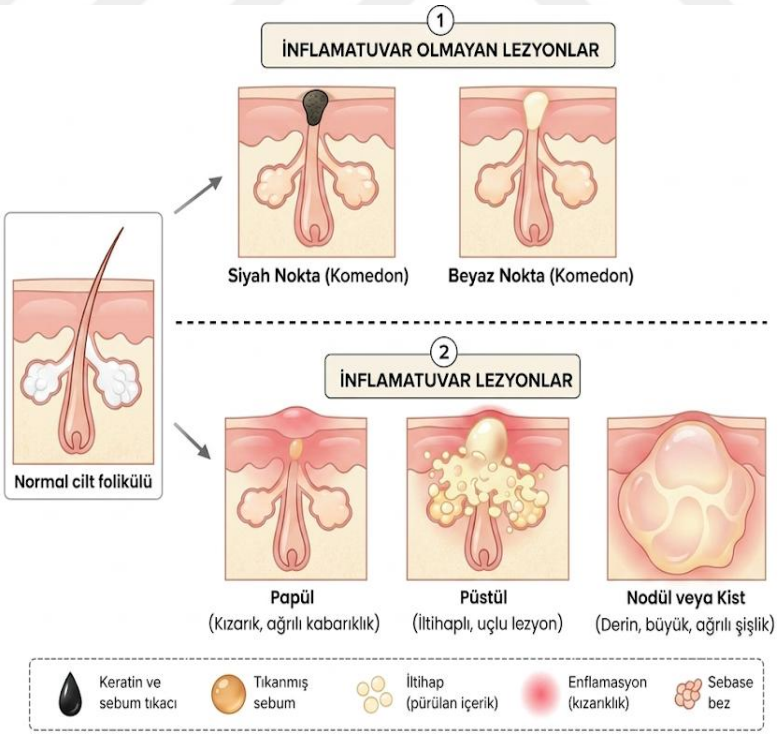
şeklinde iki ana grupta sınıflandırılmaktadır [1,2,25].

İnflamatuvar olmayan lezyonlar açık komedon (siyah nokta) ve kapalı komedonlardan (beyaz nokta) oluşur; bu lezyonlar foliküler hiperkeratinizasyon ve sebum birikimi sonucunda gelişmektedir. Açık komedonlar, folikül ağzının açık olması nedeniyle okside keratin materyalinin siyah görünüm aldığı lezyonlar iken, kapalı komedonlar folikül ağzının kapalı kalması sonucu beyaz-sarı renkte izlenen küçük papüllerdir [25].

İnflamatuvar lezyonlar ise papül, püstül, nodül ve kistlerden oluşmaktadır [25].

Papüller eritemli, kabarık ve inflamatuvar lezyonlar olup; püstüller ise pürülan içerik barındıran inflamatuvar akne lezyonlarıdır. Nodül ve kistler daha derin yerleşimli, ağrılı ve şiddetli inflamasyonla ilişkili lezyonlar olup skar gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadır [25].

Akne şiddeti değerlendirilirken lezyon tipi, lezyon sayısı, inflamasyon derecesi ve anatomik yayılım dikkate alınmakta; özellikle nodülokistik lezyonların varlığı ağır akne göstergesi kabul edilmektedir [23,24,25].



Şekil 2. Aknenin İnflamatuvar ve Non-İnflamatuvar Lezyonları [25]

2.2.1. Global Akne Şiddeti Skoru (GASS)

Akne şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla tarih boyunca çok sayıda skorlama sistemi geliştirilmiş olmakla birlikte, hastalığın polimorfik yapısı nedeniyle günümüzde halen evrensel olarak kabul edilmiş tek bir standart yöntem bulunmamaktadır. Akne derecelendirme sistemlerinin gelişimi; lezyon sayımına dayalı yöntemler, global şiddet ölçekleri, fotoğrafik değerlendirme sistemleri ve modern kombine skorlama yaklaşımları şeklinde ilerlemiştir [23].

Akne lezyonlarının sistematik olarak sayılmasına dayanan ilk çalışmalar 1930'lu yıllarda Carmen Thomas tarafından yapılmış, bilimsel anlamda ilk lezyon sayım yöntemi ise Witkowski ve Simons tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır [24]. İlk global akne derecelendirme sistemi ise Pillsbury, Shelley ve Kligman tarafından 1956 yılında geliştirilmiş; hastalık lezyon tipi ve yaygınlığına göre dört derecede sınıflandırılmıştır. Daha sonra Burton ve arkadaşları tarafından 1971 yılında 0–5 arasında değerlendirilen daha geniş kapsamlı bir global şiddet ölçeği tanımlanmıştır [23,24].

Fotoğrafik değerlendirme yöntemleri 1979 yılında Cook ve arkadaşlarının standart hasta fotoğraflarını kullanıma sunmasıyla gelişim göstermiştir. Modern dönemde ise Doshi ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen Global Akne Derecelendirme Sistemi (GAGS), yüz ve gövde bölgelerini ayrı değerlendirerek bölgesel ağırlıklandırma esasına dayanan en yaygın sistemlerden biri haline gelmiştir [23]. Sonraki yıllarda Leyden, Tan ve Pascoe gibi araştırmacılar tarafından modifiye inflamatuvar akne skalaları, kapsamlı akne şiddet skorları ve doktor global değerlendirme ölçekleri geliştirilmiş; böylece tedavi yanıtının daha objektif ve standardize şekilde izlenmesi amaçlanmıştır [23,24].

2.2.2. Tarihçe

Akne vulgaris, insanlık tarihinin en eski dönemlerinden beri bilinen ve tanımlanan bir hastalıktır. Hastalığın tarihsel gelişimi, antik çağlardaki ilk gözlemlerden modern dermatolojinin moleküler keşiflerine kadar uzanmaktadır.

2.2.2.1 Antik Dönem ve Erken Tanımlamalar

Akneye dair ilk kayıtlar Antik Mısır'a kadar uzanmaktadır; firavunlar

döneminde derideki döküntüleri tedavi etmek için kükürt bazlı karışımların kullanıldığı bilinmektedir. Antik Yunan'da Hipokrat (MÖ 460-370), bu durumu "ionthos" (yüzdeki ter bezleri ile ilişkili döküntü) olarak adlandırmıştır. Roma İmparatorluğu döneminde saray hekimi Cassius Iatrosophista (MS 3. yüzyıl), ergenlik döneminde görülen bu döküntüleri ilk kez Yunanca "tepe noktası" veya "yüzün parlaması" anlamına gelen "acme" terimiyle tarif etmiştir [2].

2.2.2.2 Modern Dermatolojinin Temelleri

19. yüzyılda modern dermatolojinin kurucularından Robert Willan (1808), akneyi morfolojik özelliklerine göre sınıflandıran ilk bilim insanı olmuştur. Ardından Erasmus Wilson (1842), akneyi "sebore" ile ilişkilendirmiş ve hastalığın pilosebase ünitenin bir bozukluğu olduğunu ileri sürerek modern patofizyolojinin temellerini atmıştır [2,16].

2.2.2.3 20. Yüzyıl: Mikrobiyoloji ve Patogenez

Hastalığın oluşum mekanizmalarına dair en önemli adımlar 20. yüzyılda atılmıştır:

- **Mikrobiyolojik Keşif:** 1897'de Unna ve Sabouraud, akne lezyonlarından günümüzde Cutibacterium acnes olarak bilinen basili izole etmişlerdir [18].
- **Hormonal ve Foliküler Keşifler:** Modern anlamda akne patogenezi, 20. yüzyılda hormonların keşfi ile daha iyi anlaşılmıştır [2]. Pillsbury, Shelley ve Kligman (1950-1970), foliküler hiperkeratoz, sebum üretimi ve mikrobiyal kolonizasyonun rolünü netleştirmiş; "komedo"yu hastalığın primer lezyonu olarak tanımlamışlardır [1,2].
- **Tedavi Devrimi:** 1980'li yıllarda izotretinoin'in keşfi, patogenezin tüm basamaklarına etki eden bir tedavi seçeneği olarak dermatolojide devrim yaratmıştır.

2.2.2.4 Güncel Dönem ve Moleküler Yolaklar

Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler ile birlikte akne, sadece lokal bir deri hastalığı değil, sistemik bir süreç olarak görülmeye başlanmıştır. Günümüzde IGF-1, mTOR ve FoxO1 gibi sinyal yolaklarının akne patogenezindeki

merkezi rolü ve bu yolakların Batı tipi beslenme ile ilişkisi ortaya konmuştur [3,4,12].

2.2.3. Epidemiyoloji

Akne vulgaris, dünya genelinde yaklaşık %9,4 prevalans ile sekizinci en sık görülen hastalık olarak kabul edilmektedir [28]. Özellikle adölesan dönemde yüksek prevalansa sahip olup bireylerin %80-90'ını etkileyebilmektedir [2]. Epidemiyolojik çalışmalar, aknenin en sık puberte sonrası adölesanlarda görüldüğünü ve özellikle erkeklerde daha şiddetli formların daha yaygın olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte erişkin kadınlarda da önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır [19]. Erişkin akne özellikle kadınlarda daha sık görülmekte olup hormonal faktörler ile ilişkilendirilmektedir [2,28]. Akne prevalansı kadınlarda yaşla birlikte belirgin biçimde azalma eğilimi göstermektedir. Hastalık, 16–29 yaş aralığındaki kadınların yaklaşık %7,5'ini etkilerken, bu oran 30–39 yaş grubunda yaklaşık %5'e gerilemekte; 40–49 yaş aralığında ise %2'nin altına düşmektedir [49].

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısını temsil eden 20 farklı ülkede, 16 yaş ve üzerindeki 50.552 bireyin dahil edildiği geniş ölçekli epidemiyolojik bir çalışmada, akne vulgarisin küresel prevalansı %20,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, akne prevalansının kadınlarda (%23,6) erkeklere (%17,5) kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir [29].

2.2.4 Akne Vulgaris Etiyopatogenezi

Akne vulgaris etiyopatogenezi; klasik mekanizmaların ötesinde hormonal, metabolik ve immünolojik süreçlerin kompleks etkileşimi sonucu gelişen çok faktörlü bir süreçtir [1,3]. Günümüzde akne, yalnızca pilosebaseöz ünitenin lokal bir hastalığı olarak değil, sistemik metabolik sinyal yolaklarının bir yansıması olarak değerlendirilmektedir [3,16].

Akne vulgaris; pilosebaseöz ünitede meydana gelen ve birbirini tetikleyen dört ana biyokimyasal sürecin etkileşimi sonucu gelişmektedir. Süreç, androjenik stimülasyon ve mTORC1 aktivasyonu neticesinde gelişen aşırı sebum üretimi ile başlamakta; buna foliküler kanaldaki keratinositlerin anormal proliferasyonu olan foliküler hiperkeratinizasyon eşlik ederek lümenin tıkanmasına ve mikrokomedon oluşumuna yol açmaktadır. Tıkanan ve lipid açısından zenginleşen bu anaerobik

mikroçevrede, deri florasının bir parçası olan *Cutibacterium acnes* hızla kolonize olarak mikrobiyal bir dengesizliğe neden olmaktadır. Son aşamada, bakteriyel antijenlerin ve okside sebum bileşenlerinin Toll-benzeri reseptörler **(**TLR-2**)** üzerinden doğal immün yanıtı uyarması, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6) salınımını tetikleyerek klinik olarak gözlenen karakteristik inflamasyon tablosunu tamamlamaktadır [1].

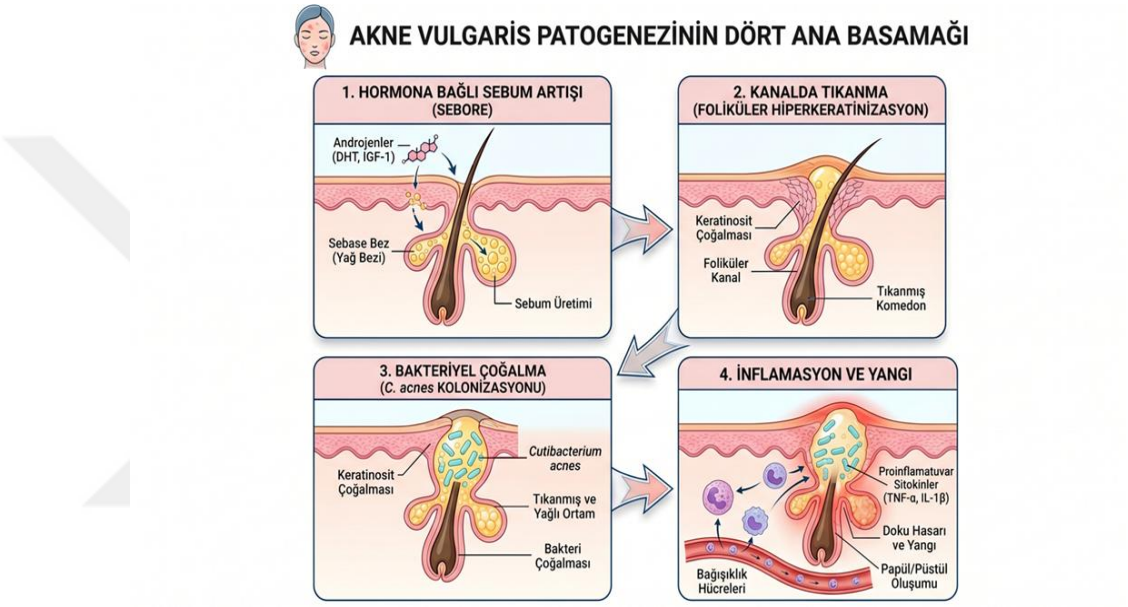
Bu sistemik etkileşimin merkezinde IGF-1 sinyal yolu yer almaktadır. Hepatik üretimi insülin ile paralel seyreden bir büyüme faktörü olan IGF-1, reseptörü üzerinden PI3K/Akt yolunu aktive ederek hücresel proliferasyon ve lipogenezde artışa neden olur [3,16]. Bu sürecin kritik bir düzenleyicisi olan FoxO1, normal koşullarda nükleusta yer alarak androjen reseptör ekspresyonunu baskılar ve lipogenezi inhibe eder. Ancak hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 varlığında FoxO1 fosforile edilerek sitoplazmaya transloke olur; bu durum baskılayıcı etkinin ortadan kalkmasına ve androjen reseptör aktivitesinin artmasına yol açar [4,16]. Bu metabolik kaskadın bir diğer önemli bileşeni olan mTORC1, hücresel büyüme ve lipid metabolizmasının ana düzenleyicisi olarak sebositlerde lipogenezi ve keratinosit proliferasyonunu tetikler [3]. Batı tipi beslenme ve süt ürünleri gibi çevresel faktörler, insülin/IGF-1 düzeylerini artırarak mTORC1 aktivasyonunu dolayısıyla akne şiddetini doğrudan etkilemektedir [12,17].

Metabolik süreçlerin yanı sıra, androjenik hormonlar patogenezde belirleyici rol oynamaya devam eder. Testosteron ve daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosteron (DHT), sebase bezlerdeki reseptörlere bağlanarak sebum üretimini stimüle eder [6]. Adrenal kaynaklı DHEAS ve bir ara ürün olan 17-OH progesteron da periferde aktif androjenlere dönüşerek sürece katkı sağlar [9]. Bu hormonal denge, insülin direnci durumunda azalan SHBG nedeniyle serbest testosteron artışıyla daha da bozulur [6]. Bu hiperandrojenik zemin, hem hirşutizm gibi terminal kıllanma artışıyla hem de menstrüel döngünün luteal fazındaki hormonal dalgalanmalarla klinik olarak ilişkilidir [9,11,15].

Hücresel düzeyde gerçekleşen bu hormonal ve metabolik değişimlere, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtlar eşlik eder [21]. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı; hücresel membran hasarına ve özellikle sebum içeriğindeki skualenin oksidasyonuna yol açarak komedogenezi tetikler [21]. Bu süreç, Cutibacterium acnes'in TLR-2

reseptörleri üzerinden nükleer faktör-kappa B (NF-κB) yolunu uyararak TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmasıyla derinleşir [18,21].

Sonuç olarak, metabolik sendromda gözlenen kronik düşük dereceli inflamasyon ve oksidatif stres, hem insülin direncini derinleştirmekte hem de pilosebaseöz ünitede inflamatuvar yanıtı şiddetlendirmektedir [16,18,21]. Bu veriler ışığında akne vulgaris; hormonal, metabolik ve immünolojik faktörlerin iç içe geçtiği sistemik bir durum olarak kabul edilmelidir [3,16].



Şekil 3. Akne Vulgaris Patogenezi [1]

2.2.5. Akne Vulgaris Tedavisi

Akne vulgaris tedavisi; hastalığın şiddetine, lezyon tipine ve yaygınlığına göre planlanmakta olup temel amaç komedon oluşumunu azaltmak, sebum üretimini baskılamak, *Cutibacterium acnes* proliferasyonunu kontrol altına almak ve inflamasyonu azaltmaktır [1,25,26].

Hafif komedonal aknede ilk basamak tedavi genellikle topikal retinoidlerdir. Adapalen, tretinoin ve tazaroten gibi retinoidler foliküler hiperkeratinizasyonu azaltarak yeni komedon oluşumunu önlemektedir [25]. Benzoyl peroksit ise antibakteriyel ve hafif komedolitik etkisi nedeniyle özellikle inflamatuvar lezyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır [25,26].

Papül ve püstüllerin ön planda olduğu hafif-orta şiddette inflamatuvar aknede topikal antibiyotikler klindamisin ve eritromisin, benzoyl peroksit ile kombine edilmektedir. Bunun temel nedeni antibiyotik direncinin azaltılmasıdır [25].

Orta ve şiddetli akne vulgariste sistemik tedaviler gündeme gelmektedir. Oral tetrasiklinler (doksisiklin, minosiklin) antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri nedeniyle sık tercih edilmektedir [25,26]. Kadın hastalarda hormonal tedaviler; özellikle kombine oral kontraseptifler ve spironolakton gibi antiandrojenik ajanlar, androjen aracılı sebum artışını baskılayarak fayda sağlayabilmektedir [25].

Nodülokistik veya skar bırakma riski yüksek şiddetli aknede ise oral izotretinoin en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. İzotretinoin; sebase bez aktivitesini azaltması, komedogenezisi baskılaması, inflamasyonu azaltması ve *C. acnes* kolonizasyonunu düşürmesi nedeniyle akne patogenezinin tüm temel basamaklarına etki etmektedir [25,26].

Son yıllarda nanoteknoloji temelli tedavi yaklaşımları da geliştirilmiştir. Lipid nanopartiküller, nanoemülsiyonlar ve polimerik nanopartikül sistemleri sayesinde ilaçların deri penetrasyonunun artırılması, lokal irritasyonun azaltılması ve hedefe yönelik ilaç salınımının sağlanması amaçlanmaktadır [25].

2.3. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, temelinde insülin direnci bulunan; abdominal obezite, glukoz metabolizma bozukluğu, dislipidemi ve hipertansiyonun bir arada görüldüğü kompleks bir kardiyometabolik sendromdur [5]. Literatürde "sendrom X", "ölümcül dörtlü" ve "insülin direnci sendromu" gibi farklı isimlerle de tanımlanan bu klinik tablo, uzun yıllardır bilinmekle birlikte özellikle son birkaç dekatta obezite ve diabetes mellitus prevalansındaki küresel artış ile paralel şekilde belirgin önem kazanmıştır [27]. Günümüzde yalnızca metabolik bir hastalık olarak değil, aynı zamanda düşük dereceli kronik sistemik inflamasyon ile karakterize multisistemik bir durum olarak kabul edilmektedir [22,27]. NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol düzeyi, hipertansiyon ve açlık plazma glukoz yüksekliği kriterlerinden en az üçünün bulunması gerekmektedir [22,27].

Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi sistemik hastalıkların yanı sıra çok sayıda dermatolojik hastalık ile de ilişkilendirilmektedir. Özellikle psoriasis, hidradenitis suppurativa ve akne vulgaris gibi kronik inflamatuvar dermatozlarda metabolik sendrom sıklığının arttığı bildirilmektedir [23,28]. Psoriasis hastalarında hastalık şiddeti arttıkça metabolik sendrom birlikteliğinin daha belirgin hale geldiği; hidradenitis suppurativa olgularında ise hafif klinik formlarda dahi metabolik sendrom prevalansının artabileceği gösterilmiştir. Bu durum, metabolik sendrom ile kronik inflamatuvar deri hastalıkları arasında ortak patogenetik mekanizmaların bulunabileceğini düşündürmektedir [28]. Dermatoloji pratiğinde metabolik sendromun kutanöz hastalıklarla ilişkisi iyi bilinmesine rağmen, yoğun poliklinik koşulları ve zaman kısıtlılığı gibi nedenlerle hastaların metabolik açıdan her zaman ayrıntılı şekilde değerlendirilemediği bildirilmektedir. Bu nedenle özellikle kronik inflamatuvar dermatozu bulunan hastalarda metabolik risk faktörlerinin sorgulanması ve gerekli durumlarda multidisipliner yaklaşım planlanması önem taşımaktadır [23,28,31].

Metabolik sendromun ortaya çıkışında en önemli mekanizmalardan biri insülin direncidir. İnsülin direnci, periferik dokuların insüline verdiği yanıtın azalması sonucu gelişmekte ve pankreatik β-hücrelerinden kompansatuvar hiperinsülinemi salınımına yol açmaktadır. Başlangıçta artmış insülin sekresyonu ile glukoz homeostazı korunabilse de zaman içerisinde β-hücre rezervinin azalmasıyla glukoz intoleransı ve tip 2 diabetes mellitus gelişebilmektedir. Özellikle visseral yağ dokusunun artışı, metabolik sendrom patogenezinde merkezi rol oynamaktadır. Visseral adipositler yalnızca enerji depolayan yapılar olmayıp aynı zamanda endokrin fonksiyon göstererek çok sayıda adipokin ve proinflamatuvar sitokin salgılamaktadır. Tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve leptin düzeylerindeki artış ile adiponektin düzeylerindeki azalma; insülin direncinin derinleşmesine, endotelyal disfonksiyona ve sistemik inflamasyonun sürdürülmesine katkı sağlamaktadır [16].

Metabolik sendrom gelişiminde genetik yatkınlık, sedanter yaşam tarzı, yüksek kalorili beslenme, obezite, uyku bozuklukları ve kronik stres gibi çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır. Özellikle modern yaşam biçimine bağlı fiziksel aktivite azalması ve rafine karbonhidrat ile doymuş yağdan zengin beslenme alışkanlıkları,

obezite prevalansındaki artış ile birlikte metabolik sendrom sıklığını belirgin şekilde yükseltmiştir. Bunun yanı sıra oksidatif stres mekanizmalarının da metabolik sendrom patogenezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Artmış serbest yağ asitleri ve hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak hücresel hasara ve inflamatuvar yolakların aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu süreçte nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive olması proinflamatuvar sitokin üretimini artırmakta ve kronik inflamatuvar yanıtın devamlılığını sağlamaktadır [16,22].

Metabolik sendromun ilerleyen dönemlerinde endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz ve protrombotik durum gelişebilmektedir. Kronik inflamasyon ve oksidatif stresin etkisiyle damar duvarında nitrik oksit biyoyararlanımı azalmakta, vasküler sertlik artmakta ve kardiyovasküler hastalık riski belirgin şekilde yükselmektedir. Ayrıca metabolik sendrom; nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apnesi ve çeşitli dermatolojik hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir. Dermatolojik açıdan değerlendirildiğinde metabolik sendroma eşlik eden kronik inflamatuvar ortamın akne vulgaris, psoriasis, hidradenitis suppurativa ve akantozis nigrikans gibi hastalıkların gelişiminde veya şiddetlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir [16].



Şekil 4. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri [5]

2.3.1. Metabolik Sendrom ve İlişkili Dermatolojik Hastalıklar

Metabolik sendrom yalnızca endokrinolojik bir tablo değil, dermatolojik hastalıkların gelişimini ve seyrini belirleyen sistemik bir durumdur. Bu ilişki çift yönlüdür: Metabolik sendrom bileşenleri deri bariyerini ve immün yanıtı bozarken; psoriazis, akne ve hidradenitis suppurativa gibi kronik inflamatuvar deri hastalıkları da sistemik inflamatuvar yükü artırarak kardiyometabolik risk gelişimine katkıda bulunur [22,27].

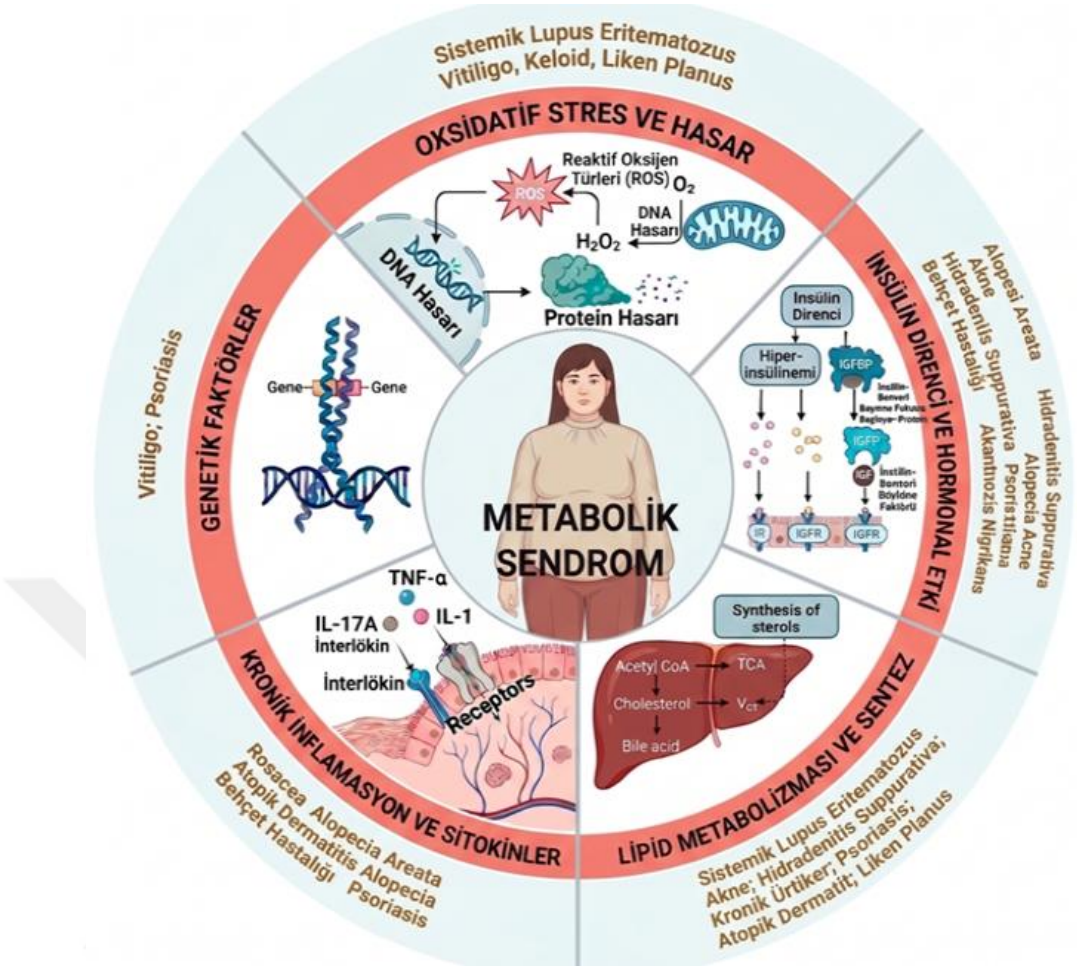
Ortak Patofizyolojik Mekanizmalar

Bu kompleks etkileşimin temelinde şu biyolojik süreçler yer alır:

- **Sinyal Yolakları:** PI3K/Akt-mTORC1 ve NF-κB aktivasyonu.
- **İnflamatuvar Belirteçler:** TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-17 artışı.
- **Metabolik Faktörler:** İnsülin direnci, oksidatif stres, adipokin dengesizliği (leptin artışı, adiponektin azalması) ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler.

Öne Çıkan Klinik İlişkiler

1. **Psoriazis:** Metabolik Sendrom ile en güçlü ilişkiye sahip hastalıktır. Multisistemik bir inflamasyon tablosu olarak kabul edilir; şiddetli vakalarda kardiyometabolik tarama önemlidir.
2. **Akne Vulgaris:** Özellikle erişkin aknesi ve PKOS ilişkili vakalarda; yüksek glisemik indeksli diyetin tetiklediği IGF-1 ve mTORC1 aktivasyonu patogenezin merkezindedir.
3. **Hidradenitis Suppurativa (HS):** %50'ye varan Metabolik Sendrom prevalansı ile dikkat çeker. Obezite ve foliküler oklüzyon, sistemik inflamatuvar döngüyü besler.
4. **Rozasea:** Hipertansiyon ve dislipidemi ile anlamlı birliktelik gösterir; nörovasküler disregülasyon ve oksidatif stres ortak paydadır.
5. **Otoimmün ve Diğer Hastalıklar:** Vitiligo, büllöz hastalıklar (özellikle steroid kullanımı sonrası) ve deri tümörleri ile Metabolik Sendrom arasında, mekanizmaları henüz netleşmemiş olsa da dikkat çekici bağlantılar mevcuttur [22,27].



Şekil 5. Metabolik Sendrom ve İlişkili Deri Hastalıkları [22]

2.4. AKNE VULGARIS VE METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

Akne vulgaris ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar artmaktadır [7,8]. İnsülin direnci bu ilişkinin merkezindedir [5]. Meta-analizlerde akne hastalarında insülin direnci ve dislipidemi daha sık bildirilmiştir [19,20]. Ancak bazı çalışmalar bu ilişkiyi doğrulamamış ve sonuçların heterojen olduğunu göstermiştir [8].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, akne vulgarisin yalnızca pilosebase ünitenin inflamatuvar bir hastalığı olmadığını, aynı zamanda metabolik bozukluklarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir [6,8]. Erişkin akne hastalarında metabolik sendrom ve insülin direnci prevalansının sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Özellikle şiddetli akne olgularında metabolik sendrom, insülin direnci ve düşük HDL düzeyleri daha sık görülmektedir. Santral obeziteyi gösteren artmış bel çevresi ise hem metabolik sendrom hem de insülin direnci gelişimi açısından en önemli bağımsız risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Bu bulgular,

akne vulgarisin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır [30].

2.5. HİRŞUTİZM

Hirşutizm, kadınlarda androjen duyarlı bölgelerde terminal kılların artışı ile karakterize bir durumdur ve androjen bağımlı olmayan alanlardaki yaygın kıl artışını ifade eden hipertrikozdan ayrılmalıdır [10,31]. Hirşutizm androjen bağımlı bölgelerde mFGS ile değerlendirilir [10].

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5–10'unu etkileyen bu tablo, çoğu zaman altta yatan hiperandrojenizmin ilk klinik bulgusu olup yaşam kalitesini ve psikososyal durumu önemli derecede etkileme potansiyeline sahiptir [32,33].

Kıl büyümesi; androjenler, büyüme faktörleri ve lokal enzim aktiviteleri tarafından düzenlenmektedir [34]. Puberte ile birlikte artan androjen düzeyleri, belirli bölgelerde vellus kıllarının terminal kıllara dönüşümünü uyarır. Hirşutizmin gelişiminde dolaşımdaki androjen düzeyi kadar kıl folikülünün androjen duyarlılığı ve lokal 5-alfa redüktaz aktivitesi de önemlidir [34,35].

Hafif derecede hirşutizmi bulunan kadınların önemli bir kısmında altta yatan belirgin bir neden saptanamaz ve bu durum idiyopatik hirşutizm olarak adlandırılır. Tanı çoğunlukla diğer olası etiyolojilerin dışlanmasıyla konulur [31,36]. Bu hastalarda androjen düzeyleri genellikle normal sınırlardadır, adet düzensizliği eşlik etmez ve hirşutizmi açıklayabilecek spesifik bir patoloji ortaya konamaz [31,35,36].

Hirşutizmin bilinen en sık nedeni polikistik over sendromudur (PKOS). Bunun dışında konjenital adrenal hiperplazi, Cushing hastalığı, hipertekozis, insülin direnci, androjen salgılayan tümörler ve çeşitli ilaçlar etiyolojide yer alabilir [31,34].

Tablo 1. Hirşutizm Nedenleri [34]

Etyoloji	**Alt Başlık**
Polikistik Over Sendromu (PKOS)	
Konjenital adrenal hiperplazi	• Klasik form • Non-klasik form
Cushing hastalığı	
Over tümörleri	
Adrenal tümörler	• Adenom • Karsinom
Büyüme hormonu fazlalığı	
İnsülin direnci	
Stromal hipertekozis	
İlaçlar	• Siklosporin • Testosteron enjeksiyonları, kremleri ve bantları • Progestinler • Diazoksid • Minoksidil • Fenitoin • Danazol • Glukokortikoidler • Anabolik steroidler

Tedavi planı altta yatan nedene ve klinik şiddete göre düzenlenir. Özellikle PKOS ilişkili olgularda kilo kaybı, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri fayda sağlayabilir [37]. Medikal tedavide ilk basamak genellikle oral kontraseptiflerdir. Dirençli veya belirgin olgularda spironolakton, finasterid ve siproteron asetat gibi antiandrojen ajanlar kullanılabilir; ancak teratojenite riski nedeniyle bu ilaçlar etkili kontrasepsiyon ile birlikte verilmelidir [38]. Topikal eflornitin kremi kıl büyümesini azaltmada yardımcı olabilir. Lazer epilasyon ve elektroliz gibi fiziksel yöntemler ise medikal tedaviye eklenerek daha kalıcı kozmetik sonuçlar sağlanabilir [39].

2.6. AKNE VE HİRŞUTİZM İLİŞKİSİ

Akne ve hirşutizm ortak hormonal mekanizmalar sonucu gelişir [6,11].

Akne ve hirşutizm, temel olarak vücutta androjen fazlalığının klinik yansımaları olmaları nedeniyle birbiriyle çok yakından ilişkili iki durumdur [40]. Her iki hastalık tablosunun birbiriyle olan bağlantısı patogenez, doku duyarlılığı, klinik birliktelik ve tedavi yaklaşımları olmak üzere dört temel noktada açıklanabilir [40,41].

2.6.1. Akne ve Hirşutizm Patogenezindeki Ortak Mekanizma:

Deride bulunan sebase bezler ve kıl folikülleri, androjen hormonlarına oldukça duyarlı yapılardır. Kanda dolaşan androjen seviyelerindeki artış (testosteron, androstenedion, DHEA, DHEAS), her iki durumun gelişiminde ana tetikleyicidir [40,42].

Artmış androjenler, yağ bezlerindeki sebum üretimini uyarır ve foliküler keratozu artırarak akne oluşumuna doğrudan zemin hazırlar [43].

Hirşutizmde ise aynı hormonlar, androjenlere duyarlı vücut bölgelerindeki ince, renksiz tüylerin vellus kıllarının kalın, koyu renkli kıllara terminal kıllara dönüşme sürecini başlatır [35,40].

2.6.2. Akne ve Hirşutizmde Lokal Metabolizma ve Artmış Doku Duyarlılığı:

Yağ bezleri ve kıl folikülleri; zayıf yapılı androjenleri testosterona ve ondan çok daha güçlü olan dihidrotestosteron (DHT) molekülüne dönüştüren önemli enzimler barındırır. DHT, hücresel reseptörler üzerinde testosterona kıyasla 5 ila 10 kat daha etkilidir [44]. Bu nedenle, bazı kadınlarda kandaki androjen seviyeleri normal sınırlarda saptansa bile, söz konusu hedef dokuların yani yağ bezleri ve kıl foliküllerinin androjenlere yapısal olarak aşırı duyarlı olması ve lokal metabolizmanın hızlanması durumunda da akne ve hirşutizm tablosu birlikte gelişebilmektedir [40,44].

2.6.3. Akne, Hirşutizm ve PKOS Birlikteliği:

Akne ve hirşutizm, özellikle Polikistik Over Sendromu (PKOS) veya androjen salgılayan tümörler gibi altta yatan hiperandrojenik hastalıkların ortak ve belirgin bulgularıdır [40,41].

Polikistik Over Sendromu (PKOS), temelinde hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi bulunan bir yumurtalık disfonksiyonu sendromudur. Adet düzensizlikleri, hirşutizm ve obezite gibi klinik belirtilerle kendini gösterebilir [48].

Güncel Rotterdam Kriterleri'ne (2003) göre tanı konulabilmesi için, diğer hastalıklar dışlandıktan sonra şu üç kriterden en az ikisinin hastada bulunması gerekir:

1. Oligo- veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirtileri,
3. Ultrasonda polikistik over görünümü [48]

Klinik araştırmalar, hirşutizmi olan kadınlarda akne görülme sıklığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bu oran, altta yatan sebep PKOS olduğunda çok daha belirgin hale gelmektedir. Ayrıca hirşutizmi olan hastalarda yağlı cilt tipinin akne ile sıkı bir ilişkisi olduğu görülmektedir. PKOS ve hiperandrojenemi görülen hastalarda aknenin en yaygın lokalizasyonu yüz ve özellikle çene bölgesidir. Özellikle genç yaştaki kadınlarda, ileri yaştaki kadınlara kıyasla hem yağlanma hem de akne görülme sıklığı anlamlı derecede daha yüksektir [40].

2.6.4. Akne ve Hirşutizm Ortak Tedavi Stratejisi

İki hastalığın oluşum mekanizmasındaki bu benzerlik, tedavi süreçlerinin de paralel yönetilmesini gerektirir [40]. Farmakolojik tedavilerin temel amacı, kanda dolaşan serbest androjen miktarını düşürmek ve hücresel düzeyde androjenik etkiyi baskılamaktır [45,46]. Bu fizyolojik ve endokrinolojik altyapı bozuklukları, oral kontraseptifler gibi hormonal tedavilerle düzeltildiğinde hastaların hem akne lezyonlarında hem de hirşutizm şikayetlerinde eş zamanlı ve belirgin klinik iyileşmeler gözlenmektedir [40,47].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 20.06.2025 tarih ve 672 sayılı karar ile uygun bulunarak onaylanmıştır(**EK-1**).

Araştırmanın etik açıdan değerlendirilmesi Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından yapılmış olup, 27.08.2025 tarihli ve 09 numaralı toplantıda çalışmanın etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (Sayı: 61351342/020-77). İlgili etik kurul onay belgesi **EK-2**'de sunulmuştur.

Çalışma süresince araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, gönüllülük esasına uygun şekilde yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Araştırma kapsamında elde edilen tüm veriler bilimsel araştırma ve yayın etiği ilkeleri doğrultusunda değerlendirilmiş, katılımcıların kişisel bilgilerinin gizliliği korunmuş ve veriler yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılmıştır.

Araştırmanın planlanması, yürütülmesi, veri toplanması ve değerlendirilmesi aşamalarının tamamında Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ilkeleri ile İyi Klinik Uygulamaları kurallarına bağlı kalınmıştır. Ayrıca çalışma sürecinde katılımcı haklarının korunmasına, mahremiyetin sağlanmasına ve etik ilkelere uygun hareket edilmesine azami özen gösterilmiştir.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bu çalışma, 01.09.2025 – 01.06.2026 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmesi planlanan kesitsel, prospektif, tek merkezli vaka-kontrol araştırması olarak tasarlanmıştır.

Çalışmada, 18–49 yaş arası doğurganlık çağındaki orta şiddetli, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris tanılı kadın hastalar ile yaş açısından benzer sağlıklı kadın gönüllüler değerlendirilmiştir. Araştırma kapsamında hasta grubu ile kontrol grubu arasında metabolik sendrom prevalansı, metabolik parametreler, vücut kitle indeksi ve

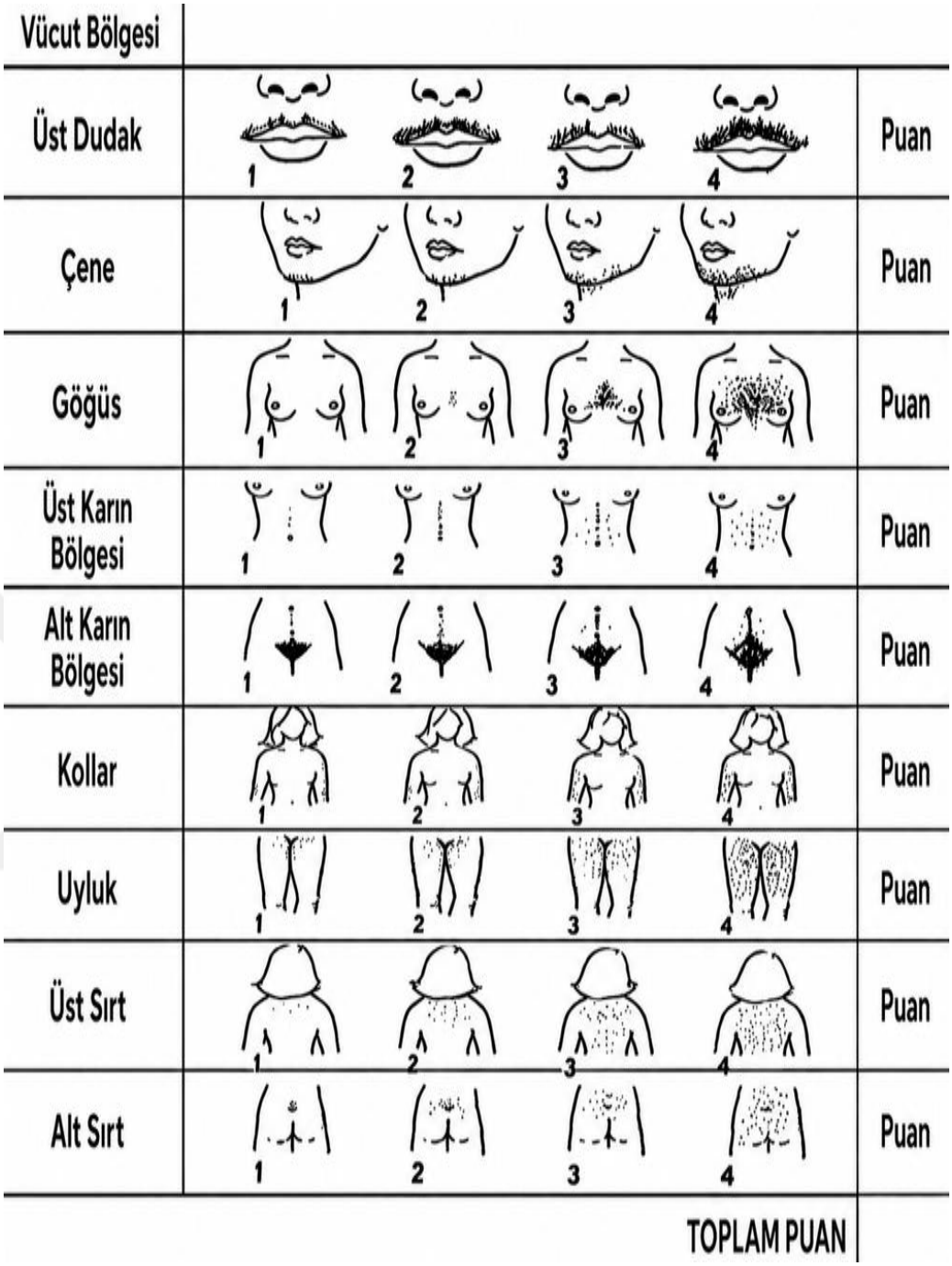
hirşutizm varlığı karşılaştırılmıştır. Ayrıca metabolik sendrom ile hirşutizm arasındaki ilişki ve akne şiddeti ile metabolik parametreler arasındaki olası korelasyonların incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen akne vulgaris hastalarının tanıları dermatoloji uzmanı tarafından klinik muayene ile konulmuştur. Akne şiddeti Global Akne Şiddet Skalası kullanılarak değerlendirilmiş ve yalnızca derece 3, 4 ve 5 olarak sınıflandırılan orta şiddetli, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris olguları çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 2. 2011 Global Akne Şiddet Skalası [50]

Skor	Şiddet Derecesi	Klinik Tanımlama
0	Temiz / Lezyon Yok	Rezidüel pigmentasyon ve eritem görülebilir.
1	Neredeyse Temiz	Az sayıda dağınık açık veya kapalı komedon ve çok az sayıda papül mevcuttur.
2	Hafif	Kolay fark edilebilir düzeydedir; yüzün yarısından daha azı etkilenmiştir. Az sayıda açık veya kapalı komedon ile birkaç papül ve püstül bulunmaktadır.
3	Orta	Yüzün yarısından fazlası etkilenmiştir. Çok sayıda papül ve püstül ile birlikte çok sayıda açık veya kapalı komedon vardır. Bir nodül bulunabilir.
4	Şiddetli	Tüm yüz etkilenmiştir; çok sayıda papül, püstül ve açık/kapalı komedon mevcuttur. Nadir nodüller görülebilir.
5	Çok Şiddetli	Nodül varlığının eşlik ettiği, yüzü yaygın şekilde tutan yüksek derecede inflamatuvar akne tablosu.

Hirşutizm değerlendirmesi mFGS kullanılarak gerçekleştirilmiştir. mFGS'de toplam skorun 8 ve üzerinde olması hirşutizm lehine değerlendirilmiştir. Skorlamalar fizik muayene ile gerçekleştirilmiş ve tüm değerlendirmeler aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.



Şekil 6. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi [10]

Tablo 3. Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru Vücut Bölgeleri Derecelendirme Kriterleri [10]

Vücut Bölgesi	Skor 1	Skor 2	Skor 3	Skor 4
Üst Dudak	Dış köşelerde birkaç terminal kıl	Dış köşelerde küçük bir bıyık oluşturacak şekilde kıllanma	Dudak yarısını kaplayan bıyık yapısı	Tüm üst dudağı kaplayan tam bıyık yapısı
Çene	Birkaç dağınık terminal kıl	Dağınık terminal kıllarda hafif kümelenme	Çeneyi kısmen kaplayan yoğun kıllanma	Tüm çeneyi kaplayan tam sakal yapısı
Göğüs	Areola çevresinde birkaç terminal kıl	Areola çevresinde yoğunlaşma ve orta hatta hafif kıllanma	Sternum üzerinde belirgin kıllanma	Tüm göğüs bölgesini kaplayan tam kıllanma
Üst Karın	Linea alba üzerinde birkaç terminal kıl	Orta hat boyunca daha belirgin ve dikey kıllanma	Üst karın bölgesinin yarısını kaplayan kıllanma	Tüm üst karın bölgesini kaplayan geniş kıllanma
Alt Karın	Orta hatta birkaç dağınık terminal kıl	Pubis üzerinden yukarı doğru uzanan hafif ters üçgen kıllanma	Yukarı doğru uzanan belirgin elmas tipi kıllanma	Göbeğe kadar uzanan tam ve yoğun erkek tipi kıllanma
Üst Kollar	Proksimal kısımda birkaç dağınık terminal kıl	Kolun üst yarısını kısmen kaplayan kıllanma	Kolun üst yüzeyini tamamen kaplayan orta derece kıllanma	Kolun üst bölgesini kaplayan yoğun, kalın kıllanma
Uyluklar	Uyluk iç yüzeyinde birkaç dağınık terminal kıl	Uyluk iç yüzeyinde daha belirgin kıllanma	Uyluğun ön ve iç yüzeyini kaplayan orta derece kıllanma	Tüm uyluk çevresini kaplayan yoğun ve kalın kıllanma
Üst Sırt	Skapula çevresinde birkaç dağınık kıl	Sırtın üst kısmında hafif kümelenmiş kıllanma	Üst sırt bölgesinin yarısını kaplayan belirgin kıllanma	Tüm üst sırtı kaplayan yoğun ve birleşik kıllanma

Metabolik sendrom değerlendirmesi National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) kriterlerine göre yapılmıştır. Buna göre aşağıdaki beş kriterden en az üçünün bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilmiştir:

- Bel çevresi: kadınlarda >88 cm
- Serum trigliserid düzeyi: >150 mg/dL
- HDL kolesterol düzeyi: <50 mg/dL
- Kan basıncı: ≥130/85 mmHg
- Açlık plazma glukozu: >100 mg/dL

Katılımcıların boy ve kilo ölçümleri dijital ölçüm cihazları ile gerçekleştirilmiş, vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram/metre² (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bel çevresi ölçümleri standart mezura ile gerçekleştirilmiştir. Kan basıncı ölçümleri dijital tansiyon aleti kullanılarak uygun dinlenme süresi sonrasında yapılmıştır.

Laboratuvar değerlendirmeleri için katılımcılardan en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınmıştır. Açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri hastane biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ

3.3.1. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri, 49 yaş altı kadın olmak
- Klinik olarak orta şiddetli veya şiddetli akne vulgaris tanısı almış olmak
- Global Akne Şiddet Derecesi'nin 3, 4 veya 5 olması
- Son 1 yıl içerisinde sistemik akne tedavisi almamış olmak
- Araştırmaya katılmayı kabul ederek gönüllü onam formunu imzalamış olmak

3.3.2. Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Erkek olmak
- Menopozda olmak
- Gebelik varlığı

- Bilinen sistemik hastalık tanısının bulunması
- Endokrinolojik hastalık tanısı bulunması
- Total abdominal histerektomi ve/veya salpingooferektomi öyküsü bulunması
- Son 1 yıl içerisinde sistemik akne tedavisi veya herhangi bir nedenle kemoterapi almış olmak

3.3.3. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18–49 yaş arası kadın olmak
- Dermatolojik açıdan aktif inflamatuvar hastalık bulunmaması
- Global Akne Şiddeti Derecesi 0, 1 ve 2 olmak
- Araştırmaya katılmayı kabul ederek gönüllü onam formunu imzalamış olmak

3.3.4. Sağlıklı Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Erkek olmak
- Menopozda olmak
- Gebelik varlığı
- Sistemik veya endokrinolojik hastalık öyküsü bulunması
- Global Akne Şiddeti Derecesi 3 veya daha fazla olmak
- Son 1 yıl içerisinde sistemik akne tedavisi veya kemoterapi almış olmak

3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Çalışmanın örneklem büyüklüğü, %95 güven aralığı ve %80 istatistiksel güç esas alındığında, hasta ve kontrol gruplarında en az 70'er katılımcının bulunmasının yeterli olacağı öngörülmüştür. Bu doğrultuda Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 73 hasta ve 71 kontrol grubu olmak üzere toplam örneklem büyüklüğü 144 olarak elde edilmiştir.

3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 32.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tanımlayıcı veriler sayı (n), yüzde (%), ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve/veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım gösteriyorsa Independent Samples t-testi, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için One-Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Parametrelerin çoğunluğu normal dağılım sergilemediğinden One-Way ANOVA yerine, ilgili tüm değişkenlerin analizinde Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde verilerin normal dağılım göstermesi durumunda Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermemesi veya değişkenlerden en az birinin ordinal olması durumunda Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada yer alan araştırmacı ve tez danışmanı, çalışmanın planlanması, yürütülmesi, verilerin analizi ve sonuçların yorumlanması süreçlerinde bilimsel tarafsızlığı etkileyebilecek herhangi bir maddi veya manevi destek almamıştır. Araştırmanın hazırlanması sırasında çıkar çatışmasına yol açabilecek ticari, kurumsal veya kişisel bir ilişki bulunmamaktadır. Ayrıca çalışmanın tüm aşamalarında bilimsel etik kurallarına bağlı kalınmış olup, elde edilen veriler herhangi bir dış etki olmaksızın değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VE TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde klinik olarak orta şiddetli, şiddetli veya çok şiddetli akne vulgaris tanısı alan 73 kadın hasta ile dermatolojik olarak aktif inflamatuvar hastalığı bulunmayan, yaş açısından benzer 71 sağlıklı kadın gönüllü olmak üzere toplam 144 katılımcı dahil edilmiştir.

Araştırma kapsamında incelenen sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, grup örneklem büyüklükleri dikkate alınarak Shapiro-Wilk testi ile denetlenmiştir. Yapılan normallik analizleri neticesinde; boy, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve açlık kan şekeri parametrelerinin her iki grupta da normal dağılım gösterdiği saptanmıştır ($p>0,05$). Normal dağılım gösteren bu parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında parametrik test yöntemlerinden Bağımsız Örneklem t-Testi (Independent Samples t-Test) kullanılmış ve veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak sunulmuştur.

Buna karşın yaş, ağırlık, vücut kitle indeksi, mFGS, bel çevresi, trigliserid, HDL kolesterol ve metabolik sendrom kriter sayısı değişkenlerinin en az bir grupta normal dağılım göstermediği saptanmıştır ($p<0,05$). Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik test yöntemlerinden Mann-Whitney U testi tercih edilmiş; bu veriler Ortalama ± Standart Sapma değerlerinin yanı sıra Medyan [Minimum - Maksimum] değerleri ile birlikte raporlanmıştır. Hirşutizm varlığı ve metabolik sendrom tanı kriterlerinin gruplar arası oran karşılaştırmalarında ise Pearson Ki-Kare testi kullanılmış ve veriler sayı (n) ile yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Katılımcıların demografik özellikleri incelendiğinde; akne vulgaris hasta grubunun yaş ortalaması 22,21 ± 4,40 (medyan: 21,00) yıl, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 22,89 ± 3,81 (medyan: 22,00) yıl olarak saptanmıştır. Yapılan Mann-Whitney U testi neticesinde, hasta ve kontrol grupları arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,0592$). Bu bulgu, iki

grubun yaş değişkeni yönünden homojen bir dağılım sergilediğini ve metabolik parametrelerin yaşa bağlı karıştırıcı etkilerden arındırıldığını göstermektedir.

Katılımcıların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde, hasta grubunun boy ortalaması 162,31 ± 5,16 cm iken, kontrol grubunun boy ortalaması 163,39 ± 5,05 cm olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,2057). Ancak akne vulgaris hasta grubunun vücut ağırlığı (61,97 ± 14,08 kg; medyan: 59,60 kg), sağlıklı kontrol grubuna göre (57,05 ± 7,73 kg; medyan: 56,00 kg) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0483). Vücut ağırlığındaki bu anlama paralel olarak hesaplanan vücut kitle indeksi değerleri, akne vulgaris hasta grubunda (23,50 ± 5,08 kg/m²; medyan: 22,31 kg/m²), sağlıklı kontrol grubuna kıyasla (21,36 ± 2,64 kg/m²; medyan: 20,93 kg/m²) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p=0,0100).

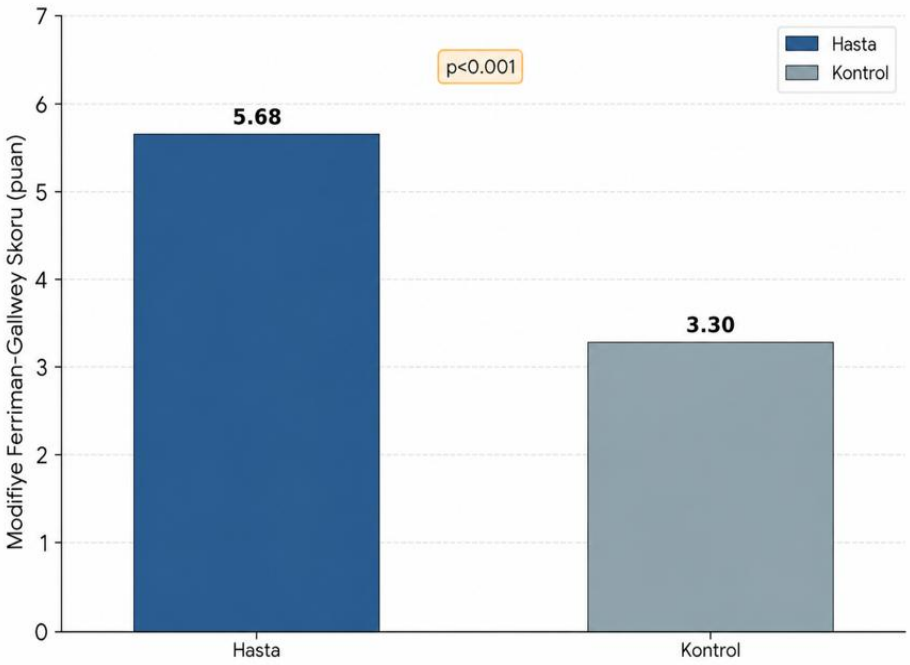
Tablo 4. Katılımcıların Demografik ve Tanımlayıcı Verileri.

Klinik ve Laboratuvar Parametreleri	Akne Vulgaris Hasta Grubu (n=73)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=71)	Uygulanan İstatistiksel Test	p Değeri
SÜREKLİ DEĞİŞKENLER				
Yaş (Yıl)	22,21±4,40 21,00 [18,00–40,00]	22,89±3,81 22,00 [18,00–40,00]	Mann-Whitney U Testi	0,0592
Boy (cm)	162,31±5,16 162,20 [151,40–177,30]	163,39±5,05 163,00 [153,00–175,00]	Bağımsız Örneklem t-Testi	0,2057
Ağırlık (kg)	61,97±14,08 59,60 [43,00–125,00]	57,05±7,73 56,00 [45,00–80,00]	Mann-Whitney U Testi	**0,0483**
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	23,50±5,08 22,31 [16,90–45,91]	21,36±2,64 20,93 [17,42–27,68]	Mann-Whitney U Testi	**0,0100**
Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru	5,68±3,63 5,00 [0,00–15,00]	3,30±2,03 3,00 [0,00–9,00]	Mann-Whitney U Testi	**p<0,0001**
Bel Çevresi (cm)	83,38±11,55 82,00 [67,00–127,00]	74,94±7,58 75,00 [60,00–97,00]	Mann-Whitney U Testi	**p<0,0001**
Trigliserid (mg/dL)	78,94±41,47 66,90 [34,30–243,00]	73,45±32,26 66,00 [20,70–201,00]	Mann-Whitney U Testi	0,7161
HDL Kolesterol (mg/dL)	60,77±12,08 61,00 [41,00–105,00]	65,30±13,06 64,00 [40,00–103,00]	Mann-Whitney U Testi	**0,0283**
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	116,68±10,57 116,00 [89,00–143,00]	113,24±10,24 112,00 [90,00–140,00]	Bağımsız Örneklem t-Testi	**0,0489**
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80,66±7,53 80,00 [61,00–101,00]	74,79±7,20 74,00 [60,00–93,00]	Bağımsız Örneklem t-Testi	**p<0,0001**
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	87,90±6,45 87,00 [74,00–107,00]	86,18±7,19 86,00 [68,00–100,00]	Bağımsız Örneklem t-Testi	0,1333
Metabolik Sendrom Kriter Sayısı	0,85±0,97 1,00 [0,00–3,00]	0,28±0,51 0,00 [0,00–2,00]	Mann-Whitney U Testi	**0,0001**
KATEGORİK DEĞİŞKENLER				
Hirsutizm Varlığı • Var (Skor ≥8) • Yok (Skor <8)	22 (30,1%) 51 (69,9%)	2 (2,8%) 69 (97,2%)	Pearson Ki-Kare Testi	**p<0,0001**
Bel Çevresi Kriteri • Pozitif (>88 cm) • Negatif (≤88 cm)	18 (24,7%) 55 (75,3%)	2 (2,8%) 69 (97,2%)	Pearson Ki-Kare Testi	**0,0004**
Trigliserid Kriteri • Pozitif (>150 mg/dL) • Negatif (≤150 mg/dL)	4 (5,5%) 69 (94,5%)	2 (2,8%) 69 (97,2%)	Pearson Ki-Kare Testi	0,7022
HDL Kolesterol Kriteri • Pozitif (<50 mg/dL) • Negatif (≥50 mg/dL)	16 (21,9%) 57 (78,1%)	8 (11,3%) 63 (88,7%)	Pearson Ki-Kare Testi	0,1360
Kan Basıncı Kriteri • Pozitif (≥130/85 mmHg) • Negatif (<130/85 mmHg)	21 (28,8%) 52 (71,2%)	6 (8,5%) 65 (91,5%)	Pearson Ki-Kare Testi	**0,0036**
Açlık Kan Şekeri Kriteri • Pozitif (>100 mg/dL) • Negatif (≤100 mg/dL)	4 (5,5%) 69 (94,5%)	0 (0,0%) 71 (100,0%)	Pearson Ki-Kare Testi	0,1354
Metabolik Sendrom Varlığı • Var (Kriter Sayısı ≥3) • Yok (Kriter Sayısı <3)	6 (8,2%) 67 (91,8%)	0 (0,0%) 71 (100,0%)	Pearson Ki-Kare Testi	**0,0403**

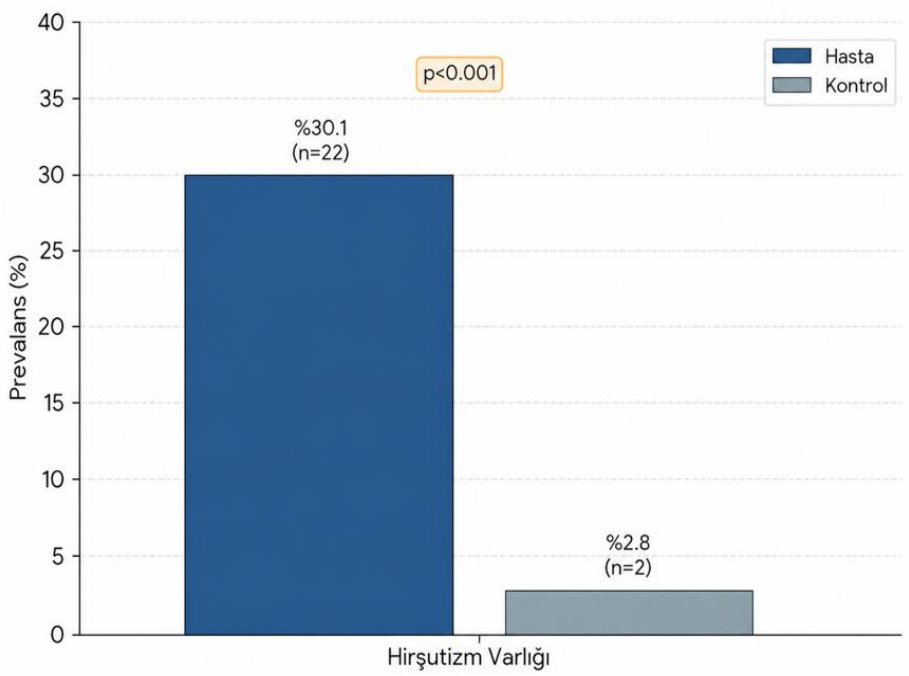
4.2. GRUPLARIN HİRŞUTİZM VE HORMONAL PARAMETRELER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Katılımcıların terminal kıllanma derecelerini ve androjen duyarlılığını objektif olarak ortaya koyan mFGS incelendiğinde, akne vulgaris hasta grubunun skor ortalaması 5,68 ± 3,63 (medyan: 5,00) olarak saptanırken, sağlıklı kontrol grubunun skor ortalaması 3,30 ± 2,03 (medyan: 3,00) olarak saptanmıştır. İki grup arasında yapılan Mann-Whitney U testi, akne vulgaris hastalarında mFGS'nin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,0001$) **(Şekil 7)**.

mFGS'de toplam puanın 8 ve üzerinde olması esasına dayanarak tanımlanan "Hirşutizm Varlığı" kategorik olarak incelendiğinde; akne vulgaris hasta grubundaki 73 hastanın 22'sinde (%30,1) hirşutizm saptanırken, sağlıklı kontrol grubundaki 71 katılımcının yalnızca 2'sinde (%2,8) hirşutizm klinik tablosuna rastlanmıştır. Yapılan Pearson Ki-Kare testi neticesinde, orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris hastası olan kadınlarda hirşutizm görülme prevalansının, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak son derece yüksek ve ileri düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$) **(Şekil 8)**.



Şekil 7. Gruplar Arasında mFGS Ortalamalarının Karşılaştırması



Şekil 8. Gruplar Arasında Hirşutizm Varlığının Karşılaştırılması

4.3. GRUPLARIN METABOLİK SENDROM VE BİLEŞENLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Katılımcıların NCEP ATP-III kriterlerine göre metabolik profilleri ve abdominal obezite durumları incelenmiştir. Kardiyometabolik ve aterojenik riskin en önemli bağımsız belirteçlerinden biri olan bel çevresi ölçümleri, akne vulgaris hasta grubunda ortalama 83,38 ± 11,55 cm (medyan: 82,00 cm) iken, sağlıklı kontrol grubunda 74,94 ± 7,58 cm (medyan: 75,00 cm) olarak saptanmıştır. Yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda, akne vulgaris hastalarının bel çevresi değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,0001$).

Kadınlarda bel çevresinin 88 santimetreden büyük olması esasına dayanan "Bel Çevresi Kriteri" pozitifliği değerlendirildiğinde; akne vulgaris grubundaki hastaların %24,7'sinde (n=18) abdominal obezite kriteri karşılanırken, kontrol grubunda bu oran yalnızca %2,8 (n=2) düzeyinde kalmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p=0,0004$).

Katılımcıların laboratuvar verilerinden serum trigliserid düzeyleri incelendiğinde; hasta grubunda 78,94 ± 41,47 mg/dL (medyan: 66,90 mg/dL), kontrol grubunda ise 73,45 ± 32,26 mg/dL (medyan: 65,00 mg/dL) düzeyleri ölçülmüş olup,

gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,7161). Serum trigliserid düzeyinin 150 mg/dL üzerinde olmasını ifade eden "Trigliserid Kriteri" pozitifliği hasta grubunda %5,5 (n=4), kontrol grubunda ise %2,8 (n=2) oranında gözlenmiş ve oranlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,7022).

Serum lipid profilinin bir diğer bileşeni olan HDL kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde; akne vulgaris hasta grubunun HDL kolesterol değerleri (60,77 ± 12,08 mg/dL; medyan: 61,00 mg/dL), sağlıklı kontrol grubuna göre (65,30 ± 13,06 mg/dL; medyan: 64,00 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,0283). Ancak, kadınlar için HDL kolesterol düzeyinin 50 mg/dL'nin altında olmasını temel alan "HDL Kolesterol Kriteri" pozitiflik oranları (hasta grubunda %21,9, kontrol grubunda %11,3) Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark düzeyine ulaşmamıştır (p=0,1360).

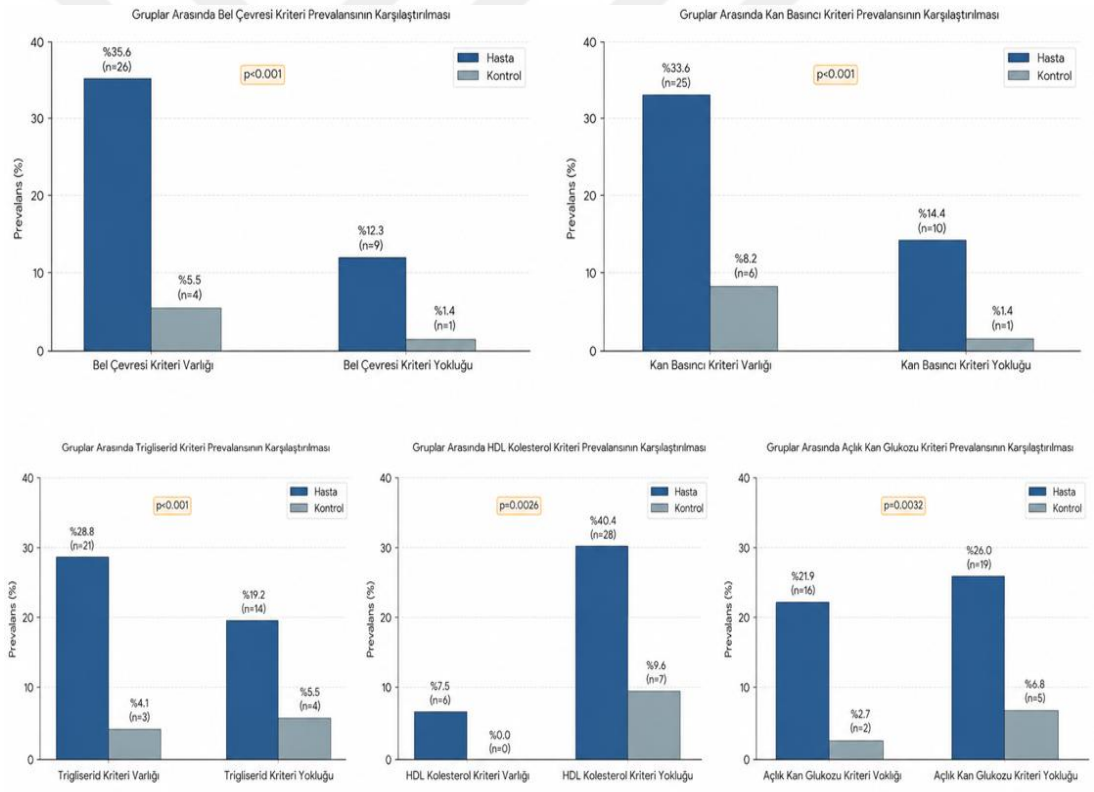
Katılımcıların kan basıncı parametreleri incelendiğinde; akne vulgaris hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 116,68 ± 10,57 mmHg olarak saptanmış ve kontrol grubunun ortalamasından (113,24 ± 10,24 mmHg) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0489). Benzer şekilde diastolik kan basıncı değerleri akne vulgaris hasta grubunda 80,66 ± 7,53 mmHg ile sağlıklı kontrol grubuna göre (74,79 ± 7,20 mmHg) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksek ölçülmüştür (p<0,0001). Kan basıncının ≥130/85 mmHg veya hipertansiyon ilacı kullanımı durumunu ifade eden "Kan Basıncı Kriteri" pozitifliği, akne vulgaris grubunda %28,8 (n=21) gibi yüksek bir oranda saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %8,5 (n=6) düzeyinde kalmış; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0036).

Karbonhidrat metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan açlık kan şekeri düzeyleri yönünden hasta grubu (87,90 ± 6,46 mg/dL) ile kontrol grubu (86,18 ± 7,19 mg/dL) arasında bağımsız örneklem t-testi neticesinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,1333). Açlık kan şekerinin 100 mg/dL üzerinde olmasını temel alan "Açlık Kan Şekeri Kriteri" pozitifliği, akne grubunda %5,5 (n=4) oranında izlenirken, kontrol grubunda hiçbir katılımcıda (%0,0) bu kritere rastlanmamış, oranlar arası fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p=0,1354).

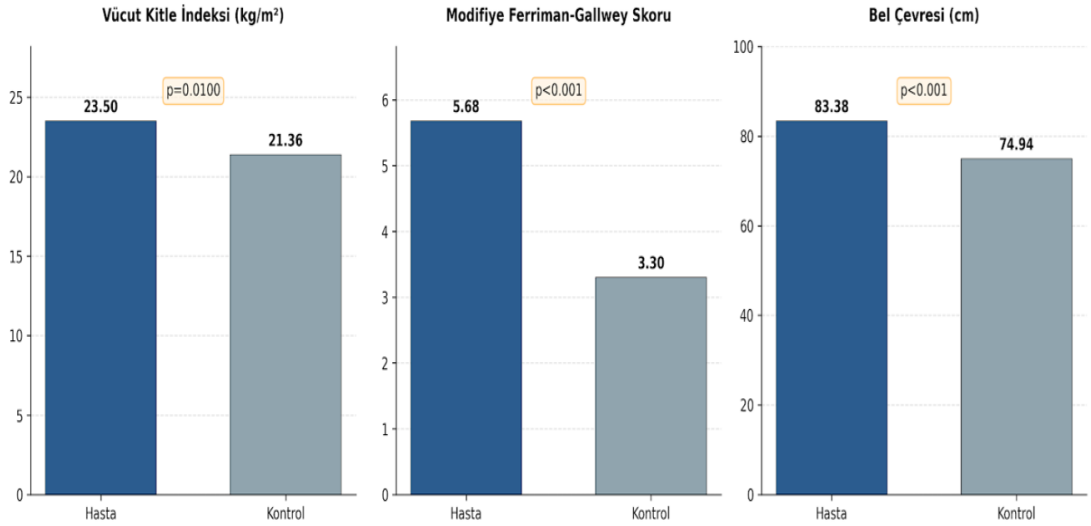
Son olarak, katılımcılarda saptanan toplam metabolik sendrom kriter sayıları incelendiğinde; akne vulgaris grubunda kriter sayısı ortalaması 0,85 ± 0,97 (medyan:

1,00) iken, kontrol grubunda bu değer 0,28 ± 0,51 (medyan: 0,00) olarak belirlenmiştir. Akne hastalarında eşlik eden metabolik sendrom kriter sayısının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,0001).

NCEP ATP - III kılavuzuna göre, belirlenen beş kriterden en az üçünün eş zamanlı bulunması esasına dayanan "Metabolik Sendrom Varlığı" nihai olarak incelendiğinde; sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin hiçbirinde (%0,0) metabolik sendrom tablosuna rastlanmamıştır. Buna karşın, orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris tanılı 73 hastanın 6'sında (%8,2) klinik olarak metabolik sendrom teşhis edilmiştir. İki grup arasında yapılan Pearson Ki-Kare testi neticesinde, akne vulgaris hastalarında metabolik sendrom prevalansının sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,0403).



Şekil 9. Gruplar Arasında Metabolik Sendrom Kriterleri Karşılaştırması



Şekil 10. Gruplar Arasında Klinik ve Antropometrik Parametrelerin Karşılaştırılması

4.4. AKNE ŞİDDETİ İLE KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞİŞKENLERİ ARASINDAKİ KORELASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akne vulgaris hasta grubunu oluşturan katılımcılarda hastalık şiddetinin demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal parametrelerle olan olası ilişkilerini, ayrıca bu ilişkilerin yönü ve gücünü belirlemek amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Analiz kapsamında, hastaların akne lezyonlarının yaygınlığını ve derinliğini objektif olarak yansıtan Global Akne Şiddeti Skoru temel alınmış; bu skorun diğer sürekli değişkenlerle olan korelasyon katsayıları (rs) ve anlamlılık düzeyleri (p) hesaplanmıştır.

Yapılan istatistiksel analizler neticesinde, incelenen parametreler arasında yalnızca katılımcıların vücut kitle indeksi değerleri ile Global Akne Şiddeti Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (rs = -0,261; p = 0,0259) **(Tablo 5)**. Bu bulgu; orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris tanısı alan kadın hastalarda, vücut kitle indeksi arttıkça akne şiddet skorunun zayıf güçte ve ters yönlü bir eğilim gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Buna karşın, akne vulgaris hasta grubunda Global Akne Şiddeti Skoru ile kronik androjenik uyarının ve terminal kıllanmanın klinik bir göstergesi olan mFGS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rs = -0,202; p = 0,0873). Benzer şekilde, kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon ve metabolik

süreçlerle yakından ilişkili olan yaş (rs = -0,189; p = 0,1089) ve bel çevresi (rs = -0,214; p = 0,0686) parametreleri ile akne şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Laboratuvar ve klinik metabolik sendrom bileşenleri detaylı olarak incelendiğinde; karbonhidrat metabolizmasının temel belirteci olan açlık kan şekeri düzeyleri ile akne şiddet skoru arasında doğrusal bir ilişki olmadığı saptanmıştır (rs = -0,005; p = 0,9691). Serum lipid profili parametrelerinden serum trigliserid düzeyleri (rs = -0,087; p = 0,4655) ve Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri (rs = -0,080; p = 0,4988) ile Global Akne Şiddeti Skoru arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir korelasyon izlenmemiştir.

Son olarak, katılımcıların hemodinamik durumunu yansıtan sistolik kan basıncı (rs = -0,030; p = 0,8000) ve diastolik kan basıncı (rs = -0,114; p = 0,3379) değerlerinin yanı sıra, NCEP ATP-III kriterlerine göre hastalarda saptanan toplam metabolik sendrom kriter sayısının da (rs = -0,087; p = 0,4639) akne vulgaris hastalık şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içinde olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 5. Akne Şiddetine Göre Klinik Parametrelerin Korelasyon Katsayısı

Korelasyon Analizine Dahil Edilen Parametreler

Parametreler	Spearman Korelasyon Katsayısı (r_s)	p Değeri
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	**-0,261**	**0,0259**
Yaş (Yıl)	**-0,189**	0,1089
Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru	**-0,202**	0,0873
Bel Çevresi (cm)	**-0,214**	0,0686
Trigliserid (mg/dL)	**-0,087**	0,4655
Metabolik Sendrom Kriter Sayısı	**-0,087**	0,4639
Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) Kolesterol (mg/dL)	**-0,080**	0,4948
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	**-0,114**	0,3379
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	**-0,030**	0,8000
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	**-0,005**	0,9691

4.5. AKNE VULGARIS GELİŞİMİ İÇİN BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİNİ TESPİTİ: ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Tek değişkenli analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren antropometrik, klinik ve hemodinamik parametrelerin akne vulgaris varlığı üzerindeki bağımsız etkilerini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli ileri lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analizde bağımlı değişken olarak hastalık durumu tanımlanmış; bağımsız değişkenler olarak vücut kitle indeksi, bel çevresi, mFGS, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı modele eş zamanlı olarak dahil edilmiştir.

Tablo 6. Akne vulgaris varlığını etkileyen bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Bağımsız Değişkenler	Regresyon Katsayısı (β)	Standart Hata	z Değeri	Odds Ratio (OR)	%95 Güven Aralığı (CI)	p Değeri
Bel Çevresi (cm)	0,201	0,051	3,906	**1,223**	1,105 - 1,352	**< 0,001**
Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru	0,312	0,089	3,503	**1,366**	1,147 - 1,626	**< 0,001**
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	0,129	0,040	3,248	**1,137**	1,052 - 1,229	**0,0012**
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	-0,338	0,126	-2,682	**0,713**	0,557 - 0,913	**0,0073**
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	-0,021	0,027	-0,765	**0,979**	0,929 - 1,033	**0,4444**
Sabit Değer (Constant)	-17,136	3,689	-4,645	—	—	**< 0,001**

*Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı saptanmıştır (Likelihood Ratio **p < 0,001**).*

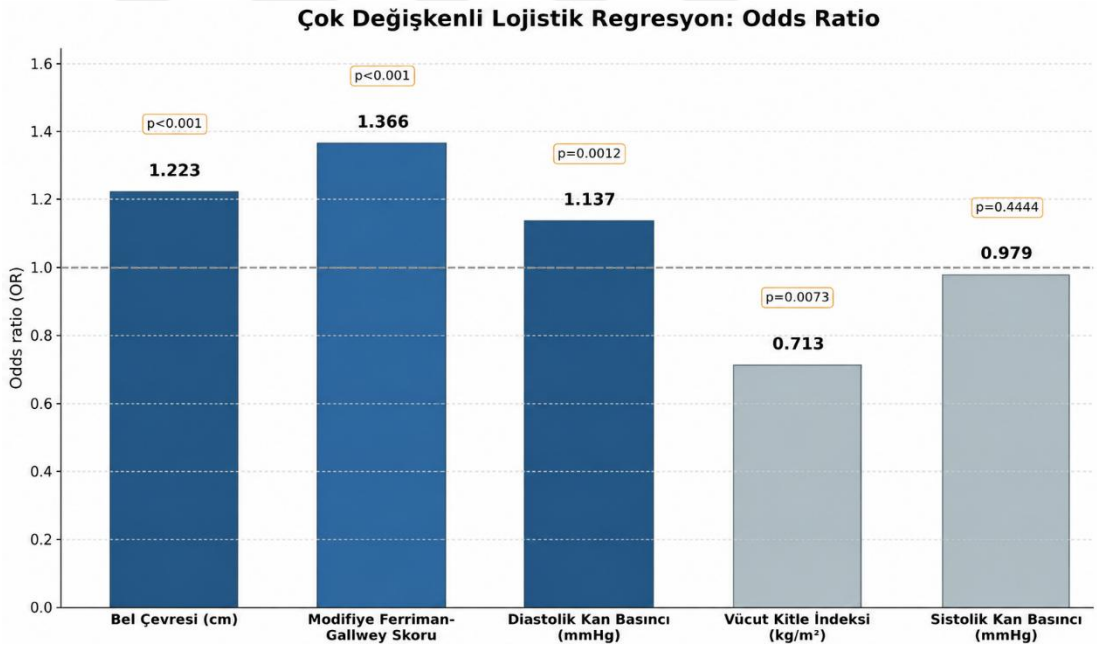
Kurulan lojistik regresyon modelinin genel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır (Likelihood Ratio test, p<0,001). Çok değişkenli analiz sonucunda bel çevresi, mFGS ve diastolik kan basıncı parametrelerinin, diğer değişkenlerden bağımsız olarak orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris varlığı ile anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir (**Tablo 6**).

Bel çevresi açısından değerlendirildiğinde, bel çevresindeki her 1 cm'lik artışın akne vulgaris görülme olasılığını yaklaşık 1,22 kat artırdığı saptanmıştır (OR: 1,223; %95 CI: 1,105-1,352; p<0,001). Benzer şekilde, mFGS'deki her 1 puanlık artışın akne vulgaris gelişim riskini 1,36 kat artırdığı belirlenmiştir (OR: 1,366; %95 CI: 1,147-

1,626; p<0,001). Diastolik kan basıncındaki her 1 mmHg'lik yükselmenin ise akne vulgaris olasılığında yaklaşık 1,13 katlık bağımsız artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR: 1,137; %95 CI: 1,052-1,229; p=0,0012) (**Şekil 11**).

Vücut kitle indeksinin modele ters yönlü katkı gösterdiği ve VKİ arttıkça akne vulgaris olasılığının azaldığı izlenmiştir (OR: 0,713; %95 CI: 0,557-0,913; p=0,0073). Buna karşılık sistolik kan basıncı değişkeninin çok değişkenli model içerisinde bağımsız anlamlılık göstermediği saptanmıştır (OR: 0,979; %95 CI: 0,929-1,033; p=0,4444).

Elde edilen bulgular doğrultusunda, özellikle abdominal obezite göstergesi olan bel çevresi artışı ile hiperandrojenizmi yansıtan mFGS'nin, kadınlarda orta ve daha şiddetli akne vulgaris varlığı ile bağımsız ve güçlü biçimde ilişkili olduğu ortaya konmuştur.



Şekil 11. Akne Vulgaris İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin OR Değerleri

4.6. BEL ÇEVRESİ VE MODİFİYE FERRIMAN-GALLWEY SKORUNUN AKNE VARLIĞINI AYIRT ETMEDEKİ TANISAL DEĞERİ: ROC EĞRİSİ ANALİZİ

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde orta ve daha şiddetli akne vulgaris varlığı açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenen bel çevresi ve mFGS

parametrelerinin tanısal performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda her iki parametrenin de akne vulgaris varlığını ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanısal değere sahip olduğu belirlenmiştir.

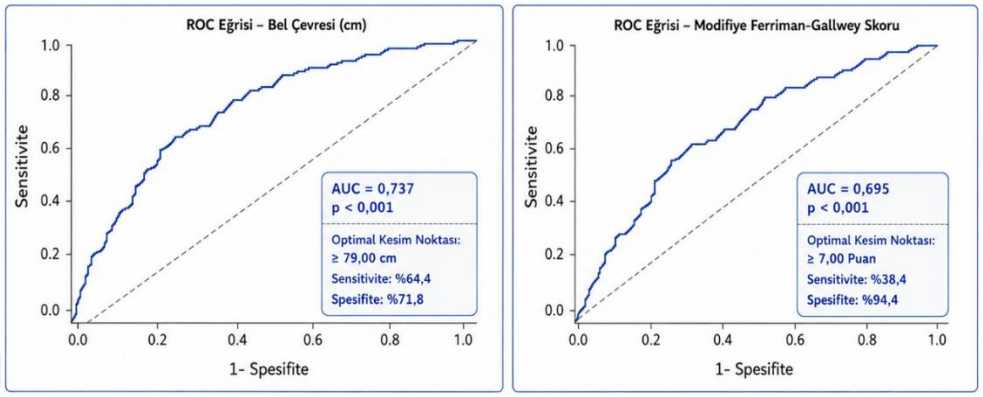
Bel çevresi parametresinin ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) değeri 0,737 olarak saptanmış olup, bu sonucun istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Youden indeksi esas alınarak hesaplanan optimal kesim noktası 79,00 cm olarak belirlenmiştir. Buna göre doğurganlık çağındaki kadınlarda bel çevresinin 79,00 cm ve üzerinde olması, orta-şiddetli akne vulgaris varlığını %64,4 sensitivite ve %71,8 spesifite ile öngörmektedir. Elde edilen bu bulgular, abdominal yağlanmayı yansıtan bel çevresi artışının akne vulgaris ile klinik olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu desteklemektedir.

mFGS için yapılan ROC analizinde ise eğri altındaki alan değeri 0,695 olarak hesaplanmış ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Optimal kesim noktası 7,00 puan olarak belirlenmiştir. mFGS skorunun 7 puan ve üzerinde olması, orta-şiddetli akne vulgaris varlığını %38,4 sensitivite ve %94,4 spesifite ile öngörmektedir. Özellikle yüksek spesifite değeri, klinik hirşutizm skorunun artmasının sağlıklı bireylerde oldukça nadir görüldüğünü ve yüksek mFGS skoruna sahip kadınlarda akne vulgaris görülme olasılığının belirgin şekilde arttığını göstermektedir.

ROC eğrisi analizlerinden elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, bel çevresinin daha dengeli bir sensitivite-spesifite profiline sahip olduğu, buna karşılık mFGS'nin özellikle yüksek spesifite özelliği ile akne vulgaris varlığını destekleyen güçlü bir klinik belirteç olduğu görülmüştür (**Şekil 12**).

Yapılan ROC analizi sonucunda bel çevresi ve mFGS'nin orta ve daha şiddetli akne vulgaris varlığını ayırt etmede anlamlı tanısal değere sahip olduğu görülmüştür.

Analiz Edilen Belirteç	Eğri Altındaki Alan (AUC)	Standart Hata	p Değeri	Optimal Kesim Noktası (Eşik Değer)	Sensitivite	Spesifite
Bel Çevresi (cm)	0,737	0,042	< 0,001	≥ 79,00 cm	%64,4	%71,8
Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru	0,695	0,045	< 0,001	≥ 7,00 Puan	%38,4	%94,4



Şekil 12. Bel çevresi ve Modifiye Ferriman-Gallwey skoruna ait ROC eğrileri

4.7. AKNE VULGARIS HASTA GRUBUNDA HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE KLİNİK VE METABOLİK DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akne vulgaris hasta grubunu oluşturan katılımcılar, klinik akne şiddet derecelerine göre Derece 3 (Orta akne, n=30), Derece 4 (Şiddetli akne, n=39) ve Derece 5 (Çok şiddetli akne, n=4) olmak üzere üç alt gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Akne şiddet dereceleri arasında klinik ve metabolik parametrelerin dağılım farklılıklarını incelemek amacıyla parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

Yapılan analiz sonucunda yalnızca sistolik kan basıncı değerleri açısından akne şiddet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,0321). Çok şiddetli akne vulgaris grubunda (Derece 5) sistolik kan basıncı medyan değerinin 126,50 mmHg olduğu ve bu değerin orta akne (117,50 mmHg) ve şiddetli akne (114,00 mmHg) gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu izlenmiştir (**Tablo 7**). Bu bulgu, akne şiddeti arttıkça sistolik kan basıncı düzeylerinde yükselme eğilimi olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşılık; vücut kitle indeksi (p=0,0584), bel çevresi (p=0,1837), mFGS (p=0,2304), diastolik kan basıncı (p=0,5354) ve HDL kolesterol düzeyleri (p=0,7866)

açısından akne şiddet alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (**Tablo 7**).

Tablo 7: GASS'a göre orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris gruplarının klinik ve biyokimyasal parametrelerinin Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması

Değerlendirilen Klinik Parametreler	Derece 3: Orta Akne (n=30) Medyan [Min - Maks]	Derece 4: Şiddetli Akne (n = 39) Medyan [Min - Maks]	Derece 5: Çok Şiddetli Akne (n=4) Medyan [Min - Maks]	p Değeri
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	117,50 [100,0 - 143,0]	114,00 [89,0 - 138,0]	126,50 [117,0 - 137,0]	0,0321
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	81,00 [65,0 - 101,0]	79,00 [61,0 - 98,0]	81,50 [75,0 - 85,0]	0,5354
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	23,54 [17,06 - 45,91]	22,06 [16,90 - 32,83]	22,88 [19,03 - 25,50]	0,0584
Bel Çevresi (cm)	84,00 [69,00 - 127,00]	80,00 [67,00 - 110,00]	78,50 [72,00 - 82,00]	0,1837
Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru	6,50 [0,00 - 15,00]	5,00 [1,00 - 13,00]	4,00 [2,00 - 7,00]	0,2304
HDL Kolesterol (mg/dL)	62,50 [41,0 - 106,0]	61,00 [42,0 - 85,0]	59,50 [44,0 - 72,0]	0,7866

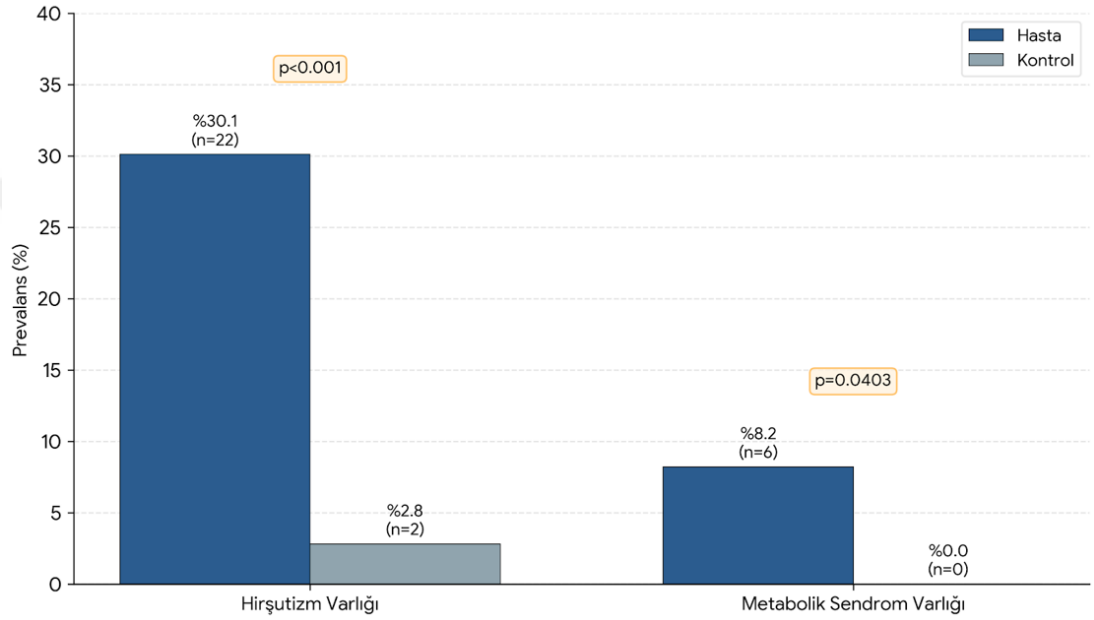
4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın özgün yönü, akne vulgaris patogenezinde doğrudan veya dolaylı olarak etkili olduğu düşünülen hirşutizm ve metabolik sendrom tablolarını ayrı ayrı incelemek yerine, ilk kez tek bir prospektif vaka-kontrol çalışmasında bir arada ve birbirleriyle olan dinamik etkileşimleri çerçevesinde değerlendirmesidir. Literatürde akne vulgaris ile metabolik sendrom bileşenlerini veya akne ile izole hiperandrojenizm bulgularını kıyaslayan sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, pilosebaseöz ünitenin bu iki majör sistemik ve endokrinolojik yansımasının kombine etkisini bütüncül bir yaklaşımla ele alan araştırmaların eksikliği dikkat çekmektedir [7,11]. Bu doğrultuda çalışmamız, doğurganlık çağındaki kadınlarda orta, şiddetli ve çok şiddetli akne lezyonlarının arkasında yatan kutanöz, metabolik ve hormonal bozuklukların birbirini nasıl beslediğini moleküler ve klinik düzeyde kanıtlayan özgün bir bilimsel zemin sunmaktadır.

Güncel dermatoloji ve endokrinoloji literatüründe akne vulgaris, uzun yıllar boyunca kabul gören lokal bir kıl folikülü oklüzyonu ve inflamasyonu teorisinin ötesine geçerek; sistemik insülin direnci, kompansatuvar hiperinsülinemi ve buna bağlı gelişen periferik androjen hassasiyeti artışı ile karakterize kronik bir metabolik disfonksiyon sinyali olarak kabul görmektedir [6,8]. Özellikle Bodo Melnik tarafından moleküler düzeyde tanımlanan "besin sinyalizasyon hastalığı" hipotezi, bu fizyopatolojiyi en net açıklayan modellerden biridir. Bu hipoteze göre, yüksek glisemik indeksli batı tipi beslenme alışkanlıkları ve sistemik metabolik yük, dolaşımdaki insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyelerini kronik olarak tırmandırmaktadır. Ortaya çıkan bu hiperinsülinemik süreç, hücresel düzeyde mTORC1 sinyal yolağını aşırı uyarırken, transkripsiyon faktörü FoxO1 ekspresyonunu baskılamakta; bu durum sebase bezlerde lipogenezi, sebosit proliferasyonunu ve foliküler infundibulumda hiperkeratinizasyonu kontrolsüz bir şekilde tetikleyerek aknenin klinik seyrini şiddetlendirmektedir [3,4].

Aynı fizyopatolojik aks, karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globulin sentezini inhibe ederek serbest ve biyolojik olarak aktif androjen fraksiyonlarının dolaşımda radikal bir biçimde yükselmesine yol açmaktadır. Dolaşımdaki bu serbest androjenler, pilosebaseöz ünitede lokal 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinin de artmasıyla birlikte,

bir yandan sebum sekresyonunu maksimum düzeye ulaştırırken, diğer yandan androjen duyarlılığı yüksek kutanöz alanlardaki vellus kıllarının kalın, pigmente terminal kıllara dönüşmesini de başlatmaktadır. Dolayısıyla hirşutizm ve metabolik sendrom bileşenleri, aslında birbirinden bağımsız iki farklı patoloji değil; insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm triadının pilosebaseöz ünite üzerindeki eş zamanlı, sinerjik ve sistemik yansımalarıdır [41,43].



Şekil 13. Gruplar Arasında Hirşutizm ve Metabolik Sendrom Varlığı Kıyaslaması

Metabolik sendrom tanı kriterlerini alt bileşenleri bazında incelediğimizde, visseral yağ dokusunun ve santral adipozitenin doğrudan bir göstergesi olan bel çevresi ölçümlerinin akne vulgaris grubunda ortalama 83,38±11,55 cm iken, sağlıklı kontrol grubunda 74,94±7,58 cm olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Kadınlarda bel çevresinin 88 cm'den büyük olması esasına dayanan "Bel Çevresi Kriteri" pozitifliği, akne hastalarımızda %24,7 oranında saptanırken, kontrol grubunda bu oran sadece %2,8 düzeyinde kalmıştır ($p=0,0004$).

Çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz Çok Değişkenli İleri Lojistik Regresyon Analizi modelinde, bel çevresindeki her 1 cm'lik artışın orta-şiddetli akne vulgaris gelişme riskini tek başına 1,22 kat artırdığı (Odds Ratio: 1,223; $p<0,001$) bağımsız olarak gösterilmiştir. Ayrıca yapılan ROC analizi neticesinde, doğurganlık çağındaki

kadınlarda 79,00 cm ve üzerindeki bir bel çevresi eşik değerinin, %64,4 duyarlılık ve %71,8 seçicilik ile akne varlığını güçlü bir şekilde öngördüğü ortaya konmuştur.

Carneiro ve arkadaşlarının erişkin akne hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerini inceledikleri vaka-kontrol çalışmasında da, artmış bel çevresinin hem insülin direnci hem de akne gelişimi açısından en önemli bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir [30]. Karadağ ve Lavery tarafından yapılan derlemelerde ise, bel çevresiyle simgelenen visseral yağ dokusunun proinflamatuvar sitokinler salgılayarak pilosebaseöz ünitede kronik düşük dereceli inflamasyonu ve akneyi şiddetlendirdiği vurgulanmıştır [51].

Diğer metabolik sendrom bileşenlerinden oluşan hemodinamik veriler incelendiğinde, akne grubunda hem sistolik kan basıncı ($p=0,0489$) hem de diastolik kan basıncı ($p<0,001$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek ölçülmüştür. Nitekim klinik olarak kan basıncı kriter pozitifliği akne grubunda %28,8 iken, kontrol grubunda ise %8,5 seviyesinde kalmıştır ($p=0,0036$). Regresyon modelimiz de diastolik kan basıncındaki her 1 mmHg'lik artışın akne olasılığını 1,13 kat artırdığını (Odds Ratio: 1,137; $p=0,0012$) bağımsız olarak doğrulamaktadır.

Literatürde akne vulgaris ile arteriyel tansiyon yükseklikleri arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır ve bu durum çalışmamızın literatüre sunduğu bir diğer kıymetli katkıdır. Akneli olgularda saptadığımız bu hemodinamik yük, insülin direncinin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırması, renal sodyum geri emilimini tetiklemesi ve vasküler endotel disfonksiyonuna yol açmasıyla açıklanabilir. Nitekim Aizawa ve arkadaşları, erişkin akne hastalarında otonom sinir sistemi disregülasyonu ve sempatik baskınlığın pilosebaseöz ünite uyarımı ile paralel seyrettiğini bildirmiştir. Dolayısıyla, diastolik kan basıncındaki artış trendi, çalışmamızdaki hastaların yalnızca kutanöz değil, subklinik bir vasküler ve endotelyal yük altında olduklarının da açık bir göstergesidir [52].

Biyokimyasal parametrelerde ise koruyucu lipid fraksiyonu olan HDL kolesterol düzeyleri akne hastalarında ($60,77\pm12,08$ mg/dL), kontrol grubuna göre ($65,30\pm13,06$ mg/dL) anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0283$). Açlık kan şekeri ($p=0,1333$) ve serum trigliserid düzeyleri ($p=0,7161$) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmaması, bu parametrelerin henüz aşikâr diyabet veya ağır

hipertrigliseridemi aşamasına ulaşmadığını; ancak hastaların klinik olarak endotelyal ve metabolik bir yük altında olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde lipid profili ile akne ilişkisini araştran vaka-kontrol çalışmalarında oldukça heterojen sonuçlar mevcuttur. Örneğin, El-Akawi ve arkadaşları ile Arora ve arkadaşlarının yaptıkları bağımsız çalışmalarda, akne vulgaris hastalarında serum total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde belirgin yükselmeler ile birlikte HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüşler rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki trigliserid kararlılığına karşın saptanan HDL kolesterol düşüklüğü bulgumuz, bu literatür verileriyle kısmen uyumluluk göstermektedir [53,54].

Literatürde akne vulgaris ile karbonhidrat metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen vaka-kontrol çalışmalarında açlık kan glukozu düzeylerine ilişkin farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Del Prete ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, akne hasta grubu ile sağlıklı kontrollerin bazal açlık kan glukozu seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [8]. Buna karşın Nagpal ve arkadaşlarının genç erkek akne hastalarında metabolik sendromu inceledikleri geniş çaplı vaka-kontrol çalışmasında, hasta grubunun açlık kan glukozu düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek rapor edilmiştir. Literatürdeki bu varyasyon, Nagpal ve arkadaşlarının çalışma popülasyonunun sadece erkek hastalardan oluşması ve hastaların metabolik disfonksiyon sürecinde glukoz tolerans bozukluğu evresine daha erken yaklaşmış olmaları ile açıklanabilir [55].

Bizim çalışmamızda açlık kan şekerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi, Nagpal ve arkadaşlarının çalışmasında ise yüksek saptanması, aslında insülin direnci spektrumunun farklı kronolojik evrelerini ve cinsiyete bağlı hormonal koruyucu mekanizmaları yansıtmaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda endojen östrojen hormonunun, özellikle 17-beta östradiol'un glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde güçlü bir koruyucu etkisi mevcuttur. Östrojen, pankreasın beta hücrelerinde insülin sentezini ve salınımını optimize ederken, periferik dokularda glukoz taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunu artırarak matür glukoz tolerans bozukluğunun gelişimini geciktirmektedir [55,56,57].

Dolayısıyla, fertil çağdaki kadınlardan oluşan hasta popülasyonumuzda, östrojenin bu metabolik tamponlama fonksiyonu sayesinde, pankreastan salınan

kompansatuvar yüksek insülin miktarı kan şekerini uzun süre normal sınırlarda tutmayı başarmakta ve hastaları öglisemik insülin direnci aşamasında tutmaktadır [57]. Buna karşın Nagpal ve arkadaşlarının çalışma popülasyonunun tamamen genç erkek hastalardan oluşması, androjenlerin insülin duyarlılığı üzerindeki olumsuz etkileri ve östrojenin bu koruyucu metabolik kalkanından mahrum olmaları nedeniyle, erkek hastaların glukoz tolerans bozukluğu evresine ve glukoz yükseklikliklerine daha erken yaklaşmış olmalarını açıklamaktadır [55,58,59].

Araştırmamızda akne hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında açlık kan glukoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (89,23 ± 7,84 mg/dL'ye karşılık 87,41 ± 6,95 mg/dL; p=0,1333). Benzer şekilde Emiroğlu ve arkadaşlarının şiddetli akne vulgaris hastaları üzerinde gerçekleştirdiği geniş ölçekli çalışmada da açlık kan şekeri düzeyleri gruplar arasında benzer bulunurken, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin akne hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir [60].

Bulgularımız ve literatürdeki bu veriler ışığında; akne patogenezinde doğrudan bazal kan glukoz seviyesindeki bir artıştan ziyade, hücresel düzeydeki insülin direncinin ve buna bağlı olarak gelişen kompansatuvar hiperinsülineminin rol oynadığı düşünülmektedir [61]. İnsülin direncinin akne gelişimini nasıl tetiklediği nöroendokrin mekanizmalarla açıklanabilir. Artmış insülin düzeyleri, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sentezini uyarır ve IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP3) seviyelerini düşürerek serbest IGF-1 miktarını artırır. Hem insülin hem de IGF-1, overlerde ve böbrek üstü bezlerinde androjen üretimini doğrudan uyarırken, karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder [62,63]. Bu durum kandaki serbest androjenlerin biyoyararlanımını artırarak sebase bezlerde aşırı sebum üretimine ve foliküler keratinositlerin proliferasyonuna yol açarak akne lezyonlarının oluşumunu hızlandırır [64].

Metabolik süreçlerle doğrudan sinerjik ve paralel bir eksende çalışan ikinci majör klinik ise hirşutizmdir [31,40]. Hücresel düzeyde metabolik sendrom, insülin direnci ve kompansatuvar hiperinsülinemi; karaciğer dokusunda seks hormonu bağlayıcı globulin sentezini güçlü bir şekilde inhibe ederek, dolaşımdaki serbest ve biyolojik olarak aktif androjen fraksiyonlarının radikal bir biçimde yükselmesine zemin hazırlamaktadır [58-64]. Dolaşımdaki bu serbest androjenler, pilosebaseöz

ünitede bir yandan sebase bez proliferasyonunu ve sebum sekresyonunu maksimum düzeye ulaştırıp akne lezyonlarını tetiklerken, diğer yandan androjen duyarlılığı yüksek olan üst dudak, çene, meme arası, göbek çevresi, sırt, kollar ve uyluklar gibi kutanöz alanlardaki ince vellus kıllarının kalın, pigmente terminal kıllara dönüşmesini yani klinik hirşutizm tablosunu başlatmaktadır [10,31,65,66]. Dolayısıyla doğurganlık çağındaki kadınlarda hirşutizm ve akne vulgaris, birbirini besleyen ve altta yatan subklinik veya klinik hiperandrojenik aks disregülasyonunu mikroçevrede ilan eden en güçlü iki kutanöz yansımadır [31,67,68,72].

Çalışmamızdan elde edilen veriler, pilosebaseöz ünitenin maruz kaldığı yoğun androjenik stimülasyonu ve tezimizin ortaya koyduğu patofizyolojik hormonal ortaklığı klinik düzeyde güçlü biçimde desteklemektedir. Androjenik uyarının ve terminal kıllanmanın objektif semikantitatif göstergelerinden biri olarak kabul edilen Modifiye Ferriman–Gallwey Skoru ortalaması, akne hasta grubunda 5,68 ± 3,63 iken sağlıklı kontrol grubunda 3,30 ± 2,03 olarak saptanmış; gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) [69-71].

Klinik olarak belirgin hirşutizm varlığı, yani Modifiye Ferriman–Gallwey Skoru ≥ 8 değerlendirildiğinde ise, elde edilen sonuçlar çalışmamızın klinik önemini daha da belirgin hale getirmektedir. Akne vulgaris grubunda hirşutizm prevalansı %30,1 ($n = 22$) olarak saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran yalnızca %2,8 ($n = 2$) düzeyinde bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$) [72].

Literatürde Solanki ve arkadaşlarının akne vulgaris ve hirşutizm birlikteliğinde metabolik profili araştırdıkları vaka-kontrol çalışmasında da, bizim bulgularımıza tamamen paralel olarak, akne grubunda klinik kıllanma skorlarının sağlıklı popülasyona kıyasla belirgin şekilde arttığı gösterilmiş ve bu durum her iki kutanöz bulgunun arkasında ortak bir periferik androjen hiper-reaktivitesinin yattığı şeklinde yorumlanmıştır [11].

Güncel literatür verilerinde Endres ve arkadaşlarının dirençli akne olgularını sundukları seride de, özellikle vaka 1 olarak sunulan kadın hastada dirençli nodulokistik akneye eşlik eden hirşutizm tablosunun yanı sıra hastanın santral bir endokrinopati olarak prolaktinoma tanısı aldığı bildirilmiştir [73].

Endres ve arkadaşlarının literatüre sunduğu bu vaka, çalışmamızın hasta grubunda yer alan 33 yaş, klinik olarak Grade 3 orta şiddetli akne vulgaris tablosuna sahip olan ve ileri tetkiklerinde prolaktinoma saptanan kadın hastamız ile muazzam bir klinik ve fizyopatolojik paralellik sergilemektedir. Prolaktin salgılayan hipofiz adenomları, yol açtıkları kronik hiperprolaktinemi tablosu aracılığıyla adrenal korteks üzerinde doğrudan stimüle edici etki göstermekte ve androjenik bir ara ürün olan dehidroepiandrosteron sülfat sentezini belirgin şekilde tırmandırmaktadır [74]. Adrenal kökenli bu androjen akışı, pilosebaseöz ünitenin mikroçevresinde hedef doku düzeyinde dihidrotestosterona dönüşerek sebase bez proliferasyonunu, matür lipogenezi ve terminal kıllanmayı eş zamanlı olarak körüklemektedir [75].

Hem literatürdeki vakalar hem de bizim çalışmamız göstermiştir ki tedaviye dirençli veya orta-şiddetli seyreden akne vulgaris lezyonları, klinisyene hipofizer-adrenal aksı da içine alan geniş tabanlı bir nöroendokrin tarama yapma zorunluluğunu getirmektedir. Bu durum akne kliniğinin arkasında yatan hormonal tablonun PCOS gibi sadece izole over kaynaklı periferik süreçlerle sınırlı kalmayıp, prolaktinoma gibi santral adenomların kutanöz yansıması olabileceğini somut bir biyolojik kanıt olarak literatüre sunmaktadır [73-77].

Bu bulguyu desteklemek amacıyla gerçekleştirdiğimiz ROC eğrisi analizi neticesinde, Modifiye Ferriman–Gallwey skorunun 7,00 puan ve üzerinde olmasının, %94,4 gibi oldukça yüksek bir spesifisite ile akne varlığını öngördüğü doğrulanmıştır. Uluslararası kılavuzlarda ve özellikle Androgen Excess and PCOS Society tarafından yayımlanan konsensüs raporlarında, klinik hirşutizm için eşik değer genel popülasyonda 8 puan ve üzeri olarak kabul edilmektedir [78,79]. Ancak çalışmamızda saptanan 7 puanlık bu özgün kesim noktası, kliniğe akne şikayetiyle başvuran doğurganlık çağındaki kadın hastalarda, subklinik veya sınırda düzeyde dahi olsa terminal kıllanma artışının; pilosebaseöz ünitede hızlanmış androjen metabolizmasını ve latent hormonal disregülasyonu güçlü biçimde düşündürebileceğini ortaya koymaktadır [72].

Bu bulgunun yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri de, Modifiye Ferriman–Gallwey skorlamasının doğası gereği gözlemciye bağımlı bir değerlendirme yöntemi olmasıdır. Nitekim mFGS her ne kadar uluslararası ölçekte standardize edilmiş bir klinik araç olarak kabul edilse de, terminal kıllanmanın

yoğunluğu ve dağılımının değerlendirilmesi; skoru uygulayan hekimin klinik deneyimi, etnik beklentileri ve subjektif algısından belirli ölçüde etkilenebilmektedir [10,80]. Bu nedenle çalışmamızda ROC analizi ile elde edilen 7 puanlık eşik değerin, literatürde genel popülasyon için kabul edilen ≥8 puan sınırından bir miktar düşük bulunmuş olması, yalnızca biyolojik farklılıklarla değil; değerlendirme pratiğine bağlı metodolojik faktörlerle de ilişkili olabilir [80,81].

Özellikle Türkiye'nin Akdeniz havzasında yer alan ve terminal kıllanma eğiliminin görece daha belirgin izlenebildiği toplum özelliklerine sahip bir ülke olması, değerlendirici hekimin bilinç dışı bir şekilde daha "tutucu" veya başka bir ifadeyle puanlama açısından daha "cimri" davranmasına yol açmış olabilir. Günlük klinik pratikte terminal kıllanmanın toplum ortalamasında daha sık gözlenmesi, sınır düzeydeki kıllanma artışlarının fizyolojik varyasyon olarak algılanmasına neden olabilmekte ve bu durum bazı hastalarda gerçek biyolojik hiperandrojenizmin daha düşük mFGS puanları ile temsil edilmesine yol açabilmektedir [80,81]. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen 7 puanlık kesim noktası, yalnızca akne vulgaris ile ilişkili subklinik hiperandrojenik zemini değil; aynı zamanda bölgesel fenotipik özelliklerin ve gözlemci temelli klinik değerlendirme farklılıklarının mFGS eşik değerleri üzerindeki olası etkisini de yansıtıyor olabilir [80-82].

Reynolds ve arkadaşlarının dermatoloji ile endokrinoloji kesişimindeki kutanöz bulgularını inceledikleri çalışmalarda da vurgulandığı üzere, kliniğe inatçı akne lezyonları ile gelen kadınlarda kıl foliküllerinin erken evre androjenik uyarımı, altta yatan ve henüz klinik olarak matür basamağa ulaşmamış endokrin patolojilerin en erken kutanöz alarmıdır [83].

Literatür incelendiğinde, bu patofizyolojik risk artışını ve yüksek seçicilik oranlarını destekleyen çok güçlü kanıtlar mevcuttur. Cibula ve arkadaşlarının erişkin kadın akne hastalarında androjenik profili ve hastalık şiddetini inceledikleri vaka-kontrol çalışmasında, serum total androjen seviyeleri tamamen normal sınırlarda saptanan hastalarda bile klinik hirşutizm skorlarının ve akne varlığının sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir [43]. Yazarlar bu durumu, hedef doku düzeyindeki artmış 5-alfa redüktaz enzim aktivitesine ve pilosebaseöz ünitenin androjenlere karşı geliştirdiği aşırı periferik duyarlılığa bağlamışlardır [43,84,85]. Bizim çalışmamızda saptadığımız, mFGS'deki her 1

puanlık artışın akne riskini bağımsız olarak 1,36 kat arttırması, Cibula ve arkadaşlarının öne sürdüğü bu lokal doku hassasiyeti hipotezini klinik ve istatiksel düzeyde doğrulamaktadır [43,84,85].

Doğurganlık çağındaki kadınlarda bu androjenik aksın metabolik süreçlerle olan çok yönlü ilişkisi, çalışmamızın bütüncül kurgusunu daha da anlamlı kılmaktadır. İnsülin direnci ve kompansatuvar hiperinsülinemi, teka hücrelerinden lüteinleştirici hormon[LH] bağımlı androjen sentezini doğrudan stimüle ederken, karaciğerde SHBG üretimini inhibe ederek serbest testosteron havuzunu radikal bir biçimde büyütmektedir [86]. Dolaşımdaki bu serbest fraksiyonlar, pilosebaseöz ünitede hem sebase lipogenezi uyararak akne lezyonlarını alevlendirmekte hem de kıl foliküllerinde terminalizasyonu hızlandırarak hirşutizm tablosunu derinleştirmektedir [86,87].

Solanki ve arkadaşlarının akne vulgaris ve hirşutizm birlikteliğinde insülin direncinin rolünü araştırdıkları vaka-kontrol çalışmasında da, bizim bulgularımıza tamamen paralel olarak, akne grubunda klinik hirşutizm skorlarının sağlıklı popülasyona kıyasla belirgin şekilde arttığı gösterilmiş ve bu durum iki kutanöz bulgunun arkasında ortak bir metabolik-endokrin aks bozukluğunun yattığı şeklinde yorumlanmıştır [88].

Literatürde erişkin kadın aknesi ile hiperandrojenik bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, özellikle akneye eşlik eden hirşutizmin altta yatan endokrin disregülasyonu öngörmede güçlü bir klinik belirteç olduğunu göstermektedir. Örneğin, Azziz R. ve çalışma arkadaşlarının hiperandrojenizm fenotiplerini değerlendirdikleri araştırmalarda, akne ile birlikte terminal kıllanma artışı bulunan kadınlarda polikistik over sendromu ve subklinik androjen fazlalığı olasılığının belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir [78]. Benzer şekilde erişkin kadın aknesine odaklanan epidemiyolojik serilerde de, hirşutizmin eşlik ettiği olgularda hormonal patoloji saptanma oranlarının anlamlı derecede arttığı vurgulanmaktadır [89]. Bizim çalışmamızda ROC analizi sonucunda elde edilen %94,4'lük yüksek spesifisite oranı, bu klinik gözlemleri istatistiksel düzlemde desteklemekte; Modifiye Ferriman–Gallwey skorunun yalnızca kozmetik kıllanma düzeyini değil, aynı zamanda pilosebaseöz ünitedeki latent hiperandrojenik aktiviteyi yansıtan fonksiyonel bir klinik biyobelirteç gibi davranabileceğini düşündürmektedir [89,90]. Özellikle akne şikâyetiyle başvuran fertil kadınlarda, sınır düzeyde artmış mFGS skorlarının dahi göz

ardı edilmemesi gerektiği ve bu hastaların olası subklinik hormonal düzensizlik açısından daha ayrıntılı değerlendirilmesinin uygun olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [78,84,85,89,90].

Son olarak, Spearman korelasyon analizinde ve Kruskal-Wallis alt grup analizinde (Derece 3, 4 ve 5), Modifiye Ferriman-Gallwey skoru ve diğer metabolik parametrelerin aknenin kendi içindeki şiddet dereceleri arasında basamaklı veya doğrusal bir artış trendi sergilemediği görülmüştür [8,91,92]. Bu durum, çalışmamızın örneklem seçim kriterleri gereği hafif akne hastalarının (Derece 0, 1, 2) hasta grubuna dahil edilmemesi ve örneklemin tamamının halihazırda sistemik, metabolik ve androjenik uyarının doruk noktada olduğu orta, şiddetli ve çok şiddetli vakalardan oluşturulmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dolayısıyla, hirşutizm parametreleri ve metabolik sendrom bileşenleri, aknenin anlık şiddet basamaklarının ve şiddetliden çok şiddetliye geçişinin lineer birer takipçisi olmaktan ziyade; doğurganlık çağındaki kadınlarda doğrudan orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris klinik tablosunun patofizyolojik olarak tetiklenmesiyle eş zamanlı olarak devreye giren kalıcı, sistemik ve yapısal birer belirteçtir [8,91-94]. Sonuçlarımız net bir şekilde ortaya koymaktadır ki, fertil bir kadında klinik olarak orta veya daha ağır düzeyde akne lezyonlarının ortaya çıkmış olması, altta yatan metabolik sendrom riskinin ve hiperandrojenik aksın kronik olarak aktive olması sonucu hirşutizmin ortaya çıkışını göstermek için tek başına yeterli ve önemli bir klinik kırılma noktasıdır [8,52,86,89,91-94].

Bu çalışmanın klinik ve istatistiksel düzeyde literatüre sunduğu güçlü ve özgün katkıların yanı sıra, elde edilen bulguların yorumlanmasında dikkate alınmesi gereken bazı metodolojik kısıtlılıkları mevcuttur. Bu kısıtlılıkların başında, örneklem seçim kriterleri gereği araştırmaya dahil edilen orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris hasta grubunun yaş dağılımı açısından homojen bir yayılım göstermemesi gelmektedir. Nitekim kliniğimizde takip edilen ve çalışmaya dahil edilen toplam 73 akneli kadın hastanın %93,15 (n=68) gibi çok büyük bir kısmının 18–30 yaş aralığında yoğunlaştığı; hatta tüm hasta grubunun %89,04'ünün (n=65) doğrudan 18–25 yaş arasındaki genç erişkin popülasyondan oluştuğu saptanmıştır. Buna karşılık, 30 yaş üstü doğurganlık çağındaki kadın hasta sayısı örneklemimizde yalnızca %6,85 (n=5) ile son derece sınırlı kalmıştır.

Hasta grubunda gözlenen ve genç erişkin popülasyonu radikal biçimde ön plana çıkaran bu yaş kompozisyonu, istatistiksel analizlerimizde oldukça paradoksal bir sonucun ortaya çıkmasına yol açmıştır. Nitekim Spearman korelasyon analizi neticesinde, hasta grubunda Global Akne Şiddeti Skoru ile katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf güçte ve negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r_s = -0,261; p = 0,0259). Kadın fizyolojisinde ve endokrinolojisinde, fertil çağ boyunca kronik metabolik yüke bağlı olarak yaş büyüdükçe vücut kitle indeksinin ve adipoz doku miktarının fizyolojik olarak tırmandığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda ise, sistemik, metabolik ve androjenik uyarının en tepe noktada olduğu çok şiddetli ve nodulokistik akne olgularının metabolik olarak en aktif, ancak kronolojik olarak en genç (18–25 yaş arası) hasta alt grubunda kümelenmiş olması, VKİ değerlerinin bu grupta görece daha düşük kalmasına neden olmuştur.

Nitekim bu durumu destekler şekilde, yaş değişkeninin kendisi ile akne şiddet skoru arasındaki ilişki de negatif yönlü bir eğilim sergilemiş ancak istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamıştır (r_s = -0,189; p = 0,1089). Dolayısıyla, analizlerde beliren bu ters korelasyon eğilimleri, biyolojik olarak artmış VKİ'nin veya ilerleyen yaşın akneyi doğrudan azalttığı şeklinde yorumlanmamalıdır; aksine, agresif inflamatuvar akne fenotiplerinin doğurganlık çağının en erken ve hormonal olarak en dinamik evresindeki genç kadınlarda pik yapmasıyla ilişkili metodolojik bir varyasyonu yansıtmaktadır. Çok değişkenli lojistik regresyon modelimizde VKİ parametresinin ters yönlü bir risk katkısı sunması da (Odds Ratio: 0,713; p = 0,0073) tamamen bu genç yaş kümelenmesinin matematiksel bir yansımasıdır.

Gelecekte yapılacak olan ve akne ile metabolik parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirecek araştırmaların, bu yaş tabanlı fizyolojik matürasyon faktörünü egale edebilmek adına, daha geniş ve yaş katmanlarına göre randomize edilmiş hasta gruplarında yürütülmesi, bu kısıtlılığın aşılması açısından büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde klinik olarak orta, şiddetli ve çok şiddetli akne vulgaris tanısı alan 73 doğurganlık çağındaki kadın hasta ile yaş açısından benzer 71 sağlıklı kadın gönüllü değerlendirilmiştir.
- Hasta ve kontrol grupları arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış; buna karşın akne vulgaris hasta grubunda vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir.
- Ayrıca metabolik sendrom prevalansı ile klinik hirşutizm sıklığının akne vulgaris grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde arttığı saptanmıştır.
- Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; bel çevresi, diastolik kan basıncı ve mFGS'nin akne vulgaris gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur.
- ROC eğrisi analizinde ise mFGS için belirlenen ≥7 puanlık eşik değerinin yüksek spesifisite ile orta-şiddetli akne vulgaris varlığını öngördüğü gösterilmiştir.
- Spearman korelasyon ve Kruskal–Wallis alt grup analizlerinde, metabolik ve hormonal parametrelerin aknenin kendi içindeki şiddet basamakları arasında doğrusal bir artış göstermemesi; bu parametrelerin aknenin anlık şiddetinden ziyade doğrudan orta ve üzeri şiddette akne vulgaris fenotipine eşlik eden sistemik belirteçler olduğunu düşündürmektedir.
- Sonuç olarak; doğurganlık çağındaki kadınlarda orta ve üzeri şiddette akne vulgaris varlığının, altta yatan hiperandrojenik aks aktivasyonu, hirşutizm ve metabolik sendrom riski açısından önemli bir klinik uyarı işareti olduğu kanaatine varılmıştır.
- Bu nedenle akne vulgaris ile başvuran kadın hastaların yalnızca kutanöz bulgular yönünden değil; metabolik ve hormonal açıdan da multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesinin erken tanı ve risk yönetimi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945-73.
2. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168(3):474-85.
3. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:371-88.
4. Melnik BC. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Exp Dermatol. 2010;19(2):141-3.
5. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem. 2005;51(6):931-8.
6. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. Med Clin North Am. 2009;93(6):1161-81.
7. Chandak S, Kumar A, Singh N, Singh RK. A case-control study to evaluate the prevalence of metabolic syndrome in patients with acne vulgaris. Indian Dermatol Online J. 2022;13(3):352-7.
8. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? Endocrine. 2012;42(3):555-60.
9. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2012;18(2):146-170. doi:10.1093/humupd/dmr042.
10. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21:1440-7.
11. Solanki AD, Vishwanath T, Thulasidas K. A clinico-epidemiological study of hirsutism in women and its association with metabolic syndrome. Indian Dermatol Online J. 2022;13(4):461-6.
12. Melnik BC. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. Dermatoendocrinol. 2012;4(1):20-32.
13. Tan JKL, Stein Gold LF, Schlessinger J, Eichenfield LF, Weiss J, Pariser D, et al. Short-term efficacy of a new acne grading system. J Drugs Dermatol. 2018;17(12):1283-7.
14. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(10):1185-94.
15. Dunn LK, O'Neill JL, Feldman SR. Acne in pregnant women: a review of management. Dermatol Online J. 2011;17(9):1.
16. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol. 2009;18(10):821-32.
17. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in adolescent boys with acne vulgaris. Am J Clin Nutr. 2007;86(1):107-13.

18. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31 Suppl 5:8-12.
19. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep. 2020;10(1):5754.
20. Lee YH, Choi HK, Gweon EJ, Kim NI, Park KY. The association between acne and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. J Med Food. 2021;24(12):1229-37.
21. Bungau AF, Radu AF, Bungau SG, Vesa CM, Tit DM, Endres LM. Oxidative stress and metabolic syndrome in acne vulgaris: Pathogenetic connections and potential role of dietary supplements and phytochemicals. Biomed Pharmacother. 2023;164:115003.
22. Xia J, Ding L, Liu G. Metabolic syndrome and dermatological diseases: association and treatment. Nutrition & Metabolism. 2025;22(1):36. doi:10.1186/s12986-025-00924-1.
23. Trang TTQ, Anh MBH. Grading system of acnes vulgaris. Hue J Med Pharm. 2024;14(2):58-65. doi:10.34071/jmp.2024.2.8.
24. Adityan B, Kumari R, Thappa D. Scoring systems in acne vulgaris. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2009;75(3):323
25. Vasam M, Korutla S, Konda P, Reddy SHK. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep*. 2023;35:101530. doi:10.1016/j.bbrep.2023.101530
26. Savage LJ, Layton AM. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3(4):563-580.
27. Karadag AS, Lavery MJ. Skin and the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018;36(1):1-2. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.001.
28. Tan J, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015 Jul;172(1):3-12. doi: 10.1111/bjd.13462. PMID: 25597339.
29. Saurat JH, Halioua B, Baissac C, Perez Cullell N, Ben Hayoun Y, Saint Aroman M, et al. Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. J Am Acad Dermatol. 2024;90(5):1016-8. doi:10.1016/j.jaad.2023.12.037.
30. Carneiro ACA, Carvalho JF, Sá DC, Rodrigues CEM. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in adult patients with acne: association with traditional cardiovascular risk factors and acne severity. Metab Syndr Relat Disord. 2022;20(10):1-6. doi:10.1089/met.2022.0073.
31. Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM. Endocrine evaluation of hirsutism. Int J Womens Dermatol. 2017;3:S6-S10.
32. Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. J Psychosom Res 1993;37:615–9.
33. Sonino N, Fava GA, Mani E, Belluardo P, Boscaro M. Quality of life of hirsute women. Postgrad Med 1993;69:186–9.
34. Loriaux L. An approach to the patient with hirsutism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2957-68.
35. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev. 2000 Aug;21(4):347-362.

36. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. Arch Dermatol. 1987;123(2):209-212.
37. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011;7:CD007506.
38. Kahraman K, Sukur YE, Atabekoglu CS, Ates C, Taskin S, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet 2014;290:321–8.
39. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1105–20
40. Lumezi BG, Pupovci HL, Berisha VL, Goçi AU, Gerqari A. Acne in hirsute women. Postepy Dermatol Alergol. 2014;31(6):356-361. doi:10.5114/pdia.2014.47118.
41. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 453-62.
42. Voegeli SK, Rey F, Reymond MJ, et al. Androgen dependence of hirsutism, acne and alopecia in women. Medicine 2009; 88: 32-45.
43. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, et al. The role of androgens in determining acne severity in adult women. Br J Dermatol 2000; 143: 399-404.
44. Clarke S, Nelson A, George R, et al. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications. Dermatol Clin 2007; 25: 137-46.
45. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89: 2817-23.
46. Palep-Singh M, Mook K, Barth J, Balen A. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. J Fam Plann Reprod Health Care 2004; 30: 163-5.
47. Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. Cutis 2002; 69: 2-15.
48. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
49. N. Kirsten, N. Mohr, and M. Augustin, “Prevalence and Cutaneous Comorbidity of Acne Vulgaris in the Working Population,” Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology 14 (2021): 1393–1400.
50. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(1):43-8
51. Karadag AS, Lavery MJ. Skin and the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018 Jan-Feb;36(1):1-2. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.001. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29241745.

52. Aizawa H, Tokuhashi M, Niimura M**.** Autonomic nervous system activity in patients with acne vulgaris. The Journal of Dermatology. 1999;26(11):724-728.
53. El-Akawi Z, Al-Aboosi M, Abdel-Latif F, et al**.** Alterations of plasma concentrations of lipids and lipoproteins in patients with acne vulgaris. The Journal of Dermatology. 2002;29(8):493-497.
54. Arora MK, Yadav A, Saini V**.** Serum lipid profile in acne vulgaris: a comparative study. Biomedical Research. 2010;21(4):433-436.
55. Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Men With Acne. JAMA Dermatol. 2016;152(4):399–404. doi:10.1001/jamadermatol. 2015.4499.
56. Louet JF, LeMay C, Mauvais-Jarvis F. Antidiabetic actions of estrogens: insight from genetically modified mice. Current Atherosclerosis Reports. 2004;6(6):433-440.
57. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. Endocrine Reviews. 2013;34(3):309-338.
58. Corbould A, Zhao C, Mirzana NM, et al. Androgens inhibit insulin-stimulated glucose uptake in cultured skeletal muscle cells from women. *Endocrinology*. 2006;147(11):5354-5364.
59. Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, et al. Effect of acute physiological elevations of elevated plasma testosterone levels on glucose metabolism in adult women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(10):3638-3642.
60. Emiroğlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. Postepy Dermatol Alergol. 2015 Aug;32(4):281-5. doi: 10.5114/pdia.2015.53047. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26366152; PMCID: PMC4565837.
61. Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load and risk of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2002; 76 (Suppl):274S-80S.
62. Jenkins D, Kendall C, Augustin L, et al. Glycemic index: overview of implications in healthy and disease. Am J Clin Nutr 2002; 76 (Suppl): 266S-73S.
63. McKeown N, Meigs J, Liu S, et al. Carbohydrate nutrition insulin resistance and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham offspring cohort. Diabetes Care 2004; 27: 538-46.
64. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease JAMA 2002; 287: 2414-23.
65. Del Rosso JQ, Kircik LH. The cutaneous effects of androgens and androgen-mediated sebum production and their pathophysiologic and therapeutic importance in acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2024;35(1):2298878.
66. Armata I, Conway G. An update on the assessment and management of hirsutism. *Clin Med (Lond)*. 2024;24(2):100028.
67. Taieb A, Atanaskova Mesinkovska N, Dessinioti C, Rocha MAD, Goren A, Kottner J, et al. Deciphering the role of androgen in the dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(22):2578.
68. Sardana K, Khurana A, Sachdeva S. An updated clinico-investigative approach to diagnosis of hyperandrogenism in women. *Indian Dermatol Online J*. 2024;15(1):1-13

69. Carmina E, Lobo RA. Female adult acne and androgen excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS committee. Endocr Pract. 2022;28(3):321-327.
70. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. J Am Acad Dermatol. 2019;80(6):1497-1506.
71. Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):672-690.
72. Altunel CT, et al. The clinical predictors of biochemical hyperandrogenemia in women with acne. Dermatol Ther. 2024.
73. Endres LM, Bungau AF, Marin RC, Tit DM, Bungau G, Radu A, et al. Acne vulgaris associated with metabolic syndrome: a three-case series highlighting pathophysiological links and therapeutic challenges. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(16):2018. doi:10.3390/diagnostics15162018
74. Ünal M, Kılıçlı F, Yıldırım Simsir I, Özçelik F, Demirci T, Akin F. Evaluation of hyperandrogenemia in women with prolactinoma. *Turk J Endocrinol Metab*. 2020;24(1):55-62.
75. Langan EA, Ramot Y, Goffin V, Griffiths CEM, Foitzik K. Prolactin: a mammalian stress hormone and its role in skin, skin pathologies, and hair biology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7100.
76. Petersenn S, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: an international consensus statement. Nat Rev Endocrinol. 2023;19(12):722-740.
77. Arguinchona J, et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in 2 patients with prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab Case Rep. 2025.
78. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4237-4245.
79. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4):1233-1257.
80. Afifi L, Saeed L, Pasch L, Huddleston H, Cedars M, Zane LT, et al. Association of ethnicity, Fitzpatrick skin type, and hirsutism: a retrospective cross-sectional study of women with polycystic ovarian syndrome. Int J Womens Dermatol. 2017;3(1):37-43.
81. Döner N, Ekmekçi TR. Criticising modified Ferriman-Gallwey scoring system in the evaluation of hirsutism in 1034 Turkish women. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2013;33(2):314-320. doi:10.5336/medsci.2011-28028.
82. Aswini R, Jayaprakash S. Modified Ferriman-Gallwey score in hirsutism and its association with metabolic syndrome. Int J Trichology. 2017;9(1):7-13.
83. Reynolds, R.V. New Insights into the Relationship between the Skin and Endocrine Disorders. JAMA Dermatol. 2016, 152, 377–379.
84. Serafini P, Lobo RA. Increased 5 alpha-reductase activity in idiopathic hirsutism. Fertil Steril. 1985;43(1):74-78.

85. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, Ferahbas A, Uludag SZ, Aygen E, et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:21-25.
86. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev. 2012;33(6):981-1030.
87. Barbieri RL. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features.
88. Solanki RB, Mathew M, Menon S. A study of association of insulin resistance in patients with acne vulgaris and hirsutism**.** Indian Dermatol Online J. 2019;10(2):139-142.
89. Coskun A, Arikan DC, Kilinc M, Arslan M. Modified Ferriman–Gallwey hirsutism score and androgen levels in Turkish women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;154(2):167-71.
90. Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Ustun I, Karaca S, Dogramaci AC, et al. Insulin resistance in patients with post-adolescent acne. Int J Dermatol. 2015;54(6):662-666.
91. Alan S, Cenesizoglu E. Effects of hyperandrogenism and high body mass index on acne severity in women. Saudi Med J. 2014;35(8):886-889.
92. Demir B, Ozcimen EE, Kilic S, Yildiz Y, Onal B, Kiyici S, et al. The association between acne vulgaris and insulin resistance. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;139(2):173-178.
93. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin in acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):155-162.
94. Gruszczyńska M, Sadowska-Przytocka A, Szepietowska M, Kapińska-Mrowiecka M, Szepietowski JC. Insulin Resistance in Patients with Acne Vulgaris. Biomolecules. 2023 Aug 18;13(8):1294.