SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE HORMONAL AKNE FENOTİPİ İLE BAŞVURAN KADIN HASTALARDA 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Rumeysa Nur Algan Coşkun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE HORMONAL AKNE FENOTİPİ İLE BAŞVURAN KADIN HASTALARDA 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Rumeysa Nur Algan Coşkun

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zafer Türkoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım klinik sorumlumuz tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na, beraber çalışmaktan keyif aldığım hocalarım Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz ve Doç. Dr. Göknur Özaydın Yavuz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez sürecimde desteklerini esirgemeyen, mesai içinde ve dışında bir telefon kadar uzak olduğunu bildiğim Dr. Öğretim Üyesi Harbiye Dilek Canat ve Dr. Öğretim Üyesi Nazlı Caf'a,

Kendileriyle birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, eğitim hayatımda tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Derya Uçmak, Dr. Bilgen Erdoğan, Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl, Uzm. Dr. Ozan Erdem, Uzm. Dr. Yusuf Kelleci, Uzm. Dr. Meryem Ayşit, Uzm. Dr. Esma İnan Yüksel, Uzm. Dr. Ceyda Çaytemel, Uzm. Dr. Armağan Kutlay, Uzm. Dr. Gizem Pınar Sun, Uzm. Dr. Gülşah Koçak'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, desteğini bizden esirgemeyen büyüklerim, Uzm. Dr. Sefa Yüksel, Uzm. Dr. Ozan Yıldırım Uzm. Dr. Baran Cayhan, Uzm. Dr. Yunus Meydan, Uzm. Dr. Meltem Hüdaverdi ve Uzm. Dr. Cem Hekimoğlu'na,

Asistanlık dönemimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli meslektaşlarım Dr. Burak Ünlü, Dr. Osman Gökdeniz, Dr. Elif Çetinkaya, Dr. Anıl Temiz, Dr. Büşra Zıplar, Dr. Yunus Kaplan, Dr. Dilay Baştuğ, Dr. Murat Doğan, Dr. Burak Yıldız, Dr. Ali Mert Gök, Dr. Yusuf Mehel, Dr. Sümeyra Aldemir ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve uzmanlık eğitimim boyunca çalışma ortamımızı güzelleştiren Tuğçe Gedik, Yusuf Uyman, Asya Yünkül, Zeynep Portakal, Hacer Acar ve Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji kliniğinde çalışan diğer çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, birlikte hayaller kurduğum, varlığı güven veren dostlarım ve aynı zamanda meslektaşlarım Dr. Fatmanur Koman ve Dr. Burcu Özbaş'a,

Bazen abla, bazen meslektaş bazen de arkadaş olarak dinlemekten ve anlatmaktan keyif aldığım çok sevdiğim kuzenim Uzm. Dr. Ayşe Merve Ok Kurt'a

Doğduğum günden beri üzerime titreyen, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim, beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama,

Meslektaş olmayı dört gözle beklediğim canım kardeşim Emirhan'a,

Her zaman yanımda olan, hayatımı güzelleştiren ve kolaylaştıran hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim, aynı zamanda çalışma arkadaşım Kamer Faruk Coşkun'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rumeysa Nur Algan Coşkun

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 AKNE 3
2.1.1 Tanım 3
2.1.2 Epidemiyoloji 3
2.1.3 Etyopatogenez 4
2.1.4 Klinik 10
2.1.4.1 Akne Vulgaris 10
2.1.4.2 Akne Fulminans 14
2.1.4.3 Akne Konglobata 14
2.1.4.4 Prepubertal Akne 15
2.1.4.5 Post-adölesan akne 15
2.1.4.5 Diğer akne varyantları 18
2.1.5 Akneiform Erüpsiyonlar 19
2.1.6 Akne ile İlişkili Sendromlar 19
2.1.7 Akne Tanısı 20
2.1.8 Aknenin Sınıflaması ve Derecelendirmesi 21
2.1.9 Akne Tedavisi 23

2.2 HORMONAL AKNE 26
2.2.1 Aknede Hormonların Rolü ve Hiperandrojenizm 26
2.2.2 Biyokimyasal Parametreler 31
2.2.3 Akne ile İlişkili Endokrinopatiler 32
2.3 NON-KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ 33
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 37
3.1 ETİK KURUL 37
3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 37
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASINDA KULLANILAN PARAMETRELER 37
3.4 ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 39
3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI 39
4. BULGULAR 40
4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER 40
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR 67
7. KAYNAKLAR 69
8. EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-1 TEZ KONUSU ONAY FORMU ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-2 ETİK KURUL KARARI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-3 GEA SKORLAMASI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-4 mFG SKORLAMASI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-5 LUDWIG SKORLAMASI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-6 HASTA TAKİP FORMU ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9.ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

SİMGELER VE KISALTMALAR

NKKAH	: Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
TSH	: Tiroit stimülan hormon
PRL	: Prolaktin
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron
TLR	: Toll benzeri reseptör
Th17	: T yardımcı hücre
GEA	: Küresel akne değerlendirme ölçeği
mFG	: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması
FSH	: Folikül stimülan hormon
LH	: Luteinize edici hormon
PG	: Pyoderma gangrenozum
HS	: Hidradenitis süpürativa
VKİ	: Vücut kitle indeksi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KOK	: Kombine oral kontraseptif

T	: Testosteron
A4	: Androstenedion
PKOS	: Polikistik over sendromu
DHT	: Dihidrotestosteron
21-OHD	: 21- hidroksilaz
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akne kliniğinin sınıflandırılması 10
Tablo 2: Akne değerlendirmesi (Pochi ve ark.) 22
Tablo 3: Akne değerlendirmesi (Gollnick ve Orfanos) 23
Tablo 4: Global akne değerlendirme çizelgesi 23
Tablo 5: NKKAH tanısı almış hastaların incelenmesi 40
Tablo 6: Demografik ve Klinik Bilgiler Tablosu 40
Tablo 7: Klinik özellikler ve görülme sıklıkları 41
Tablo 8: Biyokimyasal Parametrelerin Betimsel İstatistikleri 41
Tablo 9: Biyokimyasal Parametrelerin Frekans İstatistikleri 42
Tablo 10: Hastaların 17-OHP Gruplarına göre klinik karşılaştırmaları 43
Tablo 11: Hastaların 17-OHP Gruplarına göre FG skoru ve VKİ incelenmesi 44
Tablo 12: 17-OHP Gruplarına göre biyokimyasal parametrelerdeki normal ve normal dışı değerlerin karşılaştırılması 45
Tablo 13: 17-OHP Gruplarına göre Biyokimyasal Parametrelerin ortalama ve medyan değerlerinin karşılaştırılması 46
Tablo 14: Klinik skorların ve biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile karşılaştırılması 50
Tablo 15: Hastaların biyokimyasal hiperandrojenizme Göre Gruplanması 53
Tablo 16: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması 54
Tablo 17: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile VKİ ve FG skorları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması 55
Tablo 18: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile PRL ve SHBG'nin normal/ normal dışı değerlerinin karşılaştırılması 55
Tablo 19: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer biyokimyasal parametrelerin sayısal değerlerinin karşılaştırılması 56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Akne vulgariste foliküler distansiyon, yırtılma ve inflamasyonun patogenezi 5
Şekil 2: Androjen sentezinde arka kapı yolağı..... 28
Şekil 3: Modifiye Ferriman Gallwey Skoru..... 30
Şekil 4: Ludwig skorlaması..... 31
Şekil 5: 17-OHP gruplarında FG skorlarının istatistiksel incelemesi 45
Şekil 6: 17-OHP gruplarında östrojen değerlerinin istatistiksel incelemesi 47
Şekil 7: 17-OHP gruplarında LH/FSH oranlarının istatistiksel incelemesi 47
Şekil 8: 17-OHP gruplarında progesteron değerlerinin istatistiksel incelemesi 48
Şekil 9: 17-OHP gruplarında serbest testosteron değerlerinin istatistiksel incelemesi 48
Şekil 10: 17-OHP gruplarında total testosteron değerlerinin istatistiksel incelemesi 49
Şekil 11: 17-OHP gruplarında total testosteron değerlerinin istatistiksel incelemesi 49
Şekil 12: 17-OHP gruplarında prolaktin değerlerinin istatistiksel incelemesi..... 50
Şekil 13: 17-OHP gruplarında SHBG değerlerinin istatistiksel incelemesi..... 50
Şekil 14: Hiperandrojenizm gruplarında LH/FSH oranlarının karşılaştırılması 56
Şekil 15: Hiperandrojenizm gruplarında östrojen değerlerinin karşılaştırılması 57
Şekil 16: Hiperandrojenizm gruplarında progesteron değerlerinin karşılaştırılması . 57
Şekil 17: Hiperandrojenizm gruplarında prolaktin değerlerinin karşılaştırılması..... 58
Şekil 18: Hiperandrojenizm gruplarında SHBG değerlerinin karşılaştırılması 58
Şekil 19: Hiperandrojenizm gruplarında 17-OHP değerlerinin karşılaştırılması..... 58

ÖZET

Amaç: Akne sıklıkla ergenlik döneminde görülen pilosebase ünitenin kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Ergenlik sonrası kadınlarda görülen akne androjen artışı ile ilişkilendirilmiştir. Kıllanma artışı, adet düzensizliği, androjenik alopesi gibi durumların eşlik ettiği tedavilere dirençli akneye polikistik over sendromu, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKKAH), over tümörleri ve adrenal tümörler neden olabilmektedir. Biz de çalışmamızda hormonal akne fenotipi ile polikliniğimize başvuran hastalardaki non-klasik konjenital adrenal hiperplazi sıklığını ve bu hastaların klinik özellikleri ile biyokimyasal parametrelerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'ne 15 Mart 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında başvurmuş klinik olarak hormonal akne düşünülen 18-35 yaş arasındaki 248 kadın hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik bilgileri kaydedildi. Erken foliküler fazda ölçülen 17-OHP değeri 2 ng/ml üzerinde olan hastalar endokrinolojiye konsülte edildi. 17-OHP değeri 2-10 ng/ml arasında olan hastalara ACTH stimülasyon testi uygulandı. 17-OHP değeri >10 ng/ml olan hastalar NKKAH tanısı aldı.

Bulgular: On iki hastada 17-OHP 2 ng/ml'nin üzerinde saptandı. Beş hastada bazal 17-OHP 10 ng/ml üzerinde bulundu ve bu hastalar NKKAH tanısı aldı. Yedi hastanın ise dördüne ACTH stimülasyon testi uygulandı, bu hastalarda 17-OHP 10 ng/ml altında izlendi. Altmış üç hastada 17-OHP yüksek bulundu. Altmış sekiz hastada ise serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S değerlerinden en az biri yüksek bulundu. Akneye en sık kıllanma artışının eşlik ettiği gözlendi.

Sonuçlar: Polikliniğimize başvuran hormonal akne hastalarında NKKAH sıklığı %2,01 saptandı. NKKAH hastalarının dermatoloji polikliniğine akne şikayeti ile başvurabileceği ve bu hastalığın tanısında dermatoloji hekimlerinin de aktif rol alabileceği gösterildi. 17-OHP'nin hormonal akne hastalarında akne şiddeti ve kıllanma artışı ile ilişkili olduğu, DHEA-S, serbest testosteron, total testosteron değerleri ile korelasyon gösterdiği saptandı.

Anahtar kelimeler: akne, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, hiperandrojenizm

ABSTRACT

Objective: Acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit, frequently observed during adolescence. Acne in post-adolescent women has been associated with increased androgen levels. Treatment-resistant acne accompanied by symptoms such as hirsutism, menstrual irregularities, and androgenic alopecia may be caused by conditions including polycystic ovary syndrome (PCOS), non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH), ovarian tumors, and adrenal tumors. In this study, we aimed to determine the prevalence of NCCAH among patients presenting to our outpatient clinic with a hormonal acne phenotype and to evaluate their clinical characteristics and biochemical parameters.

Materials and Methods: This study included 248 female patients aged 18–35 years who presented to Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between March 15, 2024, and December 15, 2024, and were clinically suspected of having hormonal acne. Demographic and clinical data of the patients were recorded. Patients with an early follicular phase 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) level above 2 ng/mL were referred to the endocrinology department. An ACTH stimulation test was performed on patients with 17-OHP levels between 2–10 ng/mL. Patients with 17-OHP levels >10 ng/mL were diagnosed with NCCAH.

Results: Twelve patients had 17-OHP levels above 2 ng/mL. Five patients had basal 17-OHP levels exceeding 10 ng/mL and were diagnosed with NCCAH. Among the remaining seven patients, four underwent an ACTH stimulation test, and their 17-OHP levels remained below 10 ng/mL. Elevated 17-OHP levels were observed in 63 patients. Additionally, at least one of the following parameters—free testosterone, total testosterone, or DHEA-S—was elevated in 68 patients. Hirsutism was the most frequently observed accompanying symptom of acne.

Conclusion: The prevalence of NCCAH among patients presenting with hormonal acne to our outpatient clinic was found to be 2.01%. Our findings suggest that patients with NCCAH may present to dermatology clinics with acne complaints and that dermatologists can play an active role in the diagnosis of this condition. Furthermore, 17-OHP levels were found to be associated with acne severity and

hirsutism, showing a correlation with DHEA-S, free testosterone, and total testosterone levels.

Keywords: acne, non-classical congenital adrenal hyperplasia, hyperandrogenism

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akne pilosebase ünitenin kronik, tekrarlayıcı bir hastalığıdır. Klinik özellikleri arasında sebore (aşırı yağlanma), non-inflamatuar lezyonlar (açık ve kapalı komedonlar), inflamatuar lezyonlar (papül ve püstüller), nodül, kist ve skarlar yer alır. Sıklıkla pilosebase ünitenin en yüksek yoğunluğa sahip olduğu yüz, boyun, üst göğüs, omuzlar ve sırtta görülmektedir (1).

Akne, her yaş grubunu etkilemekte ancak en sık ergenlik döneminde görülmektedir. Ergenlik sonrası akne, 25 yaş ve üzerindeki bireylerdeki akneyi tanımlayan ve sık görülen bir bozukluktur. Ergenlik aknesi erkeklerde daha yaygınken, ergenlik sonrası akne ağırlıklı olarak kadınları etkilemektedir (2).

Akne patogenezinde, kıl folikülü mikrobiyomunda disbiyozis, doğal ve hücresel bağışıklık yanıtları, sebase bezlerin androjen aracılı uyarımı gibi konak faktörlerinin kompleks etkileşimi yer almaktadır. Bu faktörlerden biri olan androjenler, sebase bezlerin büyümesini ve salgı fonksiyonunu uyararak sebum üretiminde artışa yol açmakta ve akneye neden olmaktadır. Akne gelişiminde rol oynayan diğer hormonlar östrojenler, progesteron, büyüme hormonu, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), melanokortinler ve glukokortikoidlerdir (3). Hormonların akne ile ilişkisi üzerine yapılmış çalışmalarda, aknedeki patojenik rolü en net şekilde ortaya konulmuş olan androjenlerdir (4).

Androjenlerin çoğu adrenal bez ve gonadlarda üretilirken bir kısmı da sebase bezlerde üretilmektedir. Sebase bezlerde aynı zamanda androjen reseptörü bulunmakta, androjenlerin etkileri bu reseptörler aracılığıyla düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalar androjenlerin akne gelişimindeki önemini desteklemektedir. Androjen fazlalığının görüldüğü polikistik over sendromu (PKOS), konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümörler ve over tümörleri gibi durumlar akneye neden olabilmektedir (5).

Bu hastalıklardan biri olan konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizol ve/veya aldosteron sentezi için gerekli olan enzimlerden birinin eksikliğine bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli bir grup hastalıktır. Klinik olarak klasik ve non-

klasik (geç başlangıçlı) olmak üzere ikiye ayrılır. Non-klasik KAH (NKKAH) klasik KAH'tan daha sık görülmekte ve görülme sıklığı 1/100 ile 1/1000 arasında değişmektedir (6,7). En sık görülen form 21-hidroksilaz (21-OH) eksikliği olup olguların yaklaşık %95'inden sorumludur. Bu enzim eksikliğine bağlı kortizol sentezinin azalması hipofizden ACTH ve CRH salgısını artırmaktadır. Artan ACTH, adrenal bezleri uyararak kortizol ve aldosteron öncüllerinde artışa neden olmaktadır. Bu öncüllerin androjen sentezi yolağına kaymasıyla androjen üretiminde artış meydana gelmektedir (6,8).

Androjen artışı pilosebase üniteyi etkileyerek androjenik alopesi, hirsutizm ve akne gibi kutanöz bulguların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu tabloda tuz kaybı ve ambigus genitalya beklenmemektedir. Hiperandrojenik bulguların geç başlangıç göstermesi ve ayırıcı tanıda PKOS'un ön planda tutulması, NKKAH'ın yeterince tanı alamayan bir hastalık olmasına ve bu hastaların PKOS tanısı ile takip edilmesine neden olmaktadır (6,8).

Çene ve favori bölgesinde yerleşen akne, tedaviye dirençli akne ve adet düzensizliği, kıllanma artışı, androjenik alopesi gibi hiperandrojenik bulgular varlığında birçok hekim hormonal akne nedeni olarak PKOS'tan şüphelenmektedir. Oysa PKOS'un bir dışlama tanısı olduğu ve öncelikli olarak NKKAH'ın dışlanmasının gerektiği göz ardı edilmektedir.

Çalışmamızda dermatoloji polikliniklerine akne şikayetiyle başvuran, hormonal akneden şüphelendiğimiz kadın hastalarda NKKAH sıklığını tespit etmeyi ve bununla birlikte hormonal aknenin NKKAH nedeniyle de olabileceği konusunda hekimler arasında farkındalık oluşturmayı amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AKNE

2.1.1 Tanım

Tarihte akne terimi ilk kez 6. yüzyılda İmparator Justinian'ın doktoru Aetius Amidenus tarafından "acme" kelimesi olarak kullanılmıştır. Bu sözcük Yunanca'da 'sivri uç veya sivri tepe ' anlamına gelmektedir. Tanım tıp literatürüne 1800'lü yıllarda girmiştir (9).

Akne vulgaris (akne), pilosebase üniteyi etkileyen kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Klinikte non-inflamatuar (kapalı ve açık komedon) ve inflamatuar (papül, püstül, nodül, kist) lezyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Akne lezyonları pilosebase ünitelerin yoğun bulunduğu yüzde ve üst sırt bölgesinde daha sık görülmektedir (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

Akne vulgarisin dünyada en sık görülen hastalıklardan biri olup nüfusun %9.4'ünü etkilediği ve tüm cilt hastalıkları arasında ise ikinci sırada yer aldığı gösterilmiştir (10,11).

Akne, öncelikle ergenler ve genç yetişkinleri etkiler. Ergenlik döneminde akne vulgaris görülme sıklığı %35-90 arasında değişmektedir. Ergenlik aknesi erkeklerde daha yaygınken, 25 yaş ve üzerindeki bireylerde görülen post-adölesan akne ağırlıklı olarak kadınları etkilemektedir (2). Post-adölesan kadınların akne değerlendirmesi ve tedavisi için sağlık hizmeti başvuru sıklığının daha yüksek olmasının bu durumda başlıca rol aldığı düşünülmektedir (12).

Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, İtalya ve Japonya'da gerçekleştirilen 2895 kadın (10 ila 70 yaş arası) hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada kadınlarda akne prevalansının yaşla birlikte azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada, akne görülme sıklığı 16 yaşında pik yapmış ve görülme sıklığı 18 yaşından sonra azalmaya başlamıştır; 20'li yaşlardaki kadınların yaklaşık yarısında, 30'lu yaşlardaki kadınların dörtte birinde ve 40'lı yaşlardaki kadınların yüzde 10'undan fazlasında hala klinik olarak anlamlı akne (yüzün bir tarafında dört veya daha fazla inflamatuar lezyon veya

komedonun mevcut olması) görülmektedir. Postmenopozal kadınlarda ise görülme sıklığı daha da azalmaktadır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada 51 yaş ve üzerindeki kadınlarda akne, yüzde 5'ten daha az bir oranda tespit edilmiştir (12).

2.1.3 Etyopatogenez

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin inflamatuar bir hastalığı olup bu ünite kıl folikülü ve yağ bezinden oluşur. Akne patogenezi, yağ bezlerinin androjen aracılı uyarımı, pilosebase ünitedeki mikrobiyomda disbiyozis, doğal ve hücresel bağışıklık yanıtları gibi konak faktörlerinin kompleks bir etkileşimini içerir. Genetik ve diyetin de patogenezde rolü olduğu düşünülmektedir (13).

Akne patogenezinde, pilosebase ünite içindeki çok yönlü süreçler proliferasyon ve inflamasyona yol açmaktadır. Bu durum genellikle ergenliğe geçiş sırasında, vücuttaki hormonal değişikliklerin pilosebase bez fonksiyonunu etkilemesiyle gerçekleşir. Foliküler epitel hücreleri anormal şekilde farklılaşarak hücreler arası sıkılaşmaya neden olmakta, bu durumun etkisiyle epitel hücreleri daha az dökülmektedir. Androjenlerin pilosebase ünitede sebum üretiminde artışa neden olması ve epitel hücrelerindeki dökülmenin azalması, mikrokomedonların oluşumuna yol açmaktadır. Oluşan mikrokomedonlar zamanla büyüyerek kapalı ve açık komedonları oluşturmaktadır (14).

Cildin doğal florasındaki değişiklikler de akne patogenezinde rol alır. Cutibacterium acnes (C. acnes), cilt florasının normal bir bileşeni olarak pilosebase ünitede yaşayan anaerobik difteroid bir bakteridir ve lipid açısından zengin sebumu besin kaynağı olarak kullanmaktadır. Sebum üretiminde artış ve Cutibacterium acnes'in çoğalması da akne patogenezinde rol alan bir diğer faktördür (14).

Mikrokomedonlar akne vulgarisin öncü lezyonu olarak kabul edilir. Bu lezyonlar kapalı komedon, açık komedon, inflamatuar papül, püstül veya nodüllere dönüşebilir. Mikrokomedonların nasıl geliştiği ve diğer akne lezyonlarına evrildiği henüz tam aydınlatılamamıştır, ancak dört ana patojenik faktörün etkileşimini içerdiği düşünülmektedir:

- Foliküler hiperkeratinizasyon

- Sebum üretiminde artış
- Cutibacterium acnes
- İnflamasyon

Akne lezyonlarının oluşum sürecinde sebum ve keratinöz materyalin birikimi sonucu mikrokomedonların kapalı komedonlara dönüştüğü, foliküler orifisin açılmasıyla devam eden genişlemelerin ise açık komedon oluşumu ile sonuçlandığı bilinmektedir. Keratinositler, okside olmuş lipidler ve melanin, açık komedonun koyu renginin oluşmasına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra C. acnes'e karşı gelişen immün yanıt, inflamatuar papül ve püstüllerin gelişimini kolaylaştırır. Foliküler yırtılma ile bakteriler, proinflamatuar lipidler ve keratin çevredeki dermise salınarak inflamasyonun artmasına ve nodül oluşumuna yol açar (13).



Şekil 1: Akne vulgariste foliküler distansiyon, yırtılma ve inflamasyonun patogenezi

Androjenlerin akne patogenezindeki rolünün ayrıntılı olarak bilinmesi önemlidir. Dolaşımdaki androjenlerin çoğu, adrenal bez ve gonadlar tarafından üretilir. Androjen üretimi ayrıca sebase bezlerde de gerçekleşir; bu bezler, adrenal androjen öncüsü olan dehidroepiandrosteron sülfatı (DHEA-S) belirli enzimlerle testosterona (T) dönüştürür. Testosteron daha sonra sebase bezlerde tip I 5-alfa redüktazın etkisiyle 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Androjenlerin etkileri, androjen reseptörleri aracılığıyla düzenlenir. DHT ve testosteronun bağlandığı androjen reseptörleri, sebase bezlerde ve foliküler epitelin dış kök kılıf keratinositlerinde bulunur. DHT'nin androjen reseptörlerine olan afinitesi, testosterona göre daha yüksektir (15).

Androjenler sebase bezlerin büyümesini ve salgı fonksiyonunu uyararak sebum üretiminde artışa yol açmaktadır. Artan sebum üretiminin C. acnes için bir büyüme ortamı sağladığı düşünülmektedir. C. acnes, sebumdaki trigliseritleri serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolize ederek besin kaynağı olarak kullanmakta ve

mikrokomedonlarda androjenler aracılığıyla oluşan anaerobik, lipitten zengin ortam bakterilerin gelişmesine olanak tanımaktadır (15).

Klinik gözlemler de androjenlerin akne gelişimindeki önemini desteklemektedir. Akne hastalarının çoğu laboratuvar ölçümlerinde normal androjen seviyelerine sahip olmasına rağmen, polikistik over sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümörler ve over tümörleri gibi durumlar nedeniyle oluşan androjen fazlalığının akneye neden olduğu gözlenmektedir (16).

Adrenarş öncesinde akne gelişimi beklenmemektedir. Bebeklerde görülen infantil akne ise olgunlaşmamış adrenal bezler ve gonadların aşırı androjen üretiminden kaynaklanan bir durumdur. Androjen duyarsızlığı olan erkeklerde sebum üretimi olmaması ve akne gözlenmemesi de androjenlerin akne patogenezi üzerindeki etkisini destekler niteliktedir (15).

C. acnes ve inflamasyonun patogenezde önemli yeri bulunmaktadır. Pilosebase ünite mikrobiyomunda bulunan bu bakteri doğal ve adaptif bağışıklığı aktive ederek inflamatuar yanıta katkıda bulunur. C. acnes genomunda, inflamasyona katkıda bulunan ve virülansı sağlayan bakteriyel özellikler tanımlanmıştır (17,18). Bazı C. acnes suşlarında virülans ilişkili genlerin olması, foliküler duvarın parçalanmasını ve foliküler yırtılmayı kolaylaştıran enzimleri kullanması, humoral ve hücresel bağışıklığı tetikleyen yüzey proteinleri taşıması bu özellikler arasında gösterilmektedir (19).

Akne ile ilişkili (filotip IA) veya sağlıklı cilt (filotip II ve III) ile ilişkili C. acnes suşları tanımlanmıştır (20). Akneye neden olan suşların, antibiyotik direnci ile ilişkili genleri taşıma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (18). Akne ile ilişkili suşlar ayrıca Th17 hücrelerinden interferon (IFN)-gamma ve proinflamatuar interlökin (IL) 17 salgılanmasını artırırken, sağlıklı cilt ile ilişkili suşlar Th17 hücrelerinden anti-inflamatuar IL-10 üretimini artırmaktadır (21,22).

Çeşitli patojenik filotiplerin olması, C. acnes'in farklı mekanizmalar aracılığı ile farklı sonuçlara neden olmasına yol açmaktadır. Patojen C. acnes suşları tarafından üretilen hiyaluronidaz A pro-inflamatuar, non-patojenik filotiplerde bulunan hiyaluronidaz B ise anti-inflamatuar özellik göstermektedir (23). Christie-Atkins-

Munch-Petersen (CAMP) faktörü, C. acnes tarafından salgılanan bir virülans faktörüdür. Fare modellerinde, modifiye edilmiş CAMP faktörü ile aşılanmanın C. acnes kolonizasyonunu ve inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (24).

C. acnes, insan sebositlerinde ve monositlerinde nod benzeri reseptör P3 (NLRP3) inflamazomunu aktifleştirerek, doğal bağışıklığı proinflamatuar IL-1 üretmek üzere aktive etmektedir (25,26). Ayrıca, perifoliküler makrofajlarda bulunan toll benzeri reseptör 2 (TLR-2)'ye bağlanarak proinflamatuar sitokinlerin (IL-8 ve IL-12) salınımını tetiklemektedir (27,28). Bu sitokinler, nötrofillerin kemotaksisine ve foliküler yırtılmayı tetikleyen enzimlerin salınımına neden olmaktadır. C. acnes'e karşı konak inflamatuar yanıtındaki farklılıklar ve ciltte kolonize suşların patojenitesi, aknenin yaygınlığı ve şiddeti üzerinde etkilidir (20,29). C. acnes ayrıca foliküller içinde biyofilm oluşturarak tedavi direncine neden olabilmektedir (30).

Akne hastalarında ciltteki inflamatuar yanıtı gösteren gen ekspresyon çalışmalarında, inflamatuar akne lezyonlarında matriks metalloproteinaz 1 ve 3, IL-8 ve antimikrobiyal peptitler olan insan beta-defensin 4 ve granzim B'de artış gözlenmiştir (31). Ayrıca, akneli ciltlerde yüksek oranda beta-defensin 2 ve daha düşük oranda beta-defensin 1 immunreaktivitesi saptanmıştır (32).

Akne patogenezinde rolü olan bir diğer önemli faktör ise genetiktir. Aile üyelerinde akne öyküsü bulunan bireylerde aknenin daha sık gözlenmesi hastalığın genetik bir bileşeni olduğunu desteklemektedir (33–36). Vaka-kontrol çalışmaları, birinci derece aile üyelerinde akne öyküsü olan bireylerde akne gelişiminde üç kattan fazla bir risk olduğunu göstermiştir (33,35,37). Monozigot ve dizigot ikizler üzerinde yapılan büyük bir çalışmada aknenin kalıtsal olduğu vurgulanmaktadır. Genç ergenlerde görülebilen hafif akne formu ise çok sık görülmesi nedeniyle kalıtsallık yönünden daha az kesinlik taşımaktadır (38).

Akne patogenezinde etkili diğer faktörler arasında cilt travması, beslenme alışkanlıkları, stres, insülin direnci ve vücut kitle indeksi yer almaktadır.

Akneli cildin sabun, deterjan, temizleme jeli gibi maddelerle ovulmasının oluşturduğu mekanik travma, komedonların yırtılmasına ve bu sebeple inflamatuar papül ve püstüllerin oluşumuna neden olabilir (39).

Diyetin akne ile ilişkisi üzerine son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır ve bu konudaki bilgiler sık sık güncellenmektedir (40–44). Çalışmaların çoğunda akne ile artmış süt tüketimi ve yüksek glisemik içerikli diyetler arasında bir ilişki olduğundan bahsedilmektedir. Süt tüketimi ve yüksek glisemik indeksli diyetin, artmış insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) seviyeleri, sütün doğal hormonal bileşenleri ve içeriğindeki biyolojik aktif moleküller nedeniyle akneye neden olduğu düşünülmektedir (45–47). Bu konuda yapılmış retrospektif büyük ölçekli bir çalışmada, süt tüketimi ile akne arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (47). Bir diğer büyük ölçekli prospektif kohort çalışmasında da süt tüketimi ile akne arasında bir ilişki bildirilmiştir. Çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasında, orta-şiddetli aknesi olan hastalar ve hafif-hiç aknesi olmayan kontrol grubu karşılaştırmasında, süt tüketimi (haftada üçten fazla porsiyon) ile orta-şiddetli akne arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (35,48).

Glisemik indeks, diyetle alınan karbonhidratların glukoz yükseltme potansiyelini ölçen bir kavramdır. Kırk üç erkek hasta ile yapılan bir çalışmada düşük ve yüksek glisemik indeks diyetleri ile akne ilişkisi karşılaştırmış ve düşük glisemik indeksli diyetin lezyon sayısında daha fazla azalma sağladığı gösterilmiştir (49). Yine başka bir çalışmada düşük glisemik indeksli diyet yapan ve metformin kullanan hastalarda kontrol grubuna göre hem akne hem de metabolik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir (50). Çikolata tüketiminin akne şiddetini artırdığı yaygın bir varsayım olsa da çikolata tüketimi ile akne yaygınlığı veya şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (41).

İnsülin direncinin akne gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. İnsülin direncinin neden olduğu androjen ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerindeki yükselme yüzde sebum salınımının artmasına neden olur (51). Aknenin tipik başlangıç zamanı olarak kabul edilen ergenlik döneminde insülin direnci ve IGF-1'de fizyolojik bir artış gözlemlenir. Ayrıca bazı çalışmalar, ergenlik sonrası aknesi olan kadınlarda serum IGF-1 seviyelerinin, aknesi olmayan kadınlara göre daha yüksek olduğunu ve serum IGF-1 seviyeleri ile lezyon sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu ortaya koymuştur (45,52).

Akne ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış, bu çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur(35,53–56). En kapsamlı çalışmalardan biri, 600.000'den fazla İsrailli ergen ve genç yetişkinin yer aldığı bir nüfus temelli çalışmadır ve bu çalışmada kilo artışı ile akne arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça, akne riskinin giderek azaldığı saptanmıştır (53). Benzer şekilde, başka bir vaka-kontrol çalışmasında orta ve şiddetli aknesi olan yaklaşık 200 ergen ve genç yetişkin ile aknesi olmayan veya hafif aknesi olan yaklaşık 350 bireyden oluşan kontrol grubu kıyaslanmıştır. Sonuçta, düşük VKİ ile orta ve şiddetli akne riski arasında bir ilişki bulunmuş ve bu ilişki erkeklerde daha belirgin şekilde gözlemlenmiştir (35). Bu çalışmaların aksine Norveç'te yaklaşık 3600 genç yetişkinin katıldığı kesitsel, anket temelli bir çalışmada, kadın hastalarda artan VKİ ile akne riski arasında ilişki bulunmuştur (55).

Psikolojik stres, akne için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinmektedir (57,58). Bazı çalışmalarda stres ile akne şiddeti ilişkili bulunmuştur. Ortaokul öğrencileri ile yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, yüksek stres (ara sınavlar) ve düşük stres (yaz tatili) dönemlerinde akne şiddeti ve sebum üretimi karşılaştırılmıştır. Sebum üretiminin stresle ilişkili olmadığı gösterilirken, artmış akne şiddetinin özellikle erkeklerde stresle ilişkili olduğu görülmüştür (59).

Sigaranın akne şiddeti üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Yapılmış bir vaka serisinde akne ile sigara içiciliği arasında ters bir ilişki olduğu ve bunun sigaranın anti-inflamatuar etkisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bunun aksine, daha büyük bir kesitsel çalışmada akne prevalansı ile günlük içilen sigara sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş ve tüketim ile şiddet arasında doz bağımlı bir ilişki saptanmıştır (60).

Güneş ışığına maruziyet ve hava kirliliği de akneyi tetikleyebilen veya şiddetlendirebilen faktörler arasındadır. Güneş maruziyeti lezyonları geçici olarak iyileştirebilse de sonrasında proinflamatuar ve fibrotik yanıtları artırarak post-inflamatuar hiperpigmentasyon ve post-inflamatuar eriteme neden olabilmektedir. Bu nedenle akne hastalarına güneşten korunma sıklıkla önerilmektedir. Güneş kremleri, semptomları azaltarak tedaviyi destekler ve post-inflamatuar hiperpigmentasyonu önemli ölçüde azaltır. Bu kremlerin antioksidan ve sebum kontrol edici özelliklere

sahip olması gerekmektedir. Ayrıca kamuflaj özelliği olan güneş kremleri kozmetik açıdan hasta konforunu artırabilmektedir (61).

2.1.4 Klinik

Tablo 1: Akne kliniğinin sınıflandırılması

Akne Kliniği
Akne vulgaris
Akne fulminans
Akne konglobata
Prepubertal akne
İnfantil akne
Orta çocukluk aknesi
Preadölesan akne
Post-adölesan akne
Akne varyantları
Akneiform erüpsiyonlar
Akne ile ilişkili sendromlar
SAPHO sendromu
PAPA sendromu
PASH sendromu
PAPASH sendromu

2.1.4.1 Akne Vulgaris

Aknenin en sık görülen formu olup, tüm akne olgularının %99'unu oluşturmaktadır. Akut alevlenmelerle giden kronik seyirli bir kliniğe sahiptir. Akne vulgaris'in klasik formu genellikle ergenlik döneminde başlar ve yüz bölgesinde açık ve kapalı komedonlar şeklinde görülür. Hastalığın ilerlemesiyle komedonlarla birlikte inflamatuar papül ve püstüller görülmeye başlar (62,63). Bu durum kızlarda yaklaşık 16-17, erkeklerde ise 17-18 yaşında pik yapar. Ardından birçok hastada yavaş bir geri çekilme fazı başlar. Ancak hastaların yaklaşık %20'sinde akne, yetişkin döneme kadar devam eder. Akne vulgarisin bu tipi erişkin aknesi veya post-adölesan akne olarak isimlendirilmektedir (62–64).

Akne vulgaris 15-17 yaşlar arasındaki bireylerin neredeyse tamamında görülür. Etkilenen bireylerin yaklaşık %20'sinde klinik olarak orta veya şiddetli seyretmektedir. Adölesan dönemde erkeklerde, erişkin dönemde ise kadınlarda daha sık görülür ve erkek hastalarda kadın hastalara göre daha şiddetli bir klinik tablo ile karşımıza çıkar (65). Aile öyküsü pozitif hastalarda akne vulgaris hem daha erken yaşlarda başlar hem de daha şiddetli olma eğilimi gösterir. Bu hastalarda nodüler lezyonlar daha sık görülür (64). Bununla birlikte erken yaşta başlayan akne lezyonları da şiddetli akne ile ilişkilendirilmiştir (60,66).

Akne vulgaris genellikle adrenarş döneminde alın bölgesinde oluşan komedonlar ve burun etrafındaki foliküler tıkanmalarla başlar. Yaş ile birlikte özellikle kadınlarda çene bölgesine yoğunlaşır. Tipik yerleşim yeri hormona duyarlı sebase bezlerden zengin vücut bölgeleridir. Yüz, boyun, sırtın üst bölgesi, göğüs ve omuzlar bu bölgeler arasında yer almaktadır. Hastaların %99'unda lezyonlar yüzde alın, yanaklar, burun üzeri, perioral, submental ve submandibuler bölgede görülmektedir (64,67).

Son yıllarda ergenlik sonrası akne görülme sıklığında ve ergenlikte akne geçirip tamamen iyileşmiş, ancak ardından erişkinlikte aknesi tekrarlamış hastalarda artış gözlenmektedir. Bu durum kadınlarda daha sıktır ve buna hormonal etkiler, stres ve kozmetiğe artan ilginin neden olabileceği düşünülmektedir. Kadın hastalarda ergenlik sonrası akne sert kapalı komedonlar, papüller ve püstüller, zaman zaman da nodüller ile karakterizedir. Genellikle çene, mandibula ramus hizası ve boyun gibi tahrişe karşı daha hassas bölgelerde lokalize olduğundan topikal tedavi uygulanması zordur (64).

Akne vulgaris klinikte çeşitli lezyon tipleri ile karşımıza çıkar. Bu lezyonlar primer ve sekonder olmak üzere iki kategoride incelenmektedir. Akneye bağlı primer cilt lezyonları açık ve kapalı komedonlar, papül, püstül ve nodüllerdir. Hastalık aktivitesi primer cilt lezyonları ile belirlenmektedir. Sekonder lezyonlar ise primer lezyonlara ikincil gelişen apse, kist, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve skarlardır (68).

Primer akne lezyonları non-inflamatuar ve inflamatuar olmak üzere iki grupta incelenir. Non-inflamatuar lezyonlar açık ve kapalı komedonları kapsar. Kapalı

komedon, sebase hücreler ve keratinositlerin kıl folikülünün açılmasını engellemesi ile oluşan milimetrik, kubbe şeklinde, açıklığı bulunmayan beyaz renkli lezyonlardır. Sıklıkla alın ve burun üzerinde görülür ve çoğunlukla inflamatuar lezyonlar geliştirmeden kendiliğinden geriler (63). Komedonal orifisten koyu pigmentli keratin materyalin çıkıntı oluşturarak genişlemesi ile siyah nokta olarak adlandırılan açık komedon oluşur (69).

Papül, püstül, nodül ve kistler ise akne vulgarisin inflamatuar lezyonları olarak kabul edilir. Bu lezyonlar komedonların zamanla geçirdiği inflamatuar süreçler sonucunda oluşurlar. Sıklıkla yüzde ve sırtta görülürler. Derin ya da yüzeyel yerleşimli olabilirler. (63,70).

Papüller gözle görülebilen, küçük, pembe renkli ciltten kabarık lezyonlar olup non-inflamatuar lezyonlardan inflamatuar lezyonlara geçişte ara form olarak kabul edilirler. Püstüller pürülan içeriğe sahip, tabanı eritemli, merkezi sarımsı beyaz renkte yuvarlak, küçük inflamatuar lezyonlardır. Yoğun bir bakteriyel içerikleri yoktur. Zaman zaman derin yerleşim gösterebilir ve 5 mm'den büyük boyutlara ulaşabilirler. Nodüller, yapısal açıdan papüllere benzer fakat çapları 5-10 mm'den büyüktür. Nodüller veya derin püstüller arasında oluşan sinüs traktları skarlara yol açar. Nodüler lezyonlar genellikle ağrıya neden olur. Klinik pratikte kronikleşmeye meyilli ve tedaviye dirençli vakalar olarak karşımıza çıkmaktadır. İnflamatuar maküller, inflamatuar akne lezyonlarının gerilemiş hali olup tamamen kaybolması birkaç haftayı bulabilir (63,71).

Akne kliniği hafif komedonal lezyonlarla sınırlı olabileceği gibi yaygın papülopüstüler veya nodulokistik inflamatuar lezyonlarla da seyredebilir. Nadiren sistemik semptomların görüldüğü yaygın şiddetli hastalık tablosuna neden olabilir. Genellikle non-inflamatuar ve inflamatuar lezyonlar birlikte görülür. Papülopüstüler lezyonlar, nodülokistik lezyonlar ve akne konglobata inflamasyonun şiddetli olduğu klinik formlardır ve hızlı ilerleme göstererek erken skar oluşumuna yol açarlar (62). Aknesi olan 452 adölesan ile yapılan bir çalışmada, tiplerine göre akne görülme sıklığı sırasıyla komedonal akne (%61,1), hafif papülopüstüler akne (%30,6) ve şiddetli papülopüstüler akne (%7,6) şeklinde olmuştur. Bu çalışmada yaş ile birlikte non-komedonal akne görülme oranının arttığı gösterilmiştir (72).

Akne lezyonları iyileşme sonrası ciltte geçici veya kalıcı değişiklikler bırakabilir. Bunlar sekonder akne lezyonları olan apse, kist, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve skarlardır. Klinikte en sık karşılaştığımız sekonder akne lezyonları skar ve postinflamatuar hiperpigmentasyondur (68).

Akne skarı, ciltteki inflamasyona yanıt olarak gelişen değişken yara iyileşmesi ve matriks yıkımı ile kolajen biyosentezi arasındaki dengesizliğin sonucunda oluşur. Skarlaşma inflamatuar akne vulgariste gözlenir fakat tüm inflamatuar akne hastalarında skarlaşma beklenmez. Bu skarlaşma eğilimindeki farkın nedeni tam olarak açıklanamamıştır (73). Akne skarları morfolojik olarak atrofik skarlar ve hipertrofik skarlar olarak ikiye ayrılır. Aynı hastada birden fazla skar tipi görülebilir (74).

Atrofik skarlar en sık görülen akne skarları olup dermisteki kolajen yıkımı sonucu oluşur ve ciltte çöküntü şeklinde görünürler. Derin dermisteki şiddetli inflamasyon ve kontraksiyonun bu görünüme neden olduğu düşünülmektedir. Atrofik skarlar ice pick, boxcar ve rolling şeklinde alt sınıflara ayrılır. Ice pick skarlar derin dermis veya subkutan dokuya kadar uzanabilen çoğunlukla dar(<2mm) derin ve keskin sınırlı kanallardır. Genellikle yüzeyde geniş başlar ve derinleştikçe incelirler. Rolling skarlar ice pick skarlardan daha geniş (4-5 mm) ve daha sığdır. Ciltte dalgalı bir görünüm oluştururlar. Cilt yüzeyinin yükselip alçalmasına, dermis subkutis arasında uzanan anormal fibröz bantlar neden olmaktadır. Boxcar skarlar ise ice pick skarlardan daha geniş bir tabana sahiptirler ve derinleştikçe incelmezler. Yuvarlak veya oval şekilli, keskin kenarlıdırlar. Sığ ya da derin olabilirler (74).

Hipertrofik skarlar ve keloidler daha az sıklıkta görülür. İyileşme sonrası meydanaa gelen kolajen artışı sert papül veya plak oluşumuna yol açar. Keloidlerde skar dokusu yara sınırını aşarken hipertrofik skarda aşmaz (75).

Kistler püy dolu, büyük, derin yerleşimli ağrılı lezyonlardır. Komedon içeriğinin çevre cilde dağılması ile gerçekleşen immün reaksiyon sonucunda oluşurlar (63).

Postinflamatuar hiperpigmentasyon diğer dermatozlarda olduğu gibi akne vulgarisin aktif veya iyileşen lezyon bölgelerinde görülebilir. Hiperpigmentasyon görülme riski cilt rengi koyulaştıkça artmaktadır (76).

2.1.4.2 Akne Fulminans

Akne fulminans akut başlangıçlı, şiddetli seyreden ve skarla sonuçlanan bir akne türü olup akne hastalarının %1'ini oluşturur. Genellikle hafif orta şiddetli aknesi olan adölesan erkeklerde görülür. Hastaların çoğunda akneye sistemik semptom ve bulgular eşlik eder. Lezyonların ani başlaması, skara neden olan şiddetli ülsere akne lezyonlarının olması, ateş ve poliartralji gibi sistemik semptomların varlığı, antibiyotik tedavisine yanıtsız olup sistemik steroid tedavisine yanıt vermesi durumunda akne fulminans düşünülmelidir. Hastalık patogenezinde genetik, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, sistemik akne tedavileri (izotretinoin, tetrasiklin ve eritromisin), ekzojen testosteron ve türevlerinin kullanımı ile NKKAH rol alabilmektedir. Akne fulminans izole olabilir ya da çeşitli sendromların bir bileşeni olarak görülebilir (77,78).

2.1.4.3 Akne Konglobata

Foliküler oklüzyon tetradı, benzer patofizyolojiye sahip dört durumdan oluşan bir semptom kompleksidir. Hidradenit supurativa (HS), akne konglobata (AK), dissekan selülit ve pilonidal sinüsten oluşur. Bu hastalık grubunun kesin patogenezi bilinmemektedir ancak apokrin bezlerin bulunduğu bölgelerde foliküler tıkanma ile başlayan aynı patolojik süreci paylaştıkları düşünülmektedir. Akne konglobata foliküler oklüzyon tetradının bir bileşeni olan, tedaviye dirençli, nadir görülen nodülokistik akne vulgaris türüdür. Çoğunlukla yetişkinlikte başlar; göğüs, sırt ve kalça en sık tutulum alanıdır. Komedon, papül, püstül, nodül, apseler ve sinüs traktları ile kendini gösterir. Bu lezyonlar sıklıkla gram-pozitif bakterilerle enfekte olur ve genellikle skar bırakarak iyileşir (79).

2.1.4.4 Prepubertal Akne

Bu akne türü 0-12 yaş arasında görülür ve hasta yaşına göre 3 gruba ayrılır. İnfantil akne 6-16 ay arasında, orta çocukluk aknesi 1-7 yaşları arasında, ergenlik öncesi akne ise 7-12 yaşları arasında görülür. Bebeklerde fizyolojik olarak geçici artmış adrenal androjen seviyeleri görülmektedir. Doğumda olgunlaşmamış adrenal bezler yüksek seviyede androjen üretir ancak altıncı ayda bu hormon seviyeleri normale döner. 6-12 aylık bebeklerde mini ergenlik olarak adlandırılan luteinize edici hormon üretimindeki artışa bağlı gonadal androjenler artar. Bu hormonal dengesizlikler genellikle geçicidir ve hormon seviyeleri normale döndükçe akne düzelir. Bu bebeklerin yaklaşık %50'sinde infantil akne veya şiddetli ergenlik aknesi olan bir aile bireyi bulunduğundan genetik faktörlerin de akne oluşumunu etkilediği düşünülmektedir (80,81).

Orta çocukluk aknesi genelde erken adrenarş nedeniyle artmış androjen üretimi ile ilişkilidir. Non-klasik (geç başlangıçlı) konjenital adrenal hiperplazi, gonadal veya adrenal tümörler gibi hiperandrojenizme yol açan nedenler ise daha nadir görülmektedir (82).

Çocuklarda aknenin klinik belirtileri yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir. İnfantil akne lezyonları yanaklarda papül, püstül ve komedon şeklinde gözlenir. İnfantil akne ile birlikte hiperandrojenizm belirtileri yoktur. Lezyonlar genellikle yaşamın ilk yılının sonunda kendiliğinden geriler (83,84). Orta çocukluk aknesi 1-7 yaş çocuklarda alın, yanaklar ve burun üzerinde dağılım gösteren komedonlar ve iltihaplı papüllerle ortaya çıkar. Bu yaş grubu normalde androjen üretmediğinden olası bir endokrin anormalliğin tetkiki açısından mutlaka pediatrik endokrinoloğa yönlendirilmelidir (82). Ergenlik öncesi akne ağırlıklı olarak T bölgesinde (alın, burun ve çene) hafif-orta derecede komedon ve daha az sıklıkla papül, püstül ve nodül şeklinde gözlenmektedir (85).

2.1.4.5 Post-adölesan akne

Post-adölesan akne 25 yaş ve üzerindeki bireylerde görülen yaygın bir bozukluktur. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (2,86–88). Çin'de 17,000'den fazla bireyi kapsayan bir çalışmaya göre akne 30 yaşından önce erkeklerde

daha yaygınken, sonrasında kadınlarda daha fazla görülmektedir (89). Benzer şekilde Birleşik Krallık'ta 25 yaş ve üzerindeki 749 yetişkinin yer aldığı bir çalışmada kadınların %12'sinde, erkeklerin ise yalnızca %3'ünde klinik olarak anlamlı akne tespit edilmiştir. Ayrıca kadınların post-adölesan akne değerlendirmesi ve tedavisi için sağlık hizmetine başvurma olasılıklarının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (88,90).

Post-adölesan akne, ergenlik dönemindeki aknenin devamı olarak (persistan) veya yeni gelişen bir bozukluk (geç başlangıçlı akne) olarak ortaya çıkabilir. Ergenlik döneminde aknesi olup iyileşen hastalarda, yetişkinlikte tekrar akne lezyonları gelişmesi ile rekürren akne görülebilir (2,66,91).

Kadınlarda akne endojen veya eksojen kaynaklı serum androjen seviyelerindeki artış ile ilişkilendirilmektedir (16,92,93). Endojen hiperandrojenizmin en yaygın nedeni polikistik over sendromu olup geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, virilizan over tümörleri veya adrenal tümörler daha nadir görülen sebepler arasındadır. Hiperandrojenik durumlar anabolik steroid uygulamalarından veya testosteron takviyesinden de kaynaklanabilir (94,95). Ayrıca pro-androjenik progestin içeren ve anti-androjenik östrojenlerden yoksun, sadece progestin içeren doğum kontrol yöntemleri akne gelişimine katkıda bulunabilir (3,96). Buna rağmen aknesi olan çoğu yetişkin kadında normal androjen seviyeleri saptanmıştır. Serum androjen düzeyleri normal aralıkta bulunan hastalarda akneye neden olan mekanizmaların sebase bezlerde androjen öncüllerinin androjenlere dönüşümündeki ve androjenlere duyarlılıktaki artış olabileceği düşünülmektedir (91,95).

Birçok kadın akne ile adet döngüsü arasında bir ilişki olduğunu belirtmektedir. Yapılan çalışmalarda akne şikayeti olan kadınların %83'ü adet öncesi alevlenme yaşadığını bildirmiştir. Bu konuda 41 kadın üzerinde yapılmış bir çalışmada katılımcıların %63'ü adet öncesi inflamatuar lezyon sayısında artış göstermiş ve bu hastalarda inflamatuar lezyon sayısının %25 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Premenstruel dönemde pilosebase orifisin boyutundaki azalma nedeniyle sebase bezlerde sebum birikiminin adet öncesi alevlenmelere katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (94).

Sigara ile ergenlik sonrası kadın aknesi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada sigara içmenin non-inflamatuar akne lezyonlarını artırdığı gösterilse de diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunması nedeni ile bu konu netlik kazanamamıştır (97,98). Kozmetik akne terimi, kozmetik cilt veya saç ürünleri ile akne arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılmıştır. Kozmetik ürünler foliküler tıkanmaya neden olarak akne oluşumuna yol açabilmektedir. Ayrıca kozmetiklerin uygulanmasıyla oluşan foliküler irritasyon akne vulgaris benzeri, hızla gelişen inflamatuar papüllerle karakterize bir döküntüye neden olabilmektedir (66,99).

Post-adölesan akne üzerinde rol oynayabilecek diğer faktörler stres, diyet ve genetik faktörlerdir. Aknesi olan 248 kadın hasta ve 270 sağlıklı kontrol ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, post-adölesan kadın aknesi ile ergenlik döneminde akne öyküsü, ailede akne öyküsü, daha önce gebelik olmaması, hirsutizm, ofis çalışması, yüksek psikolojik stres seviyesi ve düşük haftalık meyve, sebze veya balık tüketimi arasında ilişki bulunmuştur (100).

Akne vulgaris yetişkin kadınlarda esas olarak alt yüzde (çene, ağız çevresi ve mandibula) daha az sıklıkta boyunda görülen komedonlar, papül, püstül veya nodüller ile karakterizedir. Alt yüz aknesinin yetişkin kadın aknesinin karakteristik bir sunumu olarak görüldüğü çalışmalar mevcuttur. Bu belirgin dağılımın nedeni tam olarak bilinmemektedir (97,101). Bu çalışmalarda aknesi olan kadınlarda hafif-orta şiddette klinik görülmüştür ve değerlendirme sırasında genelde aktif olan birkaç lezyon kaydedilmiştir (91).

Post-adölesan akneli kadınlar değerlendirilirken altta yatan hiperandrojenizm belirtileri araştırılmalı, akneye neden olabilecek ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Hiperandrojenizm şu semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir (102):

- Hirsutizm (erkek tipi kıllanma)
- Frontotemporal saç dökülmesi
- Düzensiz menstrüel siklus
- Ani başlayan şiddetli akne
- Tedaviye dirençli veya şiddetli akne

- Obezite
- Akantozis nigrikans
- İnfertilite

Kılların çeşitli yöntemlerle ortadan kaldırılması nedeni ile hirsutizm durumunu dışlamak için fizik muayene yeterli değildir. Hastalar erkek tipi kıllanma açısından özel olarak sorgulanmalıdır. Akne ve hiperandrojenizm şüphesi olan hastalar mutlaka laboratuvar testleri ile de değerlendirilmelidir. Oral kontraseptifler, hiperandrojenizm için yapılacak laboratuvar testlerinden en az 4-6 hafta önce kesilmelidir (102,103).

2.1.4.5 Diğer akne varyantları

Kozmetik akne, komedojenik içerikli kozmetik ürünlerin uzun süre kullanımı ile gelişen bir tablodur. Kozmetik ürünün birkaç ay kullanımı sonrası ortaya çıkan komedonlarla, nadiren de püstüllerle karakterizedir ve neden olan ürünün kesilmesi ile tablo geriler (66,99).

Deterjan aknesi, alkali sabunlarla aşırı yıkama ve ovalama sonucu ortaya çıkan papül ve püstüllerle karakterizedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda klasik alkali sabun kullanımının cilt pH'sını artırdığı, bunun da akne oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir (104).

Mekanik akne, tekrarlayan friksiyon ve mekanik travma alanlarında pilosebase ünite orifisinin tıkanmasına bağlı olarak gelişen inflamatuar deri lezyonlarını tanımlamaktadır. Mesleki gereklilikler (müzisyen, şoför gibi), bası yapan giysiler ve ortopedik tedavilere bağlı durumlarda görülebilmektedir (105).

Akne ekskorye, çeşitli psikiyatrik patolojilere sahip hastaların akne lezyonlarını devamlı olarak sıkmaları, koparmaları veya delmeleri sonucunda lezyon bölgesinde skar, post-inflamatuar hipo-hiperpigmentasyon, krutlanma ile seyreden bir klinik tablodur (106).

Mesleksel akne petrol yağı, katran, zift, kesme yağı gibi maddelerin kullanıldığı endüstrilerde çalışan bireylerde örtülmeyen alanlarda görülen akne

çeşididir. Sıklıkla komedon şeklinde görülür, koruyucu ekipman giyilmesi riski azaltır (106).

Klorakne klorlu polisiklik aromatik hidrokarbonlarla temas eden endüstri işçileri, tarım işçileri, kazalarda çevresel kirlenme sonucu temas eden kişiler veya kontamine yiyecekleri tüketen kişilerde temastan birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkar ve monomorfik komedonlarla seyreder (106).

2.1.5 Akneiform Erüpsiyonlar

Akneiform erüpsiyonlar akne vulgaris benzeri lezyonlarla seyretmekle beraber bazı klinik özellikleri ile akne vulgaristen ayrılır. Genellikle ani başlangıçlıdır. Akne vulgarisin aksine sebase alanlar dışında kollar ve gluteal bölgeleri de tutabilir. Papül ve püstülle seyreder, kist ve komedon görülmez. Kaşıntı ve yanma hissi eşlik edebilir. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlere veya ilaçlara bağlı gelişebilir. Enfeksiyöz akneiform erüpsiyonların görüldüğü tablolar arasında demodeks foliküliti, malassezia foliküliti, kandida foliküliti ve gram negatif folikülit bulunmaktadır. Non-enfeksiyöz akneiform erüpsiyon yapabilen tablolara örnek olarak perioral dermatit ve eozinofilik püstüler folikülit verilebilir. İlaca bağlı gelişen akneiform erüpsiyon tablosuna neden olan ilaçlar arasında kortikosteroidler, androjenler ve anabolik steroidler, B12 vitamini, EGFR inhibitörleri, halojen içeren ilaçlar bulunmaktadır (107).

2.1.6 Akne ile İlişkili Sendromlar

Bazı otoinflamatuar sendromlar klinikte akne ile karşımıza çıkmaktadır. Gen mutasyonları, tanımlanmamış antijenlere karşı immün yanıt, çeşitli sitokin ve enzim yolaklarındaki patolojiler bu sendromlardaki klinik tabloya neden olmaktadır (108).

SAPHO sendromu, deri, eklem ve kemik tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. İsmini sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteitisin akroniminden almaktadır. Çocuk ve adölesanları etkilemekte, klinik seyrinde artrit, osteit, osteomyelit, palmoplantar püstüloz, püstüler psöriazis, hidradenitis süpürativa (HS), akne konglobata, akne fulminans görülebilmektedir. PAPA sendromu, piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum (PG), akne konglobatanın görüldüğü bir diğer

otoinflamatuar sendromdur. PSTPIP1 mutasyonu klinik tabloya neden olmaktadır. Genellikle puberte döneminde şiddetli akne ile prezente olmaktadır. PASH sendromu, piyoderma gangrenozum, akne ve hidradenitis süpürativanın bir arada görüldüğü bir hastalıktır. Genç erişkinlerde erken başlangıçlı akne ile kendini göstermektedir. Steril artrit olmaması ile PAPA sendromundan ayrılır. PAPASH sendromu, PG, akne konglobata, aksiyel spondiloartrit, HS'nin bir arada görüldüğü hastalar için kullanılan bir terimdir. Bu sendromların tedavisinde anti-TNF ajanlar ve IL-1 antagonistlerinin faydasının gösterildiği çalışmalar ortaya konmuştur(107,108).

2.1.7 Akne Tanısı

Akne klinik olarak tanı konan bir dermatolojik hastalık olsa da zaman zaman ek tetkiklere gerek duyulmaktadır (103,107).

Akne hastalarında laboratuvar testleri şikayetleri kısa süredir olan ve standart tedavilere cevap veren hastalarda rutin olarak yapılmamaktadır. Uzun süredir şikayetleri olan, standart tedavilere direnç gösteren, akne ile birlikte başka çeşitli semptom ve bulguları olan hastalarda ise bazı laboratuvar tetkikleri istenmektedir. Bu durumlara örnek olarak;

- Geç başlangıçlı akne (30 yaş ve üzeri),
- Prepubertal akne,
- Konvansiyonel tedavilere dirençli akne,
- Hiperandrojenizm semptom ve bulgularının olması,
- Virilizasyon,
- Premenstrüel alevlenme,
- Akne lezyonlarının dağılımının yüzün alt üçte birlik kısmında, çene ve çene çizgileri boyunca olması (hormonal akne) örnek gösterilebilir (103,107).

PKOS, NKKAH, adrenal ve overyan tümörler akneye neden olan endokrin bozukluklardandır. Laboratuvar tetkikleri bu endokrin bozuklukların eşlik ettiği akne

hastalarında kullanılmaktadır. Endokrinolojik açıdan değerlendirmek için hastadan serbest ve total testosteron, androstenedion (A4), dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S), SHBG, prolaktin, 17-hidroksiprogesteron, LH, FSH, östrojen, progesteron, insülin, kortizol, gerekirse ileri inceleme için ACTH stimülasyon ve supresyon testleri istenmelidir (103,107,109).

Mikrobiyolojik testler rutinde önerilmemekle birlikte gram negatif folikülit düşünülen ve geleneksel antibiyoterapiye yanıtsız hastalarda istenebilir (103,110).

Akne, klinik pratikte çok sık karşılaşılmasına rağmen tanıda histopatolojik inceleme gerektirmeyen bir durumdur. Yapılan biyopsilerde komedon histopatolojisinde sebase folikül lümeninde keratinositlerden oluşan tıkaç, yoğun keratinöz materyal, lümende değişken sayıda kıl, atrofik sebase sinüs, bakteri yıkım ürünleri; inflamatuar lezyon histopatolojisinde ise komedona ek olarak folikül rüptürüne sekonder nötrofil birikimi, folikül epiteline lenfosit göçü, plazma hücreleri ve yabancı cisim dev hücreleri görülebilmektedir. Aknenin atrofik skarının altında apendiks bulunmayan ince bir fibrotik dermis vardır. Perifoliküler elastoliz ve fibrozis, osteoma kutis, distrofik kalsifikasyon ve lokalize hemosideroz inflamatuar akne komplikasyonlarının histopatolojik bulgularındandır(107,111).

2.1.8 Aknenin Sınıflaması ve Derecelendirmesi

Akne derecelendirme ve sınıflama sistemleri akne şiddetini, lezyon sayısını, morfolojisini, etkilenen anatomik bölgeleri, hiperpigmentasyon ve skar gibi ikincil değişiklikleri değerlendirmek için kullanılmaktadır. Günlük pratikte kolay kullanım açısından; komedonal akne, papülopüstüler akne, nodüler akne ve/veya konglobata olarak ya da basitçe hafif, orta ve şiddetli olarak tarif edebileceğimiz akne formları bulunmaktadır. Bu sistemlerin doğru kullanılması tedavi kararı vermede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır (66,107).

Mevcut akne derecelendirme sistemleri, Araştırmacı Küresel Değerlendirme (IGA), Leeds revize akne derecelendirme sistemi, Küresel Akne Derecelendirme Sistemi (GEA), Küresel Akne Şiddet Ölçeği ve Kapsamlı Akne Şiddet Ölçeğidir.

Klinik pratikte evrensel olarak kabul edilen bir akne derecelendirme sistemi mevcut değildir (103).

İdeal bir akne derecelendirme sistemi akne lezyonlarının türünü, lezyon sayısını, cilt tutulumunun kapsamını ve bölgesini ölçmelidir. Klinik pratikte sık kullanılan akne sınıflama ve derecelendirmeleri şu şekildedir (107):

- Pochi ve ark.'nın kullandığı derecelendirme formu(Tablo 1)
- Gollnick ve Orfanos bu derecelendirmeyi geliştirerek komedon, püstül nodül sayısına göre tanıda kullanabileceğimiz bir ölçek haline getirmişlerdir.(Tablo 2)
- Dreno ve ark. Global Akne Değerlendirme Çizelgesi (Global Evaluation Acne Scale: GAE) tanımlayarak kullanıma sunmuştur. 2016 yılında Gollnick ve arkadaşları global akne değerlendirme çizelgesini son şekli ile hazırlamışlardır.(Tablo 3)

Tablo 2: Akne değerlendirmesi (Pochi ve ark.)

Akne değerlendirmesi(Pochi ve ark.)				
	Hafif	**Orta**	**Ağır**	**Çok ağır**
Komedon	Az (<20)	Çok(>20)	Çok(>20)	Fistüllü komedon
Papül/püstül	Yok veya az (<10)	Az veya çok(10-20)	Çok veya çok fazla	Çok fazla (>30)
Nodül	Yok	Yok	Az(<5)	Birkaç taneden çoka kadar(>5)
Kist	Yok	Yok	Az(<5)	Birkaç taneden çoka kadar(>5)
Fistül	Yok	Yok	Az(<5)	Birkaç taneden çoka kadar(>5)
Skar	Yok	Yok	Mevcut	Çok sayıda

Tablo 3: Akne değerlendirmesi (Gollnick ve Orfanos)

Akne değerlendirmesi (Gollnick ve Orfanos)				
	Hafif	**Orta**	**Ağır**	**Çok ağır**
Komedon	<20	>20	>20	Fistüllü komedon
Papül/püstül	<10	10-20	>20	>30
Nodül(<1cm)	Yok	<10	10-20	>20
Nodül/Kist/Fistül	Yok	Yok	Yok veya birkaç tane(<5)	Birkaç taneden çoka kadar(>5)
Enflamasyon	Yok	Belirgin	Kuvvetli	Çok kuvvetli ve derinleşmiş
Skar	Yok	Yok	Mevcut	Mevcut

Tablo 4: Global akne değerlendirme çizelgesi

Global akne değerlendirme çizelgesi		
Derece	**Ciddiyet**	**Tanımlama**
0	Temiz, lezyon yok	Rezidü pigmentasyon ya da eritem
1	Neredeyse temiz, neredeyse lezyon yok	Dağınık birkaç açık/kapalı komedon ve birkaç papül
2	Hafif	Kolayca tanınabilir.Yüzün yarısından daha azında, açık/kapalı komedon, birkaç papül ve püstül
3	Orta	Yüzün yarısından daha fazlasında, birkaç papül ve püstül, açık/kapalı komedonlar.Bir nodül belki olabilir.
4	Ciddi	Tüm yüz tutulmuştur.Papül, püstül ve açık/kapalı komedonlar ile birkaç nodül mevcuttur
5	Çok ciddi	Ciddi inflamatuar akne ve nodüller

2.1.9 Akne Tedavisi

Topikal tedaviler, sistemik antibiyotikler, hormonal tedaviler, oral izotretinoin, fiziksel modaliteler, diyet ve çevresel değişiklikler akne tedavi modaliteleri arasında yer almaktadır. Seçeneklerin çeşitliliği göz önüne alındığında tedavinin fayda ve riskleri, aknenin şiddeti, yaygınlığı ve bölgesi, tedavi maliyeti, hasta tercihleri ve diğer faktörler göz önüne alınarak hasta bazlı düzenlenmelidir (103).

Akne tedavisinde hedefe yönelik bir sınıflama yapılacak olursa;

Foliküler hiperproliferasyon ve anormal deskuamasyon için:

- Topikal retinoidler
- Oral izotretinoin
- Azeleik asit
- Salisilik asit

Artmış sebum üretimi için:

- Oral izotretinoin
- Oral kontraseptifler
- Spironolakton
- Klaskoteron

Cutibacterium acnes için:

- Benzoil peroksit
- Topikal ve sistemik antibiyotikler
- Azeleik asit

İnflamasyon için:

- Oral izotretinoin
- Oral tetrasiklinler
- Topikal retinoidler
- Azeleik asit
- Topikal dapson

tercih edilmektedir (1).

Topikal tedaviler akne tedavisinin temelini oluşturur, monoterapi veya diğer topikal/oral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılan topikal tedaviler arasında topikal retinoidler, benzoil peroksit (BP), antibiyotikler,

klaskoteron, salisilik asit ve azeleik asit bulunmaktadır. Topikal tedavilerle akne yönetiminde birden fazla etki mekanizmasını içeren ve antibiyotik direncini azaltan multimodal tedavi önerilmektedir(103,112,113).

Sistemik antibiyotikler orta ve şiddetli akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral tetrasiklinler sınıfından olan doksisiklin, minosiklin, saresiklin sıklıkla tercih edilmektedir. Tetrasiklin sınıfı antibiyotikler hamilelik, emzirme ve diş gelişimi sürecindeki 9 yaş altı çocuklarda kontrendikedir. Sistemik antibiyotiklerin kullanımını mümkün olduğunca sınırlamak, antibiyotik direncinin gelişimini ve diğer antibiyotikle ilişkili komplikasyonları azaltmak için önerilmektedir. Oral antibiyotikler, akne tedavisi için monoterapi olarak kullanılmamalı ve kullanımı 3-4 aydan fazla olmamak kaydıyla en kısa süreyle sınırlanmalıdır. Oral antibiyoterapide ilk seçenek olan tetrasiklin grubu antibiyotiklerin tercih edilmediği hastalarda makrolid grubu (azitromisin, eritromisin), trimetoprim-sülfametoksazol ya da sefaleksinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur(103,114).

Bir diğer sistemik tedavi seçeneği hormonal ajanlardır. Bunlar içerisinde kombine oral kontraseptifler (KOK) östrojen ve progestin kombinasyonlarını içerir. KOK'lar ovaryen androjen üretimini azaltarak ve SHBG düzeyini artırarak anti-androjenik etki gösterirler aynı zamanda 5α-redüktaz aktivitesini azaltarak androjen reseptörünü bloke ederler. Çene bölgesindeki akneler, premenstrüel alevlenmeleri olan hastalar, hirsutizm veya hiperandrojenizm olan hastalarda KOK tedavisi fayda gösterebilmektedir. KOK tedavisi başlanmadan önce potansiyel risk ve faydalar belirlenmeli hastalar olası yan etkiler (özellikle tromboemboli ve kanser öyküsü) açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Spironolakton, testesteron üretimini azaltan ve testesteron ile dihidrotestosteronun ciltteki androjen reseptörlerine bağlanmasını rekabetçi olarak inhibe eden bir aldosteron reseptör antagonisti olarak tanımlanmaktadır. Spironolakton ayrıca 5α-redüktazı inhibe etmesi ve SHBG'yi artırabilmesi nedeniyle hiperandrojenizm bulguları olan akne hastalarında kullanılabilmektedir(96,103).

Oral izotretinoin, ya da 13-cis-retinoik asit, 1982 yılından beri şiddetli dirençli nodüler akne vulgaris için FDA onaylı tek tedavi yöntemidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte izotretinoin yağ bezlerinin boyutunu ve sekresyonunu

azaltır, keratinosit keratinizasyonunu normalleştirerek komedogenezisi inhibe eder, sebum bağımlı olarak C. acnes'in cilt yüzeyindeki sayısını azaltır ve anti-inflamatuar etki gösterir. İzotretinoin, topikal ve oral tedavilere dirençli aknelerde veya oral antibiyotiklerin kesilmesinden sonra hızla nükseden hafif ile orta şiddette akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İzotretinoinin mukokütanöz dokular, kas-iskelet sistemi ve göze yan etkileri görülebilmekte ve genellikle standart tedavi süresi tamamlanınca yan etkiler çözülmektedir. İzotretinoin tedavisi sırasında laboratuvar izlemde, karaciğer fonksiyon testlerine, açlık lipid paneline ve gebelik potansiyeli olan hastalar için gebelik testine bakılmalıdır (103).

Akne tedavisinde kullanılan diğer modaliteler arasında kimyasal peelingler, lazer ve ışık bazlı cihazlar, mikroiğneleme, radyofrekans cihazları ve fotodinamik tedavi yer almakta olup çalışmalarla faydaları gösterilse de net bir bilgi ortaya konmamıştır. Akne tedavisinde topikal çay ağacı yağı, topikal yeşil çay, oral pantotenik asit, oral veya topikal çinko, oral veya topikal niasinamid kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Düşük glisemik indeksli diyetin de akne tedavisindeki etkisi konusunda mevcut sonuçlar çelişkilidir (43,103,115).

2.2 HORMONAL AKNE

Başlıca androjenler olmak üzere hormonlar akne etyopatogenezinde yer almaktadır. Alt yüz bölgesine lokalize aknede ön planda hormonal bozukluklar düşünülmektedir (116,117). Aynı zamanda klinik olarak hiperandrojenizm semptom ve bulgularının görüldüğü akne hastaları hormonal açıdan tetkik edilmelidir. Hormonal bozuklukların görüldüğü hastalıkların klinikte akneye neden olabileceği bilinmektedir. Bunlardan en sık görülenler PKOS, NKKAH, adrenal tümörler ve over tümörleridir (16).

2.2.1 Aknede Hormonların Rolü ve Hiperandrojenizm

Cilt, çeşitli hormonları sentezleyebilme yeteneği ve bazı hormon reseptörlerini bulundurması nedeniyle endokrin bir organ olarak kabul edilebilir. Seks hormonları kimyasal yapı ve klinik önemine göre 3 ana gruba ayrılabilir;

- Androjen, östrojen ve progesteron gibi seks steroidleri

- FSH, LH, gonadotropin salıcı hormon ve insan koryonik gonadotropini gibi glikoprotein yapıdaki hormonlar
- Prolaktin, oksitosin gibi peptit yapılı hormonlar

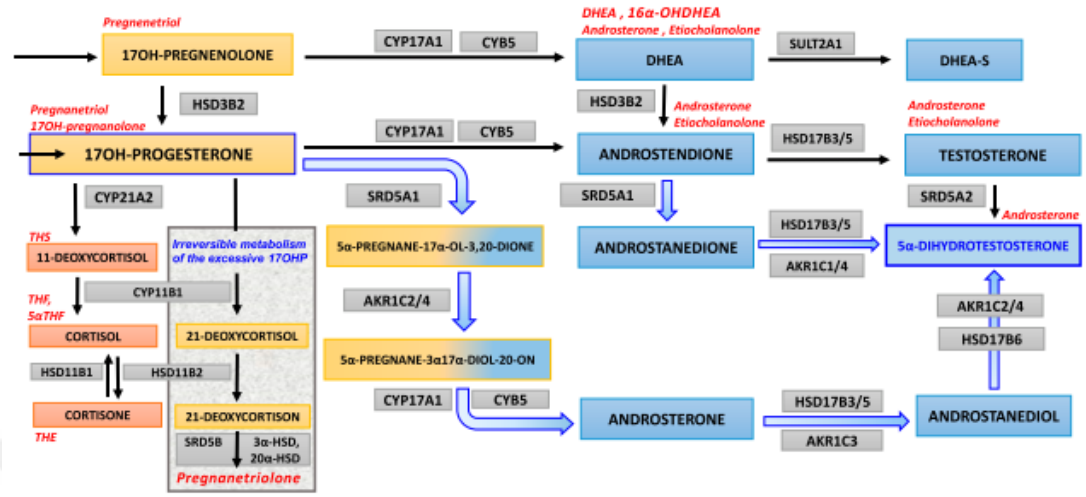
Olmak üzere 3 ana gruba ayrılabilir. Bu hormonların akne ile ilişkisi üzerine yapılmış çalışmalarda, aknedeki patojenik rolü en net şekilde ortaya konan androjenlerdir. Androjenler dışındaki diğer seks hormonlarının aknedeki patojenik rolü çok daha az tanımlanmıştır (4).

Kadınlarda androjen metabolizması, overler, adrenal bezler ve periferik dokularda gerçekleşir. Adrenal korteksin retiküler zonu tarafından salgılanan dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA-S ve androstenedion gibi androjenik öncüller, overlerde ve periferik dokularda testosteron ve 5α-dihidrotestosteron gibi daha güçlü androjenlere dönüştürülür. DHEA ve DHEA-S, esasen adrenal androjen üretimini yansıtırken, testosteron üretiminin çoğu overlerde yapılmaktadır. Adrenal androjenlerin sentezi hipofizden salgılanan ACTH tarafından düzenlenirken, overlerdeki androjen sentezi LH kontrolündedir (4,118).

Klasik steroid sentezi yolunda androjen öncülleri (DHEA, A4), periferik dokulardaki yerel enzimlerin etkisiyle aktif androjenlere (T ve DHT) dönüştürülürken, adrenal bezde başlayarak periferik dokularda devam eden 11-oksijenli androjen yolağında klasik androjen öncüllerinden farklı olarak 11-karbonlu aktif androjenler üretilmektedir. Bu öncüller T ve DHT ile aynı afinite ile androjen reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Yapılan bir çalışmada bu metabolitlerin PKOS, prematür adrenarş ve KAH'ta dolaşımdaki androjenlerin çoğunu oluşturduğu düşünülmektedir (119).

İnsanlarda androjen sentezinin ana yolu klasik 5α yolu olarak bilinir ancak, T'nin 5α-redüksiyonu, DHT üretmek için tek biyosentetik yol değildir. Yapılan hayvan modellerinde ve çalışmalarda DHT'nin 17-OHP üzerinden alternatif olarak adlandırılan "arka kapı" yolu ile sentezlenebildiği ortaya konmuştur. Arka kapı yolu, 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHD) gibi önemli 17-OHP birikimi koşullarında DHT üretimi için daha verimli bir yol sağlayabilmektedir (120,121). DHEA, testosteron gibi

ara basamakları by-pass ederek androsteron üzerinden DHT üretilen arka kapı yolu mavi oklarla Şekil 2'de gösterilmiştir (122).



Şekil 2: Androjen sentezinde arka kapı yolağı

Androjen üretimi ayrıca sebase bezlerde de gerçekleşir Sebase bezlerde bulunan başlıca üç enzim steroid metabolizmasında rol almaktadır. Bunlar; 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5α-redüktazdır. Sebase bezlerde bulunan 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz, DHEA'yı androstenediona dönüştürür. 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ise androstenedionun testosterona dönüşümünden sorumludur. Oluşan testosteron hücre içine alınarak tip 1 5α-redüktaz enzimi ile 5α-dehidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Sonuç olarak başta yüz bölgesindekiler olmak üzere sebase bezlerde testosteron ve DHT gibi daha potent androjenler üretilir (4).

Androjenlerin etkileri, androjen reseptörleri aracılığıyla düzenlenir. DHT ve testosteronun bağlandığı androjen reseptörleri, sebase bezlerde ve foliküler epitelin dış kök kılıf keratinositlerinde bulunur. DHT'nin androjen reseptörlerine olan afinitesi, testosterona göre daha yüksektir (15).

Akne lezyonları yaygın olan bireylerde infundibulumun alt kısmında, daha fazla tip 1 5α-redüktaz aktivitesi olduğu gösterilmiş ve bu fazlalık, keratinosit hiperproliferasyonu ve komedon oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (4). Androjenlerin aynı zamanda dermal fibroblastlarda büyüme faktörlerinin ekspresyonunu ve buna

bağlı keratinosit farklılaşmasını düzenleyerek de komedogenez üzerinde etki gösterdiği düşünülmektedir (118).

Androjenler sebase bezlerin büyümesini ve salgı fonksiyonunu uyararak sebum üretiminde artışa yol açar. Artan sebum üretiminin C. acnes için bir büyüme ortamı sağladığı düşünülmektedir. C. acnes, sebumdaki trigliseritleri serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolize ederek besin kaynağı olarak kullanır. Bu nedenle mikrokomedonlardaki anaerobik, lipitten zengin ortam bakterilerin gelişmesine olanak tanır (15).

Östrojen ve progesteronun ise akne, özellikle komedogenez üzerindeki etkisi hakkında veriler oldukça sınırlıdır. Östrojenin, doğrudan veya dolaylı olarak anti-androjenik ve sebum baskılayıcı olarak etki ettiği düşünülmektedir. Progesteronun akne üzerindeki etkisi daha karmaşık görünmektedir, çünkü perimenstrüel değişiklikler progesteronun yükselmesi ile ilişkilidir, ancak doğal ve yapay progesteronun da hem anti-androjenik hem de androjenik aktivite gösterdiği bilinmektedir (4). Akne vulgaris hastalarında daha yüksek serum progesteron seviyeleri ancak daha düşük östrojen seviyeleri bulunmuştur (4,110).

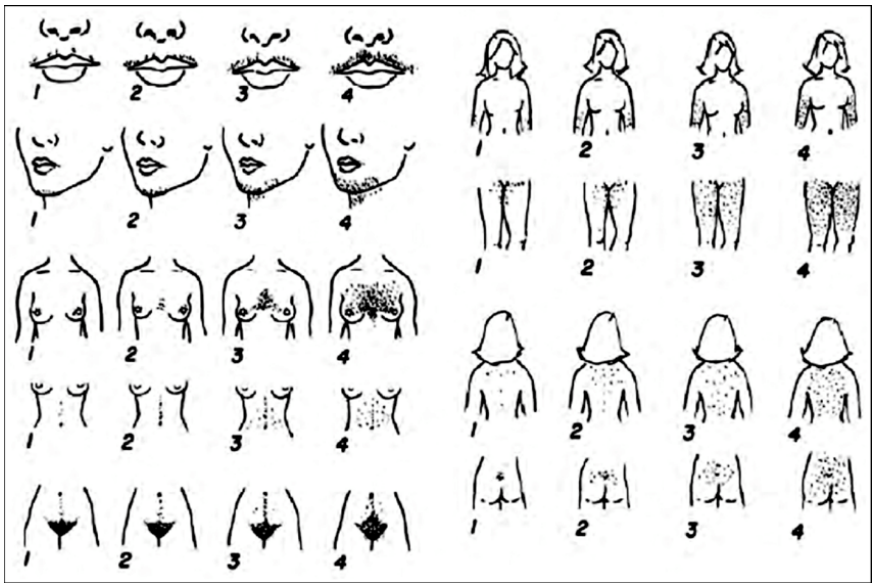
Prolaktin, sebase bez üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri nedeniyle sebotrofik bir hormon olarak kabul edilmektedir. Prolaktin sebosit büyümesini doğrudan artırırken, dolaylı olarak da lipid üretimini ve sebositlerde DHT biyosentezini artırır (118).

Ergenlik döneminde yüzün çeşitli bölgelerinde görülebilen akne yetişkin kadınlarda genellikle alt yüzde, mandibuler bölge, çene, perioral bölge ve boyun ön bölgesine yerleşmektedir, komedonlar ve inflamatuar lezyonlarla seyretmektedir (91,123). Kimi yazarlar hormonal akneyi ayrı şekilde tetkik ve tedavi edilmesi gereken bir antite olarak görmüştür (117,124).

Hiperandrojenizm, yetişkin kadın aknesinde, akne ile ilişkili ana etiyoloji sayılmaktadır (125). Hiperandrojenik belirti veya bulgusu olan hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Hiperandrojenizm klinikte; hirsutizm, frontotemporal saç dökülmesi, adet

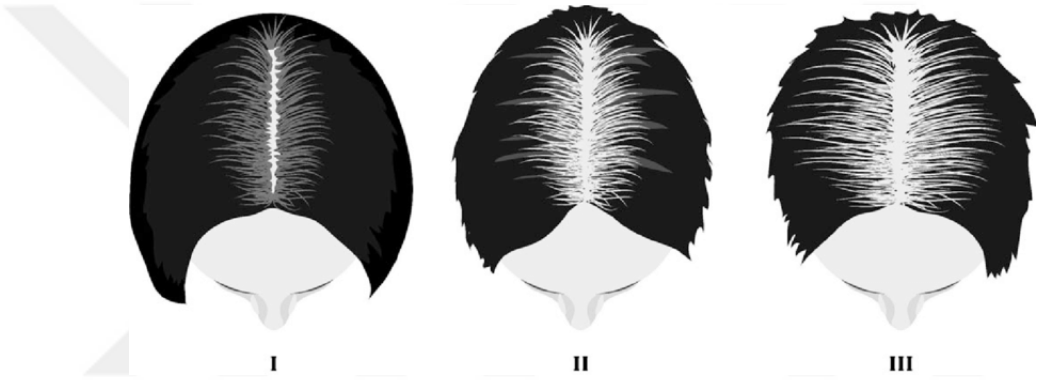
düzensizliği, ani başlayan akne, tedaviye dirençli veya şiddetli akne, obezite, akantozis nigrikans, infertilite şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (102,103).

Hirsutizm, hiperandrojenizmi olan kadınlarda yaygın bir şikayet olup, hormon duyarlı alanlarda terminal kılların erkek benzeri bir şekilde anormal büyümesini ifade eder. Fizik muayene, kılların çeşitli yöntemlerle ortadan kaldırılması nedeni ile hirsutizm durumunu dışlamak için yeterli değildir. Hastalar, erkek tipi kıllanma açısından özel olarak sorgulanmalıdır. Hirsutizm muayenesinde kullanılan Modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skoru terminal kılların yoğunluğunu belirlemede altın standart haline gelmiştir (Şekil 2). Bu skorlamada 9 farklı bölge (üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst karın, alt karın, kol ve uyluk) değerlendirilerek her bölge için terminal kıllanma derecesine göre 0-4 arasında puan verilir. 0 puan terminal kıllanmanın yokluğunu temsil ederken, 4 puan yoğun bir kıllanmayı temsil eder. Toplam 8 puan ve üzeri hirsutizm olarak kabul edilmektedir. Bu skorlama Kafkas ırkı üzerinden yapılmış olup ırksal değişiklik gösterebilmektedir. Kıllanma artışı olan birçok kadında, artmış androjen seviyeleri saptanırken, bazılarında androjen seviyeleri normal aralıktadır. Bazı çalışmalar, hirsutizm şiddetinin androjen fazlalığının şiddetiyle zayıf bir şekilde korele olduğunu göstermektedir fakat mFG skoru ile en önemli ilişkiye sahip androjenik parametrelerin hangileri olduğu henüz netleşmemiştir (126,127).



Şekil 3: Modifiye Ferriman Gallwey Skoru

Androjenik tip alopesi hiperandrojenizmli kadınlarda saptanan bulgulardan biridir. Birçok endokrinolojik hastalık androjenik alopesi ile ilişkilendirilebilir. Bu hastalıklar arasında, PKOS, hiperprolaktinemi, NKKAH, over tümörleri ve adrenal tümörler bulunmaktadır. Androjenik alopesi tanısı genellikle klinik olarak konur. Hastalık şiddetini değerlendirmek için birkaç ölçek geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak Ludwig ölçeği, Savin ölçeği, Sinclair sınıflaması verilebilir (128). Klinikte sık kullanılan Ludwig ölçeğinde (Şekil 3) üç derece kullanılırken; birinci derece, taç bölgesinde frontal çizginin 1-3 cm kadar arkasından başlayan hafif incelmeyi, ikinci derece taç bölgesinde belirgin seyrelmeyi, üçüncü derece ise merkezi saçlı deride tam saç kaybını ifade eder (129).



Şekil 4: Ludwig skorlaması

Adet düzensizliği, hiperandrojenizmi olan kadınlarda sık karşılaşılan bir durum olup bu hastalarda oligoamenore ve anormal uterin kanama gözlenebilmektedir. Hastalardan menstürel döngüleri hakkında ayrıntılı anamnez alınmalıdır(16). Menarş sonrası ilk yılda görülen düzensizlikler normal karşılanırken menarş sonrası 1-3 yılda < 21 gün veya > 45 gün; menarş sonrası 3 yıl-perimenopoz arasında < 21 gün veya > 35 gün veya yılda < 8 döngü şeklinde görülen döngüler adet düzensizliği olarak tanımlanmaktadır (109).

2.2.2 Biyokimyasal Parametreler

Laboratuvar testleri hiperandrojenizm kliniğine sahip hastalarda tanıda yardımcı olarak kullanılabilmektedir. Aknede ise uzun süredir şikayetleri olan, standart tedavilere direnç gösteren, akne ile birlikte başka çeşitli semptom ve bulguları olan hastalarda kullanılmaktadır. Bu durumlara örnek olarak geç başlangıçlı akne, prepubertal akne, konvansiyonel tedavilere dirençli akne, hiperandrojenizm semptom

ve bulgularının olması, premensturel alevlenme, akne lezyonlarının dağılımının yüzün alt üçte birlik kısmında, çene ve çene çizgileri boyunca olması (hormonal akne) verilebilir (103,107).

Hiperandrojenizmi olan hastalardaki hormon tetkiklerinin hormonal dalgalanmalardan en az etkilenmesi için foliküler fazda, tercihen adet döngüsünün ilk beş gününde, sabah saatlerinde, 08.00 ile 10.00 arasında yapılması önerilmektedir (130). Hiperandrojenizm için yapılacak testte LH, FSH, östradiol, progesteron, serbest ve total testosteron, DHEA-S, A4, SHBG, 17-OHP, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri, insülin, kortizol istenmektedir (119). 11-oksijenli androjenler rutinde kullanılmasa da over ve adrenal patolojilerin ayrımı, KAH hastalık seyri, şiddetli PKOS ile NKKAH ayrımı gibi faydaları nedeni ile gelecekte kullanımı beklenmektedir (119,130).

ACTH supresyon testi, görüntülemenin yetersiz kaldığı androjen fazlalığı olan hastalarda adrenal tümörleri PKOS ve idyopatik adrenal hiperandrojenizmden ayırabilmektedir. ACTH stimülasyon testi, 17-OHP'si 2 ng/ml üzerinde gelen hastalarda NKKAH doğrulama testi olarak yapılmaktadır (119).

Over görüntülemesi PKOS tanısı destekleyebilmekte, adrenal görüntüleme ise laboratuvar testlerinde ciddi hormonal yükseklik görülen hastalarda tercih edilmektedir (119).

2.2.3 Akne ile İlişkili Endokrinopatiler

PKOS, NKKAH, HAIR-AN (hiperandrojenizm-insülin direnci-akantozis nigrikans) sendromu akne ile yakından ilişkili endokrin bozukluklardandır. Akne ve diğer hiperandrojenik bulgular over tümörleri ve adrenal tümörlerde de görülebilmektedir (131).

Polikistik over sendromu, kadınlarda adet düzensizliği ve hiperandrojenizmin önemli nedenlerinden biri olup üreme çağındaki kadınların %6,5-10'unu etkileyen en yaygın endokrinopatilerden biridir. Klinik belirtileri arasında adet düzensizliği, hirsutizm, akne, obezite ve erkek tipi saç dökülmesi yer alır. PKOS'ta obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, hepatosteatoz ve obstrüktif uyku apnesi gibi risk faktörleri sık görülmektedir (109,131).

PKOS tanısı, Rotterdam kriterlerine göre klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, DHEA-S yüksekliği) oligo-anovulasyon ve polikistik over morfolojisinden ikisinin varlığıyla konur. Ancak PKOS tanısı konmadan önce, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi ve NKKAH gibi benzer semptomlara yol açabilecek diğer bozukluklar dışlanmalıdır. Serum androjenleri, 17-hidroksiprogesteron, TSH ve prolaktin ölçümleri, hiperandrojenik kadınlarda PKOS ve diğer nedenleri ayırt etmek için önemlidir (131).

HAIR-AN sendromu hiperandrojenizm, akantozis nigrikans ve insülin direnci ile seyreden bir endokrinopatidir. Özellikle akantozis nigrikans varlığı ile karakterizedir ve hastalık patogenezinde hiperandrojenizm ve insülin direnci rol oynamaktadır. Hastalarda artmış androjen ve insülin seviyelerine bağlı olarak akne, hirsutizm, akantozis nigrikans, yağlı deri, menstruasyon bozuklukları akrokordonlar, androjenik alopesi, ses kalınlaşması, kliteromegali, meme atrofisi, maskülen gövde değişiklikleri gibi virilizm bulguları ve diyabet görülebilir. Tanı klinik bulgularla konmaktadır. Laboratuvar bulgularında testosteron ve insülin seviyelerinde yükseklik izlenirken, LH ve prolaktin seviyeleri normaldir (4,107).

NKKAH ise akne ve hiperandrojenik bulgularla seyreden, PKOS ile en sık karışan hastalıklardan biri olup bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2.3 NON-KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

1865 yılında Luigi Decrecchio tarafından tanımlanan konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kortizol ve/veya aldosteron sentezinden sorumlu enzimlerden birinin eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli bir hastalık grubudur. En yaygın formu olguların %95'inden sorumlu olan 21-hidroksilaz eksikliğidir. KAH, androjen fazlalığı, kortizol ve/veya aldosteron eksikliği ile karakterizedir. Kortizol eksikliği adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikotropin salıcı hormon (CRH) salınımını artırarak adrenal hiperplaziye yol açar. Kortizol ve aldosteron öncüllerinin androjen sentezine kayması androjen fazlalığı ile sonuçlanır (132).

KAH iki klinik forma ayrılır. Klasik KAH ciddi form olup tuz kaybettiren ve kaybettirmeyen tip olarak ayrılır. İnsidansı 1/15.000'dir. Virilizasyon, ambigus genitale, erken puberte ve aksiller/pubik tüylenme artışı gibi bulgularla kendini gösterir (6,133).

NKKAH hafif form olup üç temel enzim eksikliğiyle ilişkilidir: 21-hidroksilaz (21-OH), 11β-hidroksilaz (11 β-OH) ve 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD). Hastaların büyük çoğunluğu 21-OH eksikliği formuna sahiptir (132).

NKKAH'ın prevalansını belirleme konusunda farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bir popülasyondaki taşıyıcıların veya genetik belirteçlerin prevalansına bakılan çalışmalarda görülme oranı %0,01-1 arasında bulunmuştur. Hiperandrojenizmli kadınlar arasındaki prevalansın incelendiği çalışmalarda ise görülme sıklığının %1-10 arasında değiştiği görülmüştür (132).

NKKAH, CYP21A2 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve bu mutasyonlar 21-hidroksilaz (21-OH) aktivitesinde azalmaya yol açarak %20-50 işlevsellikte çalışmasına neden olur. CYP21A2 allellerinden birinin etkilenmesi heterozigotluğa neden olmaktadır. Heterozigot bazı vakalar asemptomatik taşıyıcı iken bazıları ise hafif hiperandrojenizm ile seyreder (134).

NKKAH patofizyolojisi klasik KAH'a göre daha karmaşık olup hastaların bir kısmı klasik KAH'ta olduğu gibi artmış ACTH düzeylerine sahiptir, ancak NKKAH'lı bireylerin çoğunda ACTH üretimi normaldir. NKKAH hastalarında ACTH'ye kortizol yanıtı normal veya hafif bozulmuş olabilir. Androjen salınımı ise artmıştır. Bazı çalışmalarda NKKAH'ta aşırı adrenal androjen salınımının esasen CYP21A2 missense mutasyonlarından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Hiperandrojenizme neden olabilecek diğer mekanizmalar arasında over disfonksiyonu ve periferik dokularda steroid öncüllerinden androjen sentezi bulunmaktadır. Polikistik over morfolojisi NKKAH'lı kadınlarda sık görülen bir bulgudur ve over disfonksiyonu bu kadınlarda androjen fazlalığına neden olabilmektedir. Ayrıca NKKAH'taki hiperandrojenizmde arka kapı yolunun rol aldığı öne sürülmüştür. Bu yolda hem progesteron hem de 17-OHP klasik basamaklardaki androjenleri atlayarak arka kapı yolu ile DHT gibi daha güçlü androjenlere dönüştürülerek hiperandrojenizme neden olmaktadır (132,133).

NKKAH yaşa göre farklı klinik bulgularla karşımıza çıkar. Çocuklukta genelde asemptomatik seyrederken prematür pubarş ile de kendini gösterebilmektedir. Nadiren hızlı lineer büyüme, ileri kemik yaşı ve kısa boya neden olabilir. Ergenlikte şiddetli akne, hirsutizm, alopesi, primer amenore, oligoanovülasyon ve klitoromegali görülebilir. Yetişkin kadınlarda NKKAH hiperandrojenizmin dermatolojik belirtileri

ile karakterizedir. Hirsutizm, akne ve androjenik alopesi en yaygın dermatolojik semptomlar arasında yer alır. NKKAH'ta oral antibiyotiklere ve izotretinoine dirençli şiddetli akne görülebilmektedir (132).

NKKAH tanısı serum 17-OHP konsantrasyonlarının bazal koşullarda veya ACTH uyarımı sonrası 10 ng/ml (30 nmol/l) üzerinde bulunmasına dayandırılmaktadır. Tarama adet döngüsünün erken foliküler fazında sabah erken saatlerde yapılmaktadır. Adet döngüsü düzensiz kadınlarda ise rastgele bir gün seçilerek yapılabilir. Bazal 17-OHP sınır değeri 2 ng/ml (6 nmol/l) olarak belirlenmektedir (134). Tarama testi 2-10 ng/ml gelen hastalarda tanı için altın standart olan 250 mcg'lik ACTH uyarım testi yapılmaktadır. Uyarım sonrası serum 17-OHP değeri 10 ng/ml (30 nmol/l) üzerinde gelmesi tanıyı doğrulamaktadır. Bazal 17-OHP değeri 10 ng/ml üzerinde gelen hastalar ise stimülasyon testi yapılmadan NKKAH tanısı almaktadır (132). Aynı zamanda hastalarda tanı, CYP21A2 geninin genotiplemesi ile desteklenebilmektedir. NKKAH hastalarında 21-OH enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak androstenedion ve testosteron artışı görülebilmektedir (133). PKOS'ta >2 olması beklenen LH/FSH oranı ise NKKAH'ta genellikle daha düşüktür (135).

NKKAH tanılı hastalar erken ergenlik, büyüme hızında artış, akne, hirsutizm, adet düzensizliği veya infertilite gibi hiperandrojenizm belirtileri için tedaviye ihtiyaç duyabilmektedir. Glukokortikoidler çocuklarda kullanılmakta olup uyarılmış kortizol konsantrasyonları düşük ise yetişkinlerde de önerilmektedir. Kortizol düzeyi normal olan hastalarda glukokortikoidler uzun vadeli yan etkileri nedeniyle ilk basamak olarak tercih edilmezler. Non-klasik formdaki kadınlarda hiperandrojenizmi tedavi etmek için spironolakton, siproteron asetat, antiandrojenik progesteron içeren oral kontraseptifler ön planda tercih edilmektedir. Flutamid, finasterid ve dutasterid tedavide etkin diğer hormonal ajanlardır. Hirsutizm tedavisinde lazer epilasyon, tıraş, ağda gibi yöntemler veya topikal eflornitin kremi kullanılabilmektedir. Akneye yönelik benzoil peroksit, antibiyotik, retinoid ve azeleik asit içerikli topikal tedaviler ise hormon tedavileri ile kombine edildiklerinde daha etkili sonuçlar alınmaktadır (132,133,136). NKKAH'ta hiperandrojenizme yönelik tedavi endokrinoloji ve dermatoloji uzmanlarının ortak çalışması ile yürütülmelidir (136).

Sonuç olarak NKKAH dermatolojik semptomlarla ortaya çıkabilen bir endokrin bozukluktur. Özellikle akne ve hirsutizm ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı ve uygun tedavi için NKKAH açısından değerlendirme önem arz etmektedir. Bu durumun erken tanısı hem dermatolojik hem de endokrin komplikasyonların önlenmesine katkı sağlamaktadır. Doğurganlık çağındaki NKKAH tanılı hastalarda, gebelik öncesinde partnere yapılacak genotipleme non-klasik veya heterozigot vakaları ortaya çıkaracak, endokrinolog ve tıbbi genetik uzmanına gebelik öncesinde risk değerlendirmesi yapma imkanı sağlayacaktır(137). Özellikle riskli etnik toplumlarda(Akdeniz, Hint, Ortadoğu toplumları, Aşkenazi Yahudileri gibi) preimplantasyon genetik tanı ve bilinçli üreme yöntemleri, yenidoğanda görülebilecek ciddi bir tablo olan KAH'ın görülme sıklığını azaltmaktadır (138).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ETİK KURUL

Tez konusu T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından onaylanmıştır **(EK-1).**

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesinin 06.03.24 tarihli E-96317027-514.10-238020503 sayılı, KAEK/28.02.2024.127 numaralı kararı ile etik kurul onayı almıştır **(EK-2)**.

3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmamıza 15 Mart 2024 - 15 Aralık 2024 tarihleri arasında Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvurmuş klinik olarak hormonal akne düşünülen ve araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan son altı ayda hormonal tedavi almamış, kronik hastalığı, demir eksikliği anemisi ve malignitesi olmayan 18-35 yaş arasındaki kadın hastalar dahil edildi.

Erkek hastalar, son 6 aydır hormonal tedavi alan, 18 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük, tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edilen, daha önce klasik veya non-klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısı almış kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASINDA KULLANILAN PARAMETRELER

Çalışmamız gözlemsel, prospektif bir çalışma olarak planlandı.

3.3.1 Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler

Hastaların yaş (yıl), boy (cm), vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (kg/m^2), sigara içme öyküsü (var/yok), bilinen ek hastalıkları, aile öyküsü (1. ve 2. derece akrabalar), akraba evliliği (1. ve 2. derece kuzenler) , akne ile ilgili daha önce tedavi

alıp almadığı ve adet düzensizliği öyküsü sorgulandı. Akne lokalizasyonları, çene, favori ve çene hattı şeklinde not edildi.

3.3.2 Fizik muayene ile ilgili parametreler

Akne, hirsutizm ve androjenik alopesi şiddetini belirlemek için çeşitli skorlama yöntemleri kullanıldı.

Akne şiddetini belirlemek için Global Akne Derecelendirme skorlamasından yararlanıldı. Global Akne Derecelendirme skorlamasına göre akne kapalı ve açık komedonlar, papül, püstül ve nodüllerin varlığına göre değerlendirildi. Evre 1 lezyonsuz, evre 2 kolayca gözlenen lezyonlar, evre 3 yüzün yarıdan fazlasında lezyon varlığı, evre 4 lezyonların tüm yüzün kaplanması, evre 5 ise inflamatuar lezyon ve nodül varlığı şeklinde tanımlandı. **(EK-3)**

Kıllanma artışını belirlemek için modifiye Ferriman Gallwey (mFG) skorlaması kullanıldı. Bu skorlamada 9 farklı bölge (üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst karın, alt karın, kol ve uyluk) değerlendirilerek her bölge için terminal kıllanma derecesine göre 0-4 arasında puan verildi. 0 puan terminal kıllanmanın yokluğunu temsil ederken, 4 puan yoğun bir kıllanmayı temsil etti. Toplam 8 puan ve üzeri hirsutizm olarak kabul edildi. **(EK-4)**

Androjenik alopesiyi belirlemek için Ludwig ölçeği kullanıldı. Ludwig ölçeğinde üç derece kullanılırken; birinci derece, taç bölgesinde frontal çizginin 1-3 cm kadar arkasından başlayan hafif incelme, ikinci derece taç bölgesinde belirgin seyrelme, üçüncü derece ise merkezi saçlı deride tam saç kaybı olarak değerlendirildi. **(EK-5)**

3.3.3 Laboratuvar ölçümleri

Hormonal akne hastalarından rutin değerlendirmede istenen tetkikler için serum örneği, hastaların bilgisi ve yazılı onamı dahilinde, erken foliküler fazda (adetin 2-5.günleri arası) sabah 08.00-11.00 arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi kan alma ünitesinde alındı. İstenen tetkik sonuçlarındaki FSH, LH, Östrojen, Progesteron, Serbest ve Total Testosteron, SHBG, DHEA-S, Prolaktin, TSH, Beta-HCG ve 17-OHP değerleri hastane otomasyon sisteminden alınarak hasta takip formuna not edildi.

Non-klasik KAH için tarama testi kabul edilen bazal 17-OHP değeri 2-10 ng/ml arasında veya 10 ng/ml üzerinde olan hastalar hastanemizin endokrinoloji kliniğine yönlendirildi. Bazal 17-OHP değeri 2-10 ng/ml arasında olan hastalara endokrinoloji uzmanları tarafından endikasyon dahilinde ACTH stimülasyon uygulandı. Bazal 17-OHP değeri 10 ng/ml üzerinde olan hastalara ise stimülasyon testi gerekmeksizin NKKAH tanısı kondu.

3.4 ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Güç analizi gerekli örneklem büyüklüğü %30 prevalans (Türk toplumunda PKOS fenotipinde NKKAH prevalansı) için; mutlak hassasiyet %5, popülasyon için %95 CI (%25-%35) ve CI genişliği %10 kullanılarak 323 hasta olarak belirlendi. Araştırmaya alınan verilerin analizleri SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 27 programı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Araştırmada yer alan sürekli değişkenlerin, normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerinin yer aldığı tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar ve demografik bilgi formunda yer alan özelliklere ait grup karşılaştırmaları için Mann Whitney-U ve Kruskal-Wallis H testleri yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları, Spearman's -Rho testi kullanılarak hesaplanmıştır. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek ve çıkar çatışmasına neden olabilecek tarzda bir ilişki yoktur.

4. BULGULAR

Araştırmamız 323 akne hastası ile planlanmış olup, 323 hastanın klinik bilgileri not edilmiştir. 258 hasta kan tetkiklerini vermiştir. 10 hastada izole hiperprolaktinemi veya tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş, bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. İstatistik 248 akne hastası üzerinden yapılmıştır. 12 hastada NKKAH tarama testi olan 17-OHP değeri 2 ng/ml üzerinde gelmiştir. Bu hastalar endokrinoloji kliniğine yönlendirilmiştir. 17-OHP değeri 2-10 ng/ml arası olan hastalara ACTH uyarı testi planlanmıştır, 3 hasta testi yaptırmamış, 4 hastanın uyarı testi ise negatif sonuçlanmıştır. 5 hasta 17-OHP değeri 10 ng/ml üzerinde olması nedeni ile uyarı testi gerekmeksizin NKKAH tanısı almıştır. Çalışmamızda hormonal akne fenotipi ile polikliniğe başvuran hastalarda NKKAH prevalansı %2,01 bulunmuştur. Tanı alan hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: NKKAH tanısı almış hastaların incelenmesi

Hasta	Yaş	VKİ	Akne	GEA	FGS	LH/FSH	S.Test	T.Test	DHEA-S	PRL	SHBG	17-OHP
1	25	20,2	J,M,F	4	13	1,04	4	1,02	753	40	61,3	20
2	23	33,1	F,M	4	15	0,88	3,54	1,34	438	31,2	88,1	18,7
3	31	33,2	F,M	3	13	1,29	3,6	2,1	340	10,5	38	19,2
4	19	32,7	J,M,F	4	17	1,14	3,14	1,18	453	48	46,8	19,6
5	26	24,1	J,M,F	5	14	1,05	2,98	0,96	468	24	66,4	18

4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Tablo 6: Demografik ve Klinik Bilgiler Tablosu

Değişken			
Yaş (yıl)	**Ort ± Ss**		23,89 ± 4,65
VKİ (kg/m^2)	**Ort ± Ss**		24,06 ± 3,69
Sigara Kullanımı	**Kullanmıyor**	n(%)	228 (%91,9)
	Kullanıyor	n(%)	20 (%8,1)
Akraba Evliliği	**Yok**	n(%)	189 (%76,2)
	Var	n(%)	59 (%23,8)
Aile Öyküsü	**Yok**	n(%)	119 (%48,0)
	Var	n(%)	129 (%52,0)
Önceki Tedavi	**Hayır**	n(%)	93 (%37,5)
	Evet	n(%)	155 (%62,5)

n;frekans; %:yüzde; Ort;ortalama; Ss;standart sapma

Araştırma 248 kadın hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaşları 18-35 aralığında değişmekte ve ortalamasının 23,89 ± 4,65 olduğu görülmektedir. VKİ ortalamasının ise 24,06 ± 3,69 kg/m^2 olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki akne hastalarının

%92'si sigara kullanmamaktadır ve hiçbirinin ek hastalığı bulunmamaktadır. Akraba evliliği %24 oranında, aile öyküsü pozitifliği %52 oranında görülmektedir. Hastaların %63'ü önceden akne tedavisi almıştır.

Tablo 7: Klinik özellikler ve görülme sıklıkları

Değişken			
Akne	**Favori**	n(%)	163 (%65,72)
	Çene hattı	n(%)	128 (%51,61)
	Mentum	n(%)	215 (%86,69)
GEA skoru	**Hafif**	n(%)	24 (%9,7)
	Orta	n(%)	139 (%56,0)
	Şiddetli	n(%)	85 (%34,3)
Adet düzensizliği	**Hayır**	n(%)	86 (%34,7)
	Evet	n(%)	162 (%65,3)
Androjenik alopesi	**Yok**	n(%)	184 (%74,2)
	Var	n(%)	64 (%25,8)
Kıllanma artışı	**Yok**	n(%)	71(%28,6)
	Var	n(%)	177(%71,4)

n;frekans; %:yüzde; Ort;ortalama; Ss;standart sapma

Klinik özellikler incelendiğinde bölgelere göre akne dağılımda %86,69 mentum bölgesi, %65,72 favori bölgesi ve %51,61 çene hattında akne gözlenmiştir. Akne şiddetine bakıldığında GEA skoruna göre hastaların %10'u hafif, %56'sı orta, %34'ü şiddetli sınıfında yer almaktadır. Hastaların %65'inde adet düzensizliği, %26'sında androjenik alopesi olduğu görülmektedir. FGS 8 ve üzerinde olanlar hirsut kabul edilmiş olup buna göre hastaların %71'inde kıllanma artışı görülmektedir.

4.2 SEROLOJİK PARAMETRELER

Tablo 8: Biyokimyasal Parametrelerin Betimsel İstatistikleri

	Ortalama	Ss	M	Min	Max	p
LH / FSH	1,25	0,65	1,08	0,37	4,36	,001*
Östrojen (ng/L)	47,65	37,55	41,85	5	526	,001*
Progesteron (µg/L)	0,72	3,78	0,31	0,03	43	,001*
Serbest Testosteron (pg/ml)	1,56	0,92	1,38	0,16	6,51	,001*
Total Testosteron (ng/dl)	0,37	0,24	0,32	0,08	2,10	,001*
DHEA-S (µg/dl)	287,44	123,19	264,50	53,20	753	,001*
PRL (ng/ml)	22,69	38,92	17,61	4,76	475	,001*
TSH uIU/ml	2,31	3,45	1,95	0,18	54	,001*
SHBG (nmol/L)	52,11	31,95	46,20	6,71	207	,001*
17-OHP (ng/ml)	1,06	2,67	0,51	0,09	20	,001*

Ss; standart sapma, Min; en düşük değer, Max; en yüksek değer, M;Medyan, p: Shapiro Wilk test, *p<0,05

Biyokimyasal parametrelerde LH/FSH oranının ortalama 1,25 ± 0,65; östrojen ortalama 47,65 ± 37,55 ng/L; progesteronun ortalama 0,72 ± 3,78 µg/L; serbest testosteron ortalama 1,56 ± 0,92 pg/ml; total testosteron ortalama 0,37 ± 0,24 ng/dl; DHEA-S ortalama 287,44 ± 123,19 µg/dl; prolaktin ortalama 22,69 ± 38,92 ng/ml; TSH ortalama 2,31 ± 3,45 uIU/ml; SHBG ortalama 52,11 ± 31,95 nmol/L ve 17-OHP ortalama 1,06 ± 2,67 ng/ml değerinde saptanmıştır.

Tablo 9: Biyokimyasal Parametrelerin Frekans İstatistikleri

Değişken				Normal aralık
Serbest testosteron	**Normal**	n(%)	227 (%91,5)	0,04-2,85 pg/ml
	Yüksek	n(%)	21 (%8,5)	
Total testosteron	**Normal**	n(%)	239 (%96,4)	0,06-0,83 ng/dl
	Yüksek	n(%)	9 (%3,6)	
DHEA-S	**Normal**	n(%)	184 (%74,2)	<340-407 µg/dl
	Yüksek	n(%)	64 (%25,8)	
PRL	**Normal**	n(%)	198 (%79,8)	4,79-23,3 ng/ml
	Yüksek	n(%)	50 (%20,2)	
SHBG	**Normal**	n(%)	167 (%67,3)	>32,4 nmol/L
	Düşük	n(%)	81 (%32,7)	
17-OHP	**<0,89**	n(%)	185 (%74,6)	
	0,89-2	n(%)	51 (%20,6)	
	>=2	n(%)	12 (%4,8)	

n; frekans, %;yüzde

Serbest testosteron değeri hastaların %8'inde, total testosteron %4'ünde, yaşa göre hesaplanan DHEA-S %26'sında (sınır değerler 18-20 yaş için 368 µg/dl, 20-24 yaş için 407 µg/dl, 25-35 yaş için 340 µg/dl), PRL %20'sinde yüksek saptanmıştır. Hastaların %33'ünde SHBG düşüktür. Hastaların %75'inde 17-OHP <0,89 ng/ml, %21'inde 17-OHP değeri 0,89-2 ng/ml arasında ve %5'inde 17-OHP>2 ng/ml saptanmıştır.

Tablo 10: Hastaların 17-OHP Gruplarına göre klinik karşılaştırmaları

Değişken		17-OHP			Test İstatistiği	p
		<0,89 (ng/ml) n(%)	0,89-2 (ng/ml) n(%)	>=2 (ng/ml) n(%)		
Adet düzensizliği	**Hayır**	65(%35,1)	18(%35,3)	3(%25,0)	0,522	,770
	Evet	120(%64,9)	33(%64,7)	9(%75,0)		
Androjenik Alopesi	**Yok**	140(%75,7)	35(%68,6)	9(%75,0)	1,042	,594
	Var	45(%24,3)	16(%31,4)	3(%25,0)		
Aile öyküsü veya Akraba evliliği	**Yok**	83(%44,9)	17(%33,3)	1(%8,3)	7,683	,021*
	Var	102(%55,1)	34(%66,7)	11(%91,7)		
Önceki tedavi	**Hayır**	81(%43,8)	8(%15,7)	4(%33,3)	13,560	,001*
	Evet	104(%56,2)	43(%84,3)	8(%66,7)		
Kıllanma artışı	**Yok**	176 (%95,1)	45(%88,2)	6(%50,0)	30,520	,001*
	Var	9 (%4,9)	6(%11,8)	6(%50,0)		
GEA skoru	**Hafif**	17 (%9,2)	7(%13,7)	0	18,465	,001*
	Orta	116 (%62,7)	20 (%39,2)	3 (%25,0)		
	Şiddetli	52 (%28,1)	24 (%47,1)	9 (%75,0)		

n; frekans, %;yüzde, Test istatistiği; Ki-kare değeri, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Foliküler fazda 17-OHP için sınır değer 0,89 ng/ml'dir. NKKAH tarama testi olarak uygulanan 17-OHP sınır değeri ise 2 ng/ml'dir. Hastalar bu değerlere göre 3 gruba ayrılmıştır. 17-OHP değeri <0,89 ng/ml olanlar grup I, 17-OHP değeri 0,89-2 ng/ml aralığında olanlar grup II, 17-OHP değeri ≥ 2 ng/ml olanlar grup III olarak tanımlandı.

Hastalarda adet düzensizliği görülme oranı grup I'de %65, grup II'de %65, grup III'te ise %75 olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (χ^2=0,522; p=0,770).

Alopesi görülme oranı grup I'de %24, grup II'de %31, grup III'te %25 olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (χ^2=1,042; p=0,594).

Aile öyküsü veya akraba evliliğinden en az birinin görülme oranı grup I'de %55, grup II'de %67, grup III'te %92 olarak bulundu ve. istatistiksel anlamlı fark saptandı (χ^2=7,683; p=0,021). Buna göre 17-OHP değeri yükseldikçe ailede öykü veya akraba evliliğinden en az birinin görülme oranın da yükseldiği görülmektedir.

Önceden tedavi alma grup I'de %56, grup II'de %84, grup III'te %67 olarak bulundu ve. istatistiksel anlamlı fark saptandı (χ^2=13,560; p=0,001). Buna göre grup II'deki hastaların önceden tedavi görme oranının grup I'de olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir.

Kıllanma artışı görülme oranı grup I'de %63, grup II'de %96, grup III'te %100 olarak bulundu ve istatistiksel anlamlı fark saptandı (χ^2=26,854; p=0,001). Buna göre 17-OHP değeri yükseldikçe kıllanmada artış yaşayan hastaların oranının da arttığı görülmektedir.

Akne şiddetine grup I'de %63 orta şiddette ve %28 şiddetli, grup II'de %39 orta şiddette ve %47 şiddetli, grup III'te %25 orta şiddette ve %75 şiddetli akne olduğu görülmektedir. GEA skoruna göre akne şiddetlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=18,465; p=0,001). Buna göre 17-OHP değeri yükseldikçe akne şiddetinin de arttığı görülmektedir. Grup I'de orta şiddette akne, grup II ve grup III'te ise şiddetli akne görülme oranı daha fazladır.

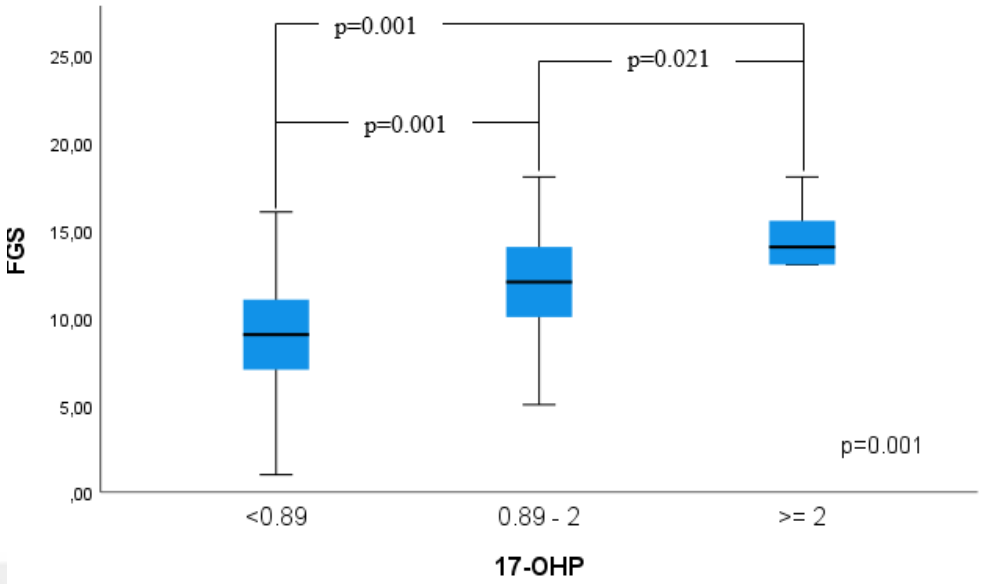
Tablo 11: Hastaların 17-OHP Gruplarına göre FG skoru ve VKİ incelenmesi

Değişken		17-OHP			Test İstatistiği	p
		<0,89 (ng/ml)	**0,89-2 (ng/ml)**	**>=2 (ng/ml)**		
VKİ (kg/m^2)	**Ort ± ss**	24,2±3,7	23,3±3,2	25,09±5,18	1,533	,465
	M (Min; Max)	23,4(16,9-37,9)	22,9(16,8-31,9)	24,1(19,4-33,3)		
FG Skoru	**Ort ± ss**	9,52±4,1	12,29±3,18	14,17±2,52	38,896	,001*
	M (Min; Max)	9(1-24)	12(5-23)	14(8-18)		

Ort; ortalama, ss; standart sapma,Test istatistiği;Kruskal Wallis H, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Çalışmadaki hastaların VKİ ortalaması grup I'de 24,2 ± 3,7 kg/m^2, grup II'de 23,3 ± 3,2 kg/m^2, grup III'te 25,09 ± 5,18 kg/m^2 saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,465).

Çalışmamızdaki akne hastalarındaki FG skor ortalaması grup I'de 9,52 ± 4,1; grup II'de 12,29 ± 3,18; grup III'te 14,17 ± 2,52 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,001). Buna göre17-OHP değeri arttıkça FG skoru da artmaktadır (p=0,001).



Şekil 5: 17-OHP gruplarında FG skorlarının istatistiksel incelemesi

Tablo 12: 17-OHP Gruplarına göre biyokimyasal parametrelerdeki normal ve normal dışı değerlerin karşılaştırılması

Değişken		17-OHP			Test İstatistiği	p
		<0,89 (ng/ml) n(%)	0,89-2 (ng/ml) n(%)	>=2 (ng/ml) n(%)		
Serbest Testosteron (pg/ml)	**Normal**	176(%95,1)	45(588,2)	6(%50,0)	30,520	,001*
	Yüksek	9(%4,9)	6(%11,8)	6(%50,0)		
Total Testosteron (ng/dl)	**Normal**	182(%98,4)	50(%98,0)	7(%58,3)	52,182	,001*
	Yüksek	3(%1,6)	1(%2,0)	5(%41,7)		
DHEA-S (µg/dl)	**Normal**	153(%82,7)	30(%58,8)	1(%8,3)	40,474	,001*
	Yüksek	32(%17,3)	21(%41,2)	11(%91,7)		
SHBG (nmol/L)	**Normal**	129(%69,7)	28(%54,9)	10(%83,3)	5,463	,065
	Düşük	56(%30,3)	23(%45,1)	2(%16,7)		

n; frekans, %;yüzde, Test istatistiği; Ki-kare değeri, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Serum androjen değerlerine bakıldığında serbest testosteron grup I'de %5', grup II'de %12, grup III'te %50 oranında sınır değerin üstünde saptanmıştır. Serbest testosteron değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=30,520; p=0,001). 17-OHP değeri yükseldikçe serbest testosteronun yüksek olma oranının arttığı görülmektedir.

Total testosteron Grup I'de %2, grup II'de %2, grup III'te %42 oranında sınır değerin üstünde bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı.

(χ^2=52,182; p=0,001). Buna göre grup III'te total testosteronun yüksek olma oranının arttığı görülmektedir.

DHEA-S grup I'de %17, grup II'de %41, grup III'te %92 oranında sınır değerin üstünde bulundu ve DHEA-S değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (χ^2=40,474; p=0,001). 17-OHP değeri yükseldikçe DHEA-S değerinin yüksek olma oranının arttığı görülmektedir.

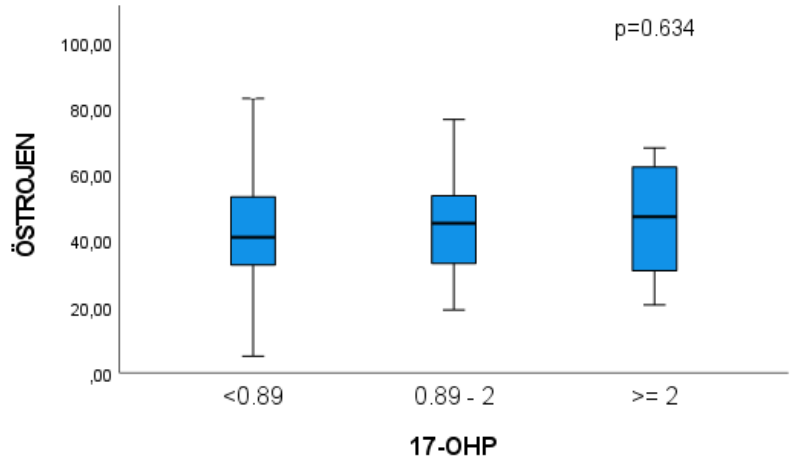
Çalışmamızdaki akne hastalarında SHBG değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Tablo 13: 17-OHP Gruplarına göre Biyokimyasal Parametrelerin ortalama ve medyan değerlerinin karşılaştırılması

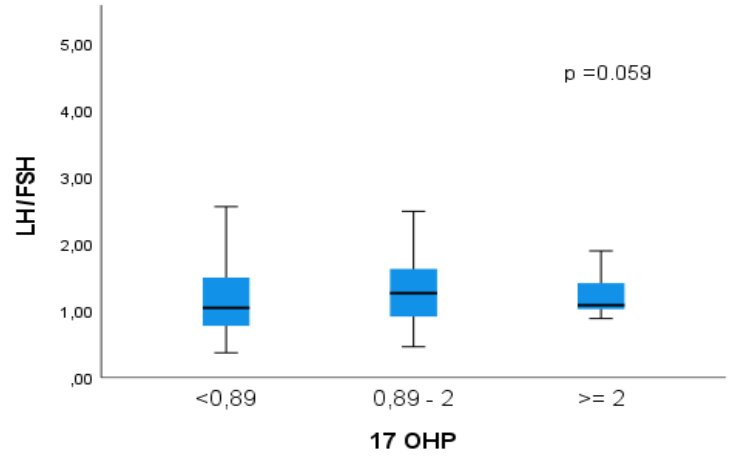
		17-OHP				p
		<0,89 (ng/ml)	0,89-2 (ng/ml)	>=2 (ng/ml)	Test İstatistiği	
LH / FSH	Ort ± ss	1,19±0,6	1,45±0,81	1,22±0,31	5,645	,059
	M (Min; Max)	1,04(0,37-4,19)	1,26(0,46-4,36)	1,08(0,88-1,89)		
Östrojen (ng/L)	Ort ± ss	45,07±20,60	48,13±27,36	85,36±139,62	0,912	,634
	M (Min; Max)	41(5-164)	45,2(19-202)	47,2(20,5-526)		
Progesteron (µg/L)	Ort ± ss	0,78±4,37	0,47±0,32	0,78±0,7	36,670	,001*
	M (Min; Max)	0,28(0,03-43)	0,42(0,09-2,11)	0,61(0,27-2,85)		
Serbest Testosteron (pg/ml)	Ort ± ss	1,38±0,82	1,94±0,84	2,82±1,21	34,266	,001*
	M (Min; Max)	1,12(0,16-6,51)	1,95(0,29-3,98)	2,83(0,83-5,26)		
Total Testosteron (ng/dl)	Ort ± ss	0,33±0,18	0,43±0,19	0,83±0,53	28,040	,001*
	M (Min; Max)	0,29(0,08-1,43)	0,38(0,15-1,15)	0,64(0,29-2,10)		
DHEA-S (µg/dl)	Ort ± ss	264,27±107	331,32±129,4	460±150,76	30,511	,001*
	M (Min; Max)	249(53,2-726)	332(112-726)	448(154-753)		
SHBG (nmol/L)	Ort ± ss	54,17±33,34	43,44±26,54	57,3±25,82	6,852	,033*
	M (Min; Max)	46,7(8,77-207)	34,7(6,71-124)	54,05(21,3-101)		

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan, Test istatistiği;Kruskal Wallis H testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Çalışmada yer alan hastaların LH/FSH ve östrojen değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

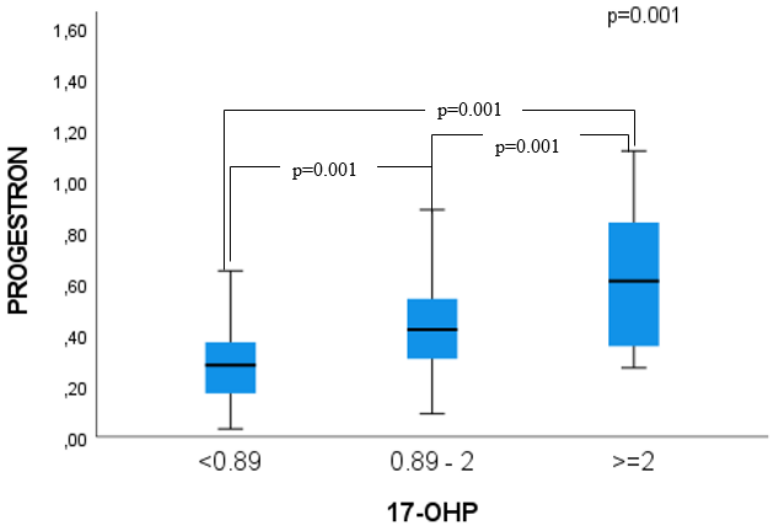


Şekil 6: 17-OHP gruplarında östrojen değerlerinin istatistiksel incelemesi



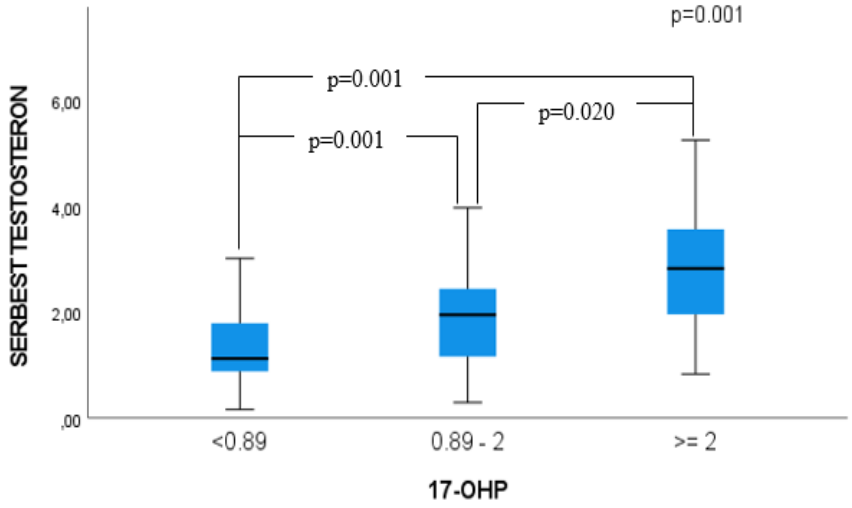
Şekil 7: 17-OHP gruplarında LH/FSH oranlarının istatistiksel incelemesi

Progesteron ortalamalarına bakıldığında grup I'de 0,78 ± 4,37 µg/L; grup II'de 0,47 ± 0,32 µg/, grup III'te 0,78 ± 0,7 µg/L olduğu görülmektedir. 17-OHP gruplarına göre progesteron değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,001). 17-OHP değeri arttıkça progesteron medyan değerlerinin de arttığı görülmektedir.



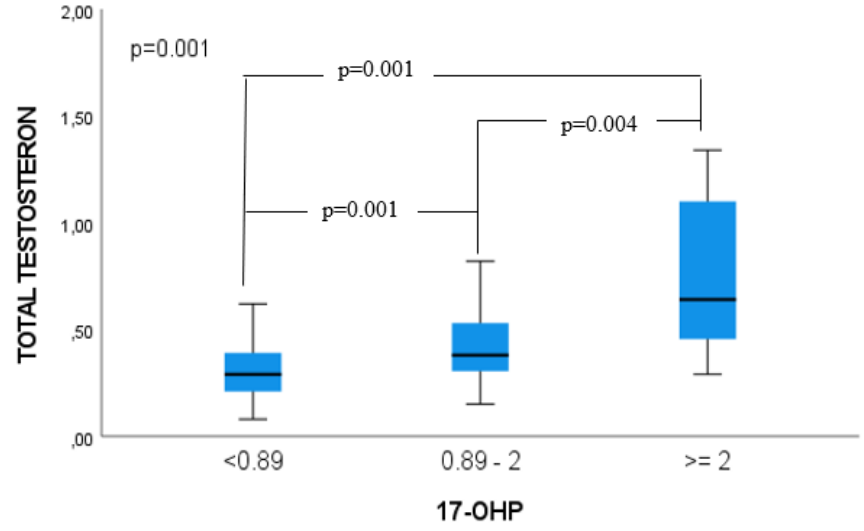
Şekil 8: 17-OHP gruplarında progesteron değerlerinin istatistiksel incelemesi

Serbest testosteron değer ortalaması grup I'de 1,38 ± 0,82; grup II'de 1,94 ± 0,84, grup III'te 2,82 ± 1,21 bulundu ve gruplar arasında serbest testosteron değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001).



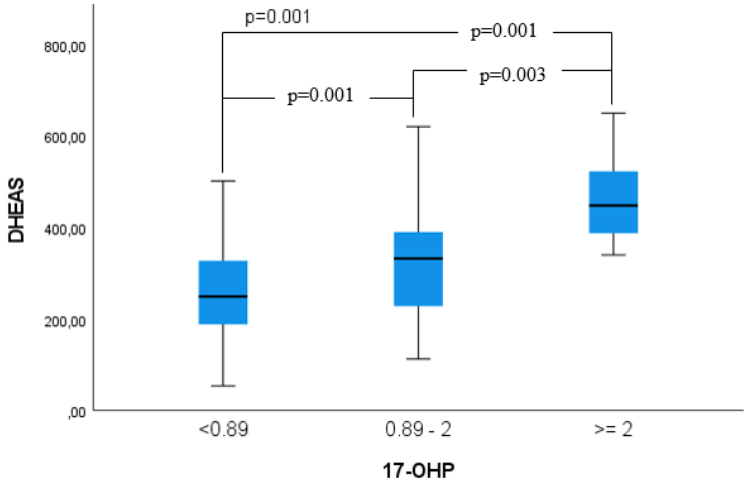
Şekil 9: 17-OHP gruplarında serbest testosteron değerlerinin istatistiksel incelemesi

Total testosteron değer ortalaması grup I'de 0,33 ± 0,18; grup II'de 0,43 ± 0,19 grup III'te 0,83 ± 0,53 bulundu ve gruplar arası anlamlı fark saptandı (p=0,001).



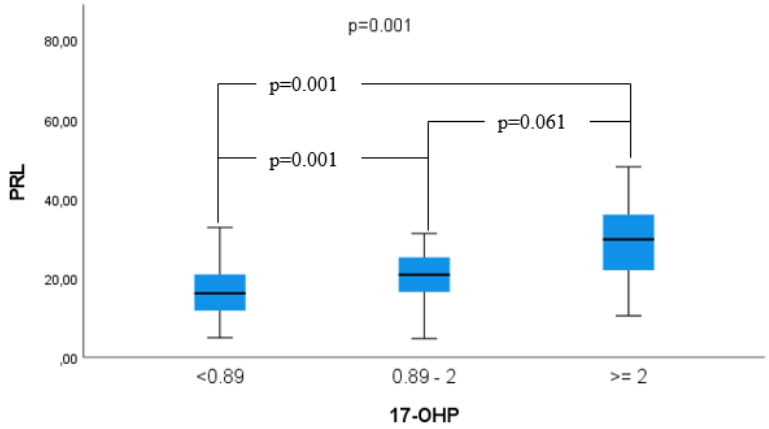
Şekil 10: 17-OHP gruplarında total testosteron değerlerinin istatistiksel incelemesi

DHEA-S ortalaması grup I'de 264,27 ± 107 µg/dl; grup II'de 331,32 ± 129,4 µg/dl, grup III'te 460 ± 150,76 µg/dl bulundu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001).



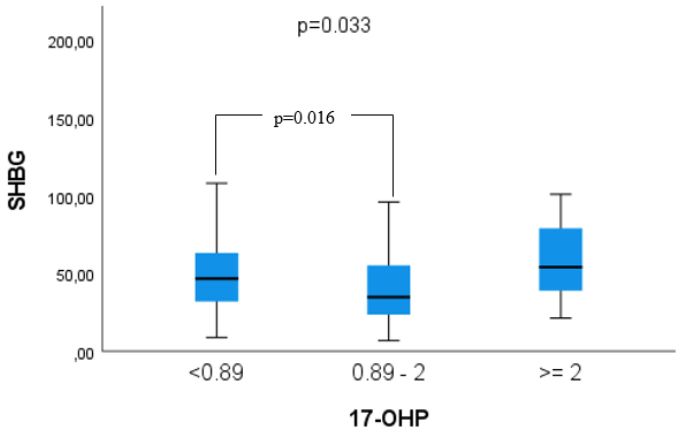
Şekil 11: 17-OHP gruplarında total testosteron değerlerinin istatistiksel incelemesi

Hastalardaki prolaktin ortalaması grup I'de 17,68 ± 13,25 ng/ml; grup II'de 39,23 ± 80,2 ng/ml, grup III'te 29,56 ± 10,20 ng/ml bulundu. Grup I ve diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Medyan PRL değerlerinde ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,001). 17-OHP değeri arttıkça PRL medyan değerlerinin de arttığı görülmektedir.



Şekil 12: 17-OHP gruplarında prolaktin değerlerinin istatistiksel incelemesi

Çalışmamızdaki akne hastalarında SHGB ortalaması grup I'de 54,17 ± 33,34 nmol/L; grup II'de 43,44 ± 26,54 nmol/L, grup III'te 57,3 ± 25,82 nmol/L bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,033). Buna göre grup I ve grup II arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir (p=0,016).



Şekil 13: 17-OHP gruplarında SHBG değerlerinin istatistiksel incelemesi

Tablo 14: Klinik skorların ve biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile karşılaştırılması

		BMI	GEA	FGS	LH / FSH	Östrojen	Progesteron	S.Test.	T.Test.	DHEAS	PRL	SHBG
GEA	r	-,044										
	p	,487										
FGS	r	,174*	,140*									
	p	,006	,028									
LH / FSH	r	-,016	,112	,084								
	p	,796	,079	,186								
Östrojen	r	-,060	-,024	-,035	,118							
	p	,348	,711	,589	,063							
Progesteron	r	-,064	,076	,202*	,118	,107						
	p	,314	,235	,001	,064	,094						
S.Test.	r	,125*	,158*	,313*	,137*	-,013	,178*					
	p	,049	,013	,001	,031	,841	,005					
T.Test.	r	,177*	,118	,379*	,141*	,084	,274*	,672*				
	p	,005	,064	,001	,027	,185	,001	,001				
DHEAS	r	,120	,161*	,335*	-,046	-,164*	,172*	,583*	,658*			
	p	,061	,012	,001	,470	,010	,007	,001	,001			
PRL	r	-,089	,253*	,191*	,211*	-,007	,279*	,208*	,183*	,173*		
	p	,160	,001	,003	,001	,919	,001	,001	,004	,006		
SHBG	r	-,242*	-,053	-,212*	,013	,221*	,101	-,282*	-,152*	-,262*	-,011	
	p	,001	,408	,001	,835	,001	,112	,001	,016	,001	,863	
17-OHP	r	-,025	,225*	,396*	,149*	-,029	,377*	,485*	,422*	,374*	,313*	-,215*
	p	,694	,001	,001	,019	,647	,001	,001	,001	,001	,001	,001

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, *p<0,05

Hastaların VKİ değerleri ile GEA, LH/FSH, östrojen, progesteron, DHEA-S, PRL ve 17-OHP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Hastaların VKİ değerleri ile;

- FG skorları arasında pozitif ve düşük (r=0,174; p=0,006)
- Serbest testosteron arasında pozitif ve düşük (r=0,125; p=0,049)
- Total testosteron arasında pozitif ve düşük (r=0,177; p=0,005)
- SHBG ile arasında negatif ve düşük (r=-0,242; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızdaki akne hastalarının GEA değerleri ile LH/FSH, östrojen, progesteron, total testosteron, SHBG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Hastaların GEA değerleri ile;

- FG skorları arasında pozitif ve düşük (r=0,140; p=0,028)

- Serbest testosteron arasında pozitif ve düşük (r=0,158; p=0,013)
- DHEA-S arasında pozitif ve düşük (r=0,161; p=0,012)
- PRL arasında pozitif ve düşük (r=0,253; p=0,001)
- 17-OHP arasında pozitif ve düşük (r=0,225; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızdaki akne hastalarının FG skorları ile LH/FSH ve östrojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Hastaların FG skorları ile;

- Progesteron arasında pozitif ve düşük (r=0,202; p=0,001)
- Serbest testosteron arasında pozitif ve orta (r=0,313; p=0,001)
- Total testosteron arasında pozitif ve orta (r=0,379; p=0,001)
- PRL arasında pozitif ve düşük (r=0,191; p=0,003)
- SHBG arasında negatif ve düşük (r=-0,212; p=0,001)
- 17-OHP arasında pozitif ve orta (r=0,396; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızdaki akne hastalarında LH/FSH değerleri ile östrojen, progesteron, DHEA-S ve SHBG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Hastaların LH/FSH değerleri ile;

- Serbest testosteron arasında pozitif ve düşük (r=0,137; p=0,031)
- Total testosteron arasında pozitif ve düşük (r=0,141; p=0,027)
- PRL arasında pozitif ve düşük (r=0,211; p=0,001)
- 17-OHP arasında pozitif ve düşük (r=0,149; p=0,019) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızdaki akne hastalarında östrojen değerleri ile progesteron, serbest testosteron, total testosteron, PRL ve 17-OHP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Hastaların östrojen değerleri ile;

- DHEA-S arasında negatif ve düşük (r=-0,164; p=0,010)
- SHBG arasında pozitif ve düşük (r=0,221; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızdaki akne hastalarında progesteron değerleri ile 17-OHP arasında pozitif ve orta (r=0,377; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızdaki akne hastalarında serbest testosteron değerleri ile 17-OHP arasında pozitif ve orta (r=0,485; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızdaki akne hastalarında total testosteron değerleri ile 17-OHP arasında pozitif ve orta (r=0,422; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Hastaların DHEA-S değerleri ile;

- PRL arasında pozitif ve düşük (r=0,173; p=0,006)
- SHBG arasında negatif ve düşük (r=-0,262; p=0,001)
- 17-OHP arasında pozitif ve orta (r=0,374; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Hastakarda PRL değerleri ile 17-OHP arasında pozitif ve orta (r=0,313; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Hastalarda SHBG değerleri ile 17-OHP arasında negatif ve düşük (r=-0,215; p=0,001) bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 15: Hastaların biyokimyasal hiperandrojenizme Göre Gruplanması

Değişken			
Biyokimyasal hiperandrojenizm	**Yok**	n(%)	180 (%72,6)
	Var	n(%)	68 (%27,4)

n; frekans, %;yüzde

DHEA-S, serbest testosteron ve total testosteron değerlerinden en az birinin yüksek saptanması biyokimyasal hiperandrojenizm olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıma göre hastaların %27'sinde biyokimyasal hiperandrojenizm saptanmıştır.

Tablo 16: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişken		Hiperandrojenizm		Test İstatistiği	p
		Yok n(%)	Var n(%)		
Adet düzensizliği	**Hayır**	63(%35,0)	23(%33,8)	0,030	,862
	Evet	117(%65,0)	45(%66,2)		
Androjenik alopesi	**Yok**	142(%78,9)	42(%61,8)	7,559	,006*
	Var	38(%21,1)	26(%38,2)		
Aile öyküsü veya akraba evliliği	**Yok**	85(%47,2)	16(%23,5)	11,477	,001*
	Var	95(%52,8)	52(%76,5)		
Önceki tedavi	**Hayır**	75(%41,7)	18(%32,3)	4,863	,027*
	Evet	105(%58,3)	50(%73,5)		
Kıllanma artışı	**Yok**	66(%36,7)	5(%7,4)	20,756	,001*
	Var	114(%63,3)	63(%92,6)		
GEA skoru	**Hafif**	20 (%11,1)	4(%5,99	10,534	,005*
	Orta	109 (%60,6)	30(%44,1)		
	Şiddetli	51 (%28,3)	34(%50,0)		

n; frekans, %;yüzde, Test istatistiği; Ki-kare değeri, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %66'sında olmayanların ise %65'inde adet düzensizliği vardır. Buna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (χ^2=0,030; p=0,862).

Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %38'inde olmayanların ise %21'inde, görülenlerin ise %38'inde alopesi görülmektedir. Alopesi görülmesine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=7,559; p=0,006).

Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %76'sında olmayanların ise %53'ünde aile öyküsü veya akraba evliliği durumlarından en az biri bulunmaktadır. Aile öyküsü veya akraba evliliğinden en az birinin görülmesi durumuna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=11,477; p=0,001).

Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %73'ünde olmayanların ise %58'inde önceden tedavi alma öyküsü mevcuttur. Önceden tedavi almasına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=4,863; p=0,027).

Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %93'ünde olmayanların ise %63'ünde kıllanmada artış olduğu görülmektedir. Kıllanma artışına göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=20,756; p=0,001).

Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %44'ünde orta şiddetli akne ve %50'sinde şiddetli olmayanların ise %61'inde orta şiddetli akne ve %28'inde şiddetli akne olduğu saptandı. GEA skoruna göre akne şiddetlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=10,534; p=0,005). Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastalarda akne şiddetinin de arttığı görülmektedir.

Tablo 17: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile VKİ ve FG skorları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişken		Hiperandrojenizm		Test İstatistiği	p
		Negatif	Pozitif		
VKİ (kg/m2)	Ort ± ss	23,77±3,53	24,81±4,03	-2,262	,024*
	M (Min; Max)	23,15(16,89-37,26)	24,37(16,81-37,91)		
FG Skoru	Ort ± ss	9,43±4,04	12,66±3,28	-6,237	,001*
	M (Min; Max)	8,5(1-24)	12,50(6-21)		

Ort; ortalama, ss; standart sapma,Test istatistiği;Mann Whitney U, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

VKİ ortalaması hiperandrojenizmi olan hastalarda 24,81 ± 4,03 kg/m^2 olmayanlarda ise 23,77 ± 3,53 kg/m^2 şeklindedir. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,024).

FG skor ortalaması hiperandrojenizmi olan hastalarda 12,66 ± 3,28 olmayanlarda ise 9,43 ± 4,04 saptandı. Buna göre FG iki grup arasında skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,001).

Tablo 18: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile PRL ve SHBG'nin normal/ normal dışı değerlerinin karşılaştırılması

Değişken		Hiperandrojenizm		Test İstatistiği	p
		Yok n(%)	Var n(%)		
PRL	Normal	152(%84,4)	46(%67,6)	8,651	,003*
	Yüksek	28(%15,6)	22(%32,4)		
SHBG	Normal	136(%75,6)	31(%45,6)	20,152	,001*
	Düşük	44(%24,4)	37(%54,4)		

n; frekans, %;yüzde, Test istatistiği; Ki-kare değeri, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %32'sinde olmayanların ise %16'sında PRL değeri sınır değerin üzerindedir. PRL değerine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=8,651; p=0,003).

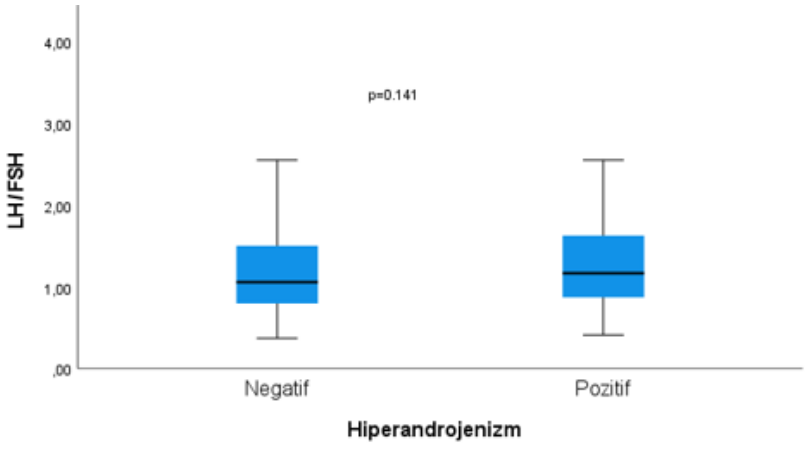
Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastaların %54'ünde olmayanların ise %24'ünde SHBG değeri sınır değerin altındadır. SHBG değerine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (χ^2=20,152; p=0,001).

Tablo 19: Biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer biyokimyasal parametrelerin sayısal değerlerinin karşılaştırılması

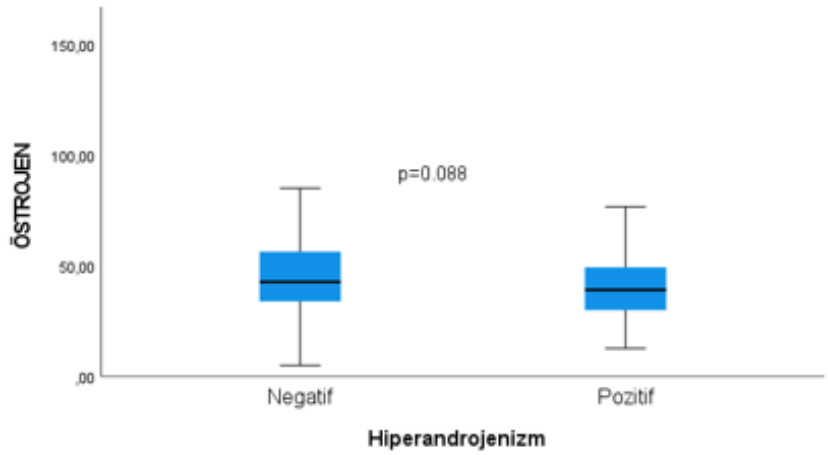
		Hiperandrojenizm			p
		Yok	Var	Test İstatistiği	
LH / FSH	**Ort ± ss**	1,21±0,61	1,35±0,73	-1,470	,141
	M (Min; Max)	1,06(0,37-4,19)	1,17(0,41-4,36)		
Östrojen (ng/L)	**Ort ± ss**	46,73±21,06	50,09±63,28	-1,706	,088
	M (Min; Max)	42,65(5-164)	39,10(12,7-526)		
Progesteron (µg/L)	**Ort ± ss**	0,6±3,11	1,04±5,18	-2,512	,012*
	M (Min; Max)	0,29(0,03-41)	0,34(0,05-43)		
PRL (ng/ml)	**Ort ± ss**	20,96±36,65	27,26±44,42	-1,978	,048*
	M (Min; Max)	17,2(4,93-475)	18,5(4,76-372)		
SHBG (nmol/L)	**Ort ± ss**	56,13±32,39	41,49±28,3	-4,298	,001*
	M (Min; Max)	49,6(6,71-207)	31,75(13,5-157)		
17-OHP (ng/ml)	**Ort ± ss**	0,57±0,45	2,37±4,84	-5,395	,001*
	M (Min; Max)	0,44(0,09-3,71)	0,84(0,15-20)		

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan, Test istatistiği;Mann Whitney U testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Çalışmamızdaki akne hastalarında LH/FSH ve östrojen değerlerinde biyokimyasal hiperandrojenizmi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05).

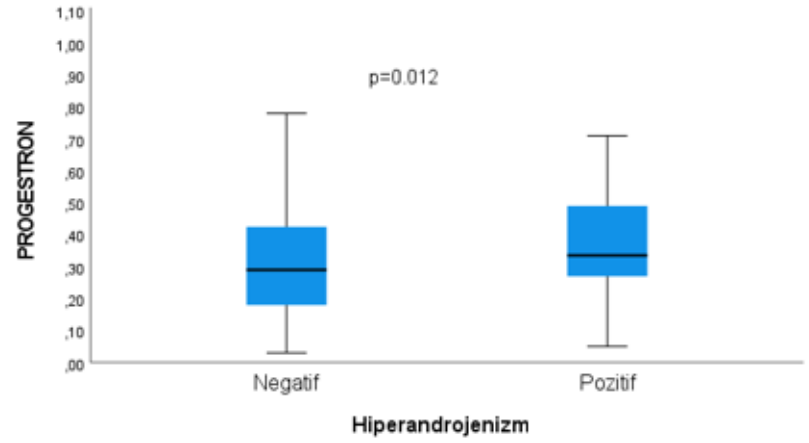


Şekil 14: Hiperandrojenizm gruplarında LH/FSH oranlarının karşılaştırılması



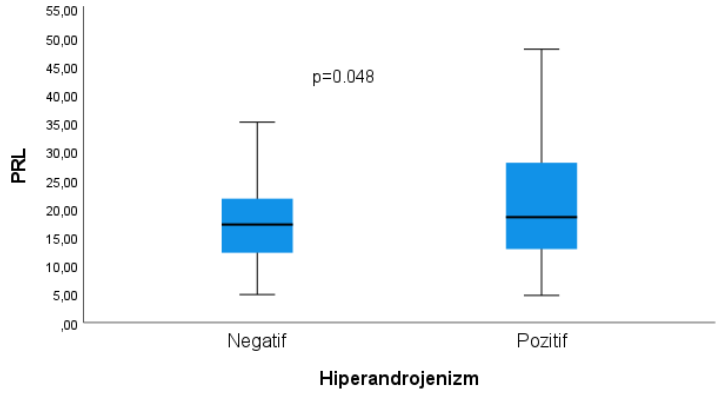
Şekil 15: Hiperandrojenizm gruplarında östrojen değerlerinin karşılaştırılması

Progesteron ortalaması biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastalarda 1,04 ± 5,18 µg/L olmayanlarda ise 0,6 ± 3,11 µg/L bulundu. Buna göre iki grup arasındaki progesteron değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkı vardır (p=0,012).



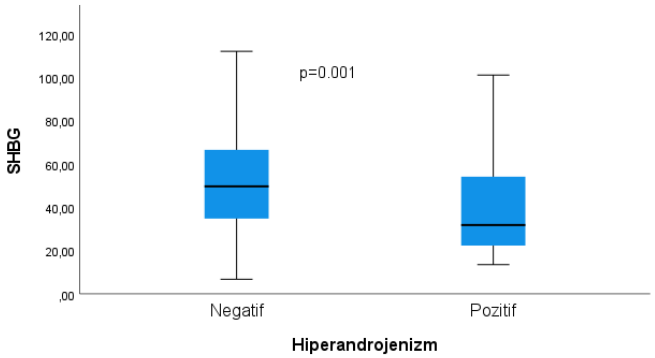
Şekil 16: Hiperandrojenizm gruplarında progesteron değerlerinin karşılaştırılması

PRL ortalaması biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastalarda 27,26 ± 44,42 ng/ml olmayanlarda ise 20,96 ± 36,65 ng/ml bulundu. Buna göre iki grup arasındaki PRL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,048).



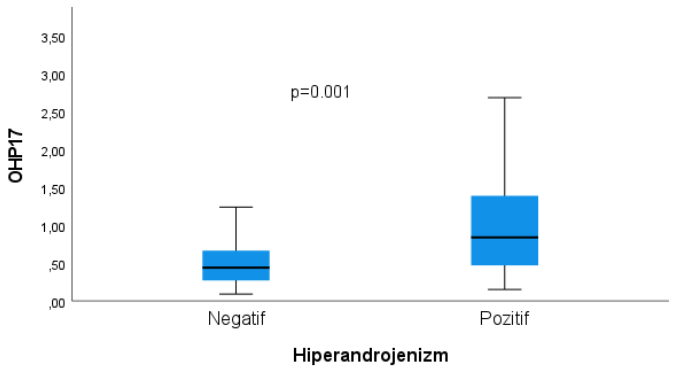
Şekil 17: Hiperandrojenizm gruplarında prolaktin değerlerinin karşılaştırılması

SHGB ortalaması biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastalarda 41,49 ± 28,3 nmol/L olmayanlarda ise 56,13 ± 32,39 nmol/L bulundu. Buna göre iki grup arasında SHBG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,001).



Şekil 18: Hiperandrojenizm gruplarında SHBG değerlerinin karşılaştırılması

17-OHP ortalaması biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastalarda 2,37 ± 4,84 ng/ml olmayanlarda ise 0,57 ± 0,45 ng/ml şeklindedir. İki grup arasında 17-OHP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,001).



Şekil 19: Hiperandrojenizm gruplarında 17-OHP değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda hiperandrojenizmli kadınlar arasında NKKAH sıklığı etnik kökene göre değişmekle birlikte %1-10 arasında bulunmuştur (132). Bu çalışmaların çoğunda hastaların ön planda kıllanma artışı şikayetiyle endokrinoloji ya da kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvurduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi dermatoloji polikliniğine akne şikayeti ile başvuran ve hormonal akne fenotipi gözlenen hastalarda NKKAH sıklığı araştırılmış; 248 hastadan 5 tanesi NKKAH tanısı almış, NKKAH görülme sıklığı %2,01 bulunmuştur. Dermatoloji polikliniklerine hastaların ön planda kıllanma artışı ve diğer hiperandrojenizm bulguları yerine akne şikayeti ile başvuruda bulunması bu konuda yapılmış diğer çalışmalar ile çalışmamızın farklılıkları arasındadır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde Türkiye'de hormonal akne fenotipi ile başvuran hastalarda NKKAH sıklığını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Hiperandrojenizm bulguları olan hastalarla yapılmış çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızda da Türkiye ve dünya verileri ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır (132).

Akne pilosebase ünitenin kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Dünya genelinde en yaygın görülen hastalıklardan biri olup en sık ergenlik döneminde karşımıza çıkmaktadır. Ergenlik sonrası akne, kadınlarda daha sık görülmektedir ve bu yaş grubunda hormonlar akne patogenezinde ön planda yer almaktadır. PKOS, NKKAH, adrenal tümörler ve over tümörleri bu hormonal bozuklukların başlıca nedenleridir. Öncelikli olarak hormonal akne fenotipi ile başvuran hastalarda NKKAH sıklığının araştırılmasını hedeflediğimiz çalışmamızda bu aynı zamanda hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri ile bu özellikler arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde yaş ortalaması 23,89 ± 4,65 (18-35 yaş aralığında) olup yapılmış benzer çalışmalarla uyumludur (139).

VKİ ve erişkin kadın aknesi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada erişkin kadın aknesi olan (22.4 ± 3.9 kg/m2) ve olmayan (22.6±3.9 kg/m2) iki grup kıyaslandığında ortalama VKİ değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken bir diğer çalışmada akne ve hirsutizmin birlikte gözlendiği hastalarda (25.55 ± 3.99 kg/m2) kontrol grubuna (23.54 ± 3.00 kg/m2) göre VKI değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (87,100). Çalışmamızda ise VKİ değerlerinin ortalaması 24,06 ± 3,69 olup biyokimyasal hiperandrojenizm görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Sigara ile akne ilişkisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Aknesi olan erişkin kadınların incelendiği bir çalışmada sigara içme oranı %25.4 bulunmuştur (100). Çalışmamızda ise sigara içme oranı %8,1 olup bu farkın çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Akne etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol aldığı bilinmektedir. Yapılmış çalışmalarda aile öyküsü pozitif olan hastalarda akne görülme oranının arttığı gösterilmiştir (35,36). Aknesi olan erişkin kadınların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada aile öyküsü pozitifliği sırası ile %52 ve %34.1 saptanmıştır (100). Çalışmamızdaki hastalarda ise aile öyküsü pozitifliği %52 bulunmuştur. Çalışmamızda otozomal resesif geçişli bir hastalık olan NKKAH sıklığı araştırıldığından akraba evliliği de sorgulanmış ve görülme oranı %23,8 olarak bulunmuştur.

Aknede hastalık şiddeti ve eşlik eden diğer semptomlara göre topikal ve sistemik tedaviler uygulanabilmektedir. Konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda hormonal etyolojiler ön planda düşünülmektedir (102,103). Erişkin akne hastaları ile yapılmış bir çalışmada hastaların %82'sinin önceden tedavi aldığı tespit edilmiştir (140). Çalışmamızda ise bu oran %62.5 bulunmuştur.

Akne en sık yüz bölgesini tutmakla birlikte erişkin kadınlarda sıklıkla mandibuler bölge, çene ve favori bölgesinde görülmektedir (91,107). Çalışmamızda üç bölge (mentum, çene hattı, favori bölgesi) tutulumu kaydedilmiş ve bölgelere göre akne dağılımı sırasıyla %86,69, %51,61 ve %65,72 saptanmıştır. Erişkin kadın aknesine dair yapılmış bir çalışmada mandibuler bölge tutulumu hastaların

%82,4'ünde gözlenmiştir (91). Yapılan bir diğer çalışmada akne hastalarında %67 oranında çene, %58,3 oranında mandibuler bölge tutulumu gözlenmiştir (123).

Akne klinik olarak hafif, orta ve şiddetli formlarda görülebilmektedir. Hormonal etyolojiler şiddetli akne hastalarında ön planda düşünülse de, hafif-orta şiddette akneye hiperandrojenik bulguların eşlik ettiği durumlarda hormonal etyolojiler göz önünde tutulmalıdır (103,107). Çalışmamızda akne şiddeti için GEA skorlaması kullanılmış olup hastaların %10'u hafif (0-1-2), %56'sı orta (3), %34'ü şiddetli akne (4-5) sınıfında yer almıştır. Yapılan bir çalışmada ise akne ve hirsutizmin birlikte görüldüğü hastaların %43'ünde hafif, %37'sinde orta, %20'sinde ise şiddetli akne gözlemlenmiştir (87).

Adet düzensizliği, androjenik alopesi ve kıllanma artışı hiperandrojenizmi gösteren ve akneye eşlik edebilen durumlardır. Akne hastaları ile yapılan bir çalışmada akneye %37 oranında en az bir hiperandrojenizm bulgusunun eşlik ettiği gösterilmiştir (101). Çalışmamızdaki hastalarda da adet düzensizliği, androjenik alopesi ve kıllanma artışı sorgulanmış; %65'inde adet düzensizliği, %26'sında androjenik alopesi, %71'inde ise kıllanma artışı olduğu gözlemlenmiştir.

Akne, altta yatan hormonal bozuklukların kutanöz bir semptomu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Klinik olarak hormonal bozukluk şüphesi uyandıran hastalarda biyokimyasal tetkiklerden yararlanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da başta NKKAH tarama testi olan 17-OHP ölçümünün yanı sıra serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S, FSH, LH, prolaktin, östrojen, progesteron, SHBG değerleri kaydedilmiştir.

Klinik açıdan NKKAH şüpheli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada LH/FSH oranı ortalama 1.4 ± 1.1 bulunmuş, çalışmamızda da benzer şekilde saptanmıştır. Çalışmamızda östrojen ve progesteron değerlerinin ortalaması sırası ile 47,65±37,55 µg/L ve 0,72±3,78 µg/L bulunmuş olup hiperandrojenizmli kadınlarda yapılan bir başka çalışma ile paralellik göstermiştir (141).

Serum androjen düzeylerine baktığımızda serbest testosteron ortalama 1,56±0,92 ng/dl; total testosteron ortalama 0,37±0,24 ng/dl; DHEA-S ise ortalama 287,44±123,19 µg/dl saptanmış 21 hastada (%8,5) serbest testosteron; 9 hastada (%3,6) total testosteron ve 50 hastada (%20,2) DHEA-S'ın yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre 68 hastada (%27,4) üç androjenik parametreden en az birinin

yüksek bulunduğu saptanmıştır. Akne ve hiperandrojenik semptomların bir arada görüldüğü hastalarla yapılmış bir çalışmada çalışmamızla benzer sonuçlar gösterilmiş, DHEA-S hastaların %18,6'sında, total testosteron ise hastaların %8,14'ünde yüksek bulunmuştur (142).

Düşük SHBG düzeyleri, biyolojik olarak aktif testosteronun artması için bir risk faktörü olup PKOS'ta daha şiddetli bir fenotipe yol açabilmektedir (143). Çalışmamızda SHBG ortalamasının 52,11±31,95 nmol/L olduğu ve 81 (%32.7) hastada düşük bulunduğu gözlenmiştir. Akne ve hirsutizmin bir arada görüldüğü hastalarla yapılan bir çalışmada hastalarda kontrol grubuna kıyasla SHBG ortalamasının düşük olduğu gösterilmiştir (87). Yine bir başka çalışmada da hirsutizm eşlik etmeksizin aknesi olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük SHBG ortalaması saptanmıştır (144).

Prolaktin gebelik, emzirme, koitus, stres gibi fizyolojik durumlarda, hipotalamo-hipofizer hastalıklarda, sistemik hastalıklarda ve ilaç kullanımı gibi birçok durumda artabilen bir hormondur. PKOS da hiperprolaktinemi yapan nedenler arasındadır. Hiperprolaktinemi aynı zamanda ovulatuar disfonksiyona neden olarak adet düzensizliği yapabilmektedir (145). Hastalarımızın prolaktin değerleri incelendiğinde ortalama 22,6±38,92 (ng/ml) olduğu görülmüştür. Aynı zamanda prolaktinin 50 (%20.2) hastada yüksek olduğu saptanmıştır. Geç başlangıçlı ve persistan akne hastalarının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %21'inde prolaktin değeri yüksek bulunmuştur (142). Bir başka çalışmada ise akne ve diğer hiperandrojenik semptomları olan kadınlarda prolaktin yüksekliği %19.77 oranında görülürken, izole akne grubunda bu oran %26.47 bulunmuştur (146).

Steroid sentez yolağında yer alan bir ara ürün olan 17-OHP klasik ve alternatif yollardan DHT'ye dönüşebilmektedir. Klinik pratikte sıklıkla konjenital adrenal hiperplazi tarama testi olarak kullanılan 17-OHP, CYP21A2 gen mutasyonu heterozigot taşıyıcılarında ve PKOS'lu hastalarda da artmış düzeylerde görülebilmektedir (147–149). Hastalarımızın 17-OHP değerinin ortalaması 1,06 ± 2,67 ng/ml bulunmuş olup 63 hastada (%25,4) yüksek olduğu görülmüştür. Akne ve/veya hiperandrojenizm bulgusu olan kadın hastaların dahil edildiği birçok çalışmada da 17-OHP değerleri yüksek saptanmıştır (142,146,150).

Çalışmamızda hastanemiz 17-OHP üst sınır değeri olan 0,89 ng/ml ve NKKAH için tarama testi sınır değeri olarak kabul gören 2 ng/ml baz alınarak 3 hasta grubu oluşturulmuştur. 17-OHP değeri 0,89 ng/ml'nin altında olan hastalar grup 1, 17-OHP değeri 0,89-2 ng/ml arasında olan hastalar grup 2, 17-OHP değeri 2 ng/ml üzerinde olan hastalar grup 3 olarak adlandırılmıştır. Bu gruplar arasında klinik bilgiler, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve biyokimyasal parametreler kıyaslanmıştır. Aile öyküsü ve akraba evliliği görülme sıklığına bakıldığında 3 grup arasında anlamlı fark bulunmuş, 17-OHP değeri arttıkça aile öyküsü ve/veya akraba evliliği oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

Hastaların geçmişteki tedavi öyküleri incelendiğinde grup 1 ve grup 2 arasında önceden tedavi alma oranı grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup 2'de şiddetli akne görülme sıklığının grup 1'den fazla olmasının önceden tedavi alma oranını arttırdığı düşünülmektedir.

Kıllanma artışı ve akne şiddeti incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark görülmüş, 17-OHP değeri artıkça hastalarda kıllanma artışı ve şiddetli akne görülme oranı artmıştır. Aynı zamanda DHEA-S, serbest ve total testosteron seviyeleri de grup 1 'den grup 3'e doğru gittikçe anlamlı şekilde yükselmektedir. Bu androjenlerin yüksekliği ve 17- OHP'nin klasik/alternatif yolaklar üzerinden potent androjenlere dönüşmesi sonucu akne ve hirsutizme neden olmasının bu farklılığın temel sebebi olduğu düşünülmektedir (120,121).

Tüm hastalarda bakılan klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizinde 17-OHP ile GEA ve FG skorları, LH/FSH oranı, progesteron, serbest ve total testosteron, DHEA-S, prolaktin arasında pozitif, SHBG arasında negatif korelasyon saptanmıştır. 17-OHP'nin bu klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm parametreleri ile gösterdiği korelasyon, hiperandrojenizmde önemli bir belirteç olarak 17-OHP'den yararlanılabileceğini düşündürmektedir.

Androjenlerin akne patogenezi ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda aknesi olan çoğu yetişkin kadında normal androjen seviyeleri saptanmıştır. Serum androjen düzeyleri normal aralıkta bulunan hastalarda akneye neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bu hastalarda sebase bezlerdeki androjen öncüllerinin androjenlere dönüşümünde ve sebase bezlerde androjenlere duyarlılıkta artışın neden olabileceği düşünülmektedir (91,95).

Çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenizm (DHEA-S, serbest testosteron ve total testosteron değerlerinden en az birinin sınır değeri aşması) gözlenen hasta sayısı 68(%27,4) iken bu değerlerin normal sınırlarda gözlendiği 180 (%72,6) hasta bulunmaktadır. Bu iki grup arasında adet düzensizliği, kıllanma artışı, androjenik alopesi, akne şiddeti, aile öyküsü/akraba evliliği, önceki tedavi gibi durumlar kıyaslandığında; biyokimyasal hiperandrojenizm gözlenen hastalarda kıllanma artışı, androjenik alopesi, aile öyküsü/akraba evliliği görülme oranı ve daha önceden akne tedavisi almış olma oranının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak biyokimyasal hiperandrojenizmi olmayan hastaların da %65'inde adet düzensizliği, %21,1'inde androjenik alopesi, %63,3'ünde kıllanma artışı, %88,9'unda orta/şiddetli akne gözlenmesi bu hastalarda da akne ve diğer bulguların patogenezinde tam olarak aydınlatılamamış mekanizmalarla androjenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda DHEA-S, serbest testosteron ve total testosteron değerleri normal ancak 17-OHP değeri üst sınırın üzerinde olan 27 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların klinik özellikleri incelendiğinde %18,5'inde hafif, %37'sinde orta şiddette, %44,5'inde şiddetli akne; %88,8'inde kıllanma artışı; %63'ünde adet düzensizliği; %15'inde ise androjenik alopesi olduğu görülmüştür. Hastaların hepsinde akneye eşlik eden en az bir tane hiperandrojenizm bulgusu gözlenmiştir. Bu ilişki daha önce de belirttiğimiz üzere 17-OHP'nin hiperandrojenizmde önemli bir belirteç olabileceğini destekler niteliktedir. Bu bağlamda yüksek 17-OHP düzeyinin hormonal akne hastalarında klinik ile biyokimyasal hiperandrojenizm arasındaki uyumsuzluğu açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Olgu sunumu ile yapılan bir derlemede persistan ve şiddetli akne, sebore ve hirsutizm nedeni ile tetkik edilen bir hastanın DHEA-S ve testosteron değerleri üst sınıra yakın şekilde yüksek bulunmuş, klinik bulguların bu değerlerle tam açıklanamaması nedeni ile ek tetkikler yapılmıştır. Yapılan tetkiklerin sonucunda bazal 17-OHP değeri 1,66 ng/ml, ACTH stimülasyon testi sonrası 17-OHP maksimum değeri ise 2,38 ng/ml bulunmuştur. Foliküler fazda toplanan 24 saatlik idrarda 16 alfa-hidroksi-DHEA (DHEA metaboliti) ve pregnanetriolonun (17-OHP metaboliti) yüksek saptanması hafif düzeyde 21- hidroksilaz eksikliği ve artmış "arka kapı" androjen yoluna bağlı hiperandrojenizmi düşündürmüştür. 21- hidroksilaz aktivitesi etkilenmiş bireylerde 17-OHP'deki hafif/orta düzeyde bir artışın bile arka kapı yoluyla aşırı DHT'ye yol açan bu steroidojenik yolu harekete geçirmek için yeterli

olabileceği düşünülmektedir (122,133). Biz de çalışmamızdaki olası heterozigot taşıyıcılarda ve hastalıktan hafif düzeyde etkilenen bireylerde benzer bir tablonun görüldüğünü düşünmekteyiz.

Çalışmamızda NKKAH tanısı alan beş hasta klinik özelliklerine göre incelendiğinde hastaların birinde orta şiddetli, dördünde ise şiddetli akne saptanmıştır. Tamamında mentum ve favori bölgesinin tutulduğu gözlenmiştir.FG skoru hastaların hepsinde 8'in üzerinde bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde androjenik alopesi görülmezken, üç hastada adet düzensizliği saptanmıştır. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında ise tüm hastalarda DHEA-S, serbest testosteron ve total testosteron yüksek bulunmuştur. Prolaktin değeri iki hastada üst sınır üzerinde görülürken SHBG hastaların tümünde normal aralıklarda izlenmiştir. Hastalarımızın tamamında bazal 17-OHP değeri 10 ng/ml üzerinde bulunduğu için NKKAH tanısı konmuş, ACTH stimülasyon testi üç hastaya, genetik inceleme ise iki hastaya yapılmıştır. Otuz refrakter akne hastası üzerine yapılmış bir İtalyan çalışmasında dokuz hastada NKKAH hastalığı veya taşıyıcılığı tespit edilmiştir (147). Ünlühizarcı ve arkadaşları Türk toplumundaki hiperandrojenizmli kadınlarda NKKAH sıklığını araştırmışlar, 285 hastanın altısında (%2,1) NKKAH tespit etmişlerdir. Altı hastanın tamamında kıllanma artışı gözlenmiş, bir hastada eşlik eden adet düzensizliği görülmüştür. Hastaların bazal 17-OHP ortalaması 17.7 ± 5.9 ng/ml bulunmuştur (151). İspanya'da hiperandrojenik semptom ve bulguları olan kadın hastalarla yapılan bir çalışmada 270 hastanın altısında NKKAH tespit edilmiştir. Altı hastanın tamamında adet düzensizliği mevcutken üç hastada kıllanma artışı gözlenmiştir. Bazal 17-OHP değer ortalaması 11.4 ± 17 ng/ml bulunmuştur (152).

2017 yılında yapılmış bir meta-analizde dünya çapında yapılmış çalışmalar incelenmiş, adölesan ve erişkin hiperandrojenizmli kadınlarda NKKAH prevalansı %4,2 saptanmıştır. Bu meta-analizde yer alan çalışmalar incelendiğinde hasta gruplarının ağırlıklı olarak endokrinoloji ve kadın hastalıkları-doğum departmanlarına hirsutizm, adet düzensizliği, PKOS fenotipi ile başvuran hastalardan oluştuğu görülmektedir (132). Bizim çalışmamızda ise dermatoloji polikliniğine akne şikayeti ile başvuran hastalar sorgulanarak eşlik eden hiperandrojenik semptom-bulgusu olanlar, dirençli akne hastaları ve alt yüz yerleşimli akne hastaları seçilmiştir. NKKAH taraması için baktığımız 17-OHP sınır değeri 2 ng/ml kabul edilmiştir. Fakat literatürde sınır değerin 1.7 ng/ml olmasını öneren yayınlar da mevcuttur (152). Ayrıca

akne ve/veya hiperandrojenizmli kadınlarda yapılmış diğer çalışmaların çoğunda çalışma grubunun tamamına ACTH stimülasyon testi yapıldığını görmekteyiz. Çalışmamızda ise sadece tarama testi pozitif gelen hastalara ACTH stimülasyon testi planlanmıştır. Çalışmamızın diğer kısıtlılıklarını ülkemizde ACTH temininin zor olması nedeni ile tarama testi pozitif gelen tüm hastalara ACTH stimülasyon testinin yapılamaması, olası alternatif yolu kullanan hastalar için 11- oksijenli adrenal androjenlerin değerlendirilememesi, tüm hastalara genetik analiz yapılamaması ve sağlıklı kontrol grubunun olmaması şeklinde sıralayabiliriz.

Özetle; polikliniğimizde akne, başvuru şikayetlerinin büyük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Fakat hastalar her zaman akneye eşlik eden semptomlarını ifade etmemektedir. Hastalar arasında adet düzensizliği, kıllanma artışı, erkek tipi saç dökülmesinin normal veya anormal olma durumunun farkındalığı düşük olabilmektedir. Aynı zamanda lazer epilasyon gibi uygulamaların kullanımının artması da kıllanma artışını gizleyebilmektedir. Bu nedenle akne hastalarına yapılacak doğru bir semptom sorgulaması ve fizik muayenenin hiperandrojenizmi tespit etmede önemli olduğu kanısındayız. NKKAH'ın da akneye sebep olabileceğini, sıklıkla PKOS ile karıştırıldığını ve gözden kaçırılan önemli bir tanı olduğunu düşünmekteyiz. NKKAH tanısı koymanın infertiliteye neden olabilmesi açısından doğurganlık çağındaki kadınlarda önem arz ettiğine ve gebelik düşünen hastalarda/partnerlerinde prenatal genetik danışmanlığın önemli olduğuna dikkat çekmekteyiz (133,148). Aynı zamanda her dört hastadan birinde yüksek bulduğumuz 17-OHP'nin diğer androjenlerle birlikte hiperandrojenik semptomları açıklamada yardımcı olabileceğini ve hormonal aknede hiperandrojenizmi gösteren biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabileceğini bu sayede hormonal akne hastalarında klinik-biyokimyasal hiperandrojenizm uyumsuzluğunun azalacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- NKKAH'ın polikliniğimize başvuran hormonal akne hastalarında NKKAH görülme oranı %2,01 bulunmuştur. Bu nedenle akne şikayeti olan kadın hastalarda önemli bir ayırıcı tanı olduğunu düşünmekteyiz.
- Hastalarımızın %25'inde yüksek saptadığımız 17-OHP'nin hormonal aknede diğer androjenlerle birlikte kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.
- Hastalarımızın %27,4'ünde DHEA-S, serbest testosteron, total testosterondan en az birinin yüksek olduğunu (biyokimyasal hiperandrojenizm) gözlemledik.
- Biyokimyasal hiperandrojenizmi olan hastalarda şiddetli akne, kıllanma artışı ve androjenik alopesinin daha sık görüldüğünü, adet düzensizliği görülme oranının ise biyokimyasal hiperandrojenizmi olmayan hastalarla benzer olduğunu saptadık.
- GEA şiddeti arttıkça altta yatan hormonal bozukluk olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ortaya koyduk.
- FG skorunun hiperandrojenizmi göstermede iyi bir klinik belirteç olduğunu ve serum androjen düzeyleri ile paralellik gösterdiğini saptadık.
- Adet düzensizliğinin hormonal akne hastalarındaki hiperandrojenizmi değerlendirmede daha subjektif bir semptom olduğunu gördük.
- Androjenik alopesinin akneye kıllanma artışı ve adet düzensizliğinden daha az eşlik eden bir semptom olduğunu saptadık.
- Aile öyküsü pozitif olan akne hastalarında biyokimyasal hiperandrojenizmin daha sık görüldüğünü gösterdik.
- Serum androjenleri yüksek saptanan hastalarda geçmişte tedavi alma oranlarının daha yüksek olduğunu saptadık.
- Hormonal aknenin laboratuvar değerlendirmesinde prolaktin yüksekliğinin ve SHBG düşüklüğünün azımsanmayacak oranda görüldüğünü saptadık.

- DHEA-S ve testosteron düzeyleri normal ancak 17-OHP düzeyi yüksek olan hastalarda gözlenen hiperandrojenizm kliniğine androjen üretiminde arka kapı yolağının daha aktif çalışmasının neden olabileceğine dikkat çektik.

7. KAYNAKLAR

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 22];379(9813):361–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21880356/

2. Harrington CI. Post-aolescen acne and marital break-up [11]. British Journal of Dermatology. 1997;137(3):478–9.

3. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2009 May [cited 2024 Nov 13];60(5 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19376456/

4. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen WC. Sex hormones and acne. Clin Dermatol [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Dec 29];35(2):130–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274349/

5. Imperato-Mc Ginley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1993 [cited 2024 Nov 13];76(2):524–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8381804/

6. Dessinioti C, Katsambas A. Congenital adrenal hyperplasia. Dermatoendocrinol [Internet]. 2009 Mar 27 [cited 2024 Nov 13];1(2):87–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523607/

7. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 13];91(11):4205–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16912124/

8. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. Steroids [Internet]. 2012 Mar 10 [cited 2024 Nov 13];77(4):342–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186144/

9. Grant RNR. The History of Acne. J R Soc Med [Internet]. 1951 Aug 1 [cited 2024 Nov 14];44(8):647–52. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003591575104400802

10. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. JAMA Dermatol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jan 9];153(5):406–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249066/

11. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 9];134(6):1527–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166134/

12. Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. J Womens Health (Larchmt) [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 Nov 14];21(2):223–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171979/

13. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. Microbiome [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2024 Oct 22];6(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285861/

14. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. Dermatol Clin [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Nov 15];30(1):99–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117871/

15. Imperato-Mc Ginley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1993 [cited 2024 Nov 15];76(2):524–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8381804/

16. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Nov 15];20(2):167–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16772149/

17. Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, Kidd BA, Dudley JT, Thiboutot DM, et al. Isolation and Identification of the Follicular Microbiome: Implications for Acne Research. J Invest Dermatol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Nov 18];138(9):2033–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548797/

18. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 18];133(9):2152–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23337890/

19. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, Wiezer A, Strittmatter A, et al. The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin. Science [Internet]. 2004 Jul 30 [cited 2024 Nov 15];305(5684):671–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286373/

20. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of Propionibacterium acnes identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. PLoS One [Internet]. 2010 [cited 2024 Nov 18];5(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20808860/

21. Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, et al. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin. J Invest Dermatol [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Nov 18];138(2):316–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864077/

22. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. J Invest Dermatol [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 18];134(2):366–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23924903/

23. Hajam IA, Katiki M, McNally R, Lázaro-Díez M, Kolar S, Chatterjee A, et al. Functional divergence of a bacterial enzyme promotes healthy or acneic skin. Nat Commun [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Nov 18];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38052825/

24. Wang Y, Hata TR, Tong YL, Kao MS, Zouboulis CC, Gallo RL, et al. The Anti-Inflammatory Activities of Propionibacterium acnes CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines. J Invest Dermatol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Nov 18];138(11):2355–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29964032/

25. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garbán HJ, Kim J. Propionibacterium acnes Induces IL-1β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. J Invest Dermatol [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 18];134(2):381–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23884315/

26. Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, Seo MS, Lee HE, Lee Y, et al. Propionibacterium acnes activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes. J Invest Dermatol [Internet]. 2014 Nov 5

[cited 2024 Nov 18];134(11):2747–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24820890/

27. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. J Immunol [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2024 Nov 18];169(3):1535. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4636337/

28. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines. J Invest Dermatol [Internet]. 2009 Feb [cited 2024 Nov 18];129(2):375–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18704103/

29. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, et al. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. J Dermatol Sci [Internet]. 2009 Jul [cited 2024 Nov 18];55(1):47–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375895/

30. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, et al. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. Br J Dermatol [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Nov 18];167(1):50–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356121/

31. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. J Invest Dermatol [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 18];126(5):1071–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16528362/

32. Chronnell CMT, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. J Invest Dermatol [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 18];117(5):1120–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11710922/

33. Xu SX, Wang HL, Fan X, Sun LD, Yang S, Wang PG, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - a case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2007 May [cited 2024 Nov 18];21(5):602–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17447973/

34. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. Dermatology [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Nov 18];212(2):145–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484821/

35. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 Nov 18];67(6):1129–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386050/

36. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Nov 18];32(2):298–306. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707712/

37. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. Br J Dermatol [Internet]. 1999 [cited 2024 Nov 18];141(2):297–300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10468803/

38. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. J Invest Dermatol [Internet]. 2002 [cited 2024 Nov 18];119(6):1317–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485434/

39. Liao DC. Management of acne. Journal of Family Practice [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Nov 19];52(1):43–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12833004/

40. Grossi E, Cazzaniga S, Crotti S, Naldi L, Di Landro A, Ingordo V, et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Nov 19];30(1):96–100. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25438834/

41. Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. Int J Dermatol [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Nov 19];60(6):672–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462816/

42. Bershad S. The unwelcome return of the acne diet. Arch Dermatol [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2024 Nov 19];139(7):940-a-941. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12873898/

43. Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. Arch Dermatol. 2002 Dec 1;138(12):1591–2.

44. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. Arch Dermatol [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2024 Nov 19];138(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12472346/

45. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. Arch Dermatol [Internet]. 2005 Mar [cited 2024 Nov 19];141(3):333–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781674/

46. Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. Clin Dermatol [Internet]. 2004 [cited 2024 Nov 19];22(5):419–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15556729/

47. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2005 [cited 2024 Nov 19];52(2):207–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692464/

48. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. J Am Acad Dermatol. 2008 May;58(5):787–93.

49. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2007 Aug [cited 2024 Nov 20];57(2):247–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448569/

50. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, Marasca C, et al. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Nov 20];41(1):38–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053680/

51. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakrabortty A. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. Br J Dermatol [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Nov 20];159(4):990–1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18652583/

52. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. J Dermatol [Internet]. 1995 [cited 2024 Nov 20];22(4):249–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7608381/

53. Snast I, Dalal A, Twig G, Astman N, Kedem R, Levin D, et al. Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Nov 20];81(3):723–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978426/

54. Galobardes B, Smith GD, Jeffreys M, Kinra S, McCarron P. Acne in adolescence and cause-specific mortality: lower coronary heart disease but higher prostate cancer mortality: the Glasgow Alumni Cohort Study. Am J Epidemiol [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2024 Nov 20];161(12):1094–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15937017/

55. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. Arch Dermatol [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Nov 20];148(1):131–2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250253/

56. Lu PH, Hsu CH. Body mass index is negatively associated with acne lesion counts in Taiwanese women with post-adolescent acne. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Nov 20];29(10):2046–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266447/

57. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. Australas J Dermatol [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 20];42(2):98–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309030/

58. Brajac I, Bilić-Zulle L, Tkalčić M, Lončarek K, Gruber F. Acne vulgaris: Myths and misconceptions among patients and family physicians. Patient Educ Couns. 2004 Jul;54(1):21–5.

59. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Chan YH, et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. Acta Derm Venereol [Internet]. 2007 [cited 2024 Nov 20];87(2):135–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340019/

60. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Nov 20];168(3):474–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23210645/

61. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Rozas-Muñoz E, Mir-Bonafé JF, Trullàs C, Jourdan E, et al. Sun exposure, a relevant exposome factor in acne patients and how photoprotection can improve outcomes. J Cosmet Dermatol [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Nov 20];22(6):1919–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36946555/

62. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2014 Apr 25 [cited 2024 Nov 21];111(17):301–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828100/

63. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. Skin Res Technol [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Nov 21];18(1):1–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605170/

64. Shalita AR. Acne: Clinical presentations. Clin Dermatol [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Nov 20];22(5):385–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15556723/

65. Karadag AS, Balta I, Saricaoglu H, Kiliç S, Kelekçi KH, Yildirim M, et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study. G Ital Dermatol Venereol [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Nov 21];154(2):177–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28704984/

66. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1998 [cited 2024 Nov 21];39(2 Pt 3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9703121/

67. Rostami Mogaddam M, Safavi Ardabili N, Maleki N, Soflaee M. Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris. Biomed Res Int [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 21];2014. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157359/

68. Becker M, Wild T, Zouboulis CC. Objective assessment of acne. Clin Dermatol [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Nov 21];35(2):147–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274351/

69. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne Vulgaris. 2024.

70. Inflammatory Acne Treatment: Review of Current and New Topical Therapeutic Options - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://jddonline.com/articles/inflammatory-acne-treatment-review-of-current-and-new-topical-therapeutic-options-S1545961616S0011X/

71. Layton AM, Eady EA, Zouboulis CC. Acne. In: Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition. Wiley; 2016. p. 1–78.

72. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR dos S, Nogueira VMA, Terzian LR, Steiner D, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo, Brazil. An Bras Dermatol [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 22];89(3):428–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937816/

73. Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. Br J Dermatol [Internet]. 2004 Jan [cited 2024 Nov 22];150(1):72–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14746619/

74. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 22];45(1):109–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423843/

75. Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. Dermatol Surg [Internet]. 2009 Feb [cited 2024 Nov 22];35(2):171–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215252/

76. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol [Internet]. 2000 [cited 2024 Nov 22];142(6):1084–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848729/

77. Zaba R, Schwartz RA, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2011 May [cited 2024 Nov 28];25(5):501–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21029206/

78. Zanelato TP, Gontijo GMA, Alves CAX de M, Pinto JCCL, Cunha PR. Disabling acne fulminans. An Bras Dermatol [Internet]. 2011 [cited 2024 Nov 28];86(4 Suppl 1):9–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22068759/

79. Vasanth V, Chandrashekar B. Follicular occlusion tetrad. Indian Dermatol Online J [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 10];5(4):491. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396138/

80. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. Horm Res Paediatr [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 12];82(2):73–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012863/

81. Kuiri-Hänninen T, Haanpaä M, Turpeinen U, Haṁäl̈ainen E, Dunkel L, Sankilampi U. Transient postnatal secretion of androgen hormones is associated with acne and sebaceous

gland hypertrophy in early infancy. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Dec 12];98(1):199–206. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23144469/

82. Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. Endocr Rev [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Dec 12];42(6):783–814. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33788946/

83. Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation. Pediatr Dermatol [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 12];31(1):27–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274782/

84. Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. Br J Dermatol [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 14];145(3):463–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11531837/

85. AW L, FM B, GA H, AD L, JA M, J R. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. Arch Dermatol [Internet]. 1994 Mar 1 [cited 2024 Dec 12];130(3):308–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129408/

86. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2001 [cited 2024 Dec 15];15(6):541–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11843213/

87. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-farahani A, Alirezaie NS, Esfahanian F, Firooz A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. Int J Dermatol [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Dec 15];46(11):1188–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17988341/

88. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. Br Med J. 1979 Apr 28;1(6171):1109–10.

89. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. Acta Derm Venereol [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Dec 15];92(1):40–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21710106/

90. BURKE BM, CUNLIFFE WJ. The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique. Br J Dermatol [Internet]. 1984 [cited 2024 Dec 15];111(1):83–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6234917/

91. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Dec 15];29(6):1096–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25296739/

92. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. J Dermatol [Internet]. 1997 [cited 2024 Dec 15];24(4):223–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164062/

93. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Dec 15];25(6):637–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21198949/

94. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2002 [cited 2024 Dec 15];3(8):571–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12358558/

95. Kataria Arora M, Seth S, Dayal S. The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris. Clin Biochem [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Dec 15];43(18):1415–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20880492/

96. BARR NG. Managing Adverse Effects of Hormonal Contraceptives. Am Fam Physician [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2024 Dec 15];82(12):1499–506. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/1215/p1499.html

97. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, Cordiali Fei P, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of postadolescent acne. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Dec 15];63(5):782–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619486/

98. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. Dermatoendocrinol [Internet]. 2009 May [cited 2024 Dec 15];1(3):129–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20436880/

99. Korting HC, Borelli C, Schöllmann C. [Acne vulgaris. Role of cosmetics]. Hautarzt [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Dec 15];61(2):126–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20107752/

100. Di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F, Bonci A, Carla C, Musumeci ML, et al. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Dec 15];75(6):1134-1141.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542588/

101. Preneau S, Dreno B. Female acne - a different subtype of teenager acne? J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Dec 15];26(3):277–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848892/

102. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2006 [cited 2024 Dec 15];7(5):281–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17007539/

103. Reynolds R V., Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Nov 14];90(5):1006.e1-1006.e30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38300170/

104. Pluetrattanabha N, Kulthanan K, Nuchkull P, Varothai S. The pH of skin cleansers for acne. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Dec 17];81(2):181–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25751340/

105. Dreno B, Bettoli V, Perez M, Bouloc A, Ochsendorf F. Cutaneous lesions caused by mechanical injury. Eur J Dermatol [Internet]. 2015 [cited 2024 Dec 17];25(2):114–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069089/

106. plewig gerd, melnik bodo, chen wenchieh. Acne classification and Mimicking disease. In: plewig and kligman's acne and rosace . 2019. p. 217–404.

107. Saricaoglu Hayriye, Unal Idil, Karaman Goksun, Ferahbas Kesikoglu Ayten, Karadag Ayse Serap, Sıkar Akturk Aysun, et al. Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi . 2018. 5–330 p.

108. Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Dec 22];18(4):555–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236224/

109. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Dec 29];110(3):364–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033227/

110. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. Clin Biochem [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Dec 22];44(13):1035–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763298/

111. Plewig G, Melnik B, Chen W. Acne Clinic: Morphogenesis. Cham: Springer International Publishing; 2019. 63–189 p.

112. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. J Dermatolog Treat [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 21];32(3):277–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393195/

113. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. Molecules [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Oct 21];21(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529209/

114. Fenner JA, Wiss K, Levin NA. Oral cephalexin for acne vulgaris: clinical experience with 93 patients. Pediatr Dermatol [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Dec 22];25(2):179–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18429774/

115. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Nov 20];63(1):124–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338665/

116. Rao A, Douglas SC, Hall JM. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis. Cells [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Dec 29];10(6):1439. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8228950/

117. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. Int J Dermatol [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Dec 30];51(10):1162–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22994662/

118. Hu T, Wei Z, Ju Q, Chen WC. Sex hormones and acne: State of the art. J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Dec 24];19(4):509–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576151/

119. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Dec 31];97(2):174. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9541126/

120. Kamrath C, Hochberg Z, Hartmann MF, Remer T, Wudy SA. Increased activation of the alternative "backdoor" pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Dec 31];97(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22170725/

121. Flück CE, Pandey A V. Steroidogenesis of the testis -- new genes and pathways. Ann Endocrinol (Paris) [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 31];75(2):40–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793988/

122. Sumińska M, Bogusz-Górna K, Wegner D, Fichna M. Non-Classic Disorder of Adrenal Steroidogenesis and Clinical Dilemmas in 21-Hydroxylase Deficiency Combined with Backdoor Androgen Pathway. Mini-Review and Case Report. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Jan 24];21(13):4622. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7369945/

123. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2012 May [cited 2024 Dec 30];78(3):335–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22565434/

124. Thomas J, Parimalam K, Sindhu RB. Hormonal acne: leading to a paradigm shift in the management of acne. Expert Rev Dermatol [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2024 Dec

30];8(3):225–8. Available from: https://go.gale.com/ps/i.do?p=HRCA&sw=w&issn=17469872&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA332451328&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext

125. Addor FASA, Schalka S. Acne in adult women: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Dec 15];85(6):789–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21308301/

126. Ilagan MKCC, Paz-Pacheco E, Totesora DZ, Clemente-Chua LR, Jalique JRK. The Modified Ferriman-Gallwey Score and Hirsutism among Filipino Women. Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Dec 30];34(4):374. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6935772/

127. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Bidhendi Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Azizi F. Association between biochemical hyperandrogenism parameters and Ferriman-Gallwey score in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-regression analysis. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Dec 30];87(3):217–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575537/

128. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Dec 30];21(1):69–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677111/

129. Gupta M, Mysore V. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review. J Cutan Aesthet Surg [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Dec 30];9(1):3. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4812885/

130. Bagatin E, Freitas THP De, Rivitti Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MAD Da. Adult female acne: a guide to clinical practice. An Bras Dermatol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jan 2];94(1):62–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726466/

131. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 [cited 2025 Jan 2];98(12):4565. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5399492/

132. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Jan 4];23(5):580–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28582566/

133. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet [Internet]. 2023 Jan 21 [cited 2025 Jan 6];401(10372):227–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36502822/

134. Ng JL, Lim EM, Zhang R, Beilby JP, Watts GF, Brown SJ, et al. Serum 21-Deoxycortisol for Diagnosis of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia in Women With Androgen Excess. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 6];108(12):e1560. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10655544/

135. Nakhleh A, Saiegh L, Shehadeh N, Weintrob N, Sheikh-Ahmad M, Supino-Rosin L, et al. Screening for non-classic congenital adrenal hyperplasia in women: New insights using different immunoassays. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2023 Jan 10 [cited 2025 Jan 6];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36704043/

136. Adriaansen BPH, Schröder MAM, Span PN, Sweep FCGJ, van Herwaarden AE, Claahsen-van der Grinten HL. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Dec 12 [cited 2025 Jan 6];13:1064024. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9791115/

137. The Adrenal Cortex - ClinicalKey [Internet]. [cited 2025 Jan 9]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323932301000130

138. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jan 6];50(1):151–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33518183/

139. Trakakis E, Papadavid E, Dalamaga M, Koumaki D, Stavrianeas N, Rigopoulos D, et al. Prevalence of non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with acne: a hospital-based cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2013 Nov [cited 2025 Jan 22];27(11):1448–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22703023/

140. V Goulden SMCWJC. Post-adolescent acne: a review of clinical features.

141. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Çorapçioğlu D, Baştemir M, Güllü S. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. Endocr J [Internet]. 2003 Dec [cited 2025 Jan 22];50(6):815–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14709856/

142. Sardana K, Bansal P, Sharma LK, Garga UC, Vats G. A study comparing the clinical and hormonal profile of late onset and persistent acne in adult females. Int J Dermatol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jan 23];59(4):428–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31898819/

143. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Jan 23];14(2):95–109. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114091/

144. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. Fertil Steril [Internet]. 2001 [cited 2025 Jan 23];75(5):889–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11334899/

145. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011 Feb [cited 2025 Jan 24];96(2):273–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296991/

146. Bansal P, Sardana K, Sharma L, Garga UC, Vats G. A prospective study examining isolated acne and acne with hyperandrogenic signs in adult females. J Dermatolog Treat [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 23];32(7):752–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868042/

147. Caputo V, Fiorella S, Curiale S, Caputo A, Niceta M. Refractory acne and 21-hydroxylase deficiency in a selected group of female patients. Dermatology [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Jan 23];220(2):121–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110635/

148. Gao Y, Yu B, Mao J, Wang X, Nie M, Wu X. The prevalence of heterozygous CYP21A2 deficiency in patients with idiopathic acne, hirsutism, or both. Endocrine [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Jan 23];67(3):665–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605362/

149. Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, Jacobs HS, Rustin MHA, Honour JW. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 1998 [cited 2025 Jan 23];48(2):209–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9579234/

150. Bansal P, Sardana K, Arora P, Khurana A, Garga UC, Sharma L. A prospective study of anti-mullerian hormone and other ovarian and adrenal hormones in adult female acne. Dermatol Ther [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jan 23];33(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185003/

151. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, Tanriverdi F, Israel S, Colak R, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2010 Feb [cited 2025 Jan 24];26(2):139–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19718570/

152. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2008 [cited 2025 Jan 22];93(2):527–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000084/