

Akne Vulgaris'li Kadın Hastaların Gonadotropin-Releasing Hormon Analöğü ile Üç Aylık Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

THE EFFECTIVENESS OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONIST
TREATMENT FOR THREE MONTHS IN FEMALE PATIENTS WITH ACNE VULGARIS

A.Burhan AKSAKAL*, M.Zeki TANER**, Meltem ÖNDER***, Kıymet BAZ****

* Yrd.Doç.Dr..Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.

** Ard.Doe.Dr..(iazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doe.Dr.,Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**** üzm.Dr.Aiazı Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Orttü ve şiddetli Aknesi olan 17 klnln hastaya üç av süreyle ayılı bir kez üonudotropiu Rcleasing Hormon Analöğü (GuRllaı uyguladık. Hastaların akne skorlarını, serum ST. A. FSH. //.. DILEAS düzerlerini tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirdik. Tedavi süresi sonundu akne skorlarında ve FS!!.. LI i ST A düzeylerinde istatistiksel o/arak anlamlı düşüşler olduğunu gördük, lelnvi kesildikten sonra d ay süreyi.' takip elliğimiz hastaların hiçbirisinin lezvon ltıru udu nüks olmadı. Gidillu tedavisinin akne'li kutbu hastaların iç- ilmişi için önemli bir seçenek olduğuna karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Gonadotropin-Releasing, Hormonu analöğü

T Klin Dermatoloji D'W. 9:14-17

Akne, pilosebace birimin yaygın inflamatuvar bir hastalıdır. Genellikle 15-İS yaş grubunda görülürse de ileri yaşta da başlayabilir. Akne'nin elemanter lezyonu olan komedo pilosebace birimde keratmöz debris ile sebumun birikmesi ve sıkışması sonucu gelişir. Bunun sonucunda ioliküler kanalda keratinizasyonun bozulması kanalın tıkanmasına yol açtır. Sebumu üretiminin azalmadan devam etmesi sonucunda da İoliküler kanal yırtılarak aknenin diğer lezyonları olan papüller, püslüller, nodiiller veya kronik granulomatöz lezyonların gelişmesine neden olur (1).

Geliş Tarihi: 26.01.1995

Yazısına Adresi: Dr.A.Burhan .AKSAKAL
Dostlar sitesi A Blok No: 1
00520 BaLeal. ANKARA

Summary

We applied GüRLLaı snbcittaueously to 17 female patients with moderate to severe acne for three mouths and evaluated, their acne scores and plasma free Testosterone ill). Androstncndione (A), Follicular Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH). Delivdroepiiuidroslerone sulphate (DHEAS) levels before and after treatment period. At the end of the treatment we found statistically sigüüifeunt decrease in the acne scores anil in the levels of the FSH. 1.11, IT. A. Alter treatment we followed up our patients up to 6 mouths. There were no recurrences, lie decided dial GuRTLi is u remarkable alternative treuliuenl lor female patients with acne.

Key Words: Acne vulgaris, Gonadotropiii-Releasing, Hormone agonist

T Klin J Dermatol 1999, 9:14-17

Androjenlerin akne patojenezindeki rolleri lanı olarak açık olmamakla beraber, pilosebace birimin pubertal dalgalanmada hormonal olarak sebum üretimindeki artışa duyarlı olduğu ve bunun da Propionibacterium acnes (P. acnes) proliferasyonuna yol açtığı açıktır. Ancak akne'li hastaların çoğunda androjeni düzeylerinde ve sebum üretiminde anormal yükselmeler söz konusu değildir (2,3).

Hastalığın etyopatogenezini açığa kavuşturmak için ileri sürülen diğer hipotezler arasında SHBG (sex hormone binding globulin) düşüklüğü ile dolaşan androjenlerin normal düzeyde olması ve androjenlere karşı artmış son organ duyarlılığından bahsedilebilir. Akne tedavisine dirençli bayan hastaların çok az bir kısmında dolaşımdaki androjenlerde yükseklik saptanmıştır (4,5). Bu hastalarda hirsutismus, alopesi ve menstrüel düzensizlik

gibi bulguların varlığında androjen düzeylerini ölçmenin yerinde bir yaklaşım tarzı olacağı belirtilmektedir (6).

Bugün için akne'nin şiddetine, hastanın yaşma ve emsine göre değişik tedavi alternatifleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında hormonal tedavilerin yeni isotretinon tedavisi gerektirmeyecek şiddetteki hastalardır. Ovarian steroid sentezini baskılayarak etki gösteren GnRH α (Gonadotropin Releasing Hormone Analogu) nm özellikle orta ve şiddetli akne ile bunun yanında hirsutisiz olan hastalarda yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (7,8). Her ne kadar literatürlerde izole akne olgularında kullanımına oldukça nadir olarak rastlasak da GnRH α nm izole orta veya şiddetli akneli hastalarda etkinliğini ve hormon düzeylerine olan etkisini görmek için böyle bir çalışmayı uygun bulduk.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na ayaktan başvuran yaşları 19-33 (ortalama 23.41±3.69) arasında değişen 17 akneli kadın hasta alındı. Hastalar daha önce birçok oral ve lokal tedavi uygulanmış ancak fazla etkili olunamamış tedaviye dirençli olgular arasından seçildi. Hastaların akne şiddetleri Allen-Smith skalasına göre grade 4-8 arasında değişiyordu (9). Bu skalaya göre değerlendirildiğinde hastaların 8'inde grade 4, 8'inde grade 6, 1 'inde de grade 8 akne vardı. Hastaların hepsinin tedavi öncesinde mensüel sikluslarının 1-3. günlerinde FSH, LH, Serbest Testosteron (S T), Androstenedion (A), ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS) düzeyleri ile Pelvik ultrasonografi (USG)'lerine bakıldı.

Hastalara 3 ay süreyle ayda bir kez olmak üzere Gonadotropin Releasing Hormone Analogu (GnRH α) olan (ioserelin asetat 3.6 mg periumbilikal bölgeden subkutan olarak uygulandı. Üçüncü ay sonunda akne skorlaması, hormon değerleri ve USG yeniden gözden geçirildi. Hastalar klinik görünüm değişikliklerini de izlemek üzere tedavi süresince her ay, tedavi sonrasında da ikişer ay ara ile ortalama 6 ay süreyle takip edildi.

Tedavi öncesi ve sonrasında akne skorları ile LH, S T, DHEAS ve A düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında paired T test kullanılırken, grup içi homojende olmadığı için FSH

düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Matched-Pairs Signed Ranks Test kullanıldı.

Sonuçlar

Hastalar tedavinin üçüncü ayı sonunda hem akne skoru ve hem de hormon düzeyleri ile yeniden değerlendirildi. Grade 8 aknesi olan bir hasta grade 4'e; grade 6 aknesi olan 8 hastanın 4'ü grade 2'ye, 3'ü grade 0'a inerken bir hasta grade 4'de kaldı. Grade 4 aknesi olan 8 hastanın ikisi grade 0'a, 4'ü grade 2'ye inerken 2 hasta ise değişmeden kaldı. Akne skorlamasındaki bu düşüşler istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.001). Tedavi sonrasındaki 6 aylık bir süreçte klinik olarak izlenmeye devam edilen hastaların hiçbirisinde akne lezyonlarında nöks görülmedi. Hormon sonuçları ve USG bulguları gözönüne alındığında hastaların hiçbirisine polikistik over sendromu (PKOS) tanısı koyulmadı.

Tedavi öncesinde iki hastanın FSH değerleri normal düzeylerinin (3.3-8.8 mIU/ml) üzerinde iken üçüncü ay sonunda FSH değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.0008).

LH (normal sınır 0.6-6.2 mIU/ml) değerleri tedavi öncesinde yüksek olan 5 hastanın ikisinde tedavi sonrasında da bu değerleri yüksek olarak kaldı. Ancak yine de anlamlı (p=0.026) bir düşüş oldu.

S T, 4 hastada tedavi öncesinde normal değerlerin (<3.9 pg/ml) üzerinde iken tedavi sonrasında anlamlı (p=0.012) düşüşler elde edildi.

A değerleri normale göre (0.47-2.6 ng/nl) yüksek olan 4 hastanın üçünde sonuçlar yine yüksek olarak kaldıysa da genel olarak görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012).

Son olarak DHEAS sonuçları değerlendirildiğinde üç hastanın normalden (40-430 ng/ml) yüksek olan değerleri iki hastada yine normalden yüksek olarak bulundu. Genel olarak bir düşüş olduysa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.111).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki akne skorları ve hormonal değerlerindeki değişiklikler Tablo 1'de verildi.

Hastalarda tedavi süresince ilacın kullanımını kesmeyi gerektirecek şiddette bir yan etki gelişmedi. Bir hastada ilaca bağlı hafif flushing oldu.

Tablo 1. Akne vulgarisli hastalarda tedavi öncesi (T.Ö) ve tedavi sonrası (T.S) akne skoru ve hormon değeri ortalamaları

Y.İs	Akne-Skun.		FSH		LH		SH		A		DİİLAS	
	r.o	T.S	r.o	T.S	r.o	T.S	r.o	T.S	r.o	T.S	r.o	T.S
1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11	1.1.11
	p=0.0011		p=0.0005		p=0.0026		p=0.012		p=0.012		p=0.05	

Tartışma

Akne ve hirsutizm hiperandrojenizminin belirlenen arasında yer alır. Hatta akne veya hirsutizmin şiddeti androjen fazlalığı hakkında fikir verebilir (10,11). Aknenin etyolojisini anlamada androjen kaynaklarına gözetmekte fayda vardır. Androjenlerin esas üç kaynağı överler, adrenal bezler ve dendir. Överler dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık %50'sini karşılar. Adrenal bezler büyük oranda salınmış A'dan senlezenen T'nin diğer %50'sinin salınımından sorumludur. Kortizol, DHEAS, Dİİ \ adrenal salımim gösteren diğer hormonlardır. Buna göre androjen anomalilerini araştırmak için yapılacak incelemeler ST, DHEAS, LH, FSH düzeylerine bakmayı gerekli kılar. Her ne kadar ST yüksekliğinin adrenal veya ovaryan orijinli olup olmadığı ayırımı yapılamazsa da DHEAS yüksekliği primer olarak adrenal kaynaklıdır. Yine eğer LH/FSH oranı -2 ise bu durum PKOS göstergesi olabilir. Biz çalışmamızda tüm bu kriterlere tedavi öncesi ve sonrasında baktık, ancak PKOS lehine olabilecek hiçbir bulguya rastlamadık.

Akne ve hirsutismusun hormonal tedavilerinde OKS'ler, glukokortikoidler ve antiandrojenler kullanılabilir. Yakın zamanlarda akne tedavisi için düşük androjenik etkili progestinler geliştirilmiştir. İçerisinde 35 ug kadar düşük dozda etini 1 estradiol içeren prepratlarla östrojene bağlı yan etkileri en aza indirmiştir. OKS'ler SHBG üretimini uyararak ovarian ve adrenal kaynaklı ST'yi azaltıcı etkide bulunur. Östrojenler ayrıca direkt olarak gonadotropm supresyonu yaparak da androjenlerin ovarian üretimini azaltırlar (10,12). Hiperandrojenizmin adrenal komponentini elimine etmek için çok düşük doz steroicl kullanımı da yararlı olabilir (10). OKS'ler yine de tedavide ilk seçenek olmamalıdır zira başlıbaşma akne ve hirsutismus nedeni olabilirler (10,13).

GnRHa överlerin gonadotropin (LH) uyarımını baskılayarak ovarian androjen salınımını

etkin bir biçimde engeller. GnRHa östrojenleri loİrc edemeyen hastalarda uygun olabilir ancak menopoz benzeri semptomların ortaya çıkmasına neden olabilirler. Yapılan bir çalışmada GnRHa tedavisinin gonadotropin ve T salımim OKS'lerden daha etkin şekilde baskıladığı gösterilmiştir (11). Biz de çalışmamızda tedavi sonrasında öncesine göre LH, FSH, ST değerlerinin anlamlı (p<0.05) şekilde düştüğünü gördük. Her ne kadar GnRHa kullanımına bağlı olarak sıcak basması, vajinal kuruluk ve kemik dansitesinde azalma gibi östrojen eksikliğine bağlı bulgular gelişebilirse de (14) bu belirtiler özellikle kemik dansite değişikliği daha çok ilacın 6 ay gibi uzun bir süre kullanımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yalnızca bir hastamrdaki hafif flushing dışında başka bir yan etki gözlemedik.

Androjenlerin akne patojenezindeki rolleri esas olarak siproteron asetat (CPA)'m kullanıldığı antiandrojen tedavi sonrası ortaya çıkan belirgin klinik iyileşme ile anlaşılabilir (15). Yapılan bir çalışmada hiperandrojenizm bulgularının azaltılmasında OKS'ler, GnRHa ve/veya antiandrojenleri 11 herhangibirinin uygun olabileceği sonucuna varılmıştır (16). Şimdiye kadar akneli bayan hastaların hormonal tedavisinde çeşitli tedaviler kullanılmıştır. Bunlar esas olarak isotretinoin için uygun olmayan, tedaviye dirençli şiddetli aknesi olan hastalardır. Bu hormonal ajanlar arasında över ve adrenallerden androjen üretimini bloke eden spironolakton ile periferal düzeyde antiandrojen etki gösteren CPA yer alır (17). Hastalarımızın bir kısmında hirsutismus gibi bazı hiperandrojenemi belirtilerinin de olması ve üçüncü aydan sonra da uygun bir seçenikle tedavinin sürdürülebilmesi için GnRHa tedavisini tercih ettik. Bilindiği gibi GnRHa asıl olarak ovarian androjen üretimini baskılayan, bu şekilde de sekonder olarak özellikle androjenlerin sebace bezler üzerindeki sebüm yapımını artırıcı etkisini önleyen sistemik bir etkiye de sahiptir. Literatürlerde GnRHa'nın izole akne ol-

»ularında kullanılmasına çok nadir olarak rastladık (7). Bu ilacın pahalı olması, u/un süre kullanılmaması, kullanıldığında da östrojen yoksunluğu semptomlarına neden olması rutin kullanımını engellemektedir. Bütün bunların yanısıra aknenin genellikle ergenlik çağı hastalığı olması nedeniyle bu yaş gurubunda gonadotropin supresyonu yapılmasının normal fizyolojik gelişmeyi de engelleme olasılığı vardır. Sonuç olarak (inRHa'nın izole akneli olgulardan daha çok tabloya hirsutismus gibi diğer hiperandrojenemi bulgularının da eşlik ettiği hastalarda kullanılması uygun olabilir. Bize göre ilacın kullanılmasını engelleyecek en önemli sorun oldukça pahalı olmasıdır. Yine de orta ve şiddetli aknesi olan bayan hastalarımızda üç ay sonra tedavi öncesine göre elde ettiğimiz istatistiksel olarak da anlamlı (p<0.05) görülen başarılı sonuçlar böyle bir tedavi seçeneğinin de diğer hiperandrojenemi bulguları olsun veya olmasın tedavi alternatiflerinin arasında düşünülebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Svkos Ji' N.L. VY'ebler t il'. Acne: A review of onumum treatment. Drugs 1994; 4S(1): 59-70.
2. Lever L. Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. Drugs 1090; 39(5): OS 1-92.
3. Aksakal AH. (Hirer MA. Milder M. Akne vulgarisli kadın halalarda siproteron a.selaı • etlini estradiol kombinasyonunun tedavî etkinliği \e serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Türkiye Tıp Dergisi 1994; 1(4): 225-51.
4. Demiş D.I. Cluneal Dermatology. Diseases of sebaceous glands. JB Lippincolt Company. Nineteenth Revision. Vol 2 1992: 1-25.
5. Vexiau P. Husson C. Chivoi XL Brerault JL. Fict J. Julien R et al. Androgen excess in women with acne alone compared wilh women with acne and or hirsutism. J Invest Dermatol 199(1; 94:279-S3.
6. Redmond CP. Bergfold WK Diagnostic approach to androgen disorder in women: acne, hirsutism, and alopecia. I °90; 57: 423-7.
7. Laloia L, Filipponi S. Mancini V, Vlorosini P. De Pimi K. Treatment with a gonadotropm-releasing hormone agonist in acne or idiopalhic hirsutism. J Endocrinol Invesl 1993; 16(9): 675-7.
8. Croni M. Markussis V, Tolis G. Efficacy of chronic therapy with the gonadotropin releasing hormone agonist decapeptyl in patients with polycystic ovary syndrome. Human Keproil 1994; 9(6): [048-52.
9. Allen BS, Smith JG. Various parameters for grading acne vulgaris. Arch Dermatol 1982; 118: 23-5.
10. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. Am J Med 1995; 98(suppl 1A): 89-94.
11. Rosenfield RL. Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unu Am .I Med 1995; 98(suppl 1A): 80-9.
12. Elkm-d-Hirsch KE, Anama C. Mack M. Malmak R. Combination gonadotropin-releasing hormone agonist and oral contraceptive therapy improves treatment of hirsute women with ovarian hyperandrogenism. Fertıl Sterıl 1995; 63(5): 970-8.
13. Nguyen QH. Kim YA. Schwartz AR. Management of acne vulgaris. Am Earn Physician 1994; 50 (1): x9-96.
14. Rittmaster RS. Arab DM. Lehman L. Dose-response elect of depot leuprolide acetate on serum androgens in hirsute women. Fertıl Sterıl 1996; 65(5): 912-5.
15. Mango D, Ricet S, Manna P. Mtggiano CAD. Scrra GB. Clinical and hormonal effets of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women villi acne vulgaris. Contraception 1996; 53:163-70.
16. Eseobar-Morreale HF, Sernmo-Ciotarredoiia .I. Garcia-Robles R, Sancho JM, Varela C. Lack of an ovarian function influence on the increased adrenal androgen secretion present in women with functional ovarian livperndrogemsm, Fertıl Sterıl 1997; 67(4): 654-62.
17. Berson DS. Shalita AR. The treatment of acne: The lole of combination therapies. J Am Acad Dermatol 1995; 52. 31-41.