



# Aknede Hormonal Tedavi

Prof. Dr. Aysun Şikar Aktürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

## Öz

Akne vulgaris adölesan dönemde sık görülen kronik enflamatuvar deri hastalıklarından biridir. Bu kadar sık rastlanan akne vulgarisin etiyopatogenezinde androjenler başta olmak üzere hormonların önemli rolleri vardır. Akne tedavisi seçiminde en önemli faktör hastalığın şiddeti olmakla beraber eşlik eden bir endokrinolojik patolojinin olup olmaması da tedaviye karar vermede önemlidir. Hormonal tedavi serum androjen seviyeleri yüksek olsun olmasın seçilmiş kadın olgularda akne tedavisinde tek başına veya diğer tedavilerle kombine olarak uzun yıllardır etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar over ve sürrenal kaynaklı androjen üretimini baskılayanlar, androjen reseptör blokerleri, 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve insülin duyarlaştırıcılar olarak sayılabilir. Ancak en çok tercih edilen ilaçlar kombine oral kontraseptiflerdir. Menstrüel düzensizlik ve aknede premenstrüel alevlenme izlenen, geç başlangıç gösteren aknesi olan, over veya sürrenal kaynaklı hiperandrojenizmi olan, çene başta olmak üzere yüzün alt kısımlarında yoğunlaşan aknesi olan kadınlarda ve oral kontrasepsiyon planlayan, diğer klasik tedavilerin kullanılmadığı veya klasik tedavilere yanıt alınamayan kadınlarda hormonal tedavi tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akne, endokrinoloji, hormonal tedavi, oral kontraseptifler

## Abstract

Acne vulgaris is one of the chronic inflammatory skin diseases commonly seen in adolescence. Hormones and particularly androgens play an important role in the aetiopathogenesis of acne vulgaris. The most important factor in the choice of treatment for acne is the severity of the disease, but presence or absence of a comorbid endocrinologic pathology also affects the decision on treatment. Hormonal therapies alone or in combination with other therapies have long been used effectively and safely for the treatment of acne in selected female patients no matter if their serum androgen levels are high or low. Drugs used for this purpose include ovarian and adrenal androgen production suppressors, androgen receptor blockers, 5-alpha-reductase inhibitors, and insulin sensitizers. However, the most widely preferred drugs are the combined oral contraceptives. Hormonal therapy can be used in women who have menstrual irregularity and premenstrual acne exacerbation, late-onset acne, ovarian or adrenal hyperandrogenism, or acne concentration in their lower face, particularly in the chin, and in those who plan oral contraception, for whom other conventional therapies cannot be used or who do not respond to such conventional therapies.

**Keywords:** Acne, endocrinology, hormonal therapy, oral contraceptives

## Aknede hormonal tedavi

Akne vulgarisin etiyopatogenezinde androjenler başta olmak üzere hormonların önemli rolleri vardır. Ayrıca androjenik dengenin bozulduğu Polikistik Over sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), sebore, akne, hirsutizm,

androjenetik alopesi ve hiperandrojenizm, İnsülin Direnci-akantozis nigrikans sendromu ile akne gelişimi arasında da yakın bir ilişkili bulunmaktadır<sup>1,2</sup>.

Akneli hastaların çoğunda plazma androjen düzeyleri normal olmasına karşın pilosebace ünitede reseptör düzeyinde androjenlere artmış duyarlılık bulunduğu ve 5 alfa redüktaz

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Prof. Dr. Aysun Şikar Aktürk  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye  
E-posta: aysun9442@hotmail.com

enzim aktivitesinde artışa bağlı olarak çok daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosteron (DHT) düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir<sup>2,6</sup>. Ayrıca aknenin temel olarak etkilediği yüz bölgesindeki sebositlerin DHT'ye oldukça duyarlı oldukları gösterilmiştir<sup>1</sup>.

Akne tedavisi seçiminde en önemli faktör hastalığın şiddetidir. Ancak eşlik eden bir endokrinolojik patolojinin olup olması da tedaviye karar vermede önemlidir<sup>1</sup>. Akne hormonal tedavinin endikasyonları Tablo 1'de görülmektedir<sup>1,3,6,7</sup>.

Akne vulgariste hormonal tedavinin temel amacı; hipofiz, adrenal ve over kaynaklı androjen üretimini baskılamak ve sebace bezlerde androjen reseptörlerini bloke ederek sonuçta sebace bezler ve foliküler keratinositler üzerindeki androjenlerin etkisini azaltmaktır<sup>2,8</sup>. Bu amaçla kullanılan ilaçlar Tablo 2'de gruplandırılmıştır<sup>2,4,7,8</sup>. Hormonal tedavide en sık kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, olası yan etkileri, standart günlük doz ve kontrendikasyonları Tablo 3'te gösterilmiştir. Akne için daha sıklıkla kullanılanlardan bahsedilecektir.

- Hormonal tedavi serum androjen seviyeleri yüksek olsun olmasın seçilmiş kadın olgularda akne tedavisinde tek başına veya diğer tedavilerle kombine olarak 40 yılı aşkın süredir etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır<sup>1,3,5,7,9</sup>. Erkeklerde ise hormonal tedavi kesinlikle kullanılmamalıdır<sup>3,6,7</sup>.

- Hormonal tedavinin ciddi papülopüstüler ve orta derecede nodüler akne tedavisinde topikal tedaviler başta olmak üzere sistemik antibiyotikler ile birlikte kullanılması önerilmektedir<sup>10,11</sup>.

- Ciddi nodüler akne ve akne konglobatlı kadın hastalarda sistemik antibiyotikler ile birlikte üçüncü basamak tedavide tercih edilebileceği, komedonal akne ise yeri yoktur<sup>11</sup>.

#### Kombine oral kontraseptifler

- Akne hormonal tedavide en çok tercih edilen ilaçlar kombine oral kontraseptiflerdir (KOKS). Seçilen olgularda klinik olarak en iyi yanıtın

**Tablo 1. Hormonal tedavinin endikasyonları**

- Menstrüel düzensizlik ve akne premenstrüel alevlenme varlığı
- Geç başlangıç gösteren akne varlığı
- Over veya sürrenal kaynaklı hiperandrojenizm (PKOS gibi) varlığı
- Çene başta olmak üzere yüzün 1/3 alt kısımlarında yoğunlaşan akne varlığı
- Ani başlangıç gösteren yaygın ve şiddetli akne lezyonlarının varlığı
- Oral kontrasepsiyon planlayan akneli kadın hastalar
- Diğer klasik tedavilerin kullanılmadığı veya klasik tedavilere yanıt alınamayan akneli kadın hastalar

PKOS: Polikistik Over sendromu

**Tablo 2. Hormonal tedavide kullanılan ilaçlar**

1. Over kaynaklı androjen üretimini baskılayanlar	a. Kombine oral kontraseptifler b. Siproteron asetat c. Gonodotropin serbestleştirici hormon analogları
2. Sürrenal androjen üretimini baskılayanlar	Glukokortikoidler
3. Androjen reseptör blokerleri	a. Spiranolakton b. Flutamid c. Siproteron asetat
4. Beş alfa redüktaz enzim inhibitörleri	Finasterid
5. İnsülin duyarlaştırıcılar	Metformin

alınabilmesi için ise KOKS'lerin androjen reseptör blokerleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir<sup>7,8</sup>. Özellikle androjenetik alopesi, hirsutizm ve aknenin birlikte bulunduğu kadın hastalarda üç tablonun da KOKS tedavisiyle iyileştiği birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>12</sup>.

- KOKS'ler genellikle menstruasyonun birinci günü kullanılmaya başlanır, 21 gün sonra kesilir ve tedaviye 7 gün ara verilir. Tekrar aynı şekilde devam edilir. Akne iyi yanıt alabilmek için tedaviye 6-9 ay devam edilmesi önerilmektedir<sup>1,3,6</sup>.

- KOKS'lerin içinde en sık bulunan östrojen etinil östrodioldür<sup>3,5,6,9</sup>. Östrojenler endometriyum kanserine yol açabildikleri için progesterinlerle kombine edilmektedir<sup>2</sup>. OKS'lerin progesterin içerikleri farklılık gösterebilir. Bu amaçla en çok norgestimat, desogestrel, siproteron asetat (SPA) ve drospirenon tercih edilmektedir<sup>3,5,6</sup>.

- En sık görülen yan etkileri menstrual periyodlar arasında kanama görülmesi, bulantı, baş ağrısı, memelerde hassasiyet ve kilo almazdır. Daha nadiren libidoda azalma, melazma ve ruh halinde değişiklik görülebilir<sup>1,2</sup>. Ancak en önemli ve en çok korkulan yan etkisi venöz ve arteriyel tromboembolidir<sup>1,3,6,10</sup>.

- KOKS'lerin net olmamakla beraber 5 yıldan uzun süre sürekli kullanılması meme ve servikal kanser riskini artırdığı, bununla birlikte kolorektal, endometriyal, over ve lenfatik/hematopoetik kanser riskini azalttığı bildirilmiştir<sup>1,13</sup>.

- Gebelik, emzirme, ciddi obezite, tromboemboli riski, 35 yaş üstü sigara içiciliği, uzun süre hareketsiz kalmak, kontrolsüz hipertansiyon, genetik olarak pıhtılaşma bozukluğu, karaciğer hastalığı, meme ve endometriyum kanseri öyküsü olanlarda kesinlikle kullanılmaması önerilmektedir<sup>1,3,6,10</sup>. Rifampisin kullanan hastalarda dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir<sup>1</sup>.

#### Akne en sık kullanılan ve Türkiye'de bulunan KOKS'ler ve içerikleri:

1. Etinil östrodiol 0,035 mg, SPA 2 mg (Diane 35 tb®)
2. Etinil östrodiol 0,035 mg, drospirenon 0,03 mg (Yasmin tb®)
3. Etinilestradiol 0,02 mg ve drospirenon 0,03 mg (Yaz tb®)

#### Siproteron asetat (Androcur®)

- Siproteron asetat (SPA) antiandrojenik etkili bir progesterindir. Dihidroepiandesterondan androstenedion dönüşümünü inhibe ederek ve androjen reseptörlerini bloke ederek sebace üretimini azaltır<sup>2,4</sup>.

- Akne tedavisinde en çok östrojen ile kombine preparatı (2 mg SPA-0,035 mg etinilöstrodiol (Diane 35®) kullanılır.

- Şiddetli akne ve hiperandrojenizm bulguları olan kadın hastalarda menstruasyonun 1.-10. günleri arası 50-100 mg/gün SPA tedaviye eklenebilir<sup>3,6</sup>.

- Menstrüel düzensizlik, ani kanama, hepatotoksisite, erkek fetusta feminizasyon, memelerde hassasiyet, bulantı ve kusma gibi gastrik yakınmalara neden olabilir<sup>2,3</sup>.

#### Glukokortikoidler

- Günlük pratikte sistemik izotretinoin tedavisine bağlı tedavinin başlangıcında görülebilen alevlenmelerde ve akne fulminansta kullanılmaktadır<sup>1,3,4</sup>.

- Düşük dozlarda adrenal androjen üretimini baskılamak amacıyla geç başlangıçlı klasik olmayan KAH'li olgularda akne tedavisinde kullanılmaktadır<sup>2,3,6</sup>.

#### Spirolakton

- Sentetik 17-lakton steroid olan spiroolakton aldosteron antagonisti olup androjen reseptörlerini bloke eder, 5 alfa redüktaz enzimini inhibe

**Tablo 3. Hormonal tedavide en sık kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, olası yan etkileri, standart günlük doz ve kontrendikasyonları**

	<b>Kombine oral kontraseptifler</b>	<b>Spironolakton (Aldactone tb® 50 mg)</b>	<b>Siproteron asetat (Androcur tb® 50 mg)</b>	<b>Flutamid (Andraxan tb, Eulexin tb® 250 mg)</b>
Etki mekanizması	Hipofiz aksında (-) feedback yoluyla LH ve foliküler stümülan hormon salınımını inhibe ederek ve sonrasında ovülasyon ve LH ilişkili androjen üretimini engellemek	Aldosteron antagoistisi olup androjen reseptörlerini bloke eder, 5-alfa redüktaz enzimini inhibe ederek DHT oluşumunu da engeller ve ayrıca SHBG düzeyini artırarak dolaşımdaki testosteron düzeyinde azalmaya yol açar	DHT'den androstenedion dönüşümünü inhibe ederek ve androjen reseptörlerini bloke ederek sebum üretiminde azalma	DHT'nin androjen reseptörlerine bağlanmasını engellemek ve aktif testosteronun inaktif metabolitlerine dönüşümünü artırmak
Yan etkiler	Menstrüel periyodlar arasında kanama görülmesi, bulantı, baş ağrısı, memelerde hassasiyet ve kilo alma, libidoda azalma, melazma ve ruh halinde değişiklik, venöz ve arteriyel tromboemboli	Menstrüel düzensizlik, göğüslerde hassasiyet ve büyüme, libidoda azalma, baş ağrısı ve baş dönmesi, kilo alma, poliüri, karın ağrısı, yorgunluk, uykuya meyil, bulantı ve kusma, kan potasyum düzeyinde yükselme, hipotansiyon	Menstrüel düzensizlik, ani kanama, hepatotoksisite, erkek fetusta feminizasyon, göğüslerde hassasiyet ve büyüme, bulantı, kusma gibi gastrik yakınmalar	Göğüslerde hassasiyet, libidoda azalma, gastrointestinal sistem yakınmaları, fetal hepatit ve erkek fetusta psödohermafroditizm
Standart günlük doz	Doğum kontrol tabletlerine bağlı	50-200 mg/gün (25-50 mg günde 2 kere)	0,035 mg etinilöstrodiol ile kombine olarak 2 mg SPA- (Diane 35®) veya menstrasyonun 1.-10. günleri arası 50-100 mg/gün	Günde 2 kere 250 mg
Kontrendikasyonlar	Gebelik, emzirme, ciddi obezite, tromboemboli riski varlığı, 35 yaş üstü sigara içenler, uzun süre hareketsiz kalan kişiler, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar, genetik olarak pıhtılaşma bozukluğu olanlar, karaciğer hastalığı, meme ve endometriyum kanseri öyküsü olanlar	Gebelik, östrojen bağımlı kanser öyküsü varlığı	Gebelik, karaciğer hastalığı, ciddi diyabet, meningiom öyküsü, ciddi depresyon, orak hücreli anemi	Gebelik, şiddetli karaciğer yetmezliği

LH: Luteinizan hormon, DHT: Dihidrotestosteron, SHBG: Seks hormon binding globülin

ederek DHT oluşumunu engeller ve ayrıca seks hormon binding globülin düzeyini artırarak dolaşımdaki testosteron düzeyinde azalmaya neden olur<sup>3,5,6,9,10</sup>.

- Özellikle uzun süre devam eden, geç başlangıç gösteren, premenstrüel akne lezyonlarında belirgin alevlenme ile beraber sıvı retansiyonu olan akneli kadın hastalarda tercih edilmektedir. On randomize kontrollü çalışma ve 21 olgu serisinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, kanıt değerleri düşük bulunmakla beraber sadece bir plasebo kontrollü çalışmada 200 mg/gün dozunda spironolaktonun enflamatuvar lezyon sayısında plasebo grubuna göre belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda spironolaktonun 50-200 mg değişen doz aralıklarında, 2-12 ay gibi değişen sürelerde kullanıldığı bildirilmiştir<sup>14</sup>.

- Akne tedavisinde tek başına günlük 50-200 mg (25-50 mg günde 2 kere) ortalama 100 mg dozunda kullanılması önerilmektedir. Ayrıca KOKS'ler ile kombine olarak da kullanılabilir<sup>2,3,5,6,14</sup>.

- Yüksek doz (200 mg/gün) kullanan kadın hastalarda sık olarak menstrüel düzensizlik ve memelerde hassasiyet bildirilmiştir<sup>5,14</sup>. Daha düşük dozlarda veya KOKS'ler ile kombine kullanıldığında menstrüel düzensizliğin daha az görüldüğü saptanmıştır<sup>14</sup>. Baş ağrısı, baş dönmesi,

kilo alma, poliüri, karın ağrısı, yorgunluk, uykuya meyil, bulantı ve kusma görülebilir<sup>14</sup>. Kullanıldığı süre içinde gebe kalınmaması gerekir<sup>3,6</sup>.

- Tedavi sırasında ayrıca kan potasyum düzeyinde yükselme ve hipotansiyon yapabilece de kalp ve böbrek hastalığı olmayan, drospirenon içeren KOKS kullanmayan, düşük dozda kullanan sağlıklı kadınlarda hiperpotasemi beklenmemekte ve rutin potasyum takibi yapılması önerilmemektedir<sup>1,5</sup>.

#### **İnsülin duyarlaştırıcılar**

- Oral anti-hiperglisemik ilaçlardan olan metformin, özellikle son yıllarda PKOS'li hirsutizm ve aknesi olan kadın hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Akne ve hirsutizm şiddet skorlarında günde 3 kere 500 mg kullanıldığında 8 hafta sonunda azalma sağladığı, orta şiddette akne tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Başlangıç dozu 500 mg olup 2,000 mg'ye kadar doz artırılabilir.

- En önemli yan etkileri hazımsızlık, ishal, bulantı, kusma ve laktik asidozdur<sup>2,3,15,16</sup>. Gebelikte güvenli olarak kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>16</sup>.

- Pioglitazon ve rosiglitazon bu amaçla kullanılan diğer ilaçlardır. Bu grup ilaçlar KOKS ve flutamid ile kombine olarak da kullanılabilir<sup>1</sup>.

## Sonuç

Hormonal tedavi akne tedavisinde hiperandrojenizmi olsun olmasın seçilen uygun akneli kadın hastalarda tek başına veya diğer akne tedavileriyle kombine olarak etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Menstrüel düzensizlik ve akne premenstrüel alevlenme tarif eden, klasik tedavilere dirençli aknesi olan, doğum kontrolü planlayan, 30'lu yaşlar gibi geç başlangıç gösteren, hiperandrojenizmi olan ve çene ve boyun bölgesinde aknesi olan kadınlarda özellikle hormonal tedavi düşünülmelidir.

## Kaynaklar

1. Nguyen LH, Tollefson MM: Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:455-65.
2. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K: Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol* 2014;59:107-15.
3. Elsaie ML: Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016;9:241-8.
4. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS: Acne vulgaris and acneiform eruptions. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. 7th ed. New York, McGraw Hill publishing; 2008;690-703.
5. Husein-Elahmed H: Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. *Dermatol Ther* 2015;28:166-72.
6. Bettoli V, Zauli S, Virgili A: Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol* 2015;172:37-46.
7. Zouboulis CC, Rabe T: Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;1:60-74.
8. Shaw JC: Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:571-8.
9. Tan J: Hormonal treatment of acne: review of current best evidence. *J Cutan Med Surg* 2004;8:11-5.
10. Zaenglein AL, Pathy AI, Schlosser BJ, et al: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:45-73.
11. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al: European evidence based (S3) guideline for the treatment of acne- update 2016-short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1261-8.
12. Coneac A, Muresan A, Orasan MS: Antiandrogenic therapy with ciproterone acetate in female patients who suffer from both androgenetic alopecia and acne vulgaris. *Clujul Med* 2014;87:226-34.
13. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC: Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of general practitioners' oral contraception study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:e1-9.
14. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Rosso JQD, Fedorowicz Z, Zuuren EJ: Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: a hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:169-91.
15. Bubna KA: Metformin –for the dermatologist. *Indian J Pharmacol* 2016;48:4-10.
16. Lee JK, Smith AD: Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Dermatol Online J* 2017;23:5.