T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİSTE DOKSİSİKLİN VE İSOTRETİNOİN TEDAVİLERİNİN KUTANÖZ HUMAN BETA DEFENSİN 1 VE 2 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülhan AKSOY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Burhan AKSAKAL

ANKARA 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TABLOLAR DİZİNİ iii
ŞEKİLLER DİZİNİ v
RESİMLER DİZİNİ vi
KISALTMALAR VE SİMGELER vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Epidemiyoloji 3
2.2. Etyoloji ve Patogenez 4
2.2.1. Anormal Folliküler Keratinizasyon 5
2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi 9
2.2.3. *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu 14
2.2.4. İnflamasyon 16
2.2.5. Aknede Rol Oynayan Diğer Faktörler 20
2.3. Klinik Özellikler 27
2.4. Diğer Akne Tipleri 30
2.4.1 Neonatal akne 30
2.4.2. İnfantil akne 31
2.4.3. Akne konglobata 31
2.4.4. Akne fulminans 32
2.4.5. SAPHO (Sinovit-Akne-Püstülozis-Hiperostozis-Osteitis) sendromu 32
2.4.6. PAPA sendromu 33
2.4.7. Akne ekskoriye 33
2.4.8. Akne mekanika 33
2.4.9 Yüzün solid ödemi ve akne 34
2.5. Akneiform Döküntüler 35
2.5.1. Steroid follikülitis 35
2.5.2. İlaç ilişkili akne 35
2.5.3. Epidermal büyüme faktör 35
2.5.4. Mesleki akne ve klor aknesi 36

2.5.5. Gram negatif follikülit 37
2.5.6. Radyasyon aknesi 37
2.5.7. Tropikal akne 38
2.5.8. Akne aestivalis 38
2.5.9. Nazal katlantının psödoaknesi 38
2.5.10. Apert sendromu 38
2.5.11. Kozmetik akne 39
2.5.12. Pomad aknesi 39
2.5.13 İdiyopatik fasiyal aseptik granülom 39
2.6. Komplikasyonlar 39
2.7. Laboratuar Bulguları 40
2.8. Ayırıcı Tanı 41
2.9. Histopatoloji 42
2.10. Prognoz ve Klinik Seyir 43
2.11. Tedavi 43
2.11.1. Topikal Tedavi 44
2.11.2. Sistemik Tedavi 51
2.11.3. Diyet 63
2.11.4. Akne cerrahisi 63
2.11.5. Fiziksel tedaviler 63
2.11.6. İntralezyonel glukokortikoidler 63
2.11.7. Fototerapi ve lazer 64
3. GEREÇ VE YÖNTEM 65
3.1. Denek Seçimi 65
3.2. Kullanılan Yöntemler 66
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi 69
4. BULGULAR 71
5. TARTIŞMA 87
6. SONUÇLAR 96
7. KAYNAKLAR 97
8. ÖZET 122
9. SUMMARY 124

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Olguların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı 72

Tablo 2. Olguların cinsiyet ve yaş dağılımı açısından karşılaştırılması 73

Tablo 3. Olguların yaş, akne başlangıç yaşı ve hastalık süresi ortalamalarının dağılımı 74

Tablo 4. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda yer alan olguların akne başlangıç yaşı, akne süresi ve akne evresi açısından karşılaştırılması 75

Tablo 5. İsotretinoin ve doksisiklin tedavisi esnasında görülen yan etkilerin dağılımı 76

Tablo 6. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu ve normal derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin dağılımı 78

Tablo 7. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deri ve normal derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması 81

Tablo 8. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması 81

Tablo 9. İsotretinoin grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması 82

Tablo 10. Doksisiklin grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması 84

Tablo 11. İsotretinoin ve doksisiklin gruplarında tedavi sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması 84

Tablo 12. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması 85

Tablo 13. İsotretinoin ve doksisiklin gruplarında tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin tedavi sonrası akne şiddetindeki azalmayla arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi 86

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride, kontrol grubunda normal deri örneklerinde hBD-1 düzeylerinin dağılımı 79

Şekil 2. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride, kontrol grubunda normal deri örneklerinde hBD-2 düzeylerinin dağılımı 79

Şekil 3. Hasta grubunda tedavi öncesi normal derideki hBD-1ve hBD-2 düzeylerinin dağılımı 80

Şekil 4. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerinde hBD-1 düzeylerinin dağılımı 83

Şekil 5. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerinde hBD-2 düzeylerinin dağılımı 83

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride hBD-1 ve hBD-2 ile boyanma 77

Resim 2. Kontrol grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride hBD-1 ve hBD-2 ile boyanma 80

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACTH : Adrenokortikotropik hormon
AEC : 3-Amino-9-Ethylcarbazole
α : Alfa
Ark. : Arkadaşları
AV : Akne vulgaris
β : Beta
cm : Santimetre
COX : Siklooksijenaz
CRH : Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS : Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT : Dihidrotestosteron
EGF : Epidermal büyüme faktörü
FSH : Follikül uyarıcı hormon
γ : Gama
GH : Büyüme hormonu
GMCSF : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
hBD : Human beta defensin
HETE : Hidroksieikozatetraenoik asit
HSD : Hidroksisteroid dehidrogenaz
ICAM : İntersellüler adezyon molekülü
IFN : İnterferon
IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL : İnterlökin
LH : Luteinizan hormon
LOX : Lipooksijenaz
LXR : Liver X reseptörü
LT : Lökotrien
MAPK : Mitojen aktive edici protein kinaz
mm : Milimetre

MMP	: Matriks metalloproteinaz
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
P. acnes	: Propionibacterium acnes
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
PG	: Prostaglandin
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
RAR	: Retinoik asit reseptörü
RXR	: Retinoid X reseptörü
TLR	: Toll like reseptör
UV	: Ultraviyole
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü

1. GİRİŞ

Tüm yaş gruplarını etkileyebilen, özellikle bir adolesan dönem hastalığı olan akne vulgaris (AV), pilosebase birimin multifaktöryel bir bozukluğudur. Prevalansı yaşla farklılık gösterse de, 12-24 yaşları arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkilemektedir (1). Klinik olarak komedon, eritematöz papül, püstül, nodül ve kistler gibi farklı lezyonların izlenebildiği bu hastalık, hayatı tehdit etmese de psikolojik olarak labil bir periyot olan adolesan dönemde duygu durum üzerinde negatif etkilere yol açabilmektedir (2).

Kronik, inflamatuar bir hastalık olan AV' nin oluşumuna çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında aşırı sebum üretimi, anormal folliküler hiperkeratinizasyon, folliküler *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyon artışı ve inflamasyon sayılabilmektedir (3). Pilosebase birimde *P. acnes* proliferasyonundaki artış, bazı enzimler ve kemotaktik faktörler gibi biyolojik olarak aktif moleküller salgılayarak lokal inflamatuar yanıtın başlatılmasına neden olmaktadır (4).

Deride mikroorganizmaların eliminasyonunu sağlamak amacıyla üretilen antimikrobiyal peptidlerden olan beta defensinler, epiteli mikrobiyal enfeksiyon ve kolonizasyondan korumaktadır. Akne vulgariste kolonizasyonu artmış olan *P. acnes*'in, keratinositler ve mononükleer hücrelerden kemokinlerin yanı sıra human beta defensin 1 (hBD-1) ve human beta defensin 2 (hBD-2) salınımını artırdığı, böylece inflamatuar hücrelerin enfeksiyon bölgesine toplanmasını sağladığı bilinmektedir (5).

Akne vulgaris tedavisiz de kendini sınırlayabilen bir hastalık olmasına rağmen skar bırakabilmesi, yaşam kalitesini etkileyebilmesi ve psikolojik durum üzerinde negatif sonuçlara neden olabilmesi nedeniyle mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi seçimi hastalığın evresine göre topikal veya sistemik olabilmektedir (2,6).

Akne vulgariste sistemik tedavi seçeneklerden biri olan tetrasiklin grubu antibiyotiklerin *P. acnes* sayısını azaltmasının yanı sıra *P. acnes* ilişkili inflamatuar mediyatörlerin üretimini baskılayarak etki gösterdiği düşünülmektedir (7). Bir diğer sistemik tedavi seçeneği olan isotretinoin ise bir A vitamini türevidir. Akne patogenezindeki tüm etyopatogenetik mekanizmalar üzerine etkisi olan tek tedavi ajanıdır (8,9). İsotretinoinin sebum salınımını, komedon oluşumunu, deride *P. acnes* kolonizasyonunu azaltması yanında antiinflamatuar ve antiproliferatif etkinlik de gösterdiği bilinmektedir. Ancak bu etkilerini hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği net olarak açıklanamamaktadır (10,11).

Akne vulgaris çok sık görülmesine rağmen bugüne kadar patofizyolojide antimikrobiyal peptidlerin rolü ve tedavide kullanılan sistemik ajanların bu peptid düzeylerine etkisi ile ilgili oldukça az sayıda çalışma yapılmıştır. Biz çalışmamızda antimikrobiyal peptidlerden olan kutanöz hBD-1 ve hBD-2 düzeylerini değerlendirerek AV patogenezinde antimikrobiyal peptidlerin rolünü, sistemik doksisiklin ve isotretinoin tedavilerinin sağladığı antiinflamatuar etkinliğin olası mekanizmalarını aydınlatmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik inflamatuar ve kendini sınırlayan bir hastalığıdır. Sıklıkla adolesan dönemde görülen AV, sebase bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgelerini etkilemektedir. Akne hastaları klinikte açık ve kapalı komedonlar, papüller, püstüller ve daha az sıklıkta nodül ve kistlerden oluşan pleomorfik bir lezyon grubuyla karşımıza çıkmaktadır. Lezyonlar kendi kendilerini sınırlama özelliğine sahip olsalar dahi geride bıraktıkları atrofik veya hipertrofik skarlar nedeniyle kalıcı sekellere yol açabilmektedir (12).

2.1. Epidemiyoloji

Dermatoloji kliniklerinde sık karşılaşılan bir hastalık olan akne vulgaris, esas olarak adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir (13). Prevalansı adolesan dönemde %85'lere kadar çıkmaktadır (14). Kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir; ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı kadınlarda 11, erkeklerde 12'dir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır. Çoğu hastada bu dönemden sonra akne insidansı azalmaktadır (15). Tipik olarak genç hastalığı olduğu bilinen akne vulgaris, kadınların %12'sinde, erkeklerin ise %3'ünde 44 yaşına kadar devam edebilmektedir (16).

Akne dünyanın her yerinde ve tüm ırklarda görülebilmektedir. Ancak beyaz ırkta zencilere nazaran daha sık rastlanmaktadır (17). Beyaz erkeklerde şiddetli nodülokistik hastalık görülme olasılığının siyahlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (1). Bunun yanı sıra, XYY kromozomal genotipine sahip bireylerde veya polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hiperkortizolizm gibi endokrin bozukluğu olanlarda akne gelişme riskinin arttığı ve akne kliniğinin çok daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (1,12).

Akne prevalansının oldukça yüksek olması hastalığın ailesel olup olmadığının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Akneye yatkınlıkta androjen ve lipid anormalliklerine neden olan birçok gen rol oynamaktadır. Bunlar arasında sitokrom P450-1A1 ve adrenal bezde androjen üretiminden sorumlu 21-hidroksilaz genleri yer almaktadır (18). Akne oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerin de katkısıyla etkili olduğu kabul edilmektedir; ancak genetik geçiş şekline dair henüz bir bilgi bulunmamaktadır (19).

2.2. Etyoloji ve Patogenez

Akne vulgaris, pilosebase birimin kronik, inflamatuar bir hastalığıdır. Hedef organ geniş multiasiner sebase bezler, rudimante bir kıl ve üst kısmında akroinfundibulumla dermal kısmında infrainfundibulumun olduğu bir folliküler kanaldan oluşan pilosebase folliküldür. Hastalık gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler; anormal folliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (20,21,22,23).

2.2.1. Anormal Folliküler Keratinizasyon

Anormal folliküler keratinizasyonun AV oluşumunda saptanan ilk değişiklik olduğu ve AV'nin temel lezyonu olan mikrokomedon oluşumuyla sonuçlandığı bilinmektedir. Komedogenez sırasında görülen ana değişiklikler; duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışıdır. Keratinositler arasındaki adezyon artışında, lameller granüller olarak da adlandırılan keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler rol oynamaktadır (1,24).

Komedogenez, pilosebase kanalda keratinositlerin birikmesi sonucu gerçekleşir. Komedogenez sırasında ilk değişiklikler, üst kıl follikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelir. İnfundibulum keratinositlerin artmış kohezyonu nedeniyle hiperkeratotik hale gelmektedir. Hücre sayısındaki artış ve yapışıklığın artması folliküler ağızda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Oluşan bu tıkaç keratin, sebum ve bakterilerin follikül içerisinde aşağı doğru birikmesine neden olmaktadır. Follikül içerisinde biriken bu katı madde üst kıl follikülünün dilatasyonuna ve AV'nin gözle görülmeyen prekürsör lezyonları olarak kabul edilen mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonundaki mekanizma tam olarak bilinmese de androjenler, lokal sitokin üretimi, sebum yapısındaki değişiklikler ve *P. acnes*'in rolü üzerinde durulmaktadır (24,25).

Yapılan çalışmalarda, mikrokomedon ve komedonlarda follikül duvarındaki bazal keratinositlerde aktif olarak siklusa giren hücrelerden eksprese edilen bir nükleer mediyatör olan Ki 67 saptanmıştır. Yine komedonlara özgü 3H-

timidin ekspresyonu ile keratinositlerin proliferasyon ve anormal diferansiyasyon mediyatörleri olan keratin 6 ve 16 düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (22,24,25).

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuar sitokin olan interlökin (IL)-1α'nın lokal irritasyona cevap olarak folliküler keratinositlerden eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu maddenin keratinosit hiperproliferasyonu ile mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca akne hastalarında, akne lezyonu içermeyen normal görünümlü deride ve komedonlarda IL-1α seviyesi belirgin oranda yüksek saptanmıştır. IL-1α'nın IL-1α reseptörleri ile vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımını uyararak doğrudan infundibuler keratinositleri etkilediği düşünülmektedir. IL-1α'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyon ve deskuamasyon azalışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (24,25,26,27,28,29).

Erken komedonların %30'unda bakteri saptanmamış olması, folliküler keratinizasyonun erken dönem değişikliklerinde mikrobiyal kolonizasyonun gerekli olmadığını düşündürmektedir; ancak antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi mikroorganizmaların özellikle de *P. acnes*'in geç dönem komedogenezde rol oynadığını akla getirmektedir (30,31). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1α, tümör nekrozis faktör-α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir (26,32). *P. acnes*'in IL-1α üzerinden folliküler keratinizasyonda rol oynadığı da iddia edilmektedir. Ayrıca *P. acnes*, ürettiği hücre dışı lipaz sayesinde sebumdaki trigliseritten serbest yağ asidi oluşumunu

sağlayarak da komedogenezde etkili olabilmektedir (20,22). Antibakteriyel tedavinin komedon sayısını *P. acnes*'i baskılayarak mı, ya da başka bir mekanizma üzerinden mi azalttığı net olarak bilinmemektedir. Jeremy ve arkadaşları, antibakteriyel tedavinin komedon sayısını follikül çevresinde saptanmış olan CD 3 ve CD 4 (+) T hücreler, makrofajlar gibi inflamatuar hücreleri baskılayarak azalttığını ileri sürmüşlerdir (33).

Sebum lipid kompozisyonunda görülen değişiklikler, duktal keratinositlerdeki hiperproliferasyonu tetikleyen bir diğer önemli faktördür. Akne vulgarisli hastalarda, sebase folliküllerde derinin bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asit konsantrasyonunun relatif olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Linoleik asidin normalin altındaki değerleri folliküler keratinosit proliferasyonunu uyarmanın yanı sıra proinflamatuar sitokinlerin de üretimine neden olmaktadır (23). Topikal linoleik asidin 5α-redüktaz inhibisyonunu artırarak etki gösterdiği; ancak bu etkinin linolenik asitle çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda oral ve topikal γ-linolenik asidin akne gelişiminde önemli rolü olan prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) üretimini azaltarak antiinflamatuar etki gösterdiği ileri sürülmüştür (34,35). Hastaların sebumunda serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksitin artması sonucunda da folliküler hiperkeratinizasyonun tetiklenebileceği gösterilmiştir (36,37). Skualenin komedojenik etkisi oldukça az olsa da, sebum içerisinde *P. acnes* tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseridleri parçalaması sonucu oluşan skualen peroksitlerin folliküler infundibulumda epitelyal hiperkeratozu uyarıcı özelliği vardır (23).

Stratum korneumdaki sfingolipid düzeylerinin de akne oluşumunda önemli olduğu bildirilmiştir. Akneli hastalarda seramid düzeylerinin normal popülasyona oranla daha az olduğu ileri sürülmekte ve seramidlerdeki bu azalmanın derinin su bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açarak komedon oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (23).

Androjenik hormonların da folliküler keratinizasyon üzerine olan etkileriyle hiperproliferasyonu uyarabileceği ileri sürülmektedir. Akne oluşumunda önemli rol üstlenen androjen dihidrotestosterondur. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5α-redüktaz aracılığıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülebilir. Epidermal keratinositlerle karşılaştırıldığında folliküler keratinositlerde bu enzim aktivitelerinin artmış olduğu ve böylece DHT üretiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca komplet androjen duyarsızlığı olan bireylerde akne gelişmemesi de androjenlerin akne oluşumundaki rolünü desteklemektedir (12).

Anormal folliküler keratinizasyonun sonucu oluşan komedonlar, kendiliğinden gerileyebilse de, bazı hastalarda papül, püstül ve nodül gibi inflamatuar akne lezyonlarına dönüşebilir. Bu kendiliğinden düzelmenin komedonal siklus hipotezi üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze göre; kıl folliküllerindekine benzer şekilde normal pilosebase follikülün ve komedonların siklik büyüme gösterdiği, siklus süresinin birkaç gün veya hafta olduğu ve normal follikül siklusu ile komedonal siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (20,24,25).

2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi

Akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerden bir diğeri de aşırı sebum üretimidir. Avuç içi, ayak tabanı ve ayak dorsumu dışında tüm vücut yüzeyinde, özellikle de yüz ve saçlı deride yoğun olarak bulunan sebase bezlerden salgılanan sebum; trigliseridler, yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol esterleri ve kolesterol gibi bir grup kompleks yağdan oluşmaktadır (3,38,39). Sebumun büyük bir kısmını (%57,5) trigliseridler ve yağ asitleri, %26'sını balmumu esterleri, %12'sini de skualen oluşturmaktadır. Kolesterol ve kolesterol esterleri ise %4,5 ile sebumda en az bulunan lipidlerdir (40). Sebum salgılanmasındaki artış, lipid kompozisyonu ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranlarındaki değişiklik akne oluşumuyla ilişkili major olaylardandır (41). Akneli hastalarda sebum üretiminin aknesi olmayanlara nazaran daha fazla olduğu; ancak sebum yapısı açısından her iki grup arasında fark görülmediği bildirilmiştir (12). Sebum bileşenlerinden biri olan trigliseridler de akne patogenezinde rol oynayabilir. Trigliseridler, pilosebase ünitenin normal florasında yer alan *P. acnes'*in ürettiği mikrobiyal lipaz tarafından serbest yağ asitlerine yıkılmaktadır. Oluşan bu serbest yağ asitleri, *P. acnes* kolonizasyonuna, ayrıca inflamasyon artışı ve komedon oluşumuna neden olmaktadır (12).

Sebum miktarı kadar, sebumu oluşturan lipid bileşenleri de büyük önem taşımaktadır. Akneli ikiz hastalarla aknesi olmayan ikizler karşılaştırıldığında, aknesi olan grupta esansiyel yağ asidi seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (42). Ayrıca akneli hastalarda linoleik asit düzeylerinde belirgin oranda azalma olduğu saptanmıştır (36). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda

doymuş ve doymamış yağ asidi oranlarında da önemli derecede farklılık izlendiği bildirilmiş ve akneli hastalarda deri yüzey trigliseridleri ile balmumu esterlerinde monosature yağ asidi oranının arttığı gösterilmiştir (43).

Sebumun akne oluşumu üzerindeki bir diğer etkisi, özellikle skualenin peroksidasyonu ve major sebum antioksidanı olan vitamin E'nin azalmasına bağlı lipoperoksit oluşumudur (44). Lipoperoksitler ve monosature yağ asitleri keratinosit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu artırmaktadır. Bunun yanı sıra skualen peroksit komedojenik etki göstermekte ve sebase bez hiperplazisine neden olmaktadır (45). Ayrıca peroksitler, proinflamatuar sitokinlerin üretimine ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPAR) aktivasyonuna neden olmaktadır (43,44). PPAR'ler lipid metabolizması ve aynı zamanda inflamasyonun kontrolünde rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPARα ve PPARγ, sebosit biyolojisinde etkili olan izoformlardır. PPARα yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve lipid katabolizmasıyla, PPARγ aktivasyonu ise lipidogenezle ilişkilidir. Araşidonik asit yolağından orijin alan LTB4 ve 15-Hidroksieikozatetraenoik asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin sırasıyla PPARα ve PPARγ'nın ligandları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir (46,47,48,49). Prostaglandinlerin de sebosit biyolojisinde önemli bir rol üstlendiği ileri sürülmüştür. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ve PGE2 düzeyleri artmış olan farelerde, sebase bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artış olduğu görülmüştür (45).

Liver-X reseptör ligandları (LXR), histamin, retinoidler ve vitamin D sebosit biyolojisini düzenleyen diğer faktörlerdendir. Oluşan ligand-reseptör kompleksleri; hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, lipogenez, hormon metabolizması ve sitokin/kemokin salınımını sağlayan yolakları aktive ederek etki göstermektedir (50). Yapılan in vitro çalışmalarda insan sebase bezindeki sebositlerde, nükleer reseptör süperailesinin bir üyesi olan LXR'nin kolesterol homeostazında ve lipid metabolizmasında önemli rol oynadığı saptanmıştır (51,52). Diğer yandan histamin ve antihistaminiklerin de sebase bezler üzerinde etkili olduğundan bahsedilmektedir. Sebase bezlerde histamin-1 reseptörleri tanımlanmış ve bir histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebase bezlerdeki skualen düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (3). Retinoidler ise sebositlerde eksprese edilen retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleri (RXR) aracılığıyla etki gösterir. RAR ve RXR doğal ligandları olan all-trans retinoik asit (atRA), 9-cis retinoik asit (9cRA) ve 13-cis retinoik asit (13cRA) izoformu, antiproliferatif etki sergileyerek sebosit diferansiyasyonunu ve lipid sentezini inhibe etmektedir (53,54,55). İn vitro çalışmalarda 1,25 dihidroksivitamin D3'ün de sebositler üzerinde doz bağımlı olarak, hücre proliferasyonu, lipid içeriği ve IL-6, IL-8 sekresyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (56).

Sebase bez aktivitesi üzerinde etkili diğer bir başlıca faktör androjenlerdir. Androjenler; gonadlar ve adrenal bezler gibi pilosebase birim dışında ya da 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 17β-HSD ve 5α-redüktaz gibi androjen metabolize edici enzimler aracılığıyla lokal olarak sebase bezlerde üretilmektedir

(1). Sebase bezde bazal tabakada, kıl follikülünde ise dış kök kılıfında yer alan hücrelerde bulunan androjen reseptörleri potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye duyarlıdır (57,58). DHT'nin androjen reseptör affinitesi testosterona göre 5-10 kat daha fazladır (59). Testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'ye dönüştürülmesini sağlayan 5α-redüktaz enziminin yüz, göğüs ve sırt gibi akne oluşumuna yatkın bölgelerde maksimum seviyede olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca akneli hastalarda deride sentezlenen testosteron ve DHT miktarının sağlıklı bireylere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (60). Ek olarak, direkt hormonal etkinin haricinde akneli hastalarda sebase bezlerde androjen etkisine karşı genetik olarak bir duyarlılık artışı olduğu da ileri sürülmektedir (61). Androjenlerin sebase bez üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamış olsa da, nükleer androjen reseptörleri ile androjen-reseptör kompleksi oluşturarak sebase bez hücre DNA'larındaki hücre büyümesi ve lipid üretiminden sorumlu genleri etkiledikleri düşünülmektedir (41). Bunun yanı sıra Rosenfield ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DHT'nin PPAR ligandları ile etkileşerek sebositlerin diferansiyasyonunu ve lipid sentezini uyardığı da gösterilmiştir (62).

Sebum üretimi üzerinde rolü olan bir diğer androjen DHEAS'dir. Adrenarşla birlikte adrenal bezden DHEAS salınımı artar, bu da dolaşımdaki DHEAS düzeylerinin yükselmesine neden olur. Sebumda konsantrasyonu en yüksek androjen olan DHEAS, sebase bezlerde diğer potent androjenlerin üretimi için bir prekürsör görevi görür. Ayrıca prepubertal dönemde artan serum DHEAS seviyelerinin artmış sebum üretimi ve komedonal akne gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (1,12).

DHEAS'nin serum seviyelerindeki artış ile prepubertal dönemde akne gelişimi arasında ilişki olması, serum androjen seviyeleri yüksek olan bireylerde şiddetli akne görülmesi, sistemik testosteron ve DHEAS uygulanmasının sebase bez boyutunu ve sekresyonunu artırdığının gözlenmesi, androjen duyarsızlığı olan bireylerde sebum üretilmemesi ve akne gelişmemesi, ayrıca adrenal bez veya overde androjen üreten tümör varlığında akne oluşumunun sık olması androjenlerin artmış sebum üretiminde önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamaktadır (63,64).

Östrojenlerin sebum üretimindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Yeterli dozda herhangi bir östrojenin sistemik olarak uygulanması sebum üretimini azaltmaktadır. Sebum üretiminin baskılanması için gerekli östrojen dozu ovulasyonun baskılanması için verilen dozdan daha yüksektir. Akneli hastaların bazılarında 0,035-0,050 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle lezyonlarda gerileme görülse de, sebum sekresyonunda azalmanın görülmesi için daha yüksek doz östrojen gerekmektedir (1). Androjenlerde olduğu gibi, sebum sekresyonunun düzenlenmesinde serumda dolaşan östrojenlerin mi yoksa lokal olarak üretilenlerin mi önemli olduğu tam olarak bilinmemektedir. Östrojenlerin etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamış olsa da; androjenlerin sebase bezlerdeki lokal etkisini tersine çevirme, negatif feedback etkisiyle hipofizden gonadotropin salınımını azaltarak androjen üretimini inhibe etme ve sebase bez büyümesini veya lipid üretimini negatif etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalarla etkili olabileceği düşünülmektedir (65).

Sebum üretiminde androjen ve östrojenlerin yanı sıra büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), melanokortinler ve bazı nöropeptidlerin de etkili olduğu ileri sürülmektedir (3,41). Akromegalili hastalarda serum GH seviyelerinin artışının sebum sekresyonunda artış ile ilişkili olması; ayrıca akne vulgarisli hastalarda sebum üretiminin pik yaptığı dönemle GH ve IGF-1'in en yüksek serum seviyelerine ulaştığı dönemin aynı olması bu hormonların sebum üretimi üzerinde etkili olduklarını düşündürmektedir (66,67). Strese karşı nöroendokrin ve davranışsal cevabın merkezi koordinatörü olarak görev yapmakta olan CRH ise, sebase bezlerde lipid üretimini, IL-6 ve IL-8 sentezini ve ayrıca 3β-HSD mRNA düzeylerini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle aknenin stres ilişkili alevlenmesinden sorumlu tutulmaktadır (68,69,70). Kannabinoidler, P maddesi ve vazointestinal peptid (VIP) sebum üretiminde etkili diğer nöropeptidler arasında sayılabilmektedir (3).

2.2.3. *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu

Enfeksiyöz bir hastalık olmadığı bilinen akne vulgarisli hastalarda antibakteriyel tedavilerle lezyonlarda gerileme izlenmesi, etyolojide mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir (71,72). Folliküler mikroflorada yer alan ve AV'de rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; *P. acnes, Piyrosporum ovale* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir; ayrıca akneli hastalardan *P. avidum* ve *P. granulosum* da izole edilmiştir (73,74,75*). P. acnes*'i baskılayan antibiyotiklerle akne lezyonlarında iyileşme görülmesi, buna ek olarak *P. acnes*

direnci ile klinik yanıtsızlık arasında ilişki saptanması *P. acnes*'in akne etyolojisinde rol oynayan en önemli mikroorganizma olduğunu akla getirmektedir (71,74).

Propionibacterium acnes, gram (+), anaerob/mikroaerobik, hareketsiz bir basildir, sebase folliküllerde bulunmaktadır. Özellikle yüz, göğüs ve sırt gibi sebumdan zengin folliküllerde kolonize olmaktadır. Akne vulgarisli adolesanlarda akneli olmayan hastalara oranla daha yüksek konsantrasyonlarda *P. acnes* varlığı saptanmıştır. Bununla birlikte sebase folliküllerdeki *P. acnes* sayısıyla akne şiddeti arasında bir korelasyon olmadığı da görülmüştür (12).

Propionibacterium acnes hücre duvarı, antikor gelişimini uyaran bir karbonhidrat antijen taşımaktadır. Bu antikor titresinin şiddetli aknesi olan hastalarda maksimum düzeyde olduğu saptanmıştır. Oluşan bu anti-propionibacterium antikorları komplemanı aktive ederek inflamatuar cevabı artırmakta ve bir grup proinflamatuar olay yolağını başlatmaktadır (12). Bunun yanı sıra *P. acnes*; proteaz, lipaz, hyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek gecikmiş tip hipersensitivite cevabına neden olmakta ve inflamasyonu artırmaktadır (12). *P. acnes'*in akne patogenezinde bunlara ek olarak farklı mekanizmalarla da etkili olduğu ileri sürülmektedir. Akneli hastalarda TNF-α, IL-1α ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını artırdığı, ayrıca sebase follikül çevresindeki monosit ve polimorfonükleer hücrelerdeki Toll-like reseptör 2 (TLR2)'ye bağlanarak IL-8 ve IL-12 üretimini uyardığı saptanmıştır (4,76,77). İn vitro çalışmalarda *P. acnes* fraksiyonlarının insan keratinositleriyle inkübasyonu sonucu TLR2, TLR4 ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9)

ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiştir (78). Ayrıca *P. acnes*'in β1, α3, α6s ve αVβ6 integrin ekpresyonu ve keratinositlerde filagrin ekspresyonunu uyararak keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediği bilinmektedir (79). *P. acnes* hücre duvarında yer alan bir ısı şok proteini olan GroEL'in keratinositlerden proinflamatuar sitokin üretimini artırdığına ve *P. acnes* biyofilminin korneositlerdeki artmış kohezyondan sorumlu olabileceğine dair veriler de bulunmaktadır (26,80).

Propionibacterium acnes'in akne oluşumunda etkili olduğunu düşündüren birçok kanıt olmasına rağmen, akne patogenezinde hangi mekanizma üzerinden rol oynadığı kesin olarak bilinmemektedir (81).

2.2.4. İnflamasyon

İnflamasyon akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerden biridir. Folliküler hiperkeratinizasyon ve komedon oluşumunu takiben inflamatuar sürecin başladığı bilinmektedir. Komedon keratin, sebum ve bakteri birikiminin sonucu olarak genişler ve distansiyonun giderek artmasıyla da follikül duvarı rüptüre olur. Dermis içerisinde açığa çıkan keratin, sebum ve bakteriler inflamasyon cevabını başlatır. Komedon rüptürünü takiben ilk 24 saat içinde predominant hücre tipi lenfositlerdir. Pilosebase birim çevresinde CD4 (+) lenfositler, perivasküler bölgede ise CD8 (+) lenfositler toplanır. Yapılan çalışmalarda 6 saatlik akne papüllerinde lenfositik infiltratta CD3 (+) ve CD4 (+) T lenfositlerin baskın olduğu saptanmış ve dolayısıyla aknede inflamasyonun başlangıcında özellikle CD4 (+) T lenfositlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Komedon rüptüründen bir iki gün sonra ise nötrofiller baskın hücre haline gelmektedir (12,82). Akne lezyonlarında erken dönem inflamasyonda yer alan lenfositik infiltratın spesifik antijenik bir yanıt sonucunda oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Ancak bu lenfositik infiltratın *P. acnes*'in kendisi veya hücre duvarındaki karbonhidratların ya da keratin gibi follikül içindeki maddelerin oluşturduğu spesifik antijen yanıtına karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite cevabı olabileceği düşünülmektedir (83,84). Geç dönemde ise *P. acnes* TNF-α, IL-1β ve IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını uyararak inflamatuar sürece katkıda bulunmaktadır. Bunun sonucunda nötrofil kemotaksisi artarak *P.acnes*'in sebase folliküllerde fagositozuna ve hidrolazların salınımıyla folliküler duvarın hasarlanmasına neden olmaktadır. Açığa çıkan follikül içeriği ise dermise geçerek inflamasyonu artırmaktadır (4,85,86,87).

Aknede inflamasyonun hangi mekanizmalarla başlatıldığı henüz netlik kazanmamıştır; fakat inflamasyonda rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olduğu bilinmektedir. Sebositlerin inflamasyon gelişiminde IL-1α ve serbest yağ asitleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir, ayrıca sebositlerin T lenfositlere antijen sunarak onları aktive ettiği de bilinmektedir. Ek olarak sebositlerin TLR2, TLR4, TLR6 ve CD14 eksprese ederek *P. acnes*'in tetiklediği inflamasyonda rol oynadığı bildirilmiştir (33,88,89,90). Keratinositler ise TLR2 ve TLR4 ekspresyonuyla proinflamatuar sitokinleri uyarmakta, yine sebositler gibi T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilmektedir. Ayrıca keratinositler ve sebositlerin katelisidin ve beta defensinler gibi antimikrobiyal peptidler,

antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek kolonize olmuş mikroorganizmaların öldürülmesinde görev aldıkları gösterilmiştir (83,91,92). Sebositler tarafından üretilen palmitik asit ve oleik asit gibi doymamış yağ asitlerinin de gram pozitif organizmalar üzerinde bakterisidal etki gösterdiği saptanmıştır (89).

Akne lezyonlarında, birçok proinflamatuar sitokin genlerinin upregülasyonunda kritik rol oynayan nükleer faktör kappa B (NFκB)' nin aktive olduğu gösterilmiştir. Akneli hastalarda aknesi olmayanlara oranla TNF-α, IL-1β, IL-8 ve IL-10 mRNA gen seviyelerinin önemli derecede arttığı görülmüştür (93). Yine akneli hastalarda perifolliküler IL-1 seviyelerinde artış saptanmıştır ve bu sitokinin kutanöz inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundan sorumlu olabileceği, ayrıca normal bir follikülün akne lezyonuna dönüşümünde rol oynayabileceği düşünülmektedir (33).

Lökotrienler ve prostaglandinler gibi aktif lipid mediyatörleri de akne inflamasyonunda rol oynamaktadır. Bu moleküller araşidonik asit veya linolenik asitten sırasıyla lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) enzimlerince sentezlenmektedir. Akneli hastalarda sebase bezlerde COX-2 ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Nötrofiller için kemoatraktan görevi gören bir proinflamatuar sitokin olan lökotrienlerin sentezi için gerekli olan 5-LOX ve LTA4 hidrolaz enzimlerinin akne lezyonlarında normal deriye göre daha fazla eksprese edildiği saptanmıştır (3,94). LTB4'ün de PPARα için doğal ligand olduğu ve bu reseptöre bağlanarak sebositlerdeki lipid metabolizması üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir. Spesifik LOX inhibitörlerinin uygulanmasıyla inflamatuar akne

lezyonlarında belirgin azalma görülmesi LTB4'ün inflamasyondaki rolünü desteklemektedir (95).

Aknede düşük olarak saptanan sebum linoleik asit seviyeleri de epidermal bariyer fonksiyonunu bozarak inflamatuar mediyatörlerin geçirgenliğinin artmasını sağlar. Ayrıca linoleik asit eksikliği nötrofillerden reaktif oksijen radikallerinin üretimini engellemeyerek inflamasyonun alevlenmesine neden olur (24,96).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akne inflamasyonunda vasküler inflamatuar mediyatörlerden olan vasküler intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'in de rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. İnflamatuar akne lezyonlarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında özellikle dermisteki vasküler alanlarda belirgin olmak üzere ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonlarında artış saptanmıştır. Başta IL-1α olmak üzere IL-4, TNF-α ve IFN-γ gibi inflamatuar sitokinlerin vasküler endotelyal hücreleri ve inflamatuar hücreleri uyararak bu mediyatörlerin artışını sağladıkları ileri sürülmektedir (33,97).

Birçok inflamatuar cilt hastalığının patogenezinde rol oynadığı düşünülen S100 gen ailesinin bir üyesi olan psoriasinin lezyonlu derinin epidermisinde ve sebase bez kanallarında yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir (98).

Komedon oluşumunun inflamasyonu tetiklediği düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler dermal inflamasyonun komedon oluşumundan önce geliştiği yönündedir. Komedonun izlenmediği fakat akne oluşumuna yatkın bölgelerden alınan biyopsi örneklerinde normal deriyle

karşılaştırıldığında dermal inflamasyonun artmış olduğu izlenmiştir. Yeni oluşan komedonlardan alınan biyopsilerde ise daha fazla inflamasyon görülmüştür (12).

2.2.5. Aknede Rol Oynayan Diğer Faktörler

2.2.5.1. Beta defensinler

Akne vulgarisli hastalarda doğal ve spesifik antimikrobiyal peptidlerin üretiminde disregülasyon olduğu da ileri sürülmektedir (71).

Mikroorganizmaların vücuda girmesinde bariyer görevi gören deri konakçı defansında rol oynayan bir dizi protein salgılamaktadır. Küçük bir antimikrobiyal peptid ailesi olan defensinler tüm insan epitelyal dokularında eksprese olan ve mikrobiyal enfeksiyonlara cevap olarak salgılanan, 28-42 aminoasit uzunluğunda ve üç disülfit bağı içeren katyonik proteinlerdir (5). α ve β olmak üzere iki alt tipi vardır. α-defensinler nötrofil granüllerinde veya ince bağırsak Paneth hücrelerinde bulunmaktadır. β-defensinlerin ise şimdiye kadar human beta defensin 1 (hBD-1), hBD-2 ve hBD-3 olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır ve çeşitli epitellerce üretildiği belirtilmiştir. hBD-1 ilk kez kan filtratlarından, hBD-2 ise ilk kez psoriatik skuamdan izole edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle deride hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonu gösterilmiştir (74).

Mikrobiyal veya proinflamatuar uyaranlara cevap olarak β-defensin salınımı artmaktadır (99). IL-1β, TNF-α gibi proinflamatuar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin β-defensin üretimini artırdığına dair veriler bulunmaktadır (100,101,102). Bu yüzden akne vulgariste β-defensin artışının

perilezyonel infiltrata sekonder gelişen bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Ayrıca laurik asit, palmitik asit ve oleik asit gibi sebumda bulunan tipik serbest yağ asitlerinin de hBD-2 ekspresyonunu artırarak sebositlerin *P. acnes*'e karşı olan antimikrobiyal aktivitelerini artırdığı bilinmektedir (103). Buna ek olarak proteaz inhibitör 3 ve gözyaşında bulunan bir antimikrobiyal bileşik olan lipokalinin de hBD-2 ekspresyonunun güçlü uyaranları arasında yer aldığı bildirilmiştir (104,105). Dermal hasar sonrası ekstrasellüler matriksten salınan düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asidin de TLR2 ve TLR4 aracılığıyla keratinositlerce hBD-2 üretimini artırdığı saptanmıştır (89,106). β-defensinler mikroorganizmaların öldürülmesinde rol oynamaktadır. Peptidin hidrofobik kısmı bakteriyel membranla entegre olup nükleik asit sentezinin inhibisyonuna neden olmakta ve hücrenin tamamen yok olmasını sağlamaktadır (107,108). hBD-2 ise bunun yanı sıra immatür dendritik hücreler için kemotaktik etki göstermekte, CD45RO hafıza T hücrelerin göçünü artırmakta ve CCR6 aracılığıyla nötrofiller için bir kemoatraktan olarak hareket etmektedir (109,110).

Yapılan çalışmalarda akne vulgaris lezyonları ile sağlıklı gönüllülerin pilosebase folliküllerindeki hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon paternleri değerlendirilmiş ve özellikle mikrobiyal invazyonun yoğun olduğu bölgelere uyan dış kök kılıfı distali ile pilosebase kanalda her iki β-defensin ekspresyonunda belirgin yükseklik olduğu saptanmıştır (71). Pilosebase kanalda ve interfolliküler hücrelerde defensin ekspresyonunun suprabazal tabakalarda sınırlı olduğu, buna karşın dış kök kılıfı merkezinde ve kıl kökünde defensin ekspresyonunun bazal keratinositlerde belirgin olduğu görülmüştür. Dış kök kılıfı merkezinde ve kıl

kökünde epidermal kök hücrelerinin yerleşim göstermesi bu bölgede eksprese olan β-defensinlerin bu kök hücreleri mikrobiyal invazyondan koruma görevini üstlendiklerini akla getirmektedir (111,112,113). Chronell ve ark.'ın yaptıkları 11 akne vulgarisli ve 5 sağlıklı gönüllülerin sırtından alınan biyopsi örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada lezyonlu deride hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonunda belirgin artış olduğu rapor edilmiştir. hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon paternlerinin lezyon tipine göre farklılık gösterdiği; hBD-1'in en fazla papüler lezyonlarda eksprese olduğu, bunu komedon ve püstüllerin izlediği, hBD-2 ekspresyonunun ise püstüler lezyonlarda maksimum seviyede olduğu bunu papül ve komedonların izlediği görülmüştür (71). Bir diğer çalışmada ise farklı *P. acnes* suşları keratinosit kültürleriyle muamele edilmiş ve bazı *P. acnes* izolatlarıyla hBD-2 mRNA ekspresyonunda artış görülürken, bazı izolatların hBD-2 ekspresyonunu etkilemediği ve keratinositlerin önemli bir hBD-2 kaynağı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca *P. acnes* aracılı hBD-2 artışının anti-TLR2 ve anti-TLR4 nötralize edici antikorlarla inhibe edildiği saptanmıştır. Bu da keratinositlerden *P. acnes* aracılı antimikrobiyal peptid salınımının TLR2 ve TLR4 bağımlı olduğunu düşündürmektedir (5).

Hollox ve ark. hBD-2'yi kodlayan DEFB4 geninin kopya sayısının polimorfik olduğunu ve kopya sayısı ile hBD-2 mRNA transkripsiyon düzeyleri arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle bazı bireylerde P. acnes'e cevap olarak hBD-2 ekspresyonunun düşük düzeyde olabileceği akla gelmektedir (114).

Bunlara ek olarak, hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon yoğunluğunun yaş, cinsiyet, yüz ve sırt derisi ile kıl folliküllü tipleri arasında arasında farklılık göstermesi, akne tedavilerine iyi ve kötü cevap veren bireylerde β-defensin seviyelerinde de farklılık olabileceği düşüncesini doğurmaktadır (74).

2.2.5.2. Premenstrüel alevlenme

Kadınların çoğu menstrüel dönemlerinde akne lezyonlarında alevlenme olduğuna dair yaygın bir düşünceye sahiptirler. Williams ve Cunliffe kadınların %60-70'inin premenstrüel dönemde akne lezyonlarının artışından yakındıklarını bildirmişlerdir (115). Başka bir çalışmada ise kadınların %27'sinde akne lezyonlarında premenstrüel alevlenme görüldüğü saptanmıştır (116). Menstrüel siklus ile deri fizyolojisi arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanamamıştır; fakat yapılan çalışmalarda menstrüel dönemde sebum üretiminde azalma olduğu görülmüştür. Bu yüzden akne lezyonlarında görülen alevlenmenin, premenstrüel dönemde gelişen cilt ödeminin sebumun deri yüzeyine salınımını engellemesine bağlı olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür (117). Ayrıca keratinin hidrasyonu ve moleküler yapısındaki değişikliğin de önemli olduğu düşünülmektedir (118).

2.2.5.3 Diyet

Akne vulgarisli hastalarda hastaların çoğu çikolata ve yağlı yiyeceklerle lezyonlarında artış olduğunu tariflese de yapılan çalışmalarda diyetin akne gelişimi üzerinde önemli bir rolü olmadığı ve diyetle alınan yiyeceklerin genetik predispozisyon ve hormonal etki aracılığıyla akne oluşumuna katkıda bulunduğu

bildirilmiştir (119). Yapılan üç geniş çalışmada süt ve süt ürünleri tüketimi ile akne gelişmesi arasında ilişki saptanmış ve sütte bulunan IGF-I, 5α-steroidler ve α-laktalbumin gibi hormonların pilosebase birimi etkilediği ileri sürülmüştür. Ayrıca süt tüketiminin tek başına kendisinin de IGF-I üretimini artırdığı ve bu sayede overlerden androjen sentezini tetikleyerek akne lezyonlarında alevlenmeye neden olduğu bildirilmiştir (119,120). Buna ek olarak glisemik yük, insülin direnci, hormonal mediyatörler ve akne oluşumu arasındaki etkileşimlerden de bahsedilmektedir. Yüksek glisemik indeksli yiyeceklerin sürekli tüketimi serum insülin konsantrasyonunu artırmaktadır. İnsülinin serum konsantrasyonundaki bu artış sebosit proliferasyonu ve sebum üretimini uyarmakta, ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının artışına neden olmaktadır (119,121). Doymuş yağdan zengin diyetin de IGF-I konsantrasyonlarını artırdığı, buna karşın omega-3'ten zengin diyetin ise inflamatuar faktörler ve IGF-I düzeylerinde azalma sağladığı saptanmıştır (119).

2.2.5.4. Hiperhidroz

Terleme, sıcak ve nemli bir ortam yaratarak folliküler tıkanmaya neden olmaktadır. Akne vulgarisli hastaların %15'i terleme sonrasında lezyonlarında alevlenme olduğundan bahsetmektedir (23,29,122).

2.2.5.5. Stres

Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır; artan CRH seviyelerinin lipid sentezi, steroidogenez ve testosteron sentezini uyararak akne

oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. İn vitro koşullarda sebositlerin CRH reseptörlerine sahip olduğunun görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan substans P'nin de sebase bezlerin proliferasyon ve diferansiyasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (23,70).

2.2.5.6. İlaçlar

Birçok ilaç akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine yol açabilmektedir. İlaçlara bağlı gelişen folliküler epitel hasarı, sebore ve folliküler hiperkeratoz olmaksızın inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumunu sağlamaktadır. Bu tetikleyici ilaçlar arasında; 8-metoksipsoralen+UVA, aktinomisin D, androjenler, anabolik steroidler, projestinler, disülfiram, glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), izoniazid, fenitoin, kloralhidrat, lityum, tetrasiklinler, pridoksin ve siyanokobalamin yer almaktadır. Son zamanlarda solid tümörlerde kullanılan kemoterapi ajanları olan gefitinib, erlotinib ve setüksimab gibi epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör antagonistlerinin de akne oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (18).

2.2.5.7. Genetik

Aknenin bazı insanlarda görülüp bazılarında görülmemesi, bazılarında skar geliştirip bazılarında geliştirmemesi, bazı hastalarda da orta yaşlara kadar sürmesi AV'ye genetik bir predispozisyon olduğunu akla getirmektedir. Yapılan

çalışmalarda akneye ailesel bir yatkınlık olduğu, bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü ve erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmüştür. Ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin 2,3-4,69 kat arttığı bildirilmiştir (123,124). Ayrıca androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olan CAG trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne oluşumunda önem taşımakta ve bu bireylerde akne gelişme insidansının daha düşük olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra TNF-α, TLR2, IL-1α, sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Fibroblast büyüme faktör reseptör 2 (FGFR2) mozaisizmi de Apert sendromunda görülen nodülokistik akne oluşumundan sorumludur (125).

2.2.5.8. Travma

Sürtünme, başınç ve hijyen ürünlerine bağlı gelişen irritasyon epidermis ve infrainfundibulumdaki keratinositlerden IL-1α salınımına yol açmakta ve dolayısıyla mikrokomedon ve akne oluşumuna katkıda bulunmaktadır (126).

2.2.5.9. Kozmetikler ve nemlendiriciler

Kozmetikler de akne oluşumuna neden olabilecek ekzojen faktörlerden biridir. Akne kozmetika veya akne venenata olarak da adlandırılan kozmetiklere bağlı gelişen akne lezyonları atipik lokalizasyonlarda yerleşim göstermektedir. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol ve oleik asit gibi komedojenik ajanlar içeren ve yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler, ayrıca halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir. Benzer

şekilde pomad ve saç jöleleri de akne lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunmaktadır (18).

2.2.5.10. Ultraviyole

Ultraviyole (UV) radyasyon sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir. Akne lezyonlarını artırma bakımından doğal radyasyon ve PUVA'ya göre suni UV'nin daha etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca AV'li hastaların bir kısmı güneş maruziyeti ile akne lezyonlarında düzelme olduğunu ifade etse de yapılan çalışmalarda bu durumun doğruluğu kanıtlanamamıştır (19).

2.2.5.11. Sigara

Sigara ile akne arasındaki ilişki tartışmalı olsa da, Schafer ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Sigaranın AV gelişimi üzerindeki etkisini polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirmek suretiyle gösterdiği düşünülmektedir (127).

2.3. Klinik Özellikler

Pilosebase birimi tutan bir hastalık olan akne vulgaris lezyonları başlıca yüzde ve daha az sıklıkta omuz, sırt ve göğüs bölgesinde yerleşim göstermektedir. Gövdede yerleşen lezyonlar genellikle orta hatta yoğunlaşmaktadır. Lezyonlar klinik olarak çeşitlilik gösterse de bir lezyon tipi predominant olarak görülmektedir. Lezyonlar inflamatuar veya inflamatuar olmayan şeklinde

sınıflanmaktadır. Kapalı ve açık komedonlar inflamatuar olmayan lezyonlardır. Açık komedonlar, ortasında keratin ve lipidden oluşan koyu renkli bir tıkaç bulunan deriden hafif kabarık veya düz olarak izlenen lezyonlardır. Merkezdeki siyah renkten melanin birikimi ve lipid peroksidasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kapalı komedonlar ise folliküler açıklık veya eritemin izlenmediği yaklaşık 1mm boyutunda ve çıplak gözle görülmesi genellikle zor olan deri renginde papüllerdir (1,12).

Komedonların dermise açılması sonucu gelişen inflamatuar akne lezyonları küçük papüllerden eritemli zemindeki püstüllere ve büyük hassas fluktuan nodüllere kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir. Dermisteki inflamasyonun lokalizasyonu ve yaygınlığı lezyon tipinin belirleyicisidir. Papüller; boyutları 1-5 mm arasında değişiklik gösteren folliküler açıklıklar çevresinde yerleşim gösteren lezyonlardır. Derin dermal inflamatuar reaksiyon sonucunda geliştiği bilinmektedir ve kalıcı skar bırakmadan iyileşebilecekleri gibi bazen püstüler forma da dönüşebilmektedir (1,15). Püstüller; boyutları eşit olma eğiliminde olan ve steril pürülan içerikle dolu lezyonlardır. Yüzeyel dermal infiltrat içeren bu lezyonlar sıklıkla birkaç gün içinde skar bırakmadan iyileşmektedir. Lezyon şiddeti ilerledikçe daha ağrılı, endure ve inflame lezyonlar olan nodüller gelişmektedir. Akne vulgarisin nodüller gibi bir diğer şiddetli lezyonu olan kistler de daha derin yerleşim göstermekte ve pürülan içeriğin yanı sıra seroanginöz nitelikte bir sıvı içermektedirler. Şiddetli nodülokistik aknesi olan hastalarda bu lezyonlar sıklıkla birleşme eğilimi göstererek sinüs traktları da içeren inflame plaklar oluşturmaktadır (1,12).

İnflamatuar olsun olmasın tüm akne lezyonları iyileşme esnasında lezyon yerinde eritem, postinflamatuar hiperpigmentasyon, atrofik veya hipertrofik skarlar bırakabilmektedir. Genellikle nodüler ve kistik aknenin komplikasyonu olarak görülen akne skarları; ice pick, rolling, boxcar ve hipertrofik olmak üzere dört farklı şekilde izlenmektedir. Hipertrofik skarların sık geliştiği gövdede ayrıca yumuşak, hipopigmente ve anetoderma benzeri lezyonlar da görülebilmektedir. Akne lezyonlarının erken dönemde tedavi edilmesi iyileşme esnasında oluşabilecek kozmetik sorunları engellemek açısından büyük önem taşımaktadır (1,12).

Akne tek başına görülebilen bir kutanöz bulgu olsa da bazen akne lezyonlarına hiperandrojenizm bulguları da eşlik edebilmektedir. Hirsutizm, ses kalınlaşması, androgenetik alopesi ve düzensiz menstrüel siklus gibi hiperandrojenizm bulguları izlenen kadınlarda olası hormonal bozukluk açısından mutlaka ileri tetkikler yapılmalıdır (12).

Akne şiddetini değerlendirmek amacıyla birçok evreleme sistemi geliştirilmiş ve lezyonların sayılması ya da fotoğraflanması gibi değişik yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Akne evrelemesinde inflamasyonun olup olmaması, baskın olan lezyon tipi ve etkilenen alanın genişliği gibi özelliklerin hesaba katılması gerekmektedir (128,129). Bu amaçla AV klinik şiddetini Allen-Smith skalasına göre beş grupta ele almak daha kolay olacaktır;

Evre 0: Yalnızca dikkatli incelemede görülen birkaç komedon ve papül izlenir.

Evre 2: Yüzün yaklaşık dörtte biri tutulmuştur. Sıklıkla küçük papül ve komedonlar görülür. Nadiren büyük papül ve püstüller eşlik edebilir.

Evre 4: Yüzün yaklaşık yarısı tutulmuştur. Küçük ve büyük komedonlara ek olarak küçük papüller, nadiren de büyük papül ve püstüller görülür.

Evre 6: Yüzün dörtte üçü tutulmuştur. Büyük ve açık komedonların yanı sıra çok sayıda büyük papül ve püstüller izlenir.

Evre 8: Yüzün tamamı inflamatuar lezyonlarla kaplıdır (19).

2.4. Diğer Akne Tipleri

Klinik, prevalans veya patogenez yönünden farklılık gösterse de akne adı altında incelenen birçok klinik tablo vardır.

2.4.1 Neonatal akne

Neonatal akne sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Lezyonlar sıklıkla yaşamın ilk iki haftasında ortaya çıkmakta ve üçüncü ayında kendiliğinden gerilemektedir. Burun ve yanaklarda küçük inflame papüller izlenirken komedonların görülmemesi tipiktir. Bazı araştırıcılar neonatal aknenin gerçek bir akne varyantı olduğunu düşünürken, bazıları da neonatal sefalik püstülozun bir varyantı olduğu görüşünü desteklemektedir. Yenidoğanlarda perinatal dönemde sebum salınımında geçici olarak artış gösterilmesi bu durumun etyolojik açıdan önem taşıdığını düşündürmektedir. Püstüllerden alınan kültürlerde derinin normal florasında bulunan bir mikroorganizma olan *Malassezia sympodialis*'in üremesi ve %2'lik ketokonazolün topikal olarak

uygulanmasıyla lezyonlarda iyileşmenin gözlenmesi bu mikroorganizmanın da etyolojide rol oynadığını akla getirmektedir (12).

2.4.2. İnfantil akne

Yaşamın 3-6. ayında görülen infantil aknede klinik olarak en belirgin lezyonlar komedonlar iken, bunun yanı sıra papül, püstül, nodüller ve daha nadir de olsa kistik lezyonlar izlenebilmekte, hafif formlarda bile skar gelişimi görülebilmektedir. Etyolojide immatur adrenal bezden salgılanan DHEA miktarının geçici olarak yükselmesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca erkeklerde yaşamın 6-12. ayında testosteron üretimini uyaran luteinize hormon (LH) seviyelerinde artış görülmesinin akne oluşumuna katkıda bulunacağı ileri sürülmektedir. Lezyonlar genellikle 1-2 yaşında gerilemektedir (12).

2.4.3. Akne konglobata

Sıklıkla 13-19 yaşındaki erkekleri etkileyen, sistemik semptomların eşlik etmediği şiddetli bir nodülokistik akne formudur. Kadınlarda ve erişkin dönemde de görülebilmektedir. Lezyonlar komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, abseler ve skarların karışımından oluşmakta; sırt, kalça ve göğüste, daha az sıklıkta da abdomen, omuzlar, boyun, yüz, kol ve bacaklarda yerleşim göstermektedir. Komedonların genellikle birden fazla açıklığı mevcuttur; ayrıca bazı lezyonlardan kötü kokulu seröz, pürülan veya mukoid bir sıvı drene olur. Lezyonlar iyileşince yerinde keloidal ya da deprese skarlar bırakır. Tedavisi oldukça güçtür ve genellikle geçici yarar sağlar (12).

2.4.4. Akne fulminans

Akut febril ülseratif akne olarak da adlandırılan akne fulminans sistemik semptomların eşlik ettiği en şiddetli nodüler akne formudur. Sıklıkla 13-16 yaşındaki erkekleri etkilemektedir. Aniden ortaya çıkan inflamatuar, ağrılı, hemorajik kurutlu, sızıntılı plaklarla karakterize olan akne fulminans lezyonları sıklıkla sırt ve göğüste yerleşim göstermekte ayrıca boyun ve kolları da tutabilmektedir. Yüz sıklıkla etkilenmez. Lezyonlar hızla ülserleşir ve skar bırakarak iyileşir. Ateş, lökositoz, anemi, poliartralji, myalji ve hepatosplenomegali eşlik edebilmekte, kemik ağrısı da görülebilmektedir. Radyolojik olarak özellikle sternum ve klavikulada az sıklıkla da ayak bileği, humerus ve sakroiliak eklemlerde osteolitik kemik lezyonları izlenebilir. Bu bulgulara nadir de olsa eritema nodosum da eşlik edebilmektedir (1,12).

2.4.5. SAPHO (Sinovit-Akne-Püstülozis-Hiperostozis-Osteitis) sendromu

Göğüs ön yüzde hiperostozis, palmoplantar püstülozis, hidradenitis süpürativa ve akne fulminans birlikteliği ile karakterize bir durum olan SAPHO sendromunun etyolojisi tam olarak bilinmese de mikroorganizmalarca tetiklenen bir otoimmün cevabın sonucu olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Genellikle çocuklar, genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülmektedir. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Püstüler psoriazis, Sneddon-Wilkinson hastalığı, psoriazis vulgaris, lineer Ig A dermatozu, Behçet hastalığı, Sweet sendromu ve pyoderma gangrenozum SAPHO sendromu ile ilişkili diğer kutanöz bozukluklardır (1,12).

2.4.6. PAPA sendromu

Steril pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve aknenin birliktelik gösterdiği, sistemik semptomların eşlik ettiği bir diğer akne varyantı olan PAPA sendromu otozomal dominant geçişli kalıtsal bir otoinflamatuar bozukluktur. CD2 antijen bağlayıcı protein 1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan bu hastalıkta steril kutanöz abseler, inflamatuar bağırsak hastalığı ve sülfür içeren ilaç alımı sonrasında pansitopeni gelişimi görülebilmektedir (1,12).

2.4.7. Akne ekskoriye

Genç kadınlarda sık görülen bu durumda yaygın ekskoriyasyonun eşlik ettiği hafif şiddette akne lezyonları mevcuttur. Hastanın lezyonları sıkması veya koparmasıyla oluşmaktadır. Altta yatan anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk veya kişilik bozukluğunun hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (12).

2.4.8. Akne mekanika

Deriye sürtünme gibi tekrarlayan travmaya bağlı olarak pilosebase kanalın ağzının tıkanması sonucu ortaya çıkan bir akne formu olan akne mekanikada klinik olarak aralarda yer yer komedonların görüldüğü iyi sınırlı likenifiye hiperpigmente papül veya plaklar izlenmektedir. Kemer ve yaka gibi kıyafetlere bağlı olarak ya da futbol kaskı, omuz yastığı gibi spor araçlarının kullanımıyla ortaya çıkabilmektedir (1,129).

2.4.9. Yüzün solid ödemi ve akne

Morbihan hastalığı olarak da bilinen bu bozukluk akne vulgarisin oldukça nadir görülen bir varyantıdır. Yüzün üçte bir orta kısmında görülen ödeme eritem ve akne eşlik etmektedir. Rosacea ve Melkersson-Rosenthal sendromunda da benzer değişiklikler görülebilmektedir. Ödem şiddetinde değişiklik görülse de kendiliğinden gerileme izlenmemektedir (1,12).

2.4.10. Akne ve ilişkili endokrinolojik bozukluklar

Menstrüel sikluslarda düzensizlik, ses kalınlaşması, kliteromegali, libido artışı ve hirsutizm gibi endokrinolojik bozukluk düşündüren bulguların varlığında gerekli laboratuar testleri yapılmalıdır. Akne ile en sık ilişkisi olan endokrinolojik anormallikler arasında polikistik over sendromu (PKOS) ve konjenital adrenal hiperplazi yer almaktadır. Bir diğer adı Stein-Leventhal sendromu olan PKOS'lu hastalarda klinik olarak ovulatuar olmayan ve düzensiz menstrüel sikluslar, obezite, androgenetik alopesi, hirsutizm ve akne gibi bulgular gözlenmektedir. Genel populasyonun yaklaşık %3-6'sını etkileyen bu bozuklukta diyabet ve endometrium kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. PKOS'lu hastalarda serum luteinizan hormonun (LH) follikül uyarıcı hormona (FSH) oranı (LH/FSH>3) ve serum total testosteron düzeyi artmıştır (12).

2.5. Akneiform Döküntüler

2.5.1. Steroid folliküliti

Sistemik glukokortikoid, kortikotropin veya topikal glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkan bir follikülit tablosudur. Adolesan ve erişkinlerde tedavi başlanmasından 2 hafta sonra gelişen bu durum çocuklarda nadir görülmektedir. Monomorfik görünümlü küçük püstül ve kırmızı papüller ile karakterize olan lezyonlar, akne vulgarisin aksine en sık gövde, omuz ve kolların üst kısmında yerleşim göstermekte ve yüz daha az sıklıkla tutulmaktadır. Komedon, kist ve skar gelişimi görülmese de postinflamatuar hiperpigmentasyon gelişebilmektedir (12).

2.5.2. İlaç ilişkili akne

Glukokortikoidler gibi anabolik steroidler, fenitoin, lityum, izoniazid, yüksek doz B vitamini kompleksleri, halojenli bileşikler daha az sıklıkla da azatioprin, siklosporin, tetrasiklinler, fenobarbital, PUVA, propiltiyourasil, disülfiram, kinidin ve radyoopak kontrast maddeler monomorfik görünümlü inflamatuar papül ve püstüllerin gelişimine neden olabilmektedir (1,12).

2.5.3. Epidermal büyüme faktör

(EGF) reseptör inhibitörleri ilişkili döküntü küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolorektal karsinom ve meme kanseri tedavisinde kullanılan EGF reseptör inhibitörlerinden olan gefitinib, setuksimab, erlotinib ve trastuzumab gibi ilaçlar yüz ve üst gövdede perifolliküler papülopüstüler erupsiyona neden

olmaktadır. Bu yan etki EGF reseptör inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %86'sında ortaya çıkmaktadır. Epidermis bazal tabakası, folliküler keratinositler ve sebase bez epitelinde yüksek miktarda EGF reseptörünün eksprese edilmesinin bu döküntünün oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu döküntünün gelişmesi ve şiddetli olmasıyla tedaviye cevap arasında bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (12).

2.5.4. Mesleki akne ve klor aknesi

İş yerinde maruz kalınan çeşitli endüstriyel bileşikler akne oluşumuna neden olabilmektedir. Folliküler oklüzyon yaparak akne gelişmesinden sorumlu olan bileşikler arasında çözünmeyen yağlar, kömür katranı türevleri ve klorlu hidrokarbonlar sayılabilir. Klorlu hidrokarbonlara bağlı ortaya çıkan akne klor aknesi olarak adlandırılmaktadır (12).

Mesleki aknede dev komedonlara ek olarak papüller, püstüller, büyük nodüler lezyonlar ve kistler görülmektedir. Kömür katranına bağlı akne lezyonlarına sıklıkla hiperpigmentasyon eşlik etmektedir. Akne lezyonları sadece yüz ile sınırlı kalmayıp maruz kalınan bileşiğin temas ettiği her yerde gelişme eğilimi göstermektedir (12).

Klor aknesi klorlu aromatik hidrokarbon maruziyetinden birkaç hafta sonra gelişmektedir. Lezyonlar malar, retroauriküler ve mandibuler bölge, boyun, aksilla ve skrotumda yerleşim göstermekte ve sıklıkla küçük kistik papüller veya nodüller görülmektedir (1,12).

2.5.5. Gram negatif follikülit

Akne vulgarisli hastaların mevcut lezyonlarının uzun süreli olarak özellikle tetrasiklin gibi oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi sonucunda gelişebilmektedir. Hastalar sıklıkla başlangıçta tedaviden fayda gördüklerini; fakat sonrasında lezyonlarında kötüleşme olduğunu ifade etmektedir. Gram negatif follikülit, burun çevresinde yoğun yerleşim gösteren papülopüstüler lezyonlar ya da derin yerleşimli nodüller şeklinde izlenmektedir. Papülopüstüler lezyonlardan alınan kültürlerde *Enterobacter, Klebsiella* veya *Escherichia,* nodüler lezyonlardan alınan kültürlerde ise *Proteus* üreyebilir (12).

2.5.6. Radyasyon aknesi

İyonizan radyasyon ve UV radyasyon gibi farklı radyasyon tipleri akneiform döküntülere neden olabilmektedir. İyonizan radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon benzeri papüller gelişebilmektedir. İyonizan radyasyonun follikülde epitelyal metaplaziyi tetikleyerek pilosebase birimde hiperkeratotik tıkaçların oluşumuna neden olduğu ve bu mekanizmayla akneiform lezyonların gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (12).

Aşırı UV radyasyon maruziyeti ise Favre-Racouchot sendromu olarak bilinen geniş açık komedonlarla kaplı sarı atrofik plakların gelişimine neden olabilmektedir. Lezyonlar genellikle temporal ve periorbital bölgede simetrik yerleşim göstermektedir (12).

2.5.7. Tropikal akne

Özellikle tropikal iklimlerde aşırı sıcak maruziyetinin sonucu olarak gelişen şiddetli bir folliküler erupsiyondur. Lezyonlar akne konglobataya benzer şekilde başlıca kalça ve gövdede yerleşim gösteren derin, büyük inflamatuar nodüllerle karakterizedir. Koagülaz pozitif stafilokoksik sekonder enfeksiyon sıklıkla eşlik etmektedir (1,12).

2.5.8. Akne aestivalis

Güneşe maruziyet sonrasında gelişen monomorfik çok sayıda eritemli papüller ile karakterizedir. Özellikle 20-30 yaşındaki kadınlarda görülmekte ve sıklıkla omuz, kol, boyun ve göğüslerde yerleşmektedir (12).

2.5.9. Nazal katlantının psödoaknesi

Adolesan dönem öncesinde burnun alar kıkırdak ile triangüler kıkırdağının anatomik olarak birleşim yerine denk gelen transvers lineer olukta ortaya çıkan akneiform eritemli papüller ve milia ile karakterize bir durumdur (1,12).

2.5.10. Apert sendromu

Akrosefalosindaktili olarak da adlandırılan bu sendrom otozomal dominant olarak kalıtılan ve kraniyum, vertebralar, el ve ayaklarda sinostozun izlendiği herediter bir hastalıktır. Bu hastalarda kollar, kalçalar ve bacaklarda görülen akneiform erupsiyonlara şiddetli sebore, tırnak distrofisi, kutanöz ve oküler hipopigmentasyon da eşlik edebilmektedir (12).

2.5.11. Kozmetik akne

Yağlı ve oklüzif kozmetikler de akne gelişimine neden olabilmektedir. Bu etkiyi komedogenezi uyararak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (130).

2.5.12. Pomad aknesi

Yağlı saç ürünleri saç çizgisi boyunca yerleşim gösteren çok sayıda kapalı komedondan oluşan akneiform döküntülere neden olabilmektedir (130).

2.5.13. İdiyopatik fasiyal aseptik granülom

Küçük çocuklarda özellikle yanaklarda görülen, kendiliğinden gerileme eğilimi gösteren kronik, ağrısız, soliter nodülle karakterize bir durumdur. Ortalama görülme yaşı 3,8'dir (1).

2.6. Komplikasyonlar

Tüm akne lezyonları iyileşme sonrasında yerinde geçici maküler bir eritem bırakabilmektedir. Koyu tenli bireylerde gelişen postinflamatuar hiperpigmentasyon lezyonlar iyileştikten sonra aylarca sürebilmektedir. Bazı bireylerde ise akne lezyonları kalıcı skar bırakarak iyileşmektedir. En sık görülen skar tipi atrofik skar iken, hipertrofik skarlar daha nadir görülmekte ve zamanla iyileşme eğilimi göstermektedir. En sık skarlaşmanın görüldüğü bölgeler sırt ve omuzlardır. Ayrıca perifolliküler elastik doku harabiyetine bağlı gelişen anetodermal cepleşmeler sonucunda gelişen skarlar da kapalı komedon izlenimi veren küçük, yumuşak papüller şeklinde izlenmektedir (12,19,131).

Özellikle şiddetli olgularda AV depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir. Akneli adolesanların %30-50'sinde psikiyatrik bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (12,130).

Nadir görülen komplikasyonlar arasında; yüzün solid ödemi, pyojenik granülom, nöroma oluşumu ve osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar yer almaktadır (11,130).

2.7. Laboratuar Bulguları

Hiperandrojenizmden şüphelenilen hastalar dışında akne vulgariste laboratuar testlerine gerek duyulmamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda akne vulgarisli adolesan ve erişkin hastalarda serum androjen seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir; ancak akneli hastaların çoğunda androjenik hormon düzeylerinin normal sınırlarda olduğu görülmüştür (12). Özellikle ileri yaşlı kadınlarda görülen şiddetli ve tedaviye dirençli AV'de hastalar adrenal ve /veya over kaynaklı bozuklukları düşündüren menstrüel düzensizlik ile hirsutizm bulgularının varlığı açısından sorgulanmalı ve hastaların serum DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri, LH/FSH oranı değerlendirilmelidir (130).

Hiperandrojenizm düşündüren bulguların olmadığı AV'li hastalarda rutin laboratuar bulgularında belirgin bir değişiklik görülmemektedir; ancak inflamatuar lezyonların daha belirgin olduğu olgularda nadir de olsa akut faz reaktanlarında artış, lökositoz ve şiddetli olgularda ise *P. acnes*'e karşı oluşan antikor seviyelerinde belirgin artış saptanabilmektedir. Yapılan anaerobik

kültürlerde *P. acnes* ve daha az sıklıkla da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilebilmektedir (72,84,132).

2.8. Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris tanısı kolay konulsa da ayırıcı tanısında birçok hastalık yer almaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların morfolojisi ve lokalizasyonu tanı seçeneklerinin sınırlanmasına yardımcı olmaktadır (1).

Neonatal aknenin ayırıcı tanısında sebase hiperplazi, milia, miliaria rubra, kandidal enfeksiyonlar, hiper-IgE sendromunun papülopüstüler erupsiyonu ve geçici myeloproliferatif hastalığın vezikülopüstüler erupsiyonu yer almaktadır (1).

İnflamatuar aknede ayırıcı tanıda rozasea, perioral dermatit, follikülitler, akneiform erupsiyonlar, psödofollikülitis barba, akne keloid, fronkül, karbonkül, keratozis pilaris, lupus miliaris disseminatus fasiyei, pyoderma fasiyale, sarkoidozun papüler fasiyal lezyonları, Behçet hastalığı, nörotik ekskoriyasyon ve folliküler mikozis fungoides düşünülmelidir (1,11,12,19,129,130).

Komedonal akne ayırıcı tanısında ise milia, osteoma kutis, sebase hiperplazi, siringoma, trikoepitelyoma, steatokistoma multipleks, kolloid milia, kontakt akne, folliküler müsinoz, trikostazis spinuloza, Favre-Racouchot sendromu, nevus komedonikus, bazaloid folliküler hamartom sendromu ve sistemik kortikosteroidler ile anabolik steroidlere bağlı akne lezyonları yer almaktadır (1).

Akne skarları da hidroa vaksiniforme, uleritema orifojenez ve porfiria kutanea tardaya bağlı gelişen skarlarla karışabilmektedir (11).

2.9. Histopatoloji

Akne lezyonlarının klinik özellikleri ile histopatolojik inceleme arasında paralellik mevcuttur. Follikülün orta kısmından gelişmeye başlayan mikrokomedonlar aknenin öncü lezyonudur. Follikül epiteli biriken keratinöz materyal sonucu incelmekte ve balonlaşmaktadır, bu dönemde granüler tabaka belirgin hale gelmektedir. Kapalı komedonlarda folliküler gerilimde artış ve bunun yanı sıra eozinofiller, keratinöz materyal, kıl ve çok sayıda bakteri içeren bir kistik yapı oluşumu görülmektedir. Açık komedonlarda ise folliküler orifiste genişleme mevcuttur ve folliküler gerilim daha fazladır. Sebase bezler tipik olarak atrofiktir veya yoktur. Keratinöz materyal lameller ve konsantrik şekildedir. Genişlemiş follikülleri çevreleyen hafif perivasküler mononükleer hücre infiltratı izlenebilmektedir (1,82,130).

Folliküler epitelin aşırı gerilmesi folliküler duvarın parçalanmasıyla sonuçlanmaktadır. Yüksek immünojenik özelliği olan kistik materyalin dermise geçmesi belirgin bir inflamatuar yanıtın oluşumuna neden olmaktadır. Akut inflamatuar yanıtta klasik olarak ilk nötrofiller açığa çıkmakta ve püstül oluşumunu sağlamaktadır. Lezyon olgunlaştıkça gelişen yabancı cisim granülomatöz inflamasyonu sıklıkla skar gelişimi ile sonuçlanmaktadır (1,130).

Akne fulminansta ise yaygın inflamasyona değişik oranlarda nekroz eşlik etmektedir. Komedonlar nadiren görülmektedir. Lezyonlar yerlerinde ciddi skar bırakarak iyileşmektedir (1).

2.10. Prognoz ve Klinik Seyir

Genellikle prognozu iyi olan AV'nin başlangıç yaşı değişkendir. Başlangıç yaşı 6-8 yaş kadar erken olabilirken, lezyonlar 20 yaş sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Genellikle birkaç yıl içinde spontan gerileme gösteren lezyonlar çoğu hastada 20 yaşa kadar tamamen düzelse de bazı olgularda üç veya dördüncü dekadlara kadar sürmektedir. Kadınlarda özellikle menstruasyon öncesi dönemde sebase bez aktivitesindeki değişikliklere bağlı olarak alevlenme görülebilir (12).

Hastalığın erken tanısı ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi psikososyal sorunların ve kalıcı sekellerin gelişmesini önlemek açısından önem taşımaktadır. Kalıcı skarların geliştiği durumlarda cerrahiden yararlanılabilmektedir (133).

2.11. Tedavi

Akne vulgarisli hastaların %15-30'unda hastalığın şiddetli ve dirençli olması nedeniyle medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (134). Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene etkili bir tedavi planı yapılması açısından önem taşımaktadır. Hastanın daha önce kullandığı tedaviler, kozmetik ajanlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra akne lezyonlarının süresi, şiddeti, skar oluşumuna yatkınlık, deri tipi gibi faktörler de tedavi seçimi sırasında değerlendirilmelidir (1,8,134,135,136).

Akne tedavisinde amaç lezyon sayısı ve şiddetini en aza indirgemek, ayrıca skar oluşumunu önlemektir. Hafif şiddette aknesi olan olgularda topikal tedaviler genellikle yeterli iken, orta şiddette ve şiddetli lezyonu olanlarda topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanımı tercih edilmektedir (137,138).

Akne vulgaris tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleri patofizyolojiyle ilişkili olarak dört farklı basamakta etkili olmaktadır (12):

1. Folliküler hiperkeratinizasyonun düzenlenmesi
2. Sebase bez aktivesinin baskılanması
3. Başta *P. acnes* olmak üzere folliküler bakteri kolonizasyonunun azaltılması
4. Antiinflamatuar etki oluşturulması

Hastaların tedaviye uyumu açısından AV'li hastalar lezyonlarında iyileşmenin yavaş olacağı ve belirgin yanıtın üç ile beş ay içerisinde alınacağı konusunda bilgilendirilmelidir (73,134).

2.11.1. Topikal Tedavi

Hafif ve orta şiddetteki aknede tek başına veya sistemik ajanlarla kombine şekilde uygulanmaktadır. Tedavi edici ajanların sadece lezyona değil, yeni lezyon oluşumunun önlenmesi açısından tüm alana uygulanması önerilmektedir (139,140,141,142).

2.11.1.1. Temizleyiciler

Deri yüzeyindeki bakteri veya sebum oranının akneyi alevlendirdiği henüz tam olarak kanıtlanmamış olsa da günde iki kez hafif bir temizleyiciyle yıkamanın akne vulgarisli hastaların tedavi uyumunu artırdığı bilinmektedir. Benzoil peroksit veya salisilik asit içeren medikal temizleyiciler sırt gibi ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılmaktadır (12,130).

2.11.1.2. Sülfür/sodyum sülfasetamid/rezorsinol ve salisilik asit

İyi tolere edilen bir topikal antibiyotik olan sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimini kompetitif olarak inhibe ederek *P. acnes* artışına engel olmaktadır. Sodyum sülfasetamidin mevcut %10'luk losyonunun tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (1).

Komedolitik ve hafif antiinflamatuar etkinliği olan salisilik asit, hafif kimyasal irritan etki göstererek de aktif akne lezyonunun gerilemesine katkıda bulunmaktadır. %2'lik konsantrasyonda jel, krem, losyon, sabun ve solüsyon formları mevcut olan bu ajanın yan etkileri arasında eritem ve deskuamasyon yer almaktadır (1).

2.11.1.3. Azelaik asit

Bir dikarboksilik asit türevi olan azelaik asit komedolitik ve antibakteriyel özelliğe sahiptir (1). Aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğalmasını inhibe etmekte ve nötrofillerden üretilen süperoksit radikallerini azaltarak antiinflamatuar etki göstermektedir. Komedolitik etkisini ise folliküler hiperkeratinizasyonu baskılayarak yapmaktadır (1,140,143). Buna ek olarak tirozinazın kompetitif inhibitörü olması postinflamatuar hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılmasına olanak tanımaktadır. %20'lik krem ve %15'lik jel formu günde iki kez uygulanabilmektedir. Gebelikte dahi güvenle kullanılabilen bu ajan eritem, kaşıntı ve geçici yanma hissi gibi yan etkiler dışında iyi tolere edilmektedir (1,12).

2.11.1.4. Benzoil peroksit

Dermatologlar tarafından sık reçete edilen bir ajan olan benzoil peroksit, güçlü antimikrobiyal, düşük antiinflamatuar ve komedolitik etki göstermektedir (140). Benzoil peroksit, sebase bezlerde benzoil aside dönüşerek serbest radikaller oluşturmakta ve bakterisidal etki göstererek *P. acnes* populasyonunu azaltmaktadır. Buna ek olarak trigliseridlerin hidrolizini baskılayarak serbest yağ asidi seviyelerini azaltmakta ve bu sayede antiinflamatuar etki göstermektedir (8). Yüzeyel inflamatuar lezyonlarda oldukça etkili olduğu bilinen bu ajanın %2,5, %5 ve %10 gibi değişik konsantrasyonlarda jel, sabun, losyon ve krem formları mevcuttur ve günde iki kez uygulanması önerilmektedir. Diğer topikal antibiyotiklerin aksine benzoil perokside karşı mikrobiyal direnç gelişimi bildirilmemiştir; bu da benzoil peroksitin diğer tedavi seçenekleriyle kombinasyonunun daha etkili olmasına olanak tanımaktadır. Deride kuruluk ve irritasyona, nadiren de alerjik kontakt dermatite neden olabilmekte, saç ve kıyafetleri beyaza boyayabilmektedir (1,12).

2.11.1.5. Topikal antibiyotikler

Topikal antibiyotikler, inflamatuar akne lezyonlarında etkilidirler. Etkilerini follikül ve deri yüzeyindeki *P.acnes* kolonizasyonunu ve dolayısıyla komedogenez üzerindeki proinflamatuar etkilerini azaltarak göstermektedirler. Ayrıca deri yüzeyindeki serbest yağ asidi miktarını düşürmekte ve kemotaksisi baskılayarak antiinflamatuar etkide bulunabilmektedirler (140,144).

Akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisindir. Uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile görülen *P. acnes* direncini azaltmak amacıyla benzoil peroksit, azelaik asit, çinko asetat veya topikal retinoidler ile kombine tedaviler önerilmektedir (12,145,146).

Eritromisinin %1-4 arasında değişen oranlarda losyon, jel ve pomad formları mevcuttur ve gebelerde güvenle kullanılabilmektedir. Klindamisinin de %1'lik konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formu bulunmaktadır (147).

Akne tedavisinde kullanılan bir diğer antibiyotik seçeneği olan topikal tetrasiklinlerin %3'lük merhem formu mevcuttur (147).

Florokinolon türevi olan nadifloksasin akne tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan bir topikal antibiyotiktir. %1'lik krem formu bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliğin yanı sıra nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiinflamatuar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1α, IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını baskılamaktadır (148).

Topikal antibiyotiklere bağlı olarak eritem, deskuamasyon, kuruluk, kaşıntı ve yanma gibi yan etkiler görülebilir (144). Topikal antibiyotiklerle tedavide altı veya sekiz hafta içinde lezyonların dörtte birinde azalma beklenmektedir; tedaviye cevap alınamazsa başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir (149).

2.11.1.6. Topikal retinoidler

Topikal retinoidler hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almaktadır; aynı zamanda idame tedavisinde de sıklıkla

kullanılmaktadır. Retinoidler hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunu etkilemekte, ayrıca anormal folliküler deskuamasyonu normale döndürmektedir. Keratinizasyon üzerindeki etkilerini mikrokomedon oluşumunu inhibe ederek göstermektedir. Toll like reseptörler, sitokinler ve nitrik oksit salınımında rol alan yolaklar üzerinde etkili olarak da inflamasyonu azaltmaktadır (144).

Retinoidler nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptör ve retinoid X reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederek biyolojik yanıt oluşturmaktadır. Retinoidler bu reseptörler dışında IL-6'nın nükleer faktörü, aktivatör protein 1 gibi diğer transkripsiyon faktörlerini azaltarak da gen ekspresyonu üzerinde etki göstermektedir (139,140,142).

Tretinoin (all-trans retinoik asit) akne tedavisinde kullanılan ilk komedolitik ajandır. Folliküler keratinizasyonu normale döndürmekte ve komedon gelişimini engellemektedir. Bunun yanı sıra belirgin antiinflamatuar özellik de gösterdiğinden komedonal ve hafif, orta şiddetli aknede tek başına kullanılabilmektedir. Diğer topikal ajanlarla kullanıldığında ilaçların sebase folliküle penetrasyonunu artırmaktadır (1).

En sık görülen yan etki lokal irritasyondur. Ek olarak eritem, kuruluk ve deskuamasyon görülebilir. İrritasyon riski alkol bazlı jel ve solüsyonlarda en yüksektir. Yeni üretilen yavaş salınımlı tretinoin formülasyonlarında (%0,04 ve %0,1'lik jel) bu risk en aza indirgenmiştir (1,12).

Tedavi başlangıcından sonra ilk üç dört haftada akne lezyonlarında alevlenme izlenebilir, bu etki tedavinin devam edilmesiyle kendiliğinden

gerilemektedir. Stratum korneumun incelmesi ve irritasyon hastalarda güneş yanığı gelişme riskini artırdığından, hastalar güneşe maruz kalmamaları ve güneş koruyucu krem kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca irritasyon riskini azaltmak amacıyla tretinoinin ilk birkaç hafta gün aşırı ve düşük dozda kullanımı önerilmektedir. Fotolabil olduğundan gece yatarken uygulanmalıdır. Benzoil peroksit ile eş zamanlı olarak kullanıldığında inaktive olmaktadır. Teratojen etkisi olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır (1,12,142).

Sentetik bir retinoid olan adapalen aromatik naftoik asit türevidir. RAR-γ reseptörüne spesifik olarak bağlanır. Yapılan hayvan deneylerinde adapalenin tretinoinden daha az komedolitik özellik gösterdiği ve daha az irritan olduğu gösterilmiştir. Yine tretinoinden farklı olarak fotostabil ve lipofiliktir; ayrıca benzoil peroksitle okside olmadan kullanılabilmektedir. Komedolitik etkinin yanı sıra polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini baskılayarak, lipooksijenaz aktivitesini ve TLR 2'yi azaltarak güçlü antiinflamatuar etki göstermektedir. %0,1'lik alkolsüz jel ve krem formları mevcuttur (1,12,141,150).

Tazaroten bir sentetik asetilenik retinoiddir ve aktif metaboliti olan tazarotenik aside dönüşerek etki göstermektedir. Adapalen gibi RAR-γ reseptörünü inhibe etmektedir. Folliküler korneosit kohezyonunu düzenlemekte ve keratinizasyonun normale dönmesini sağlamaktadır. Güçlü bir komedolitik ajan olan tazarotenin yapılan çalışmalarda %0,025'lik tretinoin jel ve %0,1'lik tretinoin mikrosfer jelden daha etkili olduğu gösterilmiştir. %0,1'lik krem ve jel formları akne tedavisinde başarıyla kullanılabilmektedir. İrritan özelliği kısa süreli

uygulama rejimleri ile en aza indirgenmektedir. Gebelik kategorisi X olduğundan kadın hastalar gebe kalınmaması açısından uyarılmalıdır (1,12).

İsotretinoin lezyonların temizlenmesinde tretinoin ile benzer oranda etki gösterirken irritasyon riski daha azdır. %0,05'lik jel formu vardır. Oral isotretinoin gibi sebum üretimini azaltıcı etki göstermemektedir (8,140,142).

Retinaldehit belirgin komedolitik etki göstermektedir. %0,1'lik jel formunun eritromisin ile kombinasyonunun sekiz haftalık süre sonunda komedon, mikropapül, papül ve püstüllerde önemli derecede azalma sağladığı gösterilmiştir (8).

Retinoil beta glukuronidin %0,1'lik krem formu inflamatuar ve inflamatuar olmayan akne lezyonlarında tretinoin kadar etkilidir. İrritasyon ve diğer yan etkiler oldukça az oranda görülmüştür (140).

2.11.1.7. Nikotinamid

Vitamin B3'ün amid türevi olan nikotinamid güçlü antiinflamatuar etkinliğinden dolayı akne tedavisinde kullanılmaktadır. %4'lük jel formu bulunmaktadır. Antiinflamatuar etkisini sitokin üretimi ve lökosit kemotaksisini inhibe ederek göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden *P. acnes* aracılı IL-8 üretimini ve NFκB ile mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolaklarını inhibe ettiği saptanmıştır (129,151).

2.11.1.8. Dapson

%5'lik jel formu mevcuttur. Günde iki kez kullanılması önerilmektedir. Antiinflamatuar ve antimikrobiyal etkinliği olduğu bilinen dapsonun lökositlerin göçünü ve lökositlerden salınan mediyatörlerin üretimini inhibe ettiği, dolaylı olarak da *P.acnes* sayı ve aktivitesini azalttığı ileri sürülmektedir. Çabuk etki göstermesi ve irritan özelliğinin oldukça az olması akne tedavisinde güvenle kullanılmasına olanak tanımaktadır (146,152).

2.11.1.9. Diğer topikal tedaviler

Triptofanın ana metaboliti olan pikolinik asit antibakteriyel, antiviral ve immünmodülatör etki göstermektedir. %10'luk jel formu olan bu ajanın inflamatuar ve inflamatuar olmayan akne tedavisinde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür (146).

Antibakteriyel aktivite gösteren aliminyum kloridin akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (153).

2.11.2. Sistemik Tedavi

2.11.2.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler orta ve şiddetli inflamatuar aknede, topikal tedavilere yanıt vermeyen veya topikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skar bırakma eğilimi gösteren aknede ve topikal tedavilerin daha az etkili olduğu sırt, omuz ve gövde lezyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır (8,12,19,134).

Tetrasiklinler akne tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Oral kullanımı ile sebum üretimi üzerinde değişiklik yapmayan tetrasiklinler esterifiye yağ asidi konsantrasyonunda artışa ve bakteriyel lipazları inhibe ederek serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Serbest yağ asitleri sebum içerisindeki major irritan olmasa da *P. acnes* ve salgıladığı proinflamatuar sitokinlerin metabolik aktivitesi açısından belirleyici bir role sahiptir. Tetrasiklinler ayrıca *P. acnes* sayısının azalmasında da direkt rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak tetrasiklinler nötrofil kemotaksisini engelleyerek, makrofaj fonksiyonları üzerinde etki göstererek ve matriks metalloproteinaz-9 üretimini azaltarak antiinflamatuar etki göstermektedir (10,12,136,154,155,156).

Tetrasiklinlerin başlangıç dozları klinik pratikte 500-1000mg/gün arasında değişiklik göstermektedir. Şiddetli akne formlarında tetrasiklin dozu yakın karaciğer fonksiyon testleri takibiyle 3500mg/gün'e kadar artırılabilmektedir. Absorbsiyonu yemeklerden etkilendiğinden tetrasiklinler yemekten bir saat önce veya en az iki saat sonra alınmalıdır. İskelet sistemi üzerinde etkili olması ve dişlerde renk değişikliği yapması nedeniyle gebelerde ve 10 yaş altında kullanımı kontrendikedir. Gastrointestinal irritabiliteye neden olabilmekte ve ayrıca vajinal florayı etkileyerek vajinal kandidiyazis gelişimini tetikleyebilmektedir (12,134,154).

Bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle tetrasiklinlerin en fazla dört ile altı ay süreyle kullanılmaları önerilmektedir. Ayrıca hafif şiddetli akne vulgarisli hastalarda bakteriyel direnç gelişimini önlemek amacıyla mümkün olduğunca sistemik antibiyotik kullanımından kaçınılması gerektiği ileri sürülmektedir.

Tetrasiklin tedavisi başlanan hastalarda tedavinin üç veya dördüncü ayında belirgin bir klinik düzelme görülmezse bakteriyel direnç akla gelmelidir. Normal floradaki bakterilerin neden olduğu gram negatif follikülit de tedaviye yanıtsızlık nedenlerinden biridir (8,12,135,136).

Tetrasiklin türevleri olan doksisiklin ve minosiklin de akne tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. En belirgin avantajları emilimlerinin tetrasiklinlerin aksine yemeklerle bozulmamasıdır. Ayrıca doksisiklin tetrasikline nazaran daha lipofiliktir; bu nedenle pilosebase birime daha hızlı geçmekte ve daha hızlı etki göstermektedir. Doksisiklinin önerilen tedavi dozu 100-200mg/gün'dür. Fotoonikolizis gibi fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabildiğinden yaz aylarında başka bir antibiyotiğe geçilmesi önerilmektedir (12,129,136).

Minosiklin ise en lipofilik antibiyotiktir, pilosebase birimde yüksek yoğunluğa ulaşmaktadır. Minosiklin ile *P.acnes* direnci daha nadir görülmektedir ve etkinliği tetrasiklinden daha iyidir. Bölünmüş dozlar halinde 100-200mg/gün kullanımı önerilmektedir. Olası yan etkileri arasında; deri ve mukozalarda mavi-siyah pigmentasyon, psödotümör serebri, poliarteritis nodoza, otoimmün hepatit, alerjik ve ürtikeryal reaksiyonlar, ilaç ilişkili lupus, pankreatit, pnömoni ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar yer almaktadır (10,12,134,136,157).

Limesiklin ise yeni, ikinci kuşak bir tetrasiklindir. Etkinliği minosikline benzer orandadır ve 300-600 mg/gün dozda kullanımı önerilmektedir (8).

2.11.2.2. Makrolidler

Eritromisin, önceleri tetrasiklin alımı ile gastrointestinal yan etkiler görülen hastalardaki akne lezyonlarının tedavisinde önerilirken, eritromisine dirençli *P.acnes* suşlarının prevalansının gittikçe artması nedeniyle kullanımı çocuklar ve gebelerle sınırlandırılmıştır. İki doza bölünerek 1000 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (8,12).

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan bir diğer makrolid de azitromisindir. 250-500 mg/gün dozda, haftada üç gün, üç ay süreyle azitromisin kullanımının inflamatuar ve inflamatuar olmayan akne tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Karaciğerde metabolize edilen azitromisinin en sık görülen yan etkisi bulantı ve diyaredir (12).

2.11.2.3. Trimetoprim-Sulfometoksazol

Yan etki profilinin geniş olması nedeniyle sadece diğer antibiyotik tedavilerine yanıtsız şiddetli akne olgularında kullanılabilmektedir. Önerilen doz 400-600 mg/gün'dür (10,12).

2.11.2.4. Klindamisin

Psödomembranöz enterokolit oluşumuna neden olduğundan sistemik klindamisin kullanımı günümüzde tercih edilmese de, topikal klindamisin özellikle benzoil peroksitle kombine edilerek akne tedavisinde kullanılmaktadır (12).

2.11.2.5. Dapson

Diğer tedavilere dirençli, şiddetli inflamatuar akneli hastalarda dapson kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Üç ay süreyle 50-100 mg/gün dozda kullanılması önerilmektedir. Hemolize neden olabileceği bilindiğinden tedaviye başlamadan önce glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyi değerlendirilmelidir. Ayrıca tedavi süresince düzenli olarak tam kan sayımı yapılmalı ve karaciğer fonsiyon testlerine bakılmalıdır (12).

2.11.2.6. Hormonal tedavi

Hormonal tedavide amaç androjenlerin sebase bezler üzerindeki etkisini ortadan kaldırmaktır. Özellikle geç başlangıçlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne lezyonlarına hirsutizm, androgenetik alopesi, menstrüel düzensizlik gibi hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği kadın hastalarda tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu amaçla oral kontraseptifler (OKS), glukokortikoidler, androjen reseptör blokörleri ve enzim inhibitörleri kullanılmaktadır (10,12,158).

2.11.2.6.1. Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler, genellikle östrojen ve östrojenin yan etkilerini en aza indirgemek amacıyla progesteron içermektedir. Hipofizden gonadotropinlerin salınımını inhibe ederek ovulasyonu ve bunun sonucu olarak da over kaynaklı androjen üretimini baskılamaktadır. İçerdiği östrojen sayesinde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesinin artışını sağlayarak dolaşımdaki serbest

testosteron düzeyinin azalmasına neden olmaktadır. Bunun dışında OKS'lerin sebum üretimini baskıladığı da bilinmektedir (12,158).

Etinil estradiol, OKS içeriğinde yer alan başlıca östrojen olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonları tromboembolik hastalık, serebrovasküler olay ve miyokard infarktüsü gelişme riskinin artışına neden olmaktadır. Bu nedenle günümüzde bu ilaçlarda bulunan östrojen dozları oldukça azaltılmıştır. OKS'lerin bir diğer bileşeni olan progesteronlar ise androjenik aktivite göstererek akne şiddetinde artış, hirsutizm ve androgenetik alopesi gibi hiperandrojenizm bulgularının gelişmesine neden olabilmektedir. Ancak günümüzde desogestrel, norgestimat ve gestoden gibi üçüncü jenerasyon progesteronların kullanımı ile bu etki en aza indirgenmiştir (158,159).

Oluşabilecek yan etkiler arasında bulantı, kusma, menstrüasyon anormallikleri, meme hassasiyeti, melazma ve kilo alımı yer almaktadır. Tromboflebit, pulmoner emboli ve hipertansiyon daha nadir görülen ancak daha ciddi yan etkilerdendir (12,158).

2.11.2.6.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler antiinflamatuar etkileri dolayısıyla özellikle şiddetli akneli hastalarda isotretinoin tedavisi başlangıcında lezyonlardaki alevlenmeyi baskılamak amacıyla kısa süreli olarak kullanılabilmektedir. Uzamış kullanımının steroid aknesine neden olabileceği unutulmamalıdır (12).

2.11.2.6.3. Androjen reseptör blokörleri

Spironolakton, androjen reseptör blokajının yanı sıra 5α-redüktaz enziminin inhibisyonunu da sağlamaktadır. 50-100 mg dozda günde iki kez kullanımı ile sebum üretimini azalttığı ve akne lezyonlarında düzelme sağladığı bildirilmiştir. Hiperkalemi, menstrüel düzensizlik, halsizlik, başağrısı ve memede hassasiyet oluşabilecek yan etkilerdendir. Gebelerde kullanımı sonucunda erkek fetusta feminizasyon ve hipospadiasa neden olabileceği bilinmektedir (12,158).

Siproteron asetat ise androjen reseptörlerini bloke eden bir progestasyonel antiandrojendir. DHEA'nın androstenediona dönüşmesini baskılayarak adrenal androjen üretimini azaltmaktadır. Etinil estradiol ile kombine OKS formu mevcuttur. Olası yan etkileri arasında başağrısı, bulantı, memede hassasiyet ve menstrüel anormallikler yer almaktadır. Doz bağımlı hepatotoksisite ise en ciddi yan etkisidir (12,158,160,161).

Flutamid, steroid olmayan bir androjen reseptör blokörüdür. Akne ve hirsutizmin bir arada görüldüğü kadınlarda 250 mg dozda günde iki kez ve OKS ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Fatal hepatite neden olabileceği bilindiğinden karaciğer fonksiyon testleri sık aralıklarla takip edilmelidir. Kullanım esnasında gebe kalınmamalıdır (12,162).

2.11.2.6.4. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri

Löprolid gibi GnRH agonistleri hipofiz bezi üzerinde etkili olarak gonadotropinlerin siklik salınımını bozmaktadır. Bu ajanlar özellikle ovaryen hiperandrojenizm tedavisinde tercih edilmektedir. Endokrinolojik bozukluğu

olsun olmasın akne ve hirsutizmi olan kadınların tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir. Enjektabl ve nazal sprey formları mevcuttur. Menopozal semptomlar ve kemik kaybı gibi yan etkileri olduğundan kullanımı sınırlıdır (12,163,164).

2.11.2.7. İsotretinoin

Oral isotretinoin (13-cis retinoik asit), 1982 yılında şiddetli nodüler akne tedavisinde kullanımı onaylanmış, A vitamini metabolizmasıyla oluşan doğal, fizyolojik bir bileşiktir. Bunun yanı sıra diğer tedavilere yanıtsız, skar bırakma eğilimi gösteren ve psikolojik sorunlara yol açan orta ve şiddetli akne, akne fulminans, pyoderma fasiyale ve gram (-) follikülit tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (1,12,165).

İsotretinoin akne vulgaris tedavisinde %70-89 oranında remisyon sağlayan etkili bir tedavi ajanıdır. Lezyonlarda tam veya tama yakın iyileşme sağlamakta ve bu dramatik yanıtın akne patogenezinden sorumlu dört basamak üzerinde etkili olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (10,166,167).

İsotretinoinin etki mekanizması tam olarak bilinmese de, hücre siklusu, hücre farklılaşması, hücre sağkalımı ve apoptozu üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Sebase bezlerdeki bazal hücrelerin olgunlaşmasını inhibe etmekte ve bu sayede sebase bezlerin atrofisine neden olmaktadır. Altı haftalık kullanım sonrasında sebum üretiminde %90'lara varan azalma sağlamaktadır. Bunun dışında duktal *P. acnes* kolonizasyonunu engellemekte ve folliküler keratinizasyonu normale döndürmektedir. Antiinflamatuar etki gösterdiği de

gösterilmiş ve bunu konakçı defans mekanizmalarını artırarak, monosit kemotaksisini modifiye ederek yaptığı ileri sürülmüştür (1,165).

İsotretinoin oral biyoyararlanımı %25 iken bu oran yağlı yiyeceklerle birlikte alındığında maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü ortalama 18 saattir. Hipotezlere göre all-trans retinoik asit veya 9-cis retinoik asit gibi aktif metabolitlere dönüşerek retinoid reseptörlerine bağlandığı düşünülmektedir. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak enterohepatik sirkülasyona girmekte ve %99 oranında plazma albuminine bağlanmaktadır. İlaç alımınından 30 dakika sonra kanda saptanmakta ve maksimum konsantrasyona 2-4 saatte ulaşmaktadır. Metabolitleri idrar ve feçesle atılmaktadır. Tedavi sonlandırıldıktan yaklaşık 14 gün sonra tüm metabolitlerin teratojenik olmayan seviyelere ulaştığı bilindiğinden tedavi bitiminden bir ay sonrasına kadar sağlanan kontrasepsiyonun yeterli güvenlik aralığı sağladığı ileri sürülmektedir (1,166).

İsotretinoin akne vulgaris tedavisinde farklı doz rejimleri şeklinde kullanılabilmektedir. En sık önerilen rejim 16-24 hafta süreyle 0,5-2,0 mg/kg/gün dozda kullanılmasıdır. Relaps riskini en aza indirgemek için 120-150 mg/kg kümülatif dozun sağlanması önerilmektedir. 1 mg/kg/gün dozunda ortalama 4-5 ay isotretinoin kullanımı ile kümülatif doza genellikle ulaşılmaktadır. Şiddetli inflamatuar aknesi olan hastalarda isotretinoin kullanımının ilk aylarında görülebilecek alevlenmeyi önlemek amacıyla tedavi 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanabilmektedir. Biyoyararlanımı artırmak amacıyla günlük doz ikiye bölünerek ve yemeklerle birlikte alınmalıdır (1,8,10,12,135).

İsotretinoinin akne yönetiminde en etkili tedavi seçeneği olduğu bilinse de, bir grup hasta isotretinoine daha az cevap vermekte ve birden fazla tedavi kürüne ihtiyaç duymaktadır. Özellikle 16 yaşından küçük nodülokistik akneli hastaların isotretinoin tedavisinden sonraki 2-4 yıl içerisinde ikinci ve hatta üçüncü isotretinoin tedavi kürüne ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Ayrıca altta yatan endokrin bozukluğu olanlarda tatmin edici cevap izlenmemektedir. Yine kistik akne lezyonlarına bağlı gelişen skar ve sinüs traktlarında da isotretinoine cevap alınmamakta, cerrahi tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Vücudun hemen her yerinde retinoik asit reseptörleri bulunduğundan isotretinoin geniş bir yan etki profiline sahiptir. Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doz bağımlıdır, ilacın kesilmesiyle geri dönmektedir. En sık görülen yan etkiler deri ve mukoz membranlarla ilişkilidir. Değişen derecelerde keilit hastaların hemen tamamında görülmektedir. Olguların yarısından fazlasında ise mukozalarda kuruluk, kserozis ve pruritus izlenmektedir. Nadir de olsa özellikle soğuk ve kuru havalarda retinoid erupsiyonu olarak adlandırılan ekzematöz lezyonlara da rastlanabilmektedir. Daha az sıklıkta saçlarda incelme ve granülomatöz paronişyal lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nörit gibi oftalmolojik yan etkiler görülebilmektedir. İsotretinoine bağlı korneal opasiteler, geçici ve kalıcı işitme kaybı geliştiği de bildirilmiştir (1,12,130).

İsotretinoin kullanımı esnasında nadiren başağrısı, bulantı ve görme bozukluğu gibi klinik bulgular veren psödotümör serebri tablosu

gelişebilmektedir. Tetrasiklinle birlikte kullanımı bu riski artırdığından bu ilaçların eş zamanlı verilmemesi gerekmektedir (12).

İsotretinoin kullanımının psikiyatrik yan etkilerle ilişkisi tam olarak bilinmese de, depresyon, intihar eğilimi, psikoz ve agresif davranışlar gibi yan etkiler tanımlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda nedensel bir ilişki gösterilememiştir (1,12).

Bulantı, kusma, özefajit, gastrit ve kolit gibi gastrointestinal yan etkiler nadiren görülmektedir. Oldukça nadir de olsa akut hepatit gelişebilmektedir (12).

Myalji isotretinoin kullanan hastalarda en sık görülen kas-iskelet sistemi yan etkisidir ve hastaların %15'inde gelişmektedir. Şiddetli olgularda, olası rabdomyolizi dışlamak amacıyla kreatin fosfokinaz düzeylerine bakılmalıdır ve yükseklik saptanan hastalarda semptomlar geçene kadar doz düşürülmeli veya tedaviye ara verilmelidir. Uzun süre isotretinoin alan hastalarda hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, şiddetli kemik ağrısı ve çocuklarda epifizlerin erken kapanması gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca artralji, artrit, sırt ağrısı ve osteoporoz da gelişebilmektedir. Kemik üzerindeki yan etkiler diğer yan etkilerin aksine tedavi bitiminden sonra büyük oranda kalıcı olmakta ve birkaç yıl sonraki radyografilerde de izlenebilmektedir. 12 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmemektedir (1,12,165).

İsotretinoin güçlü teratojenik etkiye sahiptir. Özellikle organogenez üzerinde olumsuz etkileri olduğundan gebelikte kullanımı kontrendikedir. Bu yüzden kadın hastalarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır.

Hastalar tedavi süresince ve tedavi bitiminden bir ay sonrasına kadar etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir (1,12).

İsotretinoin tedavisi başlanan hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince laboratuar değerlendirilmeleri yapılmalıdır. Hastaların %25-45'inde serum trigliserid artışı ve %31'inde de total kolesterol artışı izlenmektedir; fakat bu değişiklikler genellikle doz düzenlemesi gerektirmemektedir. Ayrıca hastaların %11'inde serum transaminaz seviyelerinde artış görülmektedir. Nadiren lökopeni, trombositopeni, trombositoz ve eritrosit sedimantasyon hızında artış gibi anormallikler saptanabilmektedir. Tüm bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra kendiliğinden düzelmektedir (1).

2.11.2.8. Diğer sistemik tedaviler

İmidazol grubundan bir antifungal olan ketokonazolün antifungal etkisinin yanı sıra adrenal ve gonadal steroidogenezi baskılayarak antiandrojenik etki de gösterdiği bildirilmektedir. Bu nedenle geleneksel akne tedavilerine yanıtsız olan hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (168).

Çinko, polimorfonükleer lökosit kemotaksisini ve *P.acnes* çoğalmasını inhibe ederek akne tedavisinde etkili olmaktadır. Ayrıca TNF-α salımının azaltılması, integrin ekspresyonunun düzenlenmesi ve keratinosit yüzeyindeki TLR-2 ekspresyonunun inhibisyonu ile antiinflamatuar etki göstermektedir. Bu nedenle çinko glukonatın inflamatuar akne tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (146).

2.11.3. Diyet

Akne hastalarının büyük bir kısmı çikolata, süt, yağlı yiyecekler ve tatlı tüketimi ile lezyonlarında alevlenme tariflese de yapılan çalışmalarda henüz bir ilişki gösterilememiştir. Hiperinsülinemi overler ve adrenal bezlerden androjen üretimini uyardığından glisemik indeksi yüksek gıdaların akne oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmektedir (12,169).

2.11.4. Akne cerrahisi

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen yüzeyel püstüller ve komedonların tedavisinde kullanılabilmektedir. Akne skarlarını ortadan kaldırmak amacıyla ise kimyasal peeling, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve dermabrazyon uygulanabilmektedir (12,170).

2.11.5. Fiziksel tedaviler

Fiziksel tedavi seçeneklerinden biri olan komedon ekstraksiyonu açık komedonlara komedon ekstraktörü ile uygulanabilmektedir. Bunun dışında eski nodülokistik lezyonlarda ve hipertrofik skarlarda likit nitrojen ile kriyoterapi başarılı olabilmektedir (12).

2.11.6. İntralezyonel glukokortikoidler

Derin nodüler ve kistik lezyonlarda dramatik iyileşme sağlayan bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla 2-3 hafta arayla triamsinolon asetonid enjeksiyonu

yapılmaktadır. Özellikle koyu tenli bireylerde hipopigmentasyon ve atrofi riski bulunmaktadır (12).

2.11.7. Fototerapi ve lazer

Akne vulgarisli hastaların %70 kadarı güneş maruziyetiyle lezyonlarında iyileşme olduğunu bildirmektedir. UV'nin etki mekanizması tam olarak bilinmese de UVB'nin *P.acnes*'i öldürdüğü ve UV radyasyonun ise sitokin salınımını inhibe ederek antiinflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır (12,171,172).

Birçok çalışmada fotodinamik tedavi ile inflamatuar aknede yirmi haftaya kadar klinik iyileşmenin devam ettiği gösterilmiştir (173,174).

Günümüzde lazerler de akne tedavisinde kullanılmaktadır. Orta ve şiddetli AV'de 1320 nm Nd: YAG lazer tedavisi ile inflamatuar lezyonlarda ve sebum üretiminde azalma olduğu bildirilmiştir (175). Düşük akımlı VSP Er: YAG lazer ile özellikle akne skarlarında başarılı sonuçlar alınmıştır (176). Ayrıca pulse dye lazer ve 1450 nm diod lazerin de inflamatuar akne lezyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir (177,178).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Kasım 2010-Mart 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, yaşları 18-35 arasında değişen, klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre evre 6 ile evre 8 arasında olan akne vulgaris tanısı almış ve tedavide sistemik doksisiklin veya isotretinoin endikasyonu konulmuş, her grupta 22'şer adet olmak üzere toplam 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için ise akne vulgarisi veya herhangi bir inflamatuar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından uyumlu toplam 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır.

Gebelik ve laktasyon, hiperlipidemi, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar; diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı, guatr, anemi, metabolik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun dışında A hipervitaminozu, psikiyatrik hastalık, kas hastalığı ve ilaca aşırı duyarlılık öyküsü gibi isotretinoin kullanılmasına engel durumu olanlar ile dispeptik yakınma, tetrasiklinlere aşırı duyarlılık öyküsü gibi doksisiklin kullanımına engel durumu olan hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Yine A vitamini, tetrasiklin, minosiklin, asitretin, karbamazepin, deksametazon, balık yağı ürünleri gibi isotretinoin ile etkileşen ilaç kullananlar veya aluminyum, kalsiyum veya magnezyum içeren antiasitler gibi tetrasiklinlerle etkileşen ilaç kullananlar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm gönüllülerden çalışma hakkında bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonsiyon testleri ile lipid profili normal, akne klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre evre 6 ile evre 8 arasında olan, diğer sistemik tedavilere dirençli hastalara sistemik isotretinoin tedavisi başlanmıştır. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, topikal tedavilere yanıtsız veya tolere edemeyen, akne klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre evre 6 ile evre 8 arasında olan, daha önce sistemik tedavi almamış hastalara ise doksisiklin tedavisi başlanmıştır. Kadın olgular için tedavi öncesinde beta HCG testinin negatif olmasına dikkat edilmiştir.

İsotretinoin tedavisinde doz aknenin klinik şiddetine göre belirlenmiştir. Orta şiddette akne kliniği olan hastalara 0,5 mg/kg/gün, şiddetli akne kliniği olan hastalara 1 mg/kg/gün olacak şekilde başlanmıştır. Tedaviye kümülatif doz 120-150 mg/kg olana kadar devam edilmiştir. Doksisiklin tedavisi ise 100 mg/gün dozunda başlanmış, alınan klinik yanıta göre tedaviye üç ay devam edilmiştir. Tedavi süresince yan etkiler açısından hastaların her ay karaciğer fonksiyon testleri ve isotretinoin kullanan hastalarda ek olarak lipid profili kontrolleri yapılmıştır. Ayrıca hastalar her ay klinik olarak da değerlendirilmiştir. İsotretinoin kullanan kadın olgular tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra en az iki ay devam etmek üzere etkili bir doğum kontrol yönteminin kullanılması açısından bilgilendirilmiştir. Tedavi döneminde karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hiperlipidemi gelişen olgular yakın takibe alınmıştır. Fotosensitivite riski

nedeniyle hastaların tedavi süresince güneş gören bölgelerine güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerilmiştir.

Tedavi bitiminde tedavi etkinliği Allen-Smith skalasına göre şu şekilde değerlendirilmiştir:

Tam düzelme: Hiç lezyon yok veya evre 0-evre 2 akne lezyonları

Kısmi düzelme: Evre 4 şiddetindeki akne lezyonları

Düzelme olmaması: Lezyonlarda belirgin düzelme kaydedilmemesi

Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya ciddi yan etkilerin geliştiği hastalarda, hastaların düzenli takibe gelmediği veya tedaviye devam etmek istemediği tüm durumlar ile ilacın kesilmesi gerektiği tüm tıbbi durumlarda tedavi kesilmiştir.

Sistemik tedavi öncesi hastaların sırt bölgelerindeki püstüler lezyonlardan ve bu lezyonlara en az 1 cm uzaklıktaki akne içermeyen normal görünümlü deri alanlarından punch tekniği ile 3 mm'lik biyopsiler alınmıştır. Tedavi bitiminde klinik olarak tatmin edici düzelmenin (Akne derecelendirmesinde Allen-Smith skalasına göre iki evre veya üzeri düzelme) olduğu hastalardan bir önceki lezyonlu deri biyopsi skarının hemen yanından ikinci kez deri biyopsisi alınmıştır.

3.2.1. Biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi

Akne vulgaris olgularında hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonlarını belirlemek için streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır.

hBD-1 (Lo145235, tavşan poliklonal, Abbiotec®), hBD-2 (Lo145235, tavşan poliklonal, Abbiotec®) antikorları kullanılmıştır. hBD-1, 1/250 oranında, hBD-2, 1/100 oranında dilue edilmiştir. Biyotinlenmiş (sekonder) antikor, streptavidin-biyotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklindedir.

hBD-1 ve hBD-2 antikorlarının pozitif kontrolü olarak lenf nodu dokusu kullanılmıştır.

Deri biyopsilerine ait parafin bloklardan hazırlanan kesitler hBD-1 ve hBD-2 antikorları ile aşağıdaki prosedüre göre boyanmıştır.

1. Polilizinli lam üzerine alınan 4 mikronluk kesitler 56 °C etüvde gece boyunca deparafinize edilmiştir.
2. Kesitler ksilolde 30 dakika bekletilmiştir.
3. Fiksasyon için %96'lık alkolde 15 dakika tutulmuştur.
4. Kesitler önce çeşme suyuyla, ardından distile su ile yıkanmıştır.
5. Antijen retrival işlemi sitrat tampon içinde mikrodalgada yüksek sıcaklıkta 40 dakika bekletilmiştir. (105 °C 15 dakika, 95 °C 15 dakika, 89 °C 10 dakika)
6. Endojen peroksidazı bloke etmek için oda sıcaklığında %3'lük hidrojen peroksitte 15 dakika bekletilmiştir.
7. Kesitler önce distile su ile, ardından fosfat tampon çözeltisi (Phosphate buffer solution: PBS) ile yıkanmıştır.

8. Primer antikor olan hBD-1 ve hBD-2 lam üzerindeki doku kesitlerini kapatacak şekilde damlatılmıştır. hBD-1 ve hBD-2 37°C'de 5 saat bekletilmiştir.
9. Kesitler PBS ile yıkanmıştır.
10. Bağlayıcı (sekonder) antikor ile oda sıcaklığında 30 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.
11. Streptavidin ile 30 dakika inkübe edilmiştir
12. Kesitler PBS ile yıkanmıştır.
13. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacı ile AEC ile 5 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.
14. Kesitler distile su ile yıkanmıştır.
15. Mayer's hematoksilen ile zemin boyası yapılmıştır.
16. Kesitler distile su ile yıkanmıştır ve havada kurutulmuştur.
17. Su bazlı kapatıcı ile kapatılmıştır.

Akne vulgaris olgularında epidermiste hBD-1 ve hBD-2 ile sitoplazmik boyanma şiddetine göre; negatif (0), hafif (+1), orta (+2) ve şiddetli (+3) olarak kabul edilmiştir.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmanın verileri SPSS (Version 15.0) programı ile bilgisayara aktarılıp analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama), Ki-kare testi, Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi, Mann Whitney

U testi, Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmıştır. Sürekli ve sıralanabilir değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırılmıştır. p değerinin 0.05'den küçük olması "istatistiksel olarak anlamlı " şeklinde değerlendirilmiştir. Aritmetik ortalamalar; aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza isotretinoin grubunda 15'i (%68,2) kadın, 7'si (%31,8) erkek, doksisiklin grubunda 14'ü (%63,6) kadın, 8'i (%36,4) erkek olmak üzere toplam 22'şer hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) erkek toplam 20 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1,2).

İsotretinoin, doksisiklin ve kontrol grubuna dahil edilen olguların yaşları 18 ile 32 arasında değişmektedir. İsotretinoin grubunda yer alan olgulardan 20'sinin (%90,9) yaşı 18-24 arasında iken, 2'sinin yaşı (%9,1) 25-32 arasındadır. Doksisiklin grubunda yer alan olgulardan 18'inin (%81,8) yaşı 18-24 arasında iken, 4'ünün yaşı (%18,2) 25-32 arasındadır. Kontrol grubunda ise 18-24 yaş ve 25-32 yaş gruplarında sırasıyla 19 (%95) ve 1 (%5) olgu yer almaktadır. İsotretinoin grubundaki olguların yaş ortalaması 20,91±3,06, doksisiklin grubundaki olguların yaş ortalaması 21,64±3,38 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 20,95±3,06 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1,2,3).

Tablo 1. Olguların bazı tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

Tanımlayıcı Özellikler	İsotretinoin Grubu		Doksisiklin Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%*	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet						
Kadın	15	68,2	14	63,6	11	55
Erkek	7	31,8	8	36,4	9	45
Yaş						
18-24 yaş	20	90,9	18	81,8	19	95
25-32 yaş	2	9,1	4	18,2	1	5
Akne Başlangıç Yaşı						
12-15 yaş	11	50,0	9	40,9		
16-19 yaş	9	40,9	9	40,9		
20 yaş ve üstü	2	9,1	4	18,2		
Akne Süresi						
1-4 yıl	10	45,5	12	54,5		
5-8 yıl	9	40,9	9	40,9		
9 yıl ve üstü	3	13,6	1	4,5		
Akne Evresi						
Evre 6	13	59,1	16	72,7		
Evre 8	9	40,9	6	27,3		

%*: Kolon Yüzdesi

Tablo 2. Olguların cinsiyet ve yaş dağılımı açısından karşılaştırılması

Tanımlayıcı Özellikler	İsotretinoin Grubu		Doksisiklin Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%*	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet						
Kadın	15	68,2	14	63,6	11	55,0
Erkek	7	31,8	8	36,4	9	45,0
			χ^2= 0,795 p=0,672			
Yaş						
18-24 yaş	20	90,9	18	81,8	19	95
25-32 yaş	2	9,1	4	18,2	1	5
			χ^2= 1,986 p=0,370			

%*: Kolon Yüzdesi

Akne başlangıç yaşı her iki grupta da 12 ile 25 yaş arasında dağılım göstermektedir. İsotretinoin grubundaki olgulardan 11'i (%50) 12-15 yaş, 9'u (%40,9) 16-19 yaş ve 2'si (%9,1) 20 yaş üstü grupta yer alırken, doksisiklin grubundaki olgulardan 9'u (%40,9) 12-15 yaş, 9'u (%40,9) 16-19 yaş ve 4'ü (%18,2) 20 yaş üstü grupta yer almaktadır. Ortalama akne başlangıç yaşı isotretinoin grubunda 15,82±2,51, doksisiklin grubunda ise 17,05±3,49 olarak bulunmuştur. Hastalık süresi her iki grupta da 1 ile 14 yıl arasında değişim göstermektedir (Tablo 1,2,3).

Tablo 3. Olguların yaş, akne başlangıç yaşı ve hastalık süresi ortalamalarının dağılımı

Değişkenler	İsotretinoin Grubu		Doksisiklin Grubu		Kontrol Grubu	
	Ortalama±SD	Ortanca (min;-maks;)	Ortalama±SD	Ortanca (min;-maks;)	Ortalama±SD	Ortanca (min;-maks;)
Yaş	20,91±3,06 yıl	20 (18-32) yıl	21,64± 3,38 yıl	20,50 (18-30) yıl	20,95±3,06 yıl	20 (18-32) yıl
Akne Başlangıç Yaşı	15,82±2,51 yıl	15,50 (12-21) yıl	17,05±3,49 yıl	16,50 (12-25) yıl		
Akne Süresi	1,68± 0,71 yıl	2 (1-3) yıl	1,50± 0,59 yıl	1 (1-3) yıl		

SD: Standart deviyasyon

Min: Minimum Maks: Maksimum

İsotretinoin grubundaki olgulardan 10'u (%45,5) 1-4 yıl, 9'u (%40,9) 5-8 yıl ve 3'ü (%13,6) 9 yıl üstü grupta yer alırken, doksisiklin grubundaki olgulardan 12'si (%54,5) 1-4 yıl, 9'u (%40,9) 5-8 yıl ve 1'i (%4,5) 9 yıl üstü grupta yer almaktadır. Mediyan hastalık süresi isotretinoin grubunda 2, doksisiklin grubunda ise 1 yıldır. Akne başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1,2,4).

İsotretinoin grubundaki olguların akne şiddeti, 13 (%59,1) olguda evre 6, 9 (%40,9) olguda evre 8 olarak derecelendirilirken, doksisiklin grubundaki olguların 16'sında (%72,7) evre 6 ve 6'sında (%27,3) evre 8 olarak derecelendirilmiştir. Akne şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1,4).

Tablo 4. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda yer alan olguların akne başlangıç yaşı, akne süresi ve akne evresi açısından karşılaştırılması

Tanımlayıcı Özellikler	İsotretinoin Grubu		Doksisiklin Grubu	
	Sayı	%*	Sayı	%
Akne Başlangıç Yaşı				
12-15 yaş	11	50,0	9	40,9
16-19 yaş	9	40,9	9	40,9
20 yaş ve üstü	2	9,1	4	18,2
		χ^2=0,867 p=0,648		
Akne Süresi				
1-4 yıl	10	45,5	12	54,5
5-8 yıl	9	40,9	9	40,9
9 yıl ve üstü	3	13,6	1	4,5
		χ^2= 2,229 p=0,328		
Akne Evresi				
Evre 6	13	59,1	16	72,7
Evre 8	9	40,9	6	27,3
		χ^{2**}=0,405 p=0,525		

%*: Kolon Yüzdesi **: Yates düzeltmeli ki-kare testi

Çalışma esnasında sistemik isotretinoin ve doksisiklin tedavileri olgular tarafından büyük ölçüde iyi tolere edilmiş olup isotretinoin grubunda yer alan sadece 1 olguda gelişen depresif duygu durum nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Tedavi esnasında isotretinoin grubundaki olguların tamamında keilit görülürken, 1'inde (%4,5) göz kuruluğu, 2'sinde (%9,1) epistaksis, 8'inde (%36,4) ekzematöz dermatit, 2'sinde (%9,1) myalji, 4'ünde (%18,1) kserozis ve 1'inde (%4,5)

depresif duygu durum izlenmiştir. Doksisiklin grubunda ise 4 olguda (%18,1) dispeptik yakınma olmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. İsotretinoin ve doksisiklin tedavisi esnasında görülen yan etkilerin dağılımı

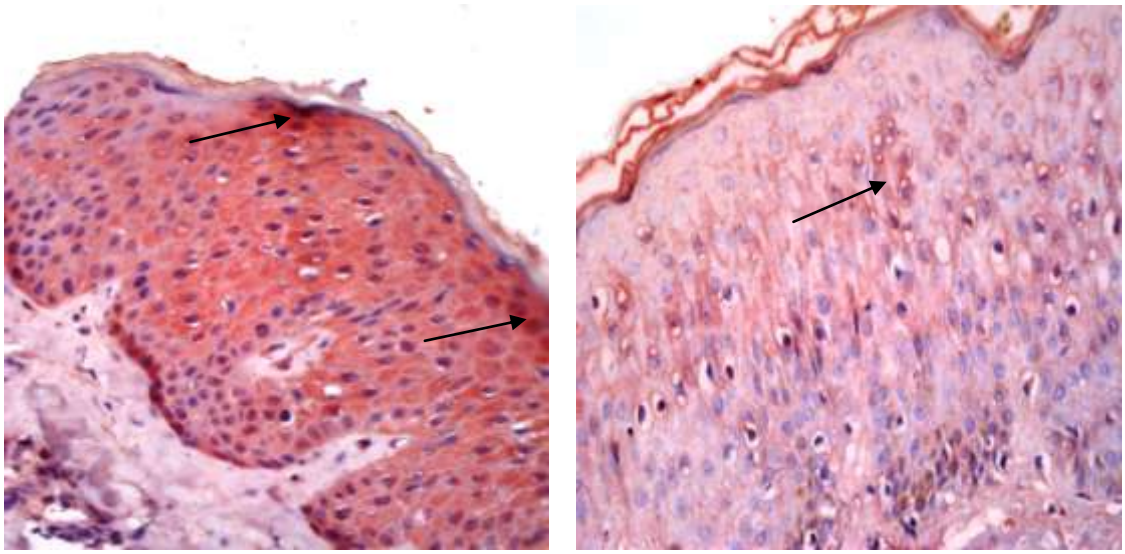
Değişkenler	İsotretinoin Grubu		Doksisiklin Grubu	
	Sayı (n=22)	%*	Sayı (n=22)	%
Keilit	22	100	-	-
Göz kuruluğu	1	4,5	-	-
Epistaksis	2	9,1	-	-
Ekzematöz dermatit	8	36,4	-	-
Myalji	2	9,1	-	-
Dispepsi	0	0	4	18,1
Kserozis	4	18,1	-	-
Depresif duygu durum	1	4,5	-	-

*%: Kolon yüzdesi

Çalışma süresince isotretinoin tedavisi alan olguların karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profilleri, doksisiklin tedavisi olguların ise karaciğer ve böbrek fonsiyon testleri ayda bir kez değerlendirilmiştir. Olguların hiçbirinde tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek derecede laboratuar anormalliği gözlenmemiştir.

Doksisiklin grubundaki olgulardan 1'i tedavi bitiminde kontrole gelmediğinden, isotretinoin grubundaki olgulardan 1'inin tedavisi depresif duygu durum sergilemesi nedeniyle sonlandırıldığından her iki grupta da toplam 21 olgudan tedavi sonrası kontrol biyopsi örneği alınmıştır.

Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deriden alınan örneklerde hBD-1 ile boyanma 4 olguda (%9,1) gösterilemezken, 9 olguda (%20,5) hafif, 15 olguda (%34,1) orta ve 16 olguda (%36,4) şiddetli derecede boyanma saptanmıştır. Yine aynı grupta tedavi öncesi lezyonlu deriden alınan örneklerde hBD-2 18 olguda (%40,9) gösterilemezken, 26 olguda (%59,1) hafif derecede boyanma izlenmiştir (Resim 1) (Şekil 1,2) (Tablo 6).



A **B**

A: Tedavi öncesi hBD-1 ile şiddetli sitoplazmik boyanma (ABP*x400)
B: Tedavi öncesi hBD-2 ile hafif şiddette sitoplazmik boyanma (ABPx400)
ABP: Avidin biyodin peroksidaz

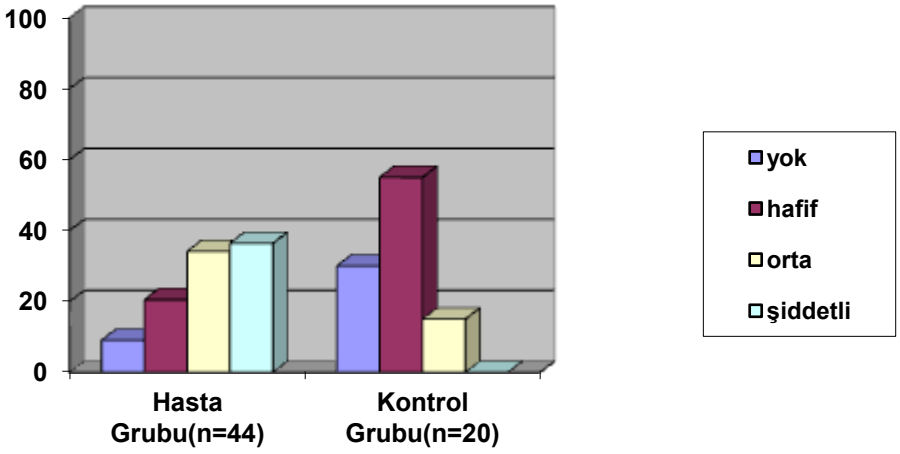
Resim 1. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride hBD-1 ve hBD-2 ile boyanma

Tablo 6. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu ve normal derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin dağılımı

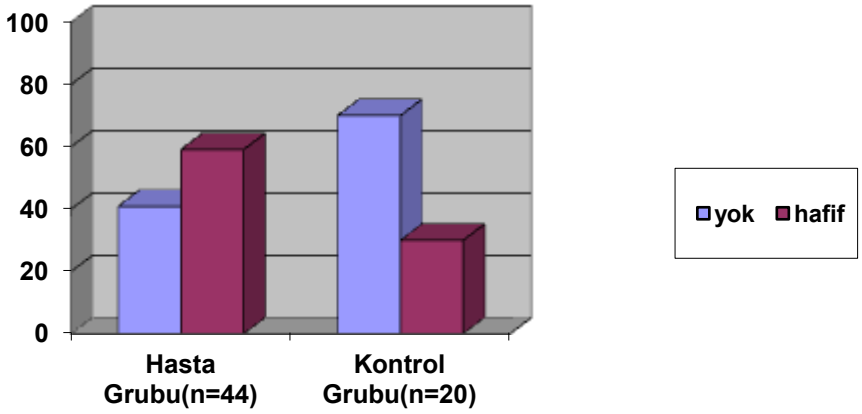
Değişkenler	Tedavi öncesi lezyonlu deri		Tedavi öncesi normal deri	
	Sayı	%*	Sayı	%
hBD-1				
Yok	4	9,1	7	15,9
Hafif	9	20,5	11	25,0
Orta	15	34,1	17	38,6
Şiddetli	16	36,4	9	20,5
hBD-2				
Yok	18	40,9	37	84,1
Hafif	26	59,1	7	15,9
Orta	0	0	0	0
Şiddetli	0	0	0	0

*%:Kolon yüzdesi

Hasta grubunda tedavi öncesi normal deriden alınan biyopsi örneklerinde hBD-1 7 olguda (%15,9) gösterilemezken, 11 olguda (%25,0) hafif, 17 olguda (%38,6) orta ve 9 olguda (%20,5) şiddetli derecede boyanma saptanmıştır. Yine hasta grubunda tedavi öncesi normal deriden alınan biyopsi örneklerinde 37 olguda (%84,1) hBD-2 saptanmazken 7 olguda (%15,9) hafif derecede boyanma izlenmiştir (Şekil 3) (Tablo 6).

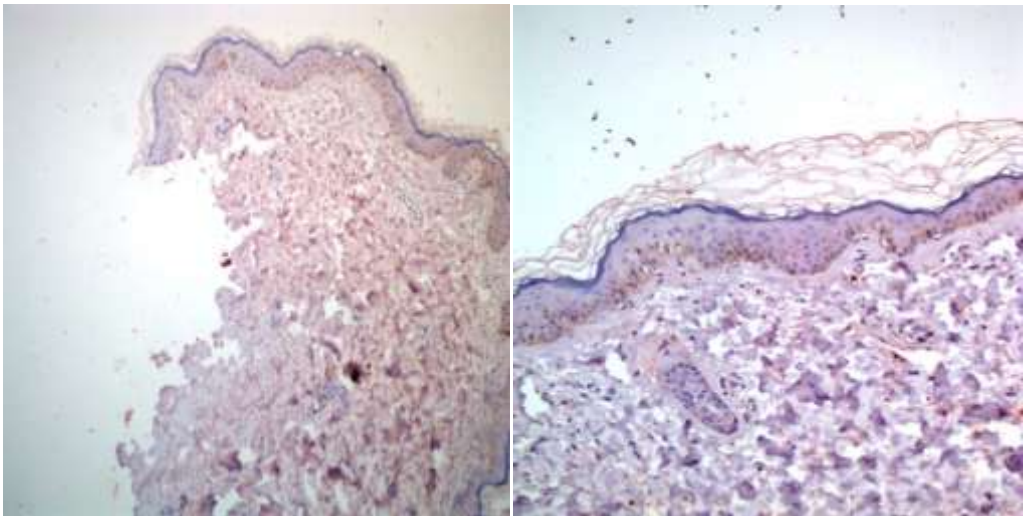


Şekil 1. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride, kontrol grubunda normal deri örneklerinde hBD-1 düzeylerinin dağılımı



Şekil 2. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride, kontrol grubunda normal deri örneklerinde hBD-2 düzeylerinin dağılımı

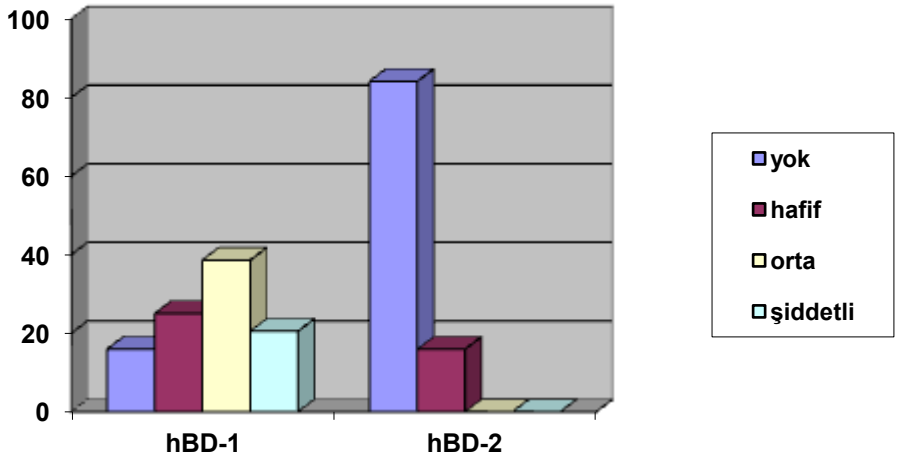
Kontrol grubundan alınan deri örneklerinde hBD-1 6 olguda (%30) gösterilemezken, 11 olguda (%55) hafif ve 3 olguda (%15) orta derecede boyanma görülmüştür. hBD-2 ise kontrol grubundaki 14 olguda (%70) saptanamazken, 6 olguda (%30) hafif derecede boyanma izlenmiştir (Resim 2) (Şekil 1,2).



A **B**

A: Normal deride hBD-1 ile sitoplazmik boyanmanın görülmemesi (ABPx200)
B: Normal deride hBD-2 ile sitoplazmik boyanmanın görülmemesi (ABPx200)

Resim 2. Kontrol grubunda tedavi öncesi lezyonlu deride hBD-1 ve hBD-2 ile boyanma



Şekil 3. Hasta grubunda tedavi öncesi normal derideki hBD-1ve hBD-2 düzeylerinin dağılımı

Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deri ve normal derideki hBD-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken

(p>0,05), tedavi öncesi lezyonlu deri ve normal derideki hBD-2 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p<0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deri ve normal derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta Grubu(n=44)	**Ortanca(min;-maks)**	**p değeri**
Tedavi öncesi hBD-1(Lezyonlu deri)	2(min;0-maks;3)	0,104
Tedavi öncesi hBD-1(Normal deri)	2(min;0-maks;3)	
Tedavi öncesi hBD-2(Lezyonlu deri)	1(min;0-maks;1)	**0,0001**
Tedavi öncesi hBD-2(Normal deri)	0(min;0-maks;1)	

Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır.
Min: Minimum Maks: Maksimum
0:Yok 1:Hafif 2:orta 3:Şiddetli

Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu deri hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunda tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Hasta Grubu(n=44) Ortanca(min;-maks)	**Kontrol Grubu(n=22) Ortanca(min;-maks)**	**p değeri**
Tedavi öncesi hBD1 (Lezyonlu deri)	2(min;0-maks;3)	1(min;0-maks;2)	**0,0001**
Tedavi öncesi hBD 2 (Lezyonlu deri)	1(min;0-maks;1)	0(min;0-maks;1)	**0,032**

Mann Whitney U testi uygulanmıştır.
Min: Minimum Maks: Maksimum
0:Yok 1:Hafif 2:orta 3:Şiddetli

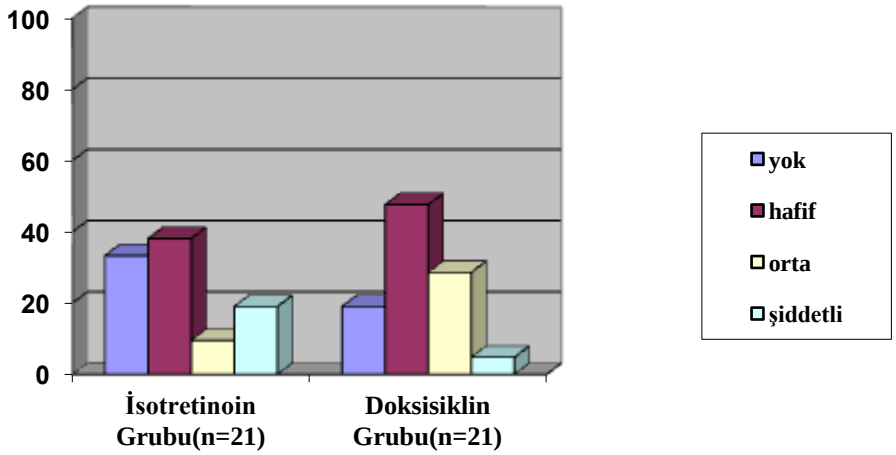
İsotretinoin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerinde hBD-1 ile 7 olguda (%33,3) boyanma görülmezken, 8 olguda (%38,1) hafif, 2 olguda (%9,5) orta ve 4 olguda (%19) şiddetli derecede boyanma saptanmıştır. hBD-2 ise 14 olguda (%66,7) gösterilemezken, 6 olguda (%28,6) hafif, 1 olguda (%4,8) orta derecede boyanma izlenmiştir. İsotretinoin grubunda lezyonlu deriden tedavi öncesi ve sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), hBD-2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür ($p<0,05$) (Şekil 4,5) (Tablo 9).

Tablo 9. İsotretinoin grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması

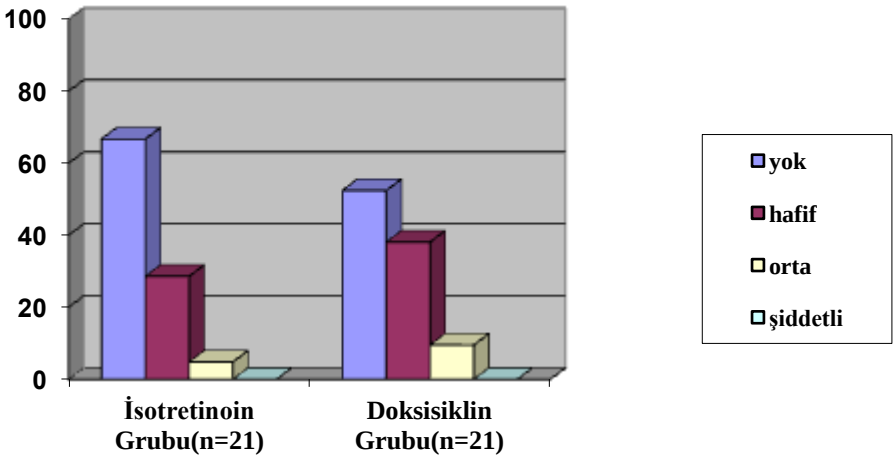
Değişkenler	**n**	**Ortanca(min;-maks)**	**p değeri**
Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)	22	2(min;0-maks;3)	0,122
Tedavi sonrası hBD-1(Lezyonlu deri)	21	1(min;0-maks;3)	
Tedavi öncesi hBD-2 (Lezyonlu deri)	22	1(min;0-maks;1)	**0,029**
Tedavi sonrası hBD-2(Lezyonlu deri)	21	0(min;0-maks;2)	

Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır.
Min:Minimum Maks:Maksimum
0:Yok 1:Hafif 2:Orta 3:Şiddetli

Doksisiklin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerinde hBD-1 ile 4 olguda (%19) boyanma görülmezken, 10 olguda (%47,6) hafif, 6 olguda (%28,6) orta ve 1 olguda (%4,8) şiddetli derecede boyanma saptanmıştır. hBD-2 ise 11 olguda (%52,4) gösterilemezken, 8 olguda (%38,1) hafif, 2 olguda (%9,5) orta derecede boyanma izlenmiştir (Şekil 4,5).



Şekil 4. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerinde hBD-1 düzeylerinin dağılımı



Şekil 5. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerinde hBD-2 düzeylerinin dağılımı

Doksisiklin grubunda lezyonlu deriden tedavi öncesi ve sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

derecede azalma izlenirken (p<0,05), hBD-2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Doksisiklin grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	n	Ortanca(min;-maks)	p değeri
Tedavi öncesi hBD-1(Lezyonlu deri)	22	2(min;1-maks;3)	**0,003**
Tedavi sonrası hBD-1(Lezyonlu deri)	21	1(min;0-maks;3)	
Tedavi öncesi hBD-2(Lezyonlu deri)	22	0(min;0-maks;1)	0,334
Tedavi sonrası hBD-2(Lezyonlu deri)	21	0(min;0-maks;2)	

Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır.
Min: Minimum Maks: Maksimum
0:Yok 1:Hafif 2:Orta 3:Şiddetli

İsotretinoin grubu ile doksisiklin grubundaki tedavi sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. İsotretinoin ve doksisiklin gruplarında tedavi sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	n	İsotretinoin Grubu Ortanca (min;-maks)	Doksisiklin Grubu Ortanca (min;-maks)	p değeri
Tedavi sonrası hBD-1 (Lezyonlu deri)	21	1(min;0-maks;3)	1(min;0-maks;3)	0,623
Tedavi sonrası hBD-2 (Lezyonlu deri)	21	0(min;0-maks;2)	0(min;0-maks;2)	0,331

Mann Whitney U testi uygulanmıştır.
Min: Minimum Maks: Maksimum

0: Yok 1:Hafif 2:Orta 3:Şiddetli

Tablo 12. İsotretinoin ve doksisiklin grubunda tedavi sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Gruplar	n	hBD-1 (Tedavi sonrası) Ortanca (min;-maks)	p değeri	hBD-2 (Tedavi sonrası) Ortanca (min;-maks)	p değeri
İsotretinoin Grubu	21	1(min;0-maks;3)	0,575	0(min;0-maks;2)	0,748
Kontrol Grubu	20	1(min;0-maks;2)		0(min;0-maks;1)	
Doksisiklin Grubu	21	1(min;0-maks;3)	0,172	0(min;0-maks;2)	0,190
Kontrol Grubu	20	1(min;0-maks;2)		0(min;0-maks;1)	

Mann Whitney U testi uygulanmıştır.
Min: Minimum Maks: Maksimum
0: Yok 1:Hafif 2:Orta 3:Şiddetli

İsotretinoin grubu ile doksisiklin grubundaki tedavi sonrası alınan deri örneklerindeki hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Hastaların bazal beta defensin düzeyleri ile tedaviye cevap arasında ilişki olabileceği düşünülerek isotretinoin ve doksisiklin gruplarında tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri ile tedavi sonrası akne şiddetinde gerileme arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. İsotretinoin ve doksisiklin gruplarında tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin tedavi sonrası akne şiddetindeki azalmayla arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Gruplar	Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)		Tedavi öncesi hBD-2 (Lezyonlu deri)		Akne şiddetinde azalma	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
İsotretioin						
Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)	1,000	.	0,248	0,266	0,299	0,187
Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)	0,248	0,266	1,000	.	-0,201	0,382
Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)	0,299	0,187	-0,201	0,382	1,000	.
Doksisiklin						
Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)	1,000	.	-0,183	0,414	0,129	0,579
Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)	-0,183	0,414	1,000	.	0,147	0,525
Tedavi öncesi hBD-1 (Lezyonlu deri)	0,129	0,579	0,147	0,525	1,000	.

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris pilosebase birimin multifaktöryel bir hastalığıdır. Akne patogenezinde suçlanan en önemli faktörler arasında; anormal duktal keratinizasyon, aşırı sebum sekresyonu, mikrobiyal floradaki anormallikler ve inflamasyon yer almaktadır (22).

Pilosebase birimde *P. acnes* kolonizasyonunun aknede görülen inflamatuar reaksiyonun başlaması için önemli bir basamak olduğu bilinse de, *P. acnes*'in bazı bireylerde inflamatuar olmayan akne lezyonlarının gelişmesine katkıda bulunurken bazılarında inflamatuar akne lezyonlarına neden olması; inflamatuar sürecin gelişmesi sırasında *P. acnes* kolonizasyonu kadar konakçının immün yanıtının da önem taşıdığını akla getirmektedir (179).

İnsanda doğal ve kazanılmış olmak üzere iki tip immünite tanımlanmıştır. Makrofaj ve nötrofillerin doğal immüniteden sorumlu olan hücreler olduğu bilinmektedir. İnsan vücudunun en geniş organı olan deride de spesifik bir immünolojik çevre söz konusudur. Deride bulunan dendritik hücre, makrofaj, nötrofil ve lenfositler immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, pilosebase birimin bir immünolojik organ işlevi gördüğü de bir gerçektir. Pilosebase birimde yer alan keratinosit ve sebositlerin, patojenlerin tanınmasında; ayrıca doğal ve kazanılmış immün yanıtın her ikisinin başlatılmasındaki rolü kaçınılmazdır (22). Keratinosit ve sebositler bir takım antimikrobiyal peptidler salgılayarak da doğal immün yanıta dahil olmaktadır (55). Spesifik antimikrobiyal peptidlerin sentezindeki disregülasyonun akne gelişimine katkıda bulunan bir neden olabileceği akla gelmektedir (71).

Deride doğal immün yanıta yardımcı olarak salınan antimikrobiyal peptidlerden biri olan beta defensinler mikrobiyal invazyonun engellenmesinde belirgin rol üstlenmektedir. Bu defensinlerden hBD-1 sekonder olarak salgılanmanın yanı sıra yapısal olarak normal deride de sentezlenebilmektedir. hBD-2 sentezinin ise bakteri veya lipopolisakkarit maruziyetiyle uyarıldığı gösterilmiştir. Ayrıca hBD-2 immatür dendritik hücreler için kemotaktik özellik gösterir. Bunun yanı sıra hafıza T hücrelerin göçünü uyararak kazanılmış immünitenin düzenlenmesine de katkıda bulunur (5,109,180).

Akne vulgariste *P. acnes* kolonizasyonunun varlığının bilinmesi, lezyonlu deride antimikrobiyal peptidler olan hBD-1 ve hBD-2'nin ekspresyon paternlerinin değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Chronnell ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada, deri örneklerinde hBD-1 ve hBD-2 düzeylerini immünhistokimyasal olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada akne lezyonlarında hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinde lezyonsuz deriye göre belirgin artış olmasının, perilezyonel infiltrata sekonder gelişen bir yanıt olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin lezyon tipine göre farklılık gösterdiği; hBD-1'nin papüler lezyonlarda en yüksek, püstüler lezyonlarda en düşük düzeyde saptandığı, hBD-2'nin de bunun aksine püstüler lezyonlarda en yüksek, komedonlarda en düşük düzeyde olduğu da görülmüştür (71).

Buna karşılık bir diğer çalışmada insan keratinosit kültürleri beş farklı *P.acnes* suşu ile muamele edilmiş ve sadece iki suş ile hBD-2 mRNA ekspresyonunda belirgin bir artış kaydedilmiştir. Bu artışın anti-TLR-2 ve anti-TLR-4 nötralizan antikorları ile inhibe edildiğinin görülmesi, keratinositlerden

hBD-2 salgılanmasının TLR-2 ve TLR-4 bağımlı olduğunu göstermiştir. Yine *P.acnes*'in suş bağımlı olarak insan sebositlerinden hBD-2 salınımını artırdığı saptanmıştır. Ayrıca hBD-2'yi kodlayan DEFB4 geninin kopya sayısının saptanan hBD-2 düzeyiyle korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir. Farklı bireylerde farklı düzeylerde hBD-2 salgılanmasından bu gen polimorfizminin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (5,91,114).

Çalışmamıza dahil edilen 44 akne vulgarisli hastanın 29'unu erkekler ve 15'ini kadınlar oluşturmaktaydı. Hastaların yaşları 18 ile 32 arasında değişim göstermekteydi. Hastaların %45,4'ünde akne başlangıç yaşı literatürdeki çalışmalara benzer şekilde 12-15 arasındaydı (15). Çalışmamızda isotretinoin ve doksisiklin tedavileri genel olarak iyi tolere edildi. Sadece 1 olguda isotretinoine bağlı depresif duygu durum izlediğimizden isotretinoin tedavisini kestik. İsotretinoin tedavisi verilen olguların tamamında keilit, 8'inde ekzematöz dermatit ve 4'ünde kserozis; doksisiklin tedavisi verilen grupta ise sadece 4 olguda dispeptik yakınma gözledik. Yan etki oranları literatürde bildirilenlerle genel olarak benzer veya daha düşüktü (8,10).

Akne patogenezinde hBD-1 ve hBD-2'nin rolünü ve farklı tedavilerin bu antimikrobiyal peptidler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda, akneli hastalarda tedavi öncesi lezyonlu deri ile normal derideki hBD-1 düzeylerini karşılaştırdığımızda, akne lezyonlarındaki hBD-1 düzeylerinin değerlendirildiği diğer çalışmaların aksine istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$) (71,74). Ancak Mathews ve ark. yaptıkları çalışmada hBD-1'in yapısal olarak eksprese edilmiş olduğunu ve oral mukozanın inflamatuar

durumlarında artış olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da akne vulgarisli hastalarda lezyonlu deri ile normal derideki hBD-1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmaması bu çalışmadaki verilerle benzerlik göstermektedir (181).

Çalışmamızda akneli hastalarda tedavi öncesi lezyonlu deri ile normal derideki hBD-2 düzeylerini karşılaştırdığımızda, lezyonlu derideki hBD-2 düzeylerini normal deriye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık ($p<0,05$). Chronnell ve ark.'ın yaptıkları çalışmada da benzer şekilde lezyonlu derideki hBD-2 düzeyleri normal deriye göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır (71). Bu da bizim çalışmamızdaki verileri desteklemektedir.

Akneli hastalarda tedavi öncesi lezyonlu deriden alınan deri örnekleri ile sağlıklı kontrollerden alınan örneklerdeki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerini karşılaştırdığımızda, hBD-1 ve hBD-2 düzeylerini literatürdeki verilere benzer şekilde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0,05$). Akne vulgarisli hastalarda tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması, akne patogenezinde hBD-1 ve hBD-2'nin rolü olabileceğini desteklemektedir.

Doksisiklin, *P.acnes*'i inhibe etmesinin yanı sıra sebumdaki serbest yağ asitleri ve ekstrasellüler lipazları azaltarak etki göstermektedir (154). Ayrıca doksisiklinin nötrofil kemotaksisini; TNF-α, IFN-γ gibi proinflamatuar sitokinler ve MMP-9 salınımını inhibe ederek de antiinflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir (182). Subantimikrobiyal dozlarda dahi inflamatuar ve inflamatuar

olmayan akne lezyonlarında iyileşme sağlaması farklı mekanizmalar üzerinden de etkili olabileceğini düşündürmektedir (183).

hBD-1'in normal deride bazal antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olan ve dış uyaranlardan daha az etkilenen bir peptid olduğu bilinmektedir. Bakteriyel lipopolisakkaritler hBD-1 salgılanmasını uyarsa da, IFN-γ'nın hBD-1 salınımının artmasında major rol oynadığı gösterilmiştir (184). Doksisiklin tedavisi verdiğimiz grupta biyopsi örneklerinde hBD-1 düzeylerini tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulduk ($p<0,05$). Doksisiklinin hBD-1 düzeyindeki bu azalmayı akne lezyonlarında artmış olduğunu bildiğimiz IFN-γ salınımını inhibe ederek sağlayabileceğini, bunun yanı sıra doksisiklinin *P.acnes* populasyonunu ve dolayısıyla bakteriyel lipopolisakkaritlere maruziyeti azaltarak da hBD-1 salınımını azaltmış olabileceğini düşündük.

hBD-2 salınımı, bakteriyel lipopolisakkaritler ve proinflamatuar sitokinlerden etkilenmektedir. Bunun yanı sıra sebumdaki serbest yağ asitleri ve COX-2'nin de hBD-2 salınımını uyardığı bildirilmiştir (100,103,185). Doksisiklin tedavisi verdiğimiz grupta, tedavi sonrasında hBD-2 düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptamadık ($p>0,05$). Doksisiklinin sebum serbest yağ asitlerinde ve bazı proinflamatuar sitokinlerde azalmaya neden olduğu bilinse de, doksisiklin tedavisiyle hBD-2 düzeylerinde azalma görülmemesi hBD-2 salınımında başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Butmarc ve ark. cerrahi işlem sonrasında normal deride dahi hBD-2 düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir (186). Hastalarımızın

lezyonları klinik olarak gerilemiş olmasına rağmen hBD-2 düzeylerinde belirgin azalma görülmemesi biyopsinin deride oluşturduğu travmanın bahsedilen çalışmada olduğu gibi hBD-2 salınımını uyarmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca doksisiklinin COX-2 mRNA'sının sentezini artırdığı da bildirilmiştir (187). Bernard ve ark. normal insan keratinosit kültürlerinde COX-2 ile hBD-2 ekpresyonunun uyarıldığını ve COX-2 inhibitörleri ile hBD-2 salınımının azaldığını göstermişlerdir (185). Doksisiklin tedavisi sonucunda hBD-2 düzeylerinde belirgin azalma görülmemesinin bir diğer nedeni de, doksisiklinin COX-2 aracılığıyla hBD-2 sentezini artırmış olabilmesidir. Bu da doksisiklinin hBD-2 düzeyini artırarak *P.acnes* üzerinde doğrudan inhibisyon yapabileceğini düşündürmektedir.

İsotretinoin, akne patogezinden sorumlu olan major mekanizmaların tümü üzerinde etkili olduğundan günümüzde akne tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. Folliküler mikroçevreyi değiştirerek *P. acnes* populasyonunu azaltmakta; nötrofil göçünü inhibe ederek direkt, matriks metallo-proteinazların üretimini azaltarak da indirekt antiinflamatuar etki göstermektedir. Ayrıca bazı konakçı defans mekanizmaları üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir (165,188).

İsotretinoin tedavisi verdiğimiz grupta hBD-1 düzeylerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$). Buna karşılık hBD-2 düzeylerini tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulduk ($p<0,05$). Bu durum bize, isotretinoinin beta defensin salınımında birbirinden farklı iki mekanizma üzerinden etkili olabileceğini düşündürdü. İsotretinoinin bazal sebositlerin çoğalmasını inhibe

ederek sebase bez atrofisine yol açtığı, ayrıca *P.acnes* populasyonunu ve nötrofil göçünü azaltarak proinflamatuar mediyatörlerin salınımını azalttığı ve beta defensin salınımının da proinflamatuar sitokinlerden oldukça etkilendiği göz önünde bulundurulduğunda, hBD-2 düzeylerindeki azalmanın bu mekanizmalar üzerinden gelişmiş olabileceği akla gelmektedir. Buna karşın hBD-1 düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmemesi, farklı bir mekanizmanın da olaya dahil olabileceğini düşündürmektedir. Harder ve ark. keratinositlerde hBD-1, hBD-2, hBD-3 ve hBD-4 gen ekpresyonunun uyarımını değerlendirmiş ve all-trans retinoik asitin hBD-2, hBD-3 ve hBD-4 gen ekpresyonunun proinflamatuar sitokin aracılı uyarımını inhibe ettiğini, buna karşın hBD-1 gen ekspresyonunda değişiklik yapmadığını göstermişlerdir (189). Bu bilgiler ışığında, bir retinoik asit türevi olan isotretinoinin de beta defensinler üzerinde benzer etkiler oluşturabileceği akla gelmektedir. İsotretioin tedavisinin hBD-2 düzeylerini anlamlı derecede azaltıp, hBD-1 düzeylerini etkilememesi, isotretinoinin beta defensinlere olan etkisinin daha ziyade gen ekspresyonunun inhibisyonu üzerinden geliştiğini düşündürmektedir. Ayrıca hBD-2, hBD-3 ve hBD-4'ün keratinositlerde IL-6, IL-10, monosit kemoatraktan protein-1 ve makrofaj inflamatuar protein-3α gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini uyardığı; kalsiyumun hücre içine transferini tetikleyerek de keratinositlerin proliferasyon ve göçünü artırdığı gösterilmiştir (190). İsotretinoin tedavisi sonrasında hBD-2 düzeylerinde belirgin azalma görülmesi, isotretinoinin antiinflamatuar etkilerinden birini de hBD-2 salınımını azaltarak gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından benzer grupların akne lezyonlarında farklı düzeylerde hBD-1 ve hBD-2 salınımının görülmesi, olguların bazal beta defensin düzeylerinin tedaviye verilen cevap ile ilişkili olabileceği fikrini doğurmuştur. Bu noktadan hareketle isotretinoin ve doksisiklin tedavisi verilen olguların tedavi öncesi hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri ile tedavi sonrasındaki akne şiddeti arasındaki korelasyonu değerlendirdik ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0,05$). Literatürde beta defensin düzeyleri ile akne tedavisine cevabın değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlamadık.

İsotretinoin ve doksisiklin tedavisi alan olgularımızın tedavi sonrası hBD-1 ve hBD-2 düzeylerini karşılaştırdık. Tedavi sonrası hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p>0,05$). Bu durumu tamamen aynı mekanizmalar üzerinden etkili olmasalar da, isotretinoin ve doksisiklinin hBD-1 ve hBD-2 salınımı üzerinde benzer etkiler gösterebilmelerine bağladık.

Beta defensinlerin perilezyonel infiltrata sekonder cevap olarak salgılandığı ileri sürülmektedir (71). Nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği bilinen doksisiklin tedavisiyle hBD-2 düzeylerinde belirgin azalma göremedik. Buna karşılık bazal sebositlerin çoğalmasını engelleyen ve folliküler keratinizasyonu inhibe eden isotretinoin tedavisi ile hBD-2 düzeylerinde anlamlı derece bir azalma olduğunu izledik. Bu durum, hBD-2 salınımında perilezyonel infiltrattan ziyade keratinosit ve sebositlerin daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık sebum salınımı üzerinde direkt etkisi olmayan; fakat proinflamatuar sitokinlerin salınımı üzerinde daha belirgin etkiye sahip olan doksisiklin tedavisiyle hBD-1

düzeylerinde belirgin azalma görülmesi, hBD-1 salınımında perilezyonel infiltratın daha baskın olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda akne vulgarisli olgularda lezyonlu deride hem hBD1 hem de hBD2 düzeylerinin artmış olduğunu saptamamız, hBD-1 ve hBD-2'nin akne patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir.

Akne vulgaris tedavisinde sık kullanılan sistemik ajanlardan olan isotretinoin ve doksisiklinin antiinflamatuar etkilerinin olduğu iyi bilinmektedir; ancak hBD-1 ve hBD-2 salınımını üzerine olan etkileri şimdiye kadar araştırılmamıştır. Çalışmamızda doksisiklin tedavisi ile hBD-1, isotretinoin tedavisi ile hBD-2 düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu saptamamız, bu tedavi seçeneklerinin gösterdikleri antiinflamatuar etkinliklerinin bir kısmının bu mekanizmalar üzerinden olduğunu düşündürmüştür.

İleriki yıllarda, hBD-1 ve hBD-2 salınımının regülasyonunu hedefleyen farklı tedavi seçenekleri ile akne vulgaris tedavisinde çok daha yüz güldürücü sonuçlar alınabilir.

6. SONUÇLAR

1. Akne vulgarisli hastalarda lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanması akne immünpatogenezinde hBD-1 ve hBD-2'nin rolü olduğunu göstermektedir.
2. Doksisiklin tedavisi sonunda hBD-1 düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma görülürken hBD-2'de görülmemesi; buna karşılık isotretinoin tedavisi sonunda hBD-2 düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptanırken hBD-1'de saptanmaması, isotretinoin ve doksisiklin tedavilerinin farklı mekanizmalar üzerinden etki gösterdiğini düşündürmektedir.
3. Doksisiklin ve isotretinoin tedavileri sonunda saptanan hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi her iki tedavi ajanının farklı mekanizmalar üzerinden de olsa benzer etkiler gösterdiğini desteklemektedir.
4. Doksisiklin tedavisi sonunda hBD-1 düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülmesi, doksisiklinin antiinflamatuar etkinliğinin bir kısmını bu molekül üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir.
5. İsotretinoin tedavisi sonunda hBD-2 düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülmesi, bunun isotretinoinin antiinflamatuar etkinliğini sağlayan mekanizmalardan birisi olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. ACne vulgaris. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier. 2008: 495-508.

2. Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: Prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. JEADV. 2008;22:462-9.

3. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinol. 2011;3:41-9.

4. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: Implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun. 1995;63:3158-65.

5. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol. 2005;124:931-8.

6. Wynis L, Barrio T, Barrio VR. New insights into adolescent acne. Curr Opin Pediatr. 2008;20:436-40.

7. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. Int J Dermatol. 2003;42:366-9.

8. Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49:1-37.

9. Zouboulis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: Issues affecting future directions for acne therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(Supll 3):63-7.

10. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. Clin Dermatol. 2004;22:412-8.

11. Eblg FJG, Cunliffe WJ. Diseases of sebaceous glands. In: Champion RP, Burton JL, Eblg FJG, editors. Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw Hill. 1999;1717-36.

12. Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill. 2008;690-703.

13. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: Case-based observations through childhood and adolescence. Clin Pediatr. 2008;47: 639-51.

14. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol. 2008;58:56-9.

15. Shalita AR. Acne: Clinical presentations. Clin Dermatol. 2004;22:385-6.

16. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol. 1999;41:577-80.

17. Savaşkan H. Yağ bezi hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. Editörler. Dermatoloji. İstanbul: Anka Ofset A.Ş. 1985; 504-8.

18. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5:316-23.

19. Aksakal AB. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1993.

20. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. Drugs. 2003;15:1579-96.

21. Jappe UTA. Pathological mechanism of acne with special emphasis on Propionibacterium acnes and related therapy. Acta Derm Venereol. 2003;83:241-8.

22. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. Dermatology. 2003;206:96-105.

23. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc. 2001;34:29-40.

24. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: Etiology, clinical presentation, and treatment. Clin Dermatol. 2004;22:367-74.

25. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol. 2000;142:1084-91.

26. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and p.acnes GroEL. Br J Dermatol. 2004;150:421-8.

27. Antilla HA, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. Br J Dermatol. 1992;127:585-8.

28. Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. Dermatology. 1998;1:32-7.

29. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Proinflammatory levels of interleukin 1 alpha like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 1992;6:895-901.

30. Forsmann T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assesment of therapy. Curr Probl Dermatol. 1995;22:91-7.

31. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The pathological and aetiological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. J Med Microbiol. 1985;20:11-6.

32. Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: Failure of skin microorganisms to modulate

keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. Dermatology. 1998;196:86-8.

33. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121:20-7.

34. Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. J Invest Dermatol. 1985;84:410-2.

35. Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. Br J Dermatol. 2008;158:201-2.

36. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. J Am Acad Dermatol. 1986;14:221-5.

37. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalen and oleic acid peroxides. Br J Dermatol. 1983;109:191-8.

38. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: An update. J Invest Dermatol. 1987;88:2-6.

39. Ramasastry P, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. J Invest Dermatol. 1970;54:139-44.

40. Greene RS, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. J Invest Dermatol. 1970;54:240-7.

41. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004;22:360-6.

42. Stewart ME. Sebaceous gland lipids. Semin Dermatol. 1992;11:100-5.

43. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. J Dermatol Sci. 2008;50:41-52.

44. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: A possible role in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2006;126:2430-7.

45. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. Mediators Inflamm. 2010;1-6.

46. Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment. Drugs. 2005;65:1919-34.

47. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: Relationships with lipid metabolism and insulin sensitivity. Diabetes. 2004;53:43-50.

48. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator activated receptors in inflammation control. J Endocrinol. 2001;169:901-15.

49. Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, Stimmel JB, Leesnitzer LM, Yang P, et al. Inhibition of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)-

mediated keratinocyte differentiation by lipoxygenase inhibitors. Biochem J. 2002;366:901-10.

50. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: A model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in sebostasis, seborrhea and acne. Arch Dermatol Res. 2008;300:397-413.

51. Russel LE, Harrison WJ, Bahta AW, Zouboulis CC, Burrin JM, Philpott MP. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. Exp Dermatol. 2007;16:844-52.

52. Hong I, Lee MH, Na TY, Zouboulis CC, Lee MO. LXRalpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. J Invest Dermatol. 2008;128:1266-72.

53. Reichrath J, Mittmann M, Kamradt J, Müller SM. Expression of retinoid-X receptors (-alpha,-beta,-gamma) and retinoic acid receptors (-alpha,-beta,-gamma) in normal human skin: An immunohistological evaluation. Histochem J. 1997;29:127-33.

54. Tsukada M, Schnoder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, et al. 13-cis retinoic acid exerts its spesific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. J Invest Dermatol. 2000;115:321-7.

55. Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H, et al. Effects of 13-cis retinoic acid, all-trans retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. J Invest Dermatol. 1991;96:792-7.

56. Kramer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009;113:9-16.

57. Choudhry R, Hodgins M, Van der Kwast, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: Implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. J Endocrinol. 1992;133:467-75.

58. Liang T, Hayers S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. J Invest Dermatol. 1993;100:663-6.

59. Randall VA, Ebling FJ. Is the metabolism of testosterone to 5 alpha-dihydrotestosterone required for androgen action in the skin? Br J Dermatol. 1982;107(suppl 23):47-53.

60. Sansone G, Reisner RM. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin-a possible pathogenic factor in acne. J Invest Dermatol. 1971;56:366-72.

61. Loveckova Y, Havlikova I. A microbiological approach to acne vulgaris. Biomed Papers. 2002;146:29-32.

62. Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. Dermatology. 1998;196:43-6.

63. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Rattermann J. Acne vulgaris premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. Arch Dermatol. 1994;130:308-14.

64. Imperato-McGinley 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. 1993;76:524-8.

65. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. Dermatol Foundation. 2003;37:1.

66. Burton JL, Libman LJ, Cunliffe WJ, Wilkinson R, Hall R, Shuster S. Sebum excretion in acromegaly. Br Med J. 1972;1:406-8.

67. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentation. Endocrinology. 1999;140:4089-94.

68. Krause K, Schnitger A, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. Horm Metab Res. 2007;39:166-70.

69. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:7148-53.

70. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2009;160:345-52.

71. Chronnell MTC, 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. 2001;117:1120-5.

72. Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. Clin Dermatol. 2004;22:412-8.

73. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The microbial colonization of inflamed lesions. Br J Dermatol. 1988;118:203-8.

74. Philpott MP. Defensins and acne. Mol Immunol. 2003;40:457-62.

75. Webster GF. Inflammatory acne. Int J Dermatol. 1990;29:313-7.

76. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: Facts and contoversies. Clin Dermatol. 2010;28:2-7.

77. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytonkine responses. J Immunol. 2002;169:1535-41.

78. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. Br J Dermatol. 2005;153:1105-13.

79. Jarraousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. Arch Dermatol Res. 2007;299:441-7.

80. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. J Am Acad Dermatol. 2007;57:722-4.

81. Farrar MD, Ingham E, Holland KT. Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris: Molecular cloning, overexpression and purification of a Propionibacterium acnes GroEL and DnaK homologue. FEMS Microbiol Lett. 2000;191:183-6.

82. Yüksek J. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin CD 3 (+), CD 4 (+) T hücre ve ICAM-1 üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.

83. Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line. J Invest Dermatol. 1999;113:1011-20.

84. 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 tos car. Br J Dermatol. 2004;150:72-81.

85. Puhvel SM, Sakamoto M. Cytotaxin production of comedonal bacteria (Propionibacterium acnes, P.granulosum and Staphylococcus epidermidis). J Invest Dermatol. 1980;74:36-9.

86. Webster GF, Leyden JJ. Characterization of serum-independent polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors produced by Propionibacterium acnes. Inflammation. 1980;4:261-9.

87. Norris JFB, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. Br J Dermatol. 1988;118:651-9.

88. Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. Semin Cutan Med Surg. 2005;24:79-83.

89. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram positive bacteria. Infect Immun. 2005;73:4512-21.

90. Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR, et al. Differential regulation of toll-like receptor and CD 14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. Dermatology. 2006;213-66.

91. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. Microbes Infect. 2006;8:2195-205.

92. Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J, Zouboulis CC, Park GT, Yang JM, et al. Sebocytes express functional cathelicidine antimicrobial peptides and can act to kill Propionibacterium acnes. J Invest Dermatol. 2008;128:1863-6.

93. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am J Pathol. 2005;160:1691-9.

94. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. J Mol Med. 2006;84:75-87.

95. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: A pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. Arch Dermatol. 2003;139:668-70.

96. Başak PY, Gültekin F, Kılınç I. The role of antioxidative defense system in papulopustular acne. J Dermatol. 2001;28:123-7.

97. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. Exp Dermatol. 1998;7:191-7.

98. Ganceviciene R, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Psoriasin and follicular hyperkeratinization in acne comedones. Dermatology. 2006;213:270-2.

99. Raj PA, Dentino AR. Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. FEMS Microbiol Lett. 2002;206:9-18.

100. Diamond G, Russell JP, Bevins CL. Inducible expression of an antibiotic peptide gene in lipopolysaccharide-challenged tracheal epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:5156-60.

101. Harder J, Barters J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. Nature. 1997;387:861.

102. Stolzenberg ED, Anderson GM, Ackermann MR, Whitlock RH, Zasloff M. Epithelial antibiotic induced in states of disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:8686-90.

103. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta defensin-2 expression. J Invest Dermatol. 2010;130:985-94.

104. Liu AY, Destoumieux D, Wong AV, Park CH, Valore EV, Liu L, et al. Human beta defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentation. J Invest Dermatol. 2002;118:275-81.

105. Liu L, Roberts AA, Ganz T. By IL-1 signaling, monocyte-derived cells dramatically enhance the epidermal antimicrobial response to lipopolysaccharide. J Immunol. 2003;170:575-80.

106. Garibaldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Selleri S, Sommariva M, Sfondrini L, et al. Low molecular weight hyaluronic acid increases the self-defense of

skin epithelium by induction of beta defensin-2 via TLR2 and TLR4. J Immunol 2008;181:2103-10.

107. Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2003;3:710-20.

108. Kolls JK, McGray PB, Chan YR. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. Nat Rev Immunol. 2008;8:829-35.

109. Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, et al. Beta defensins: Linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. Science. 1999;286:525-8.

110. Niyonsaba F, Ogawa H, Nagaoka I. Human beta defensin-2 functions as a chemotactic agent for tumor necrosis factor-alpha treated human neutrophils. Immunology. 2004;111:273-81.

111. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. Cell. 1990;61:1329-37.

112. Sun TT, Cotsarelis G, Lavker RM. Hair follicular stem cells: The bulge activation hypothesis. J Invest Dermatol. 1991;96:77-8.

113. Rochat A, Kobayashi K, Barrandon J. Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis. Cell. 1994;76:1063-73.

114. Hollox EJ, Armour JA, Barber JC. Extensive normal copy number variation of a beta-defensin antimicrobial gene cluster. Am J Hum Genet. 2003;73:591-600.

115. Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S,Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. J Am Acad Dermatol. 2001;45:957-60.

116. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. J Am Acad Dermatol. 2000;43:498-503.

117. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. Acta Derm Venereol. 1973;53:81-4.

118. Fisher DA. Desideratum dermatologicum-cause and control of premenstrual acne flare. Int J Dermatol. 2000;39:334-6.

119. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2009;63:124-41.

120. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: More than just syndrome X. Comp Biochem Physiol. 2003;136:95-112.

121. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherotrombotic risk. Curr Atheroscler Rep. 2002;4:454-61.

122. Kaminer MS, Gilschrest BA. The many faces of acne. J Am Acad Dermatol. 1995;32:6-14.

123. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:953-7.

124. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevelance, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community based study. J Invest Dermatol. 2009;129:2136-41.

125. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: Acne pathophysiology. Eur J Dermatol. 2011;21:323-33.

126. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: Recent data, new understanding of treatments. Eur J Dermatol. 2004;14:4-12.

127. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. Br J Dermatol. 2001;145:100-4.

128. Witkowskini JA, Parish LC. The assessment of acne: An evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. Clin Dermatol. 2004;22:394-7.

129. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1189-1216.

130. Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick Dermatolology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw Hill. 2003;672-87.

131. Goodman GJ. Post-acne scarring: A short review of its pathophysiology. Australas J Dermatol. 2001;42:84-90.

132. Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody titers to Propionibacterium acnes cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. J Invest Dermatol. 1985;84:496-500.

133. Başsoy ÖB. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisi sırasında görülen yan etkiler ve tedavinin serum serbest karnitin düzeylerine olan etkileri. Uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2005.

134. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. Dermatology. 2003;206:37-53.

135. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. Clin Dermatol. 2004;22:439-44.

136. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2003;49-200-10.

137. Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. Pediatr Ann. 2000;29:17-24.

138. James WD. Acne. N Engl J Med. 2005;352:1463-72.

139. Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: Current status and future aspects. Dermatology. 2003;206;29-36.

140. Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: Topical treatment. Clin Dermatol. 2004;22:398-407.

141. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol. 2003;49:211-7.

142. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. Clin Dermatol. 2004;22:408-11

143. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2000;43:47-50.

144. Kim RH, Armstrong AW. Current state of acne treatment: Highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. Dermatol Online J. 2011;17:2.

145. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. Br J Dermatol. 1996;134:107-13.

146. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: Acne. Dermatol Ther. 2008;21:86-95.

147. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4:293-300.

148. Murata K, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura J. Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. J Dermatol Sci. 2006;42:91-9.

149. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. Am J Clin Dermatol. 2003;4:473-92.

150. Czernielewski J, Michels S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(Suppl 3):5-12.

151. Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. J Dermatol Sci. 2009;56:106-12.

152. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5%for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2007;56:1-10.

153. Hurley HJ, Shelley WB. Special topical approach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminum chloride in an anhydrous formulation. Cutis. 1978;22:696-703.

154. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol. 2006;54:258-65.

155. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. Pharmacol Res. 2011;63:130-45.

156. Hansen SR, Mikkelsen CS, Kroon S. Systemic treatment of acne. Tidsskr Nor Laegeforen. 2011;131:133-5.

157. Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. BMJ. 1996;312:169-72.

158. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. Semin Cutan Med Surg. 2008;27:188-96.

159. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: Double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. Br Med J. 1985;291:1231-5.

160. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: Time to revise prescribing policy. Hum Reprod. 2008;23:231-2.

161. Giordano N, Nardi P, Santacroce C, Geraci S, Gennari C. Acute hepatitis induced by cyproterone acetate. Ann Pharmacother. 2001;35:1053-5.

162. Garcia CM, Andrade RJ, Lucena MI, Sanchez MH, Fernandez MC, Ferrer T, et al. Flutamide-induced hepatotoxicity: Report of a case series. Rev Esp Enferm Dig. 2001;93:423-32.

163. Aksakal AB, Taner MZ, Önder M, Baz K. Akne vulgarisli kadın hastaların gonadotropin-releasing hormon analoğu ile üç aylık tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi. T Klin Dermatoloji. 1999;9:14-7.

164. Faloia E, Filipponi S, Mancini V, Morosini P, De Pirro R. Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism. J Endocrinol Invest. 1993;16:675-7.

165. Layton A. The use of isotretinoin in acne. Dermatoendocrinol. 2009;3:162-9.

166. Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: Fascinating up and coming scenario. J Dermatol. 2003;30:355-80.

167. Ortonne JP. Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree? Dermatology. 1997;195:34-7.

168. Aksakal AB, Gülekon A, Gürer MA, Önder M, Makki S. Akne vulgariste ketokonazol tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. İlaç ve tedavi dergisi. 1996;9:173-5.

169. Kaymak Y, Adışen E, İlter N, Bideci A, Gürler D, Çelik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. J Am Acad Dermatol. 2007;57:819-23.

170. Dreno B. Acne: Physical treatment. Clin Dermatol. 2004;22:429-33.

171. Sigurdsson V, Knulst AC, van Weelden H. Phototherapy of acne vulgaris with visible light. Dermatology. 1997;194:256-60.

172. Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. Eur J Dermatol. 2002;12:139-44.

173. Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2002;146:178-88.

174. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2000;115:183-92.

175. Deng H, Yuan DF, Yan CL, Ding XA. Fractional 1320 nm Nd: YAG laser in the treatment of acne vulgaris: A pilot study. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009;25:278-9.

176. Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Siriphukpong S, Chen TM. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. Dermatol Surg. 2009;35:1376-83.

177. Leheta TM. Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities. J Cosmet Laser Ther. 2009;11:118-24.

178. Yeunk CK, Shek SY, Yu CS, Kono T, Chan HH. Treatment of inflammatory facial acne with 1450-nm diode laser in type IV to V Asian skin using an optimal combination of laser parameters. Dermatol Surg. 2009;35:593-600.

179. 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. 2009;55:47-52.

180. Ali RS, Falconer A, Ikram M, Bissett CE, Cerio R, Quinn AG. Expression of the peptide antibiotics human beta defensin-1 and human beta defensin-2 in normal human skin. J Invest Dermatol. 2001;117:106-11.

181. Mathews M, Jia HP, Guthmiller JM, Losh G, Graham S, Johnson GK, et al. Production of beta-defensin antimicrobial peptides by the oral mucosa and salivary glands. Infect Immun. 1999;67:2740-5.

182. Kloppenburg M, Verweij CL, Miltenburg AM, Verhoeven AJ, Daha MR, Dijkmans BA, et al. The influence of tetracyclines on T cell activation. Clin Exp Immunol. 1995;102:635-41.

183. Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. Arch Dermatol. 2003;139:459-64.

184. Joly S, Organ CC, Johnson GK, McCray PB Jr, Guthmiller JM. Correlation between beta-defensin expression and induction profiles in gingival keratinocytes. Mol Immunol. 2005;42:1073-84.

185. Bernard JJ, Gallo RL. Cyclooxygenase-2 enhances antimicrobial peptide expression and killing of Staphylococcus aureus. J Immunol. 2010;185:6535-44.

186. Butmarc J, Yufit T, Carson P, Falanga V. Human beta defensin-2 expression is increased in chronic wounds. Wound Repair Regen. 2004;12:439-43.

187. Leite LM, Carvalho AGG, Ferreira PL, Pessoa IX, Gonçalves DO, Lopes AA, et al. Anti-inflammatory properties of doxycycline and minocycline in experimental models: an in vivo and in vitro comparative study. Inflammopharmacol. 2011;19:99-110.

188. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28:24-30.

189. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schröder JM. Differential gene induction of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. J Invest Dermatol. 2004;123:522-9.

190. Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Sayama K, Hashimoto K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. J Invest Dermatol. 2007;127:594-604.

8. ÖZET

Akne Vulgariste Sistemik Doksisiklin ve İsotretinoin Tedavilerinin Kutanöz Human Beta Defensin 1 ve 2 Düzeylerine Etkisi

Akne vulgaris, pilosebase birimin kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin yanı sıra, Propionibacterium acnes'in anormal kolonizasyonunun inflamatuar mediyatörlerin salınımını uyararak akne oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Son zamanlarda, deride salgılanan antimikrobiyal peptidlerden olan human beta defensin 1 (hBD-1) ve 2'nin de akne patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir; fakat akne vulgaris tedavisinde sık kullanılan tedavi ajanlarından olan doksisiklin ve isotretinoinin bu antimikrobiyal peptidler üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; kutanöz hBD-1 ve -2 düzeylerini değerlendirerek akne vulgaris patogenezinde antimikrobiyal peptidlerin rolünü açıklamak, doksisiklin ve isotretinoin tedavilerinin antiinflamatuar etkilerinin olası mekanizmalarından bazılarını aydınlatmaktır.

Çalışmamıza; Allen-Smith skalasına göre evre 6 -8 akne vulgaris tanısı almış ve tedavide sistemik doksisiklin veya isotretinoin endikasyonu konulmuş, her grupta 22 olmak üzere toplam 44 hasta ve 20 adet sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Sistemik tedavi öncesinde olguların sırt bölgesindeki akne lezyonlarından ve bu lezyonlara en az 1 cm uzaklıktaki lezyonsuz deri alanlarından örnekler alınmıştır. Tedavi bitiminde klinik olarak tatmin edici

düzelmenin sağlandığı hastalardan ikinci kez deri örneği alınmıştır. Sonuçlar kendi aralarında ve sağlıklı kontrollerin deri örnekleriyle karşılaştırılmıştır.

Akne vulgarisli hastalarda kutanöz hBD-1 ve hBD-2 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Doksisiklin tedavisi sonrasında kutanöz hBD-1 düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken ($p<0,05$), hBD-2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İsotretinoin tedavisi sonrasında ise, kutanöz hBD-1 düzeylerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), hBD-2 düzeylerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Tedavi sonrası saptanan hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri açısından isotretinoin ve doksisiklin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 ve hBD-2 düzeyleri ile tedavi sonrasında akne şiddetindeki azalma arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu sonuçlar ışığında; hBD-1 ve hBD-2'nin akne vulgaris patogenezinde rolü olduğu, doksisiklin ve isotretinoin tedavilerinin antiinflamatuar etkilerinden bazılarını hBD-1 ve hBD-2 düzeylerini azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Akne, human beta defensin, isotretinoin, doksisiklin

9. SUMMARY

The Effects of Doxycycline and Isotretinoin Treatment on Cutaneous Human Beta Defensin 1 and 2 Levels in Acne Vulgaris

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. In addition to genetic, hormonal and environmental factors, abnormal colonization by Propionibacterium acnes has been implicated in the occurence of acne via induction of inflammatory mediators. Recent studies have shown that human beta defensin 1 (hBD-1) and 2, which are antimicrobial peptides producted by skin, play a role in the pathogenesis of acne vulgaris. But, the effects of doxycycline and isotretinoin, which are frequently prescribed therapeutic agents in acne vulgaris, on these antimicrobial peptides have not been investigated.

The aim of our study was to determine the role of antimicrobial peptides in the pathogenesis of acne vulgaris and enlighten the probable mechanisms of antiinflammatory effects of doxycycline and isotretinoin in acne vulgaris.

Forty-four patients (22 patients in each group) who were diagnosed as grade 6 and 8 acne vulgaris and indicated doxycycline or isotretinoin for their treatment, and 20 healthy volunteers included to our study. Before initiation of systemic treatment two (one from the acne lesions, other from the normal skin at least 1 cm away from acne lesions) cutaneous samples were taken from the back of patients. After the systemic treatment, second skin biopsies were taken from previously sampled skin of patients who had clinically satisfying improvement.

The results were compared with each others and also with skin samples of healthy controls.

Cutaneous levels of hBD-1 and -2 were significantly increased in patients with acne vulgaris when compared with healthy controls ($p<0,05$).

After doxycycline therapy, cutaneous hBD-1 level was significantly decreased when compared with pre-treatment samples ($p<0,05$), whereas there was no statistically significant difference in hBD-2 levels ($p>0,05$). However, there was no statistically significant difference in cutaneous hBD-1 level after isotretinoin therapy when compared with pre-treatment samples ($p>0,05$), whereas statistically significant decrease was found in hBD-2 levels ($p<0,05$). There was no statistically significant difference between doxycycline and isotretinoin groups when compared post-treatment hBD-1 and hDB-2 levels ($p>0,05$).

There was no statistically significant correlation between the levels of hBD-1 and hBD-2 in acne lesions and clinical improvement after treatment ($p>0,05$).

In the light of these results; it is reasonable to assume that hBD-1 and hBD-2 have a role in the pathogenesis of acne, and doxycycline and isotretinoin may achieve some of their antiinflammatory effects by decreasing hBD-1 and hBD-2 levels.

Key word: Acne, human beta defensin, isotretinoin, doxycycline