

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

**ORTA VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS
HASTALARINDA KAN OMENTİN-1, CHEMERİN,
VASPİN DÜZEYLERİNİN VE İNSÜLİN DİRENCİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. PERİHAN ALADAĞ ÖZTÜRK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT ORHAN ÖZTAŞ**

ANKARA 2017

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

**ORTA VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS
HASTALARINDA KAN OMENTİN-1, CHEMERİN,
VASPİN DÜZEYLERİNİN VE İNSÜLİN DİRENCİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. PERİHAN ALADAĞ ÖZTÜRK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT ORHAN ÖZTAŞ**

ANKARA 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Etyoloji ve Patogenez.....	5
2.2.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon	5
2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi	7
2.2.3. <i>Propionibacterium Acnes</i> Kolonizasyonu	10
2.2.4. İnflamasyon	11
2.2.5. Akne Rol Oynayan Diğer Faktörler.....	13
2.3. Klinik Özellikler.....	21
2.4. Diğer Akne Tipleri	23
2.4.1. Neonatal Akne	23
2.4.2. İnfantil Akne.....	23
2.4.3. Akne Konglobata.....	24
2.4.4. Akne Fulminans	24
2.4.5. SAPHO (Sinovit-Akne-Püstülozis-Hiperostosis-Osteitis) Sendromu.....	25
2.4.6. PAPA Sendromu	25
2.4.7. Akne Ekskoriye	26
2.4.8. Akne mekanika.....	26
2.4.9. Akne ve İlişkili Endokrinolojik Bozukluklar	26
2.5. Akneiform Döküntüler	27
2.5.1. Steroid Folikülit.....	27
2.5.2. İlaç İlişkili Akne	27

2.5.3. Epidermal Büyüme Faktör Reseptör İnhibitörleri İlişkili Akne	28
2.5.4. Mesleki Akne ve Klor Aknesi	28
2.5.5. Gram Negatif Folikülit	29
2.5.6. Radyasyon Aknesi	29
2.5.7. Tropikal Akne	30
2.5.8. Akne Aestivalis	30
2.5.9. Nazal Katlantının Psödoaknesi	30
2.5.10. Apert Sendromu	30
2.5.11. Kozmetik ve Pomad Aknesi	31
2.5.12. İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom	31
2.5.13. Çocukluğun Fleksural Komedonları	31
2.6. Komplikasyonlar	32
2.7. Laboratuvar Bulguları	32
2.8. Ayırıcı Tanı	33
2.9. Histopatoloji	34
2.10. Prognoz ve Klinik Seyir	35
2.11. Tedavi	35
2.11.1. Topikal Tedavi	36
2.11.2. Sistemik Tedavi	42
2.11.3. Diyet	55
2.11.4. Akne Cerrahisi	55
2.11.5. Fiziksel Tedaviler	55
2.11.6. İntralezyonel Glukokortikoidler	56
2.11.7. Fototerapi ve Lazer	56
2.12. Adipoz Doku, Adipositokinler ve İnsülin Direnci	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. Denek Seçimi	61
3.2. Kullanılan Yöntemler	61
3.2.1. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi	62
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	63
4. BULGULAR	64

5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR	78
7. KAYNAKLAR	80
8. ÖZET.....	103
9. SUMMARY	105



KISALTMALAR VE SİMGELER

AV	: Akne vulgaris
Ark.	: Arkadaşları
AtRA	: All-trans retinoik asit
α	: Alfa
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
β	: Beta
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C reaktif protein
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHT	: Dihidrotestesteron
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGFR	: Fibroblast büyüme faktör reseptör
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FSH	: Follikül uyarıcı hormon
FFA	: Serbest yağ asitleri
γ	: Gama
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GH	: Büyüme hormone
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
HETE	: Hidroksieikozatetraenoik asit
IL	: İnterlökin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
LTB4	: Lökotrien B4
LOX	: Lipooksijenaz
LH	: Luteinizan hormon

LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCR	: Melanokortin
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
P. acnes	: Propionibacterium acnes
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
PGE2	: Prostaglandin E2
PKOS	: Polikistik over sendromu
RBP-4	: Retinol bağlayıcı protein-4
RXR	: Retinoid X reseptörü
RAR	: Retinoik asit reseptörü
SP	: Substans P
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri	64
Tablo 2. Akne ve kontrol gruplarının ortalama VKİ, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, HOMA, omentin, chemerin ve vaspın değerleri	66
Tablo 3. Akne grubunda adipositokinler ile yaş, VKİ, glukoz, HOMA-IR, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri arasındaki korelasyonlar	67
Tablo 4. Kontrol grubunda adipositokinler ile yaş, VKİ, glukoz, HOMA-IR, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri arasındaki korelasyonlar	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının omentin, chemerin, vaspin düzeylerinin karşılaştırılması.....	66
---	----



1. GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalıdır. 12-24 yaş arası popölasyonun %85'ini etkiler. Klinik, hafif komedonal akneden, fulminan sistemik hastalıa kadar değişebilir. Karakteristik lezyonları inflamatuvar papüller, püstüller, açık veya kapalı komedonlar, skar oluşumuna ve pigmentasyon değişikliklerine yol açabilen nodül ve kistlerdir (1).

İnsülin rezistansı genellikle ileri yaşlarda görölen bir klinik durumdur. Genç, sağlıklı, normal kilolu kişilerde insülin sensitivitesinin inflamatuvar durumlarda azaldığı gösterilmiştir. Lipid düzeyindeki bozukluklar, insülin rezistansında santral bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak insülin rezistansı, inflamasyon ve lipid metabolizması yakından ilişkilidir (2).

Melnik ve ark. (3) yaptıkları çalışmada artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile insülin direncinin akne üzerindeki etkisini vurgulamışlardır. Bu etki, yüksek glisemik indeksli ve insülinotropik süt ve süt ürünleri tüketimi sonucu insülin, IGF-1 ve aynı zamanda hücresele düzeyde çeşitli yollar ile Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi 1 (mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC-1) salınımında artış olması sonucunda artmış insülin direnci ve VKİ ile akne arasındaki pozitif ilişkiye bağlanmıştır.

Günümüzün en büyük sağlık problemlerinden biri olan obezite ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, adipoz dokunun insülin direncinde artışa neden olarak birçok metabolik hastalıa yol açtığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada

adipoz dokunun artmış VKİ, inflamasyon ve artmış insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır (4).

Omentin'in, omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere iki yüksek homolog izoformu olup; omentin-1, plazma dolaşımındaki ana bileşendir. Son çalışmalar omentin-1 plazma seviyeleri ve gen ekspresyonunun, obezite ve insülin direnci ile negatif korelasyon, adiponektin ve HDL düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve komorbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir (5,6).

Chemerin, yeni keşfedilen adipokinlerden olup kemotaktik protein ve proinflamatuvar faktör olarak rol alır. Chemerin konsantrasyonunun omentin-1 ile negatif, antropometrik ölçümler ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Chemerin obez olmayan, normoglisemik ve metabolik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde insülin direnci için bir marker olarak kullanılabilir (7,8).

Vaspin, son dönemde tanımlanan bir adipokin olup, ekspresyonunun obezite parametreleri ve glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu, yağ dokusunda insülin duyarlılaştırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu yöndeki çalışmalarla bağlantılı olarak vaspinin obezite ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (9).

Bu çalışmanın amacı, insülin direncinin akne oluşumu üzerindeki etkisine ek olarak, VKİ artışı, adipoz doku hormon ve sitokinlerinin insülin direnci ile olan pozitif ilişkisine dayanarak; şiddetli akne vulgaris hastalarında VKİ, adipoz doku hormonlarından omentin-1, chemerin ve vaspin kan düzeylerinin, insülin ve

Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance (HOMA-IR) değerinin, rutin biyokimyasal değerlerden lipid profili ve açlık kan şekeri düzeylerinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin kendini sınırlayan, kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Akne hastaları klinikte açık ve kapalı komedonlar, papüller, püstüller ve daha az sıklıkta nodül ve kistlerden oluşan pleomorfik bir lezyon grubuyla karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla adolesan dönemde görülen AV, sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgelerini etkilemektedir. Lezyonlar kendi kendilerini sınırlama özelliğine sahip olsalar dahi geride bıraktıkları atrofik veya hipertrofik skarlar nedeniyle kalıcı sekellere yol açabilmektedir (10). Akne, kişinin hayat kalitesini olumsuz yönde en çok etkileyen hastalıklardan birisidir ve diğer kronik hastalıklar kadar psikososyal ve emosyonel bozukluklara yol açmaktadır. Son dönemde akne patogenezinin daha fazla aydınlatılması ve akne alt tiplerinin tanımlanması, etkin tedavi rejimlerinin oluşturulmasına katkıda bulunmuştur (11).

2.1. Epidemiyoloji

AV, dermatolojide oldukça sık karşılaşılan bir hastalık olup, esas olarak adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaş grubunda da görülebilmektedir (12). Kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır. Çoğu hastada bu dönemden sonra akne insidansı azalmaktadır (13).

Akne dünyanın her yerinde ve tüm ırklarda görülebilmektedir. Ancak beyaz ırkta zencilere nazaran daha sık rastlanmaktadır (14). Skar oluşumu ve hiperpigmentasyon gelişimi ise deri rengi koyu olan ırklarda daha sık görülmektedir (15). Bunun yanı sıra, XYY kromozomal genotipine sahip bireylerde veya polikistik over sendromu, hiperandrojenizm gibi endokrin bozukluğu olanlarda akne gelişme riskinin arttığı ve akne kliniğinin çok daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (10). Genetik faktörler de akne prevalansı üzerinde etkili olup, aile öyküsü olması durumunda aknenin hem görülme riski hem de şiddeti artmaktadır (16,17).

2.2. Etyoloji ve Patogenez

Aknede hedef organ pilosebace ünite olup hastalık gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (10,18).

2.2.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon

AV oluşumunda en önemli başlatıcı faktör mikrokomedon oluşumuyla sonuçlanan foliküler hiperkeratinizasyon olarak bilinmekle beraber, son yapılan çalışmalar CD4+ lenfositleri ve makrofajları içeren immün aracılı inflamatuvar süreçlerin pilosebace bezdeki vaskülarizasyonu artırarak foliküler hiperkeratinizasyona öncülük ettiğini göstermiştir (19,20). 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 (21).

Komedogenez sırasında ilk değişiklikler, üst kıl folikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelir. Infundibulum keratinositlerin artmış kohezyonu nedeniyle hiperkeratotik hale gelmektedir. Hücre sayısındaki artış ve yapışıklığın artması foliküler ağızda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Oluşan bu tıkaç keratin, sebum ve bakterilerin folikül içerisinde aşağı doğru birikmesine neden olmaktadır. Folikül içerisinde biriken bu katı madde üst kıl folikülünün dilatasyonuna ve AV'nin gözle görülmeyen prekürsör lezyonları olarak kabul edilen mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır (21,22).

Dihidrotestesteron (DHT) akne patogeneğinde rol oynayan potent bir androjen olup foliküler keratinositlerde proliferasyonu uyarır (19,23).

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-1 α 'nın, lokal irritasyona cevap olarak foliküler keratinositlerden eksprese edildiği gösterilmiştir. IL-1 α 'nın keratinosit hiperproliferasyonu ile mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (21,22,23,24,25).

Antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi mikroorganizmaların özellikle de *P. acnes*'in komedogenezde rol oynadığını düşündürmüştür (26). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 α , tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir (24,27).

P. acnes ürettiği hücre dışı lipaz sayesinde sebumdaki trigliseritten serbest yağ asidi oluşumunu sağlayarak da komedogenezde etkili olabilmektedir (28,29). Skualenin komedojenik etkisi az olmakla birlikte, sebum içerisinde *P.acnes* tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseritleri parçalaması sonucu oluşan skualen peroksitlerin foliküler infundibulumda epitelyal hiperkeratozu uyarıcı niteliği vardır (30).

Anormal foliküler keratinizasyon sonucu oluşan komedonlar, kendiliğinden gerileyebilse de, bazı hastalarda papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar akne lezyonlarına dönüşebilir (21,22,28).

2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi

Sebase bezler bir yandan derinin bağımsız endokrin fonksiyonlarını düzenlerken diğer yandan direkt ve indirekt antibakteriyel etkilere sahip bir organ olarak görev yaparlar (31). Akne patogeneğinde 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; trigliseritler, serbest yağ asitleri (FFA), balmumu esterleri, skualen, kolesterol ve onun esterlerinin karışımından oluşur. Sebum sekresyonunun amacı epidermal bariyer oluşturmaktır (32).

Pubertenin başlangıcıyla adrenal ve gonadal androjenlerin artışı sebase bezlerde büyümeye ve sebum üretiminde artışa neden olur. Akneli hastalarda sebum içeriğinde birtakım değişiklikler suçlanmış olup, sebum içeriğindeki linoleik asitin kontrol grubuyla kıyaslandığında görece daha düşük olduğu tespit

edilmiştir (28). Akne hastalarındaki sebum içeriğindeki bir diğer farklı özellik skualen peroksidasyonuna bağlı oluşan lipoperoksitlerin varlığı ve bir antioksidan olan E vitamininin azalmasıdır. Peroksitler aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırırken PPAR yolağını da aktive ederler (19,23). PPAR'ler lipid metabolizması ve aynı zamanda inflamasyonun kontrolünde rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR α ve PPAR γ , sebosit biyolojisinde etkili olan izoformlardır. Araşidonik asit yolağından orijin alan LTB₄ ve 15-Hidroksieikozatetraenoik asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin sırasıyla PPAR α ve PPAR γ 'nın ligandları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir (33,34,35,36). Prostaglandinlerin de sebosit biyolojisinde önemli bir rol üstlendiği ileri sürülmüştür. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ve PGE₂ düzeyleri artmış olan farelerde, sebace bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artış olduğu görülmüştür (37,38,39).

Sebase bez aktivitesi üzerinde etkili diğer bir başlıca faktör androjenlerdir (40). Sebase bezde bazal tabakada, kıl folikülünde ise dış kök kılıfında yer alan hücrelerde bulunan androjen reseptörleri potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye duyarlıdır (41,42). Androjen üretiminde artışa ek olarak akneli hastaların sebace bezlerinde androjen etkisine karşı genetik olarak bir duyarlılık artışı olduğu da bildirilmektedir (43,44).

Sebum üretimi üzerinde rolü olan bir diğer androjen DHEAS; prepubertal dönemde temel androjen olup adrenarşla birlikte adrenal bezden salınımı artar.

DHEAS sebace bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artışa neden olarak komedon oluşumunda önemli rol oynamaktadır (10,40). Artmış serum DHEAS seviyesi ile prepubertal dönem akne gelişimi arasındaki ilişki, sistemik testosteron ve DHEAS verilmesi ile sebace bez büyüklüğü ve sebum üretiminde artış olması, adrenal bez ve overde androjen üreten tümör varlığında akne oluşumunun sık görülmesi, androjen duyarsızlığı olan bireylerde sebum üretimi olmaması ve akne gelişmemesi, androjenlerin sebum üretiminde önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamaktadır (45,46).

Östrojenlerin sebum üzerine etkisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da yeterli doz östrojenin sistemik olarak verilmesinin sebum üretimini azalttığı bildirilmiştir. Akneli hastaların bazılarında 0,035-0,050 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle lezyonlarda gerileme görülür (40). Östrojenlerin sebum üzerine etkisinin, negatif feedback yolu ile hipofizden gonadotropin salınımını azaltarak androjenlerin üretimini inhibe etme, androjenlerin sebace bez üzerindeki lokal etkilerini tersine çevirme ve sebace bez hiperplazisi ile lipid üretimini negatif etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir (47).

Son yıllarda sebace bezlerde sebum üretimini uyaran farklı reseptörler de tanımlanmıştır. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, nöropeptid reseptörleri ve PPAR'lardır. IGF-1 reseptörlerinin akne ile diyet arasındaki ilişkide rol oynadığı ve sütün doğrudan, glisemik indeksi yüksek gıdalarla beslenmenin ise hiperinsülinemiye yol açarak, IGF-1 düzeylerini arttırdığı, bunun da sebum üretimini uyardığı öne sürülmüştür (48). Retinoidler ise sebositlerde

eksprese edilen RAR ve 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 (49,50,51).

2.2.3. *Propionibacterium Acnes* Kolonizasyonu

Akneli hastalarda antibakteriyel tedavilerle lezyonlarda gerileme olması, etyolojide mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir (10,52,53). Foliküler mikroflorada bulunan ve akne patogeneğinde rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; *P.acnes*, *Plasmodium ovale* ve *Staphylococcus epidermidis* olup ayrıca *Propionibacterium avidum* ve *Propionibacterium granulosum* da izole edilmiştir (53,54). Gram pozitif, anaerob/mikroaerofil, hareketsiz bir bakteri olan *P.acnes* derinin kalıcı flora elemanıdır ve sebace bezlerden zengin bölgelerde daha yoğun olarak bulunur. Normal derinin *P.acnes* ile kolonizasyonu yaş ve vücut bölgesine göre farklılık gösterir. Saçlı deri ve yüz gibi sebace bezlerin yoğun olduğu lokalizasyonlarda daha yoğundur. *P.acnes* sebace bez fonksiyonlarının puberteyle maturasyonunu takiben deride görülmeye başlar. *P.acnes* akne patogeneğinde hem komedogenezis hem de inflamasyon üzerinden etkili olmakla birlikte akne de primer etyolojik bir faktör mü, yoksa sekonder bir durum mu olduğu halen tartışmalıdır (48,55).

P. acnes hücre duvarı, antikor gelişimini uyaran bir karbonhidrat antijeni taşımaktadır. Oluşan bu anti-propionibacterium antikorları komplemanı aktive ederek inflamatuvar cevabı artırmakta ve bir grup proinflamatuvar olay yolağını

başlatmaktadır (10). *P. acnes*'in akne patogenezinde bunlara ek olarak farklı mekanizmalarla da etkili olduğu ileri sürülmektedir. Akneli hastalarda TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı, ayrıca sebace folikül çevresindeki monosit ve polimorfonükleer hücrelerdeki Toll-like reseptör 2 (TLR2)'ye bağlanarak IL-8 ve IL-12 üretimini uyardığı saptanmıştır (56,57,58).

2.2.4. İnflamasyon

Akne gelişiminde immünolojik ve inflamatuvar faktörler çeşitli patofizyolojik mekanizmalar ile rol almaktadır. Önceleri inflamasyonun başta mikrobiyal metabolitler olmak üzere akne patogenezinde rol alan diğer üç faktöre bağlı geliştiği düşünülmekteydi. Ancak yeni veriler akneli hastaların çoğunun foliküler inflamasyon geliştirmeye eğilimli olduğunu göstermektedir (59). Hücrel inflamatuvar olaylar, akne lezyonlarının tüm evrelerinde önemli rol oynamaktadır. Yardımcı T hücreleri başta olmak üzere folikül çevresindeki lökositler, IL-1 benzeri sitokin salınımına yol açarak komedon ve dolayısıyla akne gelişimine neden olmaktadır. İnflamatuvar olaylar ayrıca sebum üretimini de artırmaktadır (60).

Akne vulgariste inflamasyon erken ve geç dönem olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Komedon rüptürü sonrası komedon içeriğinin dermise yayılması ile inflamatuvar akne lezyonları gelişmektedir. Komedon rüptürünün ilk yirmi dört saatindeki baskın hücre tipi lenfositlerdir. Komedon rüptüründen sonraki birkaç gün içinde ise nötrofiller baskın hale gelmektedir (30). Ancak erken dönem inflamasyonda görülen lenfositik infiltratın tam olarak nasıl geliştiği

bilinmemektedir. Günümüzde kabul gören görüş lenfositik infiltratın, *P. acnes*'in kendisine veya hücre duvarındaki karbonhidratlarına karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı olduğu yönündedir (21,59,61,62). *P. acnes*, düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler salgılayarak komedon rüptürüne neden olmaktadır. Komedon rüptürünü takip eden dönemde ise keratin, kıl ve sebum içerisindeki lipidler direkt olarak non-immün yabancı cisim reaksiyonuna neden olarak inflamasyonu başlatabilmektedir (30). Geç inflamasyon döneminde ise *P. acnes*, TNF- α , IL-1 β , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarak nötrofil kemotaksisine neden olmaktadır (54).

IL-1 genel olarak inflamatuvar ve immün yanıtların regulasyonunda santral bir rol oynamaktadır. Akne gelişiminin erken dönemlerinde IL-1 ekspresyon ve sekresyonunun dramatik olarak arttığı ispatlanmıştır (63,64). IL-1 α kıl folikülü içerisindeki hiperkeratinizasyondan sorumlu olan K16, K6 ve K17 üretmeleri için keratinositlere ilk uyarıyı verir. Aynı zamanda IL-1 α düzeyindeki artış endotelial adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin regulasyonunda, T lenfositlerin ve makrofajların migrasyonunda bozukluğa yol açar (31). Yapılan bir çalışmada akne inflamatuvar ve immün reaksiyonun başlatılmasında TNF- α ve IL-1 α düzeyindeki yükselmenin TLR-2 aktivasyonundan sonra başta gelen faktörlerden biri olduğu öne sürülmüştür (65).

IL-8 ekspresyonu normal deride nispeten yok denecek kadar azdır. IL-8 AV'de nötrofilleri inflamasyon bölgesine çekmede kritik bir rol oynar. Nötrofiller tarafından salgılanan lizozomal enzimler foliküler epitelin rüptürü ve inflamasyonunun daha da artmasıyla sonuçlanır (66).

İnflamasyonun komedon oluşumunu takiben geliştiği düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalarda dermal inflamasyonun komedon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Komedon bulunmayan akneye eğilimli bölgelerden alınan deri biyopsileri, normal deriden alınan materyallerle karşılaştırıldığında dermal inflamasyonun çok daha fazla olduğu görülmüştür (59,67).

Sonuç olarak son bilgiler ışığında AV primer inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve histolojik, immünolojik ve klinik veriler inflamasyonun aknenin her evresinde bulunduğunu göstermektedir.

2.2.5. Akne Rol Oynayan Diğer Faktörler

2.2.5.1. Hormonlar

Akne ile ilgili sebace bez aktivitesinin düzenlenmesinde birçok hormon rol oynar. Bunlar; androjenler, östrojenler, progesteron, GH, insülin, IGF-1, CRH, Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), melanokortinler ve glukokortikoidlerdir (3,68,69). Seks hormon salınımı, pilosebace üniteye androjen ve östrojen sentezleyen enzimler aracılığı ile olmaktadır (70). Pilosebace üniteye etkisi en belirgin olan seks hormonu androjenlerdir. PKOS gibi hiperandrojenik durumlarda akne sık görülen bulgulardan iken; aknesi olan çoğu kadında plazma androjen seviyesi, aknesi olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında yüksek olsa da normal sınırlar arasında saptanmıştır (71).

Androjenler, primer olarak gonadlar ile adrenal glandlarda ve androjen metabolize eden enzimler aracılığıyla lokal olarak sebace üniteye üretilirler (70,72). Androjen reseptörleri, sebace bezlerin bazal tabakası ve kıl folikülü

keratinositlerinin dış kök kılıfında yer almakta olup testosteron ve DHT'ye duyarlıdır (42,73). DHT, androjen reseptörüne testosterondan 5-10 kat daha fazla affinite gösterir (74). Adrenarşın başlamasıyla birlikte adrenal bez tarafından üretilen DHEAS seviyesi artar (75). Bu hormon sebace bezde daha potent androjenlerin üretimi için prekürsör olarak görev yapar (40).

Beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı, immün fonksiyon ve pigmentasyonda görev alan melanokortinler içinde melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve ACTH yer almaktadır. Melanokortin-5 reseptörü sebace bezler, epidermis ve kıl foliküllerinde bulunur. Yapılan çalışmalarda melanokortin-5 reseptör eksikliği olan farelerde sebum üretiminin azaldığı gösterilmiştir, ancak etkisini hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği bilinmemektedir (76,77).

Akne gelişiminde insülinin rolü; insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperinsülinemi ile ilişkili olan PKOS'lu kadınlarda akne prevalansının fazla olması ile desteklenmiştir. PKOS'ta altta yatan bozukluğun insülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi olduğu, hiperandrojenizme ise insülin direncinin yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnsülin ve IGF'nin adrenal androjen sentezini stimüle ettiği, hepatik seks hormon bağlayıcı protein üretimini inhibe ettiği ve bu şekilde androjen biyoyararlanımını artırdığı belirtilmiştir (3,69). PKOS olmadan da postadolesan aknesi olan kadınlarda serum IGF-1 düzeyinde ve insülin direncinde artış saptanmıştır (78). Klinikte IGF-1 düzeyinin erişkin kadın hastalarda akne sayısı ile korelasyon gösterdiği ve IGF-1 düzeyinin akneli kadın hastalarda aknesi olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79). Sebum üretimi puberte döneminde başlar ve midpubertede GH

ile IGF-1 seviyelerinin pik yaptığı döneme karşılık gelir (69). Akne başlangıcı, plazma insülin düzeyi, VKİ ve IGF-1 düzeyinin artışı ile yaklaşık aynı zamana denk gelmektedir. Akne insidansı plazma androjen düzeyi değişiminden ziyade, insülin ve IGF-1 düzeylerinin değişimi ile daha yakın ilişkili bulunmuştur. İnsülin ve IGF-1 düzeyleri puberte döneminde pik yapar ve 3. dekata kadar yavaş yavaş azalma gösterir ki, akne insidansı da bu dönemde azalmaya başlamıştır. Oysa ki androjen düzeyleri değişmemektedir (69,80).

2.2.5.2. Premenstrüel Alevlenme

Kadınların çoğu menstrüel dönemlerinde akne lezyonlarında alevlenme olduğuna dair yaygın bir düşünceye sahiptirler (81). Menstrüel siklus ile deri fizyolojisi arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanamamıştır; fakat yapılan çalışmalarda menstrüel dönemde sebum üretiminde azalma olduğu görülmüştür. Pilosebace epitelin östrojen ile indüklenen ödem sonucu folikülün tıkanması ve sebum sekresyonunu engellemesi etyolojide suçlanmıştır (82). Ayrıca keratinin hidrasyonu ve moleküler yapısındaki değişikliğin de önemli olduğu düşünülmektedir (83).

2.2.5.3 Diyet

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyet ve metabolik faktörlerin akne patogenezindeki rolü ortaya çıkarılmıştır (37,55). Süt ürünlerinin 5- α redüktaz steroid hormonları ve DHT'un diğer steroid prekürsörlerini içerdikleri ve böylelikle sebace bez fonksiyonlarını etkilediklerine dair kanıtlar bulunmaktadır.

Ayrıca süt içiminin, kan şekeri yüksekliği ve serum insülin seviyesi ile orantısız bir şekilde direkt olarak IGF-1 seviyesini yükselttiği bildirilmiştir. IGF-1, 5 alfa redüktaz aktivitesini arttırarak, seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) azaltarak adrenal ve gonadal androjenleri arttırarak akne gelişimini etkiler (19,84).

Benzer şekilde yapılan çalışmalarda batı tipi diyet ile süt ve süt ürünlerinden zengin beslenmenin keratinosit hiperproliferasyonu, sebase bez hiperplazisi ve sebum üretimi artışı gibi aknenin patogenetik faktörleri ile ilişkisi olduğu varsayılmıştır ve bu ilişkinin özellikle hücre beslenmesinde yer alan iki molekül; Forkhead Box Transcription Factor O1 (FoxO1-glukoz 6-fosfataz ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü) ve mTORC1 ile olduğu görülmüştür. Yükselmiş insülin ve IGF-1 seviyeleri mononükleer FoxO1 düzeyini azaltan ve androjen reseptör salınımını artıran fosforilasyon sürecini başlatır. FoxO1, önemli bir hücre büyüme uyarıcı olan mTORC1'in düzenlenmesinde rol oynar (85). mTORC sinyal iletimi, gen transkripsiyonu, translasyon, ribozom biyogenezi, protein ve lipid sentezi ile hücre büyüme ve proliferasyonunu uyarır. Batı tipi diyet aynı zamanda mTORC1 aktivasyonuna ve dolayısıyla foliküler hiperkeratinizasyon, sebase bez hiperplazisi ve lipogeneze yol açabilir (3,86).

Glisemik indeksin sebum kompozisyonunu nasıl etkilediği henüz net olarak anlaşılamamıştır. Sebase bezlerin lipid sentezi için enerjiye ihtiyacı olduğu, bu enerjiyi de yağ asitlerinin β oksidasyonu ve glukoz katabolizması ile elde ettiği bilinmektedir (87). Bundan yola çıkılarak düşük glisemik indeksli diyetin sebase bezlerde glikojen depo miktarını değiştirebileceği ve lipogenezi sınırlandırabileceği düşünülebilir (88).

Normal foliküler fonksiyon için gerekli olan A vitamini sıklıkla gençlerde eksiktir. Diyetle alınan yağ asitleri de inflamasyonu proinflamatuvar veya antiinflamatuvar yönde etkilemektedir. İyot komedojenik olmamakla birlikte inflamasyonu arttırabilir (19).

2.2.5.4. VKİ

Di Landro ve ark. (89), son yıllarda düşük VKİ'li İtalyan adolesan ve genç erişkinlerde akne riskinin azaldığını tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada (90), Tayvan'lı kız ve erkeklerde düşük VKİ ile düşük akne prevalansı ilişkili bulunmuştur. Bunların yanında Halvorsen ve ark. (91), Norveçli adolesanlarda artmış VKİ ile akne arasındaki ilişkiden bahsetmişlerdir. Bu çalışmalar dünya çapında akne ile VKİ ilişkisini desteklemektedir. Yüksek VKİ, insülin direnci ile ilişkili metabolik sendromun bir majör komponentidir. Hücresel boyutta besin, amino asit, aynı zamanda insülin/IGF-1 mevcudiyeti; besin duyarlı kinaz mTORC1 ile lipid sentezini, hücre büyümesini ve proliferasyonu uyarır (92). Bütün amino asitlerden dallanmış molekül yapısına sahip olan lösin mTORC1 aktivasyonunda önemli rol oynar. Postnatal büyüme için mTORC1 aktivasyonunu sağlamada diğer hayvansal proteinlere kıyasla süt, en fazla lösin içeren gıdadır. Morris ve ark. (93), yüksek plazma dallanmış molekül yapısına sahip amino asit değerleri ile VKİ ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren son zamanlarda yapılmış birçok çalışmadan bahsetmişlerdir.

2.2.5.5. Hiperhidroz

Akne vulgarisli hastaların %15'i terleme sonrasında lezyonlarında alevlenme olduğundan bahsetmektedir. Terleme, sıcak ve nemli bir ortam yaratarak foliküler tıkanmaya neden olmaktadır (27,30,94).

2.2.5.6. Stres

Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır; artan CRH seviyelerinin lipid sentezi, steroidogenez ve testosteron sentezini uyararak akne oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan substans P'nin de sebase bezlerin proliferasyon ve diferansiyasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (30,94).

2.2.5.7. İlaçlar

Çok sayıda ilaç akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine yol açabilmektedir. İlaçlara bağlı gelişen foliküler epitel hasarı, sebore ve foliküler hiperkeratoz olmaksızın inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumunu sağlamaktadır. Bu tetikleyici ilaçlar arasında; androjenler, glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), 8-metoksipsoralen+UVA, aktinomisin D, anabolik steroidler, progestinler, disülfiram, izoniazid, fenitoin, kloralhidrat, lityum, tetrasiklinler, pridoksin ve siyanokobalaminin akne oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (95).

2.2.5.8. Genetik

Aknenin bazı insanlarda görülüp bazılarında görülmemesi, bazılarında skar geliştirip bazılarında geliştirmemesi, bazı hastalarda da orta yaşlara kadar sürmesi AV'de genetik bir predispozisyon olduğunu akla getirmektedir (96).

Yapılan çalışmalarda ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin arttığı ve bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü, erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmüştür (96,97). Ayrıca androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olduğu bilinen Cystein-Adenine-Guanine (CAG) trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne oluşumunda önemli olup, bu bireylerde akne gelişme riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra TNF- α , TLR2, IL-1 α , sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanan faktörler arasındadır. Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör 2 (FGFR2) mozaizmi de Apert sendromunda görülen nodülokistik akne oluşumundan sorumludur (55).

2.2.5.9. Travma

Sürtünme, başınç ve hijyen ürünlerine bağlı gelişen iritasyon epidermis ve infrainfundibulumdaki keratinositlerden IL-1 α salınımına yol açmakta ve dolayısıyla mikrokomedon ve akne oluşumuna katkıda bulunmaktadır (98).

2.2.5.10. Kozmetikler ve Nemlendiriciler

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 (95).

2.2.5.11. 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 (99). Yapılan bir çalışmada UV radyasyon uygulanan klinik olarak stabil olan AV'li hastalarda sitokin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (100).

2.2.5.12. Sigara

Sigaranın polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirerek akne vulgaris gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada (101), sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Aynı zamanda sigara içenlerde insülin seviyesi ve insülin direncinin içmeyenlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (102). Sigara içen erkeklerde hiperinsülinemi, dislipidemi ve ACTH'ya fazla adrenal androjen cevabı gösterilmiştir. ACTH'ya 17-hidroksiprogesteron, DHEAS ve androstenedion cevabı sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. ACTH'ya DHEAS cevabı insülinin önemli bir belirleyici faktörüdür (103).

2.3. Klinik Özellikler

Akne, sebase foliküllerden zengin olan deri bölgelerini etkilemektedir. Başlıca yüzde ve daha az sıklıkta omuz, sırt ve göğüs bölgesinde yerleşim göstermektedir. Gövdede yerleşen lezyonlar genellikle orta hatta yoğunlaşmaktadır. Lezyonlar inflamatuvar veya inflamatuvar olmayan şeklinde sınıflanmaktadır. Kapalı ve açık komedonlar inflamatuvar olmayan lezyonlardır. Papül, püstül ve nodüller ise inflamatuvar lezyonlardır.

Aknenin genellikle ilk belirtisi yüz orta hattında yerleşen komedonlardır. Açık komedonlar mikroskobik veya 2-3 mm çapında foliküler çıkışa sahip kubbe biçiminde papüllerdir. Bu açıklık dökülen keratin tıkaçı ile dolar. Görülen siyah renk melanin depolanması ve lipidlerin oksidasyonuna bağlı oluşur. Kapalı komedonlar ise genellikle 1mm çapında deri renginde, pembe veya beyaz renkte papüllerdir. Açık komedonlara göre sayıca daha fazla olmasına rağmen ilk bakışta farkedilmeyebilirler ancak ışık altında, palpasyonla veya derinin gerilmesiyle daha iyi anlaşılırlar (40). Komedon tipleri seçilecek tedaviyi belirlemede önemlidir. İnflamatuvar lezyonlar komedonun dermise açılması ile oluşmaktadır. Eritematöz papüller yaklaşık 1-5 mm çapındadır, püstüller de benzer büyüklükte olup normal florayı içeren steril püvy ile doludur. Lezyonların şiddeti arttıkça daha derin yerleşimli, inflame, endure ve ağrılı nodüller gelişir, nodülökistik terimi de kullanılmaktadır. Bazı nodüller sinüslerle birbirine bağlanarak kompleks inflame plaklara yol açarlar (40,104).

Hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan akne lezyonları iyileşirken eritem, hiperpigmente maküller, atrofik veya hipertrofik skarlar bırakabilirler

(105). Buz kıracağı, deprese fibrotik, atrofik ve hipertrofik skar olmak üzere dört tip akne skarı bulunmaktadır. Hipertrofik skar özellikle gövdede yerleşmektedir. Nodüler ve kistik aknede özellikle gövdenin üst kısımlarında yumuşak, hipopigmente, anetoderma benzeri lezyonlar görülebilmektedir. Skar gelişimini önlemek için erken tedavi önemlidir. Persistan eritem şeklinde görülebilen postinflamatuar hiperpigmentasyon ise sıklıkla inflamatuvar akne lezyonlarının gerilemesi ile oluşmaktadır (10,40).

Akne tek başına görülebilen bir kutanöz bulgu olsa da bazen akne lezyonlarına hiperandrojenizm bulguları da eşlik edebilmektedir. Hirsutizm, ses kalınlaşması, androjenetik alopesi ve düzensiz menstrüel siklus gibi hiperandrojenizm bulguları izlenen kadınlarda olası hormonal bozukluk açısından mutlaka ileri tetkikler yapılmalıdır (10).

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 (106,107). 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 inflamatuvar lezyonlarla kaplıdır (99).

2.4. Diğer Akne Tipleri

Akne adı altında incelenen birçok klinik tablo vardır.

2.4.1. Neonatal Akne

Sıklıkla yaşamın ilk 2 haftasında ortaya çıkan, 2.-3. aylarda gerileyen neonatal akne erkek bebeklerde daha sık olmakla birlikte sağlıklı yenidoğanların %20'den fazlasında görülür. Klinik görünümü burun, yanaklar ve alında küçük beyazımsı sarı papüller, püstüller şeklindedir, ancak komedon görülmez. Patogenezi net değildir. Malassezia türlerine karşı inflamatuvar bir yanıt olduğunu savunanlar vardır ve bu durumu “neonatal sefalik püstülozis” olarak yeniden adlandırmışlardır. Ayrıca maternal androjenlerin de rolü olduğu bildirilmiştir. Hafif durumlarda tedaviye gerek yoktur (40,108).

2.4.2. İnfantil Akne

Yaşamın 3-6. ayında görülen, komedon varlığı ile karakterize bir akne formudur. Komedon dışında papül, püstül ve nodüller de görülebilir ve hafif formlarda bile skar gelişimi olabilmektedir. Etyolojide immatür adrenal bezden

salgılanan DHEA'nın geçici yükselmesi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca erkeklerde yaşamın 6-12. ayında testosteron üretimini uyaran luteinize hormon (LH) seviyelerinde artış görülmesinin akne oluşumuna katkıda bulunacağı ileri sürülmektedir. Genellikle 1-2 yaş arasında gerilemektedir (109). Nadiren adölesan döneme kadar devam edebilir. Tedavisinde benzoil peroksit ve /veya topikal retinoidler önerilir. Şiddetli olgularda oral eritromisin ve isotretinoin kullanılabilir (11,23,48).

2.4.3. Akne Konglobata

Genellikle erkeklerde görülen, gruplaşmış komedonlar, nodüller, birbiriyle bağlantılı sinüsler ve skarlarla karakterize çok şiddetli bir akne formudur. Fasiyal tutulum daha az olmakla birlikte en sık gövdede görülür. Bazen foliküler oklüzyon tetradının bir parçası olarak hidradenitis suppurativa, saçlı derinin dissekan selülit ve pilonidal sinüsle birlikte görülebilir. Sistemik bulgular eşlik etmez. Kronik seyirlidir, şiddetli skarlara ve bunlar üzerinden gelişebilecek malignitelere neden olabilir. Tedavisi zordur, sıklıkla geçici fayda sağlar. Oral isotretinoin ilk seçenek olup, beraberinde sistemik antibiyotikler ve akut alevlenmeyi önlemek için sistemik steroidler kullanılabilir (40).

2.4.4. Akne Fulminans

Sıklıkla 13-16 yaşındaki erkekleri etkileyen ve bir diğer adı akut febril ülseratif akne olan akne fulminans sistemik semptomların eşlik ettiği en şiddetli nodüler akne formudur. Aniden ortaya çıkan inflamatuvar, ağrılı, hemorajik

kurutlu, sızıntılı plaklarla karakterize olan akne fulminans lezyonları sıklıkla sırt ve göğüste yerleşim göstermekte ayrıca boyun ve kolları da tutabilmektedir. Yüz genelde etkilenmez. Lezyonlar hızla ülserleşir ve skar bırakarak iyileşir. Ateş, lökositoz, anemi, poliartralji, miyalji ve hepatosplenomegali eşlik edebilmekte, kemik ağrısı da görülebilmektedir (10,40). Tedavide topikal, intralezyonel veya oral kortikosteroidler, oral isotretinoin ve oral antibiyotikler kullanılabilir. Ancak isotretinoinin bazı hastalarda paradoksal olarak akne fulminansı indüklediği bildirilmiştir. Tedavinin ilk ayında eş zamanlı olarak oral kortikosteroid ve düşük doz sistemik retinoid uygulamasıyla bu durumdan kaçınmak mümkündür. Alternatif olarak TNF- α inhibitörleri, azatiyoprin gibi immunsupresif ilaçlar ve özellikle eritema nodozumun eşlik ettiği olgularda dapson denenebilir (40).

2.4.5. SAPHO (Sinovit-Akne-Püstülozis-Hiperostosis-Osteitis) Sendromu

Hiperostosis, palmoplantar püstülozis, hidradenitis süpurativa ve akne fulminans birlikteliği ile karakterize bir sendromdur. Eritema nodosum ile birlikteliği de tanımlanmıştır. Sedimentasyon yüksekliği, proteinüri, lökositoz ve anemi seyri sırasında görülebilen laboratuvar bulgularıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmese de mikroorganizmalarca tetiklenen bir otoimmün cevabın sonucu olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (10,40).

2.4.6. PAPA Sendromu

Steril pyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne (akne konglobata) ile karakterize otozomal dominant geçişli bir akne formudur. CD2 bağlayıcı protein 1

geninde mutasyon vardır (110). Steril kutanöz abseler, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve sülfür içeren ilaç alımı sonrasında pansitopeni gelişimi görülebilmektedir (10).

2.4.7. Akne Ekskoriye

Özellikle depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk veya kişilik bozukluğu gibi altta yatan psikolojik hastalığı olan genç kadınlarda görülmektedir. Hastanın akne lezyonlarını sıkması, kaşınması veya koparmasıyla oluşmaktadır (10).

2.4.8. Akne mekanika

Akne mekanika pilosebase ünitenin tekrarlayan mekanik ve friksiyonel obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişir ve komedon oluşumu ile sonuçlanır. Mekanik faktörler arasında kasklar, çene bantları, askılar, yakaların sürtünmesi ve keman kullanımı sayılabilir. Lineer ve geometrik dağılım gösteren tutulum akne mekanikaya işaret eder. Tedavide amaç tahriş yaratan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır (11).

2.4.9. Akne ve İlişkili Endokrinolojik Bozukluklar

Akneye hirsutismus, düzensiz menstruasyon, seste kalınlaşma, libido artışı, Androjenetik Alopesi (AGA) ve kliteromegali eşlik ederse hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Hiperandojenemiye sebep olabilecek

başlıca hastalıklar PKOS ile konjenital adrenal hiperplazi olup bu hastalarda akne genellikle şiddetli ve tedaviye dirençlidir (40).

İnsülin direnci ve akantosis nigrikansın hiperandrojenemiye eşlik ettiği tablo ise Hiperandrojenizm-İnsulin Rezistansı-Akantozis Nigrikans (HAIR-AN) sendromu olarak tanımlanmıştır (10).

2.5. Akneiform Döküntüler

2.5.1. Steroid Folikülit

Sistemik glukokortikoid, kortikotropin ve uzun süre topikal glukokortikoid kullanımı sonrası folikülit gelişimi ile karakterize bir tablodur. Çocuklarda nadir görülen bu tablo, adölesan ve erişkinlerde tedaviden 2 hafta sonra gibi kısa bir sürede gelişebilmektedir. Akne vulgaris ile lezyon dağılımı farklıdır. Lezyonlar genellikle aynı gelişim evresindeki küçük püstül ve kırmızı papüller şeklinde görülmektedir. En sık yerleşim bölgeleri ise gövde, omuz, kolların üst kısmı ve daha az olarak da yüzdür. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon görülebilmektedir. Ancak komedon, kist ve skar gelişimi olağan değildir (10).

2.5.2. İlaç İlişkili Akne

Topikal ve sistemik steroidler, androjenler, progestinler, gonadotropinler, fenitoin ve fenobarbital gibi antiepileptikler, izoniazid, iyodürler ve bromürler gibi halojenler ve lityum kullanımı ile sıklıkla akne ve akneiform lezyonlar gelişir. Azatiyoprin, siklosporin, Psoralen Ultraviyole A (PUVA), propiltiourasil,

tetrasiklinler, vitamin B1, B6, B12 ve D2, fenobarbital, disulfiram veya kinidin de daha az sıklıkta akneye sebep olabilen ilaçlardır (23,40)

2.5.3. Epidermal Büyüme Faktör Reseptör İnhibitörleri İlişkili Akne

(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 perifoliküler papülopüstüler erupsiyona neden olmaktadır. Bu yan etki EGF reseptör inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %86'sında ortaya çıkmaktadır. Epidermis bazal tabakası, foliküler keratinositler ve sebace bez epitelinde yüksek miktarda EGF reseptörünün eksprese edilmesinin bu döküntünün oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu döküntünün gelişmesi ve şiddetli olmasıyla tedaviye cevap arasında bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (10).

2.5.4. Mesleki Akne ve Klor Aknesi

Endüstriyel alandaki birçok meslek akneye neden olabilmektedir. Kömür katranı türevleri, çözünmeyen yağlar ve fungusidler, insektisidler ve ahşap koruyucular içerisinde bulunan klorlu hidrokarbonlar gibi folikül tıkanmasına sebep olan kimyasallar akne gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Mesleki akne oldukça inflame lezyonlara neden olabilmektedir. Dev komedonlar, papüller, püstüller, büyük nodüller ve kistler görülebilmektedir. Lezyonlar sadece yüz ile

sınırlı kalmamakta, maruz kalınan kimyasalın temas ettiği her yerde gelişebilmektedir (10,52).

Maruziyet sonlanırsa çoğu lezyon iki yıl içinde kaybolur ancak maruziyetten yıllar sonra rekürrensler görülebilir (11,23).

2.5.5. Gram Negatif Folikülit

Akne vulgarisi olan hastaların uzun süreli tetrasiklin gibi oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi sonrası görülmektedir. Gram negatif folikülit, burun çevresinde yoğunlaşan papülopüstüler lezyonlar veya derin, inflamatuvar nodüller şeklinde görülür. Kültürde Enterobacter, Klebsiella veya Escherichia, nodüler lezyon kültüründe ise Proteus üreyebilmektedir (10).

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 folikülde epitelyal metaplaziyi tetikleyerek pilosebace birimde hiperkeratotik tıkaçların oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir.

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. Patogenezi bilinmemektedir (10,23).

2.5.7. Tropikal Akne

Tropikal iklimlerde aşırı sıcak maruziyetinin sonucu olarak gelişen şiddetli bir foliküler erupsiyondur. Akne konglobataya benzer şekilde başlıca kalça ve gövdede yerleşim gösteren derin, büyük inflamatuvar nodüllerle karakterizedir. Sekonder gelişen stafilokoksik enfeksiyon sıklıkla eşlik etmektedir (10,40).

2.5.8. Akne Aestivalis

Güneşe maruziyet sonrasında gelişen monomorfik, çok sayıda eritemli papüller ile karakterizedir. Özellikle 20-30 yaşındaki kadınlarda başlıca omuz, kol, boyun ve göğüslerde yerleşmektedir (10).

2.5.9. Nazal Katlantının Psödoaknesi

Adolesan dönem öncesinde burun kenarındaki transvers lineer olukta ortaya çıkan akneiform eritemli papüller ve milia ile karakterize bir durumdur. Histolojik inceleme papüllerin aslında keratin granülomları olduğunu gösterir (10,40).

2.5.10. Apert Sendromu

Akrosefalosindaktili tip I olarak da adlandırılan, epifizleri ve sebase bezleri etkileyen bir durumdur. Erken epifizyal kapanma nedeniyle kısa boy, kısa ve perdeli parmaklar ile akrosefali görülür. Otozomal dominant geçişlidir. Akne şiddetli ve tedaviye dirençlidir. Bu hastalarda kollar, kalçalar ve bacaklarda görülen akneiform lezyonlara şiddetli sebore, tırnak distrofisi, kutanöz ve oküler

hipopigmentasyon da eşlik edebilmektedir. FGFR2 geninde mutasyonlar vardır (10,40,110).

2.5.11. Kozmetik ve Pomad Aknesi

Lanolin, bitkisel yağlar, yağ asidi esterleri ve balmumu içeren içeren kozmetikler folikülleri tıkayarak akneye yol açabilir. Özellikle saçlara uygulanan pomadlar alın ve şakaklarda çok sayıda kapalı komedondan oluşan akneiform döküntüye neden olabilir (48).

2.5.12. 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. Kültür negatif olup, yaklaşık 1 yıl içerisinde kendiliğinden geriler (40).

2.5.13. Çocukluğun Fleksural Komedonları

Son zamanlarda tanımlanan bu antite aksillada ve daha az sıklıkla kasıklarda yerleşen birbirinden ayrı, çift orifisli komedonlarla karakterizedir. Hastaların çoğunda tek lezyon mevcuttur ve ortalama tanı yaşı 6'dır. Genellikle tesadüfen farkedilen bu durumun başka hastalıklarla herhangi bir ilişkisi yoktur (11).

2.6. Komplikasyonlar

Hemen hemen tüm akne lezyonları geriledikten sonra hafif maküler bir eritem bırakır. Koyu tenli hastalarda postinflamatuvar hiperpigmentasyon aylarca kalabilir. Bazı hastalarda ise lezyonlar kalıcı skarlar sonuçlanır (23). Aknede en sık görülen skar tipi atrofik skarlardır. Hipertrofik skarlar daha nadir görülür ve zamanla iyileşme eğilimindedir. Skarlaşmanın en sık görüldüğü bölgeler sırt ve omuzlardır. Ayrıca perifoliküler elastik doku harabiyetine bağlı gelişen anetodermal cepleşmeler sonucunda gelişen skarlar da kapalı komedon izlenimi veren küçük, yumuşak papüller şeklinde izlenmektedir (99,111).

Özellikle şiddetli olgularda AV depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir. Akneli adölesanların %30-50'sinde psikiyatrik bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (23).

Nadir görülen komplikasyonlar arasında; yüzün solid ödemi, pyojenik granülom, nöroma oluşumu ve osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar yer almaktadır (52,112).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Akne vulgarisli hastalarda hiperandrojenizm düşünülmediği sürece laboratuvar testlerine gerek duyulmamaktadır. Hem adolesan hem de erişkin akneli hastalarda başta DHEAS olmak üzere birçok androjenik hormon düzeyinin kontrol gruplarına göre arttığı gösterilmiştir. Ancak çoğu hastada androjenik hormon düzeylerinin normal sınırlar içerisinde arttığı saptanmıştır (45). Özellikle kadınlarda ileri yaşta ortaya çıkan şiddetli ve tedaviye dirençli AV'de adrenal

ve/veya over kaynaklı bozukluklar açısından menstruel düzensizliğin ve hirsutismusun sorgulanması, DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri ve LH/FSH oranının değerlendirilmesi gerekmektedir (52).

Stres ile artan adrenal steroidler de sebace bezi etkileyerek akne lezyonlarının alevlenmesine neden olabilmektedir (113). Akneli hastalarda kortikotropin alımı sonrası lezyonlarda ve üriner glukokortikoid düzeylerinde belirgin artış olması adrenal steroidlerin rolünü desteklemektedir (10).

İnflamatuvar lezyonların belirgin olduğu olgularda sık olmasa da lökositöz, akut faz reaktanlarında yükselme ve *P. acnes* 'e karşı oluşan antikor seviyelerinde artış görülebilmektedir (62,114). Anaerobik kültür yapıldığında ise *P. acnes* daha az olarak da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilebilmektedir (115).

2.8. Ayırıcı Tanı

AV'de her ne kadar bir lezyon tipi baskın olsa da, tanı lezyon çeşitliliğinin varlığıyla konur. Tanısı kolay bir hastalık olan AV'in ayırıcı tanısında birçok hastalık vardır. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların morfolojisi ve lokalizasyonu tanı seçeneklerinin sınırlandırmasına yardımcı olmaktadır (11,23).

Neonatal aknenin ayırıcı tanısında sebace hiperplazi, milia, miliaria rubra, kandidal enfeksiyonlar, hiper-IgE sendromunun papülopüstüler erupsiyonu ve geçici myeloproliferatif hastalığın vezikülopüstüler erupsiyonu yer almaktadır (11).

Komedonal akne ayırıcı tanısında ise milia, osteoma kutis, sebace hiperplazi, siringoma, trikoepitelyoma, steatokistoma multipleks, kolloid milia,

kontakt akne, foliküler müsinoz, trikostazis spinuloza, Favre-Racouchot sendromu, nevus komedonikus, bazaloid foliküler hamartom sendromu ve sistemik kortikosteroidler ile anabolik steroidlere bağı akne lezyonları yer almaktadır (11).

İnflamatuvar aknede ayırıcı tanıda rozasea, perioral dermatit, folikülitler, akneiform erupsiyonlar, psödofolikülitis barba, akne keloid, fronkül, karbonkül, keratozis pilaris, lupus miliaris disseminatus fasiyei, pyoderma fasiyale, sarkoidozun papüler fasiyal lezyonları, Behçet hastalığı, nörotik ekskoriyasyon ve foliküler mikozis fungoides düşünölmelidir (11,23).

Akne skarları da hidroa vaksiniforme, uleritema ofriogenes ve porfiria kutanea tardaya bağı gelişen skarlarla karışabilmektedir (23).

2.9. Histopatoloji

Akne lezyonlarının histopatolojik incelemesinde aknegenezis evrelerinin klinik tabloya paralel bulguları görölür. Aknenin öncü lezyonu olan mikrokomedon, foliköl orta kısmından gelişmeye başlar ve keratin birikmesi ile foliköl duvarı incelir. Bu aşamada en belirgin tabaka granöler tabakadır. Kapalı komedonlarda eozinofiller, keratin, kıl ve çok sayıda bakteri içeren bir kistik yapı görölmektedir. Açık komedonlarda ise foliküler orifiste genişleme olup foliküler distansiyon daha da artmıştır. Sebase bezler tipik olarak atrofiktir veya yoktur. Genişlemiş foliküllerin çevresinde hafif perivasköler mononökleer hücre infiltrasyonu bulunabilir (40,87,98).

Foliküler epitelin gerilmesi ile folikül duvarı rüptüre olur ve yüksek immünojenik özelliği olan kistik materyal dermise geçerek inflamatuvar yanıt oluşturur. Akut inflamatuvar yanıtta ilk olarak nötrofiller açığa çıkar ve püstül oluşumuna neden olur. Lezyon olgunlaştıkça gelişen yabancı cisim granüloamatöz inflamasyonu ise genellikle skar ile sonuçlanır (10,40). Akne fulminansta da yaygın inflamasyon, nekroz ve gerileyen lezyonlarda skar gelişimi gözlenebilmektedir (40).

2.10. Prognoz ve Klinik Seyir

Akne başlangıç yaşı değişkendir. Altı yaş kadar erken başlayabileceği gibi 20 yaş sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Genellikle birkaç yıldan sonra spontan remisyon gözlenmektedir. Akne çoğu hastada 20 yaşa kadar tamamen gerilese de üç veya dördüncü dekada kadar devam eden olgular da mevcuttur. Özellikle kadınlarda menstruasyon öncesi alevlenme gözlenebilmektedir (10).

Genel olarak aknenin prognozu iyidir. 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 (116).

2.11. Tedavi

AV tedavisinde amaç lezyonların şiddetini ve tekrarlamasını azaltmak, skar oluşumunu önlemektir (40). AVli hastaların %15-30'unda hastalığın şiddetli ve dirençli olması nedeniyle medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (117). Akne

şiddetini değerlendirmek, uygun tedaviyi belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek amacıyla farklı akne değerlendirme sistemleri geliştirmiştir, ancak fikir birliğine varılmış ideal bir değerlendirme yöntemi yoktur (118,119). Kadın hastalarda menstrüel siklus, hirsutismus ve hiperandrojenizmin diğer bulguları, oral kontraseptif kullanımı sorgulanmalıdır. 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 (117,120,121,122).

Hafif şiddette aknesi olan olgularda topikal tedaviler genellikle yeterli iken, orta şiddette ve şiddetli lezyonu olanlarda topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanımı tercih edilmektedir (123,124).

Akne vulgaris tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleri patofizyolojiyle ilişkili olarak dört farklı basamakta etkili olmaktadır (10):

1. Foliküler hiperkeratinizasyonun düzenlenmesi
2. Sebace bez aktivesinin baskılanması
3. Başta *P. acnes* olmak üzere foliküler bakteri kolonizasyonunun azaltılması
4. Antiinflamatuvar Etki Oluşturulması

2.11.1. Topikal Tedavi

Hafif ve orta şiddetli akne de topikal tedavi tek başına veya kendi aralarında kombine şeklinde, orta ve şiddetli akne de ise oral tedavilerle birlikte kullanılabilir. Topikal tedavide hastanın deri tipine uygun krem, jel, losyon gibi

farklı formların seçilmesi hastanın tedaviye uyumunu artırır (125). Tedavi edici ajanların sadece lezyona değil, yeni lezyon oluşumunun önlenmesi açısından tüm alana uygulanması önerilmektedir. Topikal tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek için 6 ile 8 hafta gerekmektedir (126).

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 (10,52).

2.11.1.2. Sülfür/Sodyum Sülfasetamid/Rezorsinol ve Salisilik Asit

Sodyum sülfasetamid, iyi tolere edilen topikal bir antibiyotiktir. Paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimi ile kompetitif inhibisyona neden olarak *P. acnes* artışına engel olmaktadır. %10'luk losyonun tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile aknede etkili olduğu gösterilmiştir (10,40).

Salisilik asit, komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkisi olan bir ajandır. Ayrıca hafif kimyasal iritan etki göstererek aktif akne lezyonunun gerilemesine katkıda bulunmaktadır. %2'lik konsantrasyonda jel, krem, losyon, sabun ve solüsyon formları mevcuttur. Eritem ve deskuamasyon yan etkileri arasındadır (40).

2.11.1.3. Azelaik Asit

Komedolitik ve antiinflamatuvar etki gösteren bir dikarboksilik asit türevidir (122). *P.acnes* ve *Stafilokokus epidermidis* sayısını azaltarak antimikrobiyal etki de göstermektedir (123). Aynı zamanda tirozinazın kompetitif inhibitörü olduğundan postinflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılabilir. Azelaik asit %20 krem ve %15 jel gebelikte dahil güvenle kullanılabilen, geçici yanma hissi dışında iyi tolere edilen formlardır (10).

2.11.1.4. Benzoil peroksit

Benzoil peroksit folikül içerisinde reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu sağlayarak bakterisidal etki gösteren, antibiyotik olmayan antimikrobiyal bir ajandır. Aynı zamanda komedolitik ve antiinflamatuvar özellikleri de bulunmaktadır. Bakterisidal etkisi nedeniyle inflamatuvar lezyonlarda hızlı bir iyileşme sağlar (127). İnflamatuvar lezyonlar üzerinde topikal retinoidlerden daha etkilidir. Hafif-orta inflamatuvar akne tedavisinde kullanılan benzoil peroksit, tek başına, oral veya topikal antibiyotiklerle kombine kullanılabilir (20). Şimdiye kadar benzoil peroksit karşı direnç bildirilmemiştir (48). Kombinasyon tedavilerinde antibiyotiklere direnç gelişimini önler. Yan etki olarak görülen lokal iritasyon düşük konsantrasyonlarda daha az görülür. Okside bir ajan olması nedeniyle kıyafetlerin rengini açabileceği hakkında hasta bilgilendirilmelidir (127).

2.11.1.5. Topikal Antibiyotikler

İnflamatuvar akne lezyonlarında etkilidirler (128). Oral antibiyotikler gibi deri yüzeyindeki *P.acnes* popülasyonunu azaltarak etki göstermekte ve lökosit kemotaksisini de baskılayarak antiinflamatuvar etkide bulunabilmektedirler (129).

Eritromisin ve klindamisin akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotiklerdir. Bu iki ajanın benzoil peroksit ile kombinasyonu tedavi başarısını artırmakta ve uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile görülen *P.acnes* direncini azaltmaktadır (10,122). Topikal retinoidler ile olan kombinasyonlarında da tedavi başarısı artmaktadır (129). Eritromisinin %1-4 oranlarında değişen jel, losyon ve pomad formları mevcuttur ve hamilelerde güvenle kullanılabilir. Klindamisinin ise %1 konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formları bulunmaktadır (130).

Topikal tetrasiklinlerin %3 merhem formu olup akne tedavisinde kullanılmaktadır. Florokinolon türevi olan nadifloksasinin %1'lik krem formu bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliğin yanı sıra nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1 α , IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını baskılamaktadır (131).

Son yıllarda dapsonun %5'lik jel formu akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Antimikrobiyal ve anti-inflamatuvar etkileri olan bu molekül özellikle alternatif bir seçenek olabilir. Sistemik dapsonun yan etkilerini göstermez ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda bile kullanılabilir. Deride

kahverengimsi bir değişikliğe neden olduğu için benzoil peroksitle beraber kullanılmamalıdır (132,133).

Topikal antibiyotik kullanımı sırasında eritem, deskuamasyon, kaşıntı, kuruluk ve yanma görülebilen yan etkilerdendir. Topikal antibiyotikler ile 6-8 haftada cevap alınamazsa tedavinin kesilmesi ve başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir (134).

2.11.1.6. Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler, folikül obstrüksiyonunu azalttığı için hem komedonal hem de inflamatuvar akne lezyonlarında kullanılmaktadır (135). Komedolitik ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı idame tedavisinde de başarılı bir seçenektir (10). Retinoidler etkilerini moleküler düzeyde nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptörlerine (RARs) ve retinoid X reseptörüne (RXR) bağlanarak göstermektedir. Bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederek biyolojik yanıt oluşturmaktadır (10,136). Ayrıca retinoidler, bu reseptörler dışında IL-6'nın nükleer faktörü (NF-IL6) ve aktivatör protein 1 (AP- 1) gibi diğer transkripsiyon faktörlerini azaltarak gen ekspresyonu üzerinden de etki gösterebilmektedir (128).

Günümüzde kullanılan topikal retinoidler; tretinoin (all-trans retinoik asit), adapalen, tazaroten, isotretinoin, retinaldehit ve retinol beta glukuroniddir (128,136).

Tretinoin, sık kullanılan, birçok konsantrasyon ve formülasyonda bulunan topikal bir retinoiddir. Tüm retinoidler gibi tretinoinin de kontakt irritasyon riski

bulunmaktadır. Bu nedenle irritasyon riskini en aza indirmek için tedavinin ilk birkaç haftası tretinoinin günaşırı olarak düşük dozda kullanılması önerilmektedir. Tretinoin ve güneş maruziyeti ile stratum korneum tabakasının daha da incelmesi ve irritan reaksiyonların daha sık gözlenmesi nedeniyle hastalar güneş maruziyetinden uzak durmaları ve düzenli olarak bir güneş koruyucu ajan kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca tretinoin hem fotolabil olduğundan hem de benzoil peroksit ile eş zamanlı kullanımı ile inaktive olduğundan gece yatarken kullanılmalıdır (10,137). Teratojen etkisi olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır (10,40).

Adapalen, sentetik bir retinoid türevidir. Spesifik olarak RAR-  reseptörüne bağlanır. Hem fotostabil olması hem de benzoil peroksit ile etkileşmeden kullanılabilmesiyle tretinoinden farklıdır. %0,1 adapalen jel ve %0,025 tretinoin jel ile yapılan klinik çalışmalarda adapalenin eşit veya daha yüksek etkinlik gösterdiği ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. %0,1 konsantrasyonda jel ve krem formları mevcuttur (10,138).

Tazaroten de sentetik bir retinoid türevidir. Metaboliti olan tazarotenik asite dönüşerek RAR-  reseptörünü inhibe etmektedir. Güçlü bir komedolitik ajandır. Tretinoin %0,025 jel ve tretinoin %0,1 mikrosfer jel ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tazarotenin daha etkili olduğu gösterilmiştir. %0,1 krem ve jel formları akne tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. İrritan  zellikleri kısa süreli uygulama rejimleri ile azaltılabilmektedir (10,120,136). Gebelik kategorisi X olduğundan kadın hastalar gebe kalınmaması açısından uyarılmalıdır (10,40).

İsotretinoinin %0,05 jel formu vardır. Etkinliği tretinoin ile benzer oranda iken irritasyon riski daha azdır. Ancak topikal isotretinoin, oral formu gibi sebum üretimini azaltıcı etki göstermez (120,121,128).

2.11.1.7. Nikotinamid

Vitamin B3'ün amid türevi olan nikotinamid güçlü antiinflamatuvar etkinliğinden dolayı akne tedavisinde kullanılmaktadır. %4'lük jel formu bulunmaktadır. Antiinflamatuvar 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) yollarını inhibe ettiği saptanmıştır (107, 139).

2.11.2. Sistemik Tedavi

2.11.2.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler akne tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Orta ve şiddetli inflamatuvar 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 (10,99,120).

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. 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 antiinflamatuvar etki göstermektedir (10,122,140).

Bakteriyel direnç gelişimini önlemek ve tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla tetrasiklinlerin benzoil peroksit, azelaik asit ve topikal retinoidlerle kombine edilmesi önerilmektedir. Tedaviye yanıt 6-8. haftada değerlendirilerek gerekirse tedavi değişikliği yapılmalıdır. İdeal kullanım süresi 12 haftadır (127).

Tetrasiklinlerin başlangıç dozları klinik pratikte 500-1000 mg/gün arasında değişiklik göstermektedir. 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 (10,117).

Tetrasiklin türevleri olan doksisisiklin ve minosiklin de akne tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. En belirgin avantajları emilimlerinin tetrasiklinlerin aksine yemeklerle bozulmamasıdır. Ayrıca doksisisiklin tetrasikline nazaran daha lipofiliktir; bu nedenle pilosebace birime daha hızlı geçmekte ve daha hızlı etki göstermektedir. Doksisisiklinin önerilen tedavi dozu 100-200mg/gün'dür. Fotoonikolizis gibi fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabildiğinden yaz aylarında başka bir antibiyotiğe geçilmesi önerilmektedir (10,129,136).

Minosiklin ise en lipofilik antibiyotiktir, pilosebace 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 (10,107,141).

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 (10,120).

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan bir diğer makrolid de azitromisindir. 250-500 mg/gün dozda, haftada üç gün, üç ay süreyle azitromisin kullanımının inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. En sık görülen yan etkisi bulantı ve diyaredir (10).

2.11.2.3. Trimetoprim-Sulfometoksazol

Etkili bir ilaç olmakla birlikte yan etki profilinin geniş olması nedeniyle sadece diğer antibiyotik tedavilerine yanıtı şiddetli akne olgularında kullanılabilir. Önerilen doz 400-600 mg/gün'dür (10).

2.11.2.4. Klindamisin

Psödomembranöz enterokolit oluşumuna neden olduğundan sistemik klindamisin kullanımı günümüzde pek tercih edilmez. Topikal klindamisin özellikle benzoil peroksitle kombine edilerek akne tedavisinde kullanılmaktadır (10).

2.11.2.5. Dapson

Şiddetli inflamatuvar ve diğer tedavilere direnç gösteren akneli hastalarda tercih edilebilmektedir. Önerilen kullanım şekli üç ay boyunca 50-100mg/gün'dür. Hemolize neden olabileceğinden tedavi öncesi glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeylerine bakılmalıdır. Ayrıca tedavi süresince düzenli olarak tam kan sayımı yapılmalı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır (10).

2.11.2.6. Hormonal Tedavi

Hormonal tedavinin amacı sebase bez ve keratinositler üzerindeki androjenlerin etkilerini azaltmaktır. Bu ilaçların etkileri daha geç ortaya çıkmaktadır, ilk iyileşme bulgusu genelde 3 ay sonra görülür. Özellikle başka bir sebeple (kontrasepsiyon, düzensiz menstruasyon gibi) oral kontraseptif kullanması gereken kadınlarda iyi bir seçenektir. PKOS, SAHA sendromu, ovaryen veya adrenal hiperandrojenizmi olan akne hastalarında da hormonal tedavi ilk tercih olabilir. Geleneksel tedavi veya tekrarlayan isotretinoin tedavisine cevap vermeyen kadınlar, özellikle yüzün alt bölgesinde ve boyunda akne lezyonu olan, premenstruel alevlenme öyküsü olan, az sayıda ağrılı, derin yerleşimli inflamatuvar

papül ve nodülü olan erişkin kadın ve seksüel olarak aktif genç hastalar ile şiddetli seboresi bulunan akne hastalarında ise yine alternatif bir seçenektir (40,120,142).

2.11.2.6.1. Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptifler akne 4 mekanizma üzerinden etki gösterirler: LH üretimini baskılayarak gonadal androjen üretimini azaltırlar, seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini arttırarak serbest testesteron düzeyini azaltırlar, 5- α redüktaz aktivitesini inhibe ederek DHT oluşumunu önlerler ve antiandrojenik aktiviteye sahip progestinler keratinosit ve sebositler üzerindeki androjen reseptörlerini bloke ederler (23,143).

Oral kontraseptiflerin çoğu östrojen ve progesteron kombinasyonundan oluşur. Progestinlerin intrinsik androjenik aktiviteleri olduğundan düşük androjenik aktiviteli ikinci (etinodiyol diasetat, noretindiron, levonorgesterel) veya üçüncü jenerasyon (desogestrel, norgestimat, gestoden) progestinlerin olduğu oral kontraseptifler tercih edilmelidir (11,48). Drospirenon, siproteron asetat ve dienogest ise antiandrojenik aktiviteye sahip progestinlerdir (11).

Genellikle iyi tolere edilen oral kontraseptiflerle görülebilen yan etkiler bulantı, kusma, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, ara kanamalar, ödem ve kilo alımı gibi yan etkiler olup, tedavinin ilk aylarından sonra kaybolur. Tromboflebit, pulmoner emboli ve hipertansiyon daha nadir görülen ancak daha ciddi yan etkilerdendir (48,143).

2.11.2.6.2. Glukokortikoidler

Antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı özellikle şiddetli akne olgularında isotretinoin tedavisi başlangıcında lezyon alevlenmesini kontrol altına almak amacıyla kısa süre kullanılabilir. Uzun süre kullanımında steroid aknesine sebep olabileceği unutulmamalıdır (10).

2.11.2.6.3. Androjen Reseptör Blokörleri

Spironolakton, siproteron asetat (STA), flutamid, drospirenon androjen reseptör blokajı yapan ajanlardır.

Spironolakton, hem androjen reseptör blokörü hem de 5 α -redüktaz inhibitörüdür. Günde iki kez 50-100 mg kullanımı ile sebum üretimini azalttığı ve akneyi düzelttiği gösterilmiştir. Hiperkalemi, menstruasyon düzensizliği, baş ağrısı, halsizlik ve memede hassasiyet yan etkilerindendir. Gebelerde kullanımında ise erkek fetusta feminizasyona ve hipospadiasa neden olabilmektedir (144).

Siproteron asetat, androjen reseptörlerini bloke eden progestasyonel bir antiandrojendir. DHEA'nın androstenediona dönüşümünü inhibe ederek adrenal androjen üretimini azaltmaktadır. 35 μ g EE ile 2 mg STA kombinasyonu (Diane-35) akne tedavisinde sık kullanılan OKS'lerdendir (10,144). İsoetretinoin ile kombine kullanımı sinerjistik etki gösterir. Yan etkileri arasında memede hassasiyet, baş ağrısı, bulantı ve ara kanaması gibi menstruasyon anormallikleri yer almaktadır. En ciddi yan etkisi ise doz bağımlı hepatotoksistedir (145).

Flutamid, steroid olmayan androjen reseptör blokörüdür. Özellikle akne ve hirsutismusu olan kadınlarda OKS ile kombine olarak kullanılabilir. Fatal hepatit riski nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri sık aralarla takip edilmelidir. Kullanımı esnasında gebe kalınmamalıdır (144,146).

Drospirenon bir spironolakton derivesidir. Antiandrojenik etkinin yanısıra mineralokortikoid aktiviteyi de azaltır. Böylece oral kontraseptiflerin sıvı retansiyonu yan etkisini de azaltmaktadır (147).

2.11.2.6.4. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonistleri

Nafarelin, buserelin, 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 (10,148).

2.11.2.7. İsoetretinoin

İsoetretinoin (13-cis-retinoik asit) 1971 yılından itibaren Avrupa'da akne tedavisinde kullanılmakta olup FDA 1982 yılında isoetretinoinin şiddetli ve nodüloistik akne tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Aknenin etyopatogenezinin sorumlu dört basamakta da etkili olan tek ajan olup günümüzde geleneksel tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar orta şiddette akne

hastaları, sık tekrarlayan kronik akne hastaları, şiddetli seboresi olan akne hastaları, skarlaşmaya meyilli akne hastaları, ciddi psikososyal etkiye yol açan akne lezyonları, akne konglobata, akne fulminans ve Gram (-) folikülitte kullanılmaktadır (40,149).

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 patogenezinin sorumlu dört basamak üzerinde etkili olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (150,151).

İsotretinoin dozu genel olarak 0,5-1mg/kg/gündür ve tok karna tek doz halinde veya ikiye bölünerek verilir. Uzun süreli remisyon için önerilen kümülatif doz 120-150 mg/ kg'dır. Hastaların yaklaşık %6'sında ilk dört haftada akne lezyonlarında alevlenme görülebilmektedir. Bunu önlemek için isotretinoin tedavisine düşük dozla başlanmalı ve klinik takipte 1-2 ay sonra doz 0.75-1 mg/kg/gün'e yükseltilmelidir. Trunkal aknesi olanlar ve ciddi nodüloistik aknesi olan hastalarda kümülatif dozun yaklaşık 150 mg/kg olması relaps riskini azaltmaktadır (18,40,152,153). Düşük doz veya intermitan tedavinin de hafif ve orta şiddetli aknelerde aynı etkinliği gösterdiğine yönelik çalışmalar vardır (154).

İsotretinoin (13-cis-retinoik asit), normalde kanda ve dokularda çok az miktarda bulunan bir A vitamini türevidir. Kısmen suda çözünabilen bu molekül karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilir. İsotretinoin karaciğerde 4-oxo-isotretinoine okside olur ve tretinoin de dahil olmak üzere birçok izomeri oluşur. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğradıktan sonra enterohepatik sirkülasyona girer ve %99 oranında plazma albuminine bağlanır.

Oral alımını takiben 1-4 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Retinoid düzeyleri ilaç kesildikten 1 ay sonra bazal değerlerine ulaşır (155).

İsotretinoin aknenin tüm majör etyolojik faktörleri üzerinde etkili olan tek ilaçtır (156). İsotretinoin aslında öncül ilaçtır, hücre içerisinde beş majör aktif metabolitine (13-cis-4-oxoretinoik asit, tretinoin /all-trans retinoik asit, all-trans-4-oxo-retinoik asit, 9-cis retinoik asit ve 9-cis-4-oxo-retinoik asit) dönüşür. Bu metabolitler nükleer retinoik asit reseptörlerine (RAR veya RXR) bağlanarak aktivite gösterirler (157). Üç retinoik asit A reseptörü (RAR α , RAR β , RAR γ) ve üç retinoik asit X reseptörü (RXR α , RXR β , RXR γ) vardır fakat RAR γ ve RXR α deride en sık eksprese edilen subtiplerdir (155). Aknenin retinoid ile tedavisinde önemli olduğu düşünülen reseptör olan RAR γ 'ya sadece tretinoin ve 4-oxo-tretinoin bağlanabilir. Tretinoinin aksine isotretinoinin selüler retinol bağlayan proteinlere veya retinoik asit nükleer reseptörlerine bağlanma yeteneği çok azdır ya da hiç yoktur. Metabolitlerin plazma konsantrasyonundaki farklılıklar, tedaviye yanıtın ve yan etkilerin hastadan hastaya değişmesini açıklamaktadır (156).

İsotretinoinin sebositler üzerindeki antiproliferatif etkisinin sonucu olarak hücre farklılaşması, sebum sekresyonu inhibe olur ve sebace bezin boyutu küçülür. Sebosit apoptozu RAR aktivasyonundan bağımsız olarak meydana gelebilir (158). İsotretinoin hiperkeratinizasyonu azaltarak komedogeneziste önemli bir azalma sağlar (156). İsotretinoin kullanımı aynı zamanda *P.acnes* kolonizasyonunda ve inflamasyonda azalmaya neden olur. Sebum üretimindeki azalma ve sebace bez kanalındaki daralma *P.acnes* gelişimi için uygunsuz bir

ortam oluşturur. Bu polimorfonükleer lökosit kemotaksisini baskılayanın yanı sıra, *P.acnes* tarafından indüklenen proinflamatuvar mediatörlerin de azalmasıyla sonuçlanır ve dolayısıyla anti-inflamatuvar bir etki oluşur (155). Bununla birlikte isotretinoinin dolaşımdaki monositler  zerindeki TLR-2 ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (159).

 sotretinoin teratojen bir ilaçtır ve gebelikte kontrendikedir. Gebelikte kullanımı kardiyovasküler ve kraniyofasiyal anomalilere yol açmaktadır. İlaça başlamadan önce gebelik testi yapılmalı ve menstrüel siklusun 1-3. gününde tedaviye başlanmalıdır. Gebelik testinin her ay düzenli olarak yapılması ve ilaç kesiminden 1 ay sonrasına kadar gebeliğe izin verilmemesi gerekmektedir (48,149).

Mukokutanöz yan etkiler sık görülür ve genellikle doz bağımlıdır. Keilit yaygındır ve hastaların %98'inde gelişir. Keilitin olmaması tedaviye uyumsuzluğun bir göstergesi olabilir (160). Kserosis ve eşlik eden pruritus hastaların %50'sinde görülür (156). Kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nörit gibi oftamolojik bulgular görülebilir.  sotretinoin kullanımıyla korneal opasiteler ve işitme kaybı bildirilmiştir (23). Mukokutanöz reaksiyonlar nemlendiriciler, suni gözyaşları, dudak balmları ile kontrol edilebilir. Diğer mukokutanöz yan etkiler akral deskuamasyon, fasiyal eritem, ekzema, deri fragilitesi, paronişi, burun kanaması, pyojenik granülomlar, erüptif ksantomlar, fotosensitivite, onikoliz ve alopesidir (127,155).

Son yıllarda isotretinoin kullanımıyla inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişme riski üzerinde durulmaktadır. Olası bir birliktelik yönünde bildirimler

olmakla birlikte halen kesin bir ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda ise isotretinoinden bağımsız olarak şiddetli aknenin kendisinin inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (48,155).

Santral sinir sistemi yan etkileri oldukça nadir olup, artmış intrakranial basınca bağlı baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusma görülebilir. İntrakraniyal basıncı artıran tetrasiklin ve vitamin A gibi ilaçlarla kullanımı bu nedenle kontrendikedir. İsoetretinoin ile depresyon ve intihar girişimi arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış fakat kesin bir sonuca varılamamıştır (48). 9 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde isotretinoin kullanan hastalarda depresyon insidansı %1-11 arasında bulunmuştur. Bu oran antibiyotik tedavisi alan kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (161). Bunun yanı sıra isotretinoin tedavisi alan akne dışındaki hastalarda (psoriasis ve iktiyozis gibi) bu yan etki bildirilmemiştir (162). Günümüzdeki bazı çalışmalar isotretinoin tedavisinin depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini öne sürmektedir. Buna rağmen duygudurum değişiklikleri, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar hastayla konuşulmalı ve isotretinoin tedavisi öncesi mevcut olan ve tedavi sırasında görülen psikiyatrik değişiklikler yakından takip edilmelidir (48,155,156).

Potansiyel ciddi yan etkilerinden dolayı isotretinoin kullanan hastaların yakın takibi önemlidir. Laboratuvar bulgularının monitorizasyonu ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. En son önerilen; ilaç başlangıcından önce tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, LDH, bilirubin), gebelik testi, kreatin kinaz ve lipid paneline bakılmasıdır. Her ay lipid paneli,

karaciğer fonksiyon testleri ve gebelik testinin tekrarlanması önerilmektedir. Kreatin kinaz düzeyi kas ağrısı olan hastalarda bakılmalıdır (48,155). Lipid düzeyindeki anormallikler isotretinoin tedavisi sırasında sık görülmektedir. %20-45 hastada hipertrigliseridemi, %30 hastada total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyinde yükselme görülmektedir (155). Lipid düzeyindeki yükselmeler nadiren tedavinin kesilmesini gerektirecek boyutlara ulaşır. Genellikle tedavinin ilk 1-2 ayında gelişir ve tedavi kesildikten 2-4 hafta sonra normal düzeye iner. Orta düzeydeki trigliserit yüksekliklerinin (300-500 mg/dl) tedavisi kilo verilmesi, egzersiz gibi yaşam stili değişiklikleri ve/veya farmakolojik tedaviyi (gemfibrozil) içermektedir. Trigliserit düzeyleri 500'den yüksek olan hastalarda doz düşümü veya tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Trigliserit düzeyi 800'ün üzerine çıktıysa tedavi derhal kesilmelidir. Hipertrigliserideminin akut riskleri pankreatit ve erüptif ksantomlardır. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda lipid düzeyleri sık sık monitorize edilmelidir (40,155).

Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmeler genellikle hafif olup, tedavinin ilk 2-8 haftasında görülür. Tedavinin devamında bile kendiliğinden 2-4 hafta içinde normale döner. Transaminazlarda üst sınırın üç katından fazla yükselme olması durumunda tedavi kesilir, 2-3 kat yükselmelerde tedaviye ara verilir (153).

Keratinizasyon bozuklukları gibi isotretinoinin uzun süreli kullanıldığı durumlarda kemik mineral dansitesinin etkilendiği gösterilmiştir. Radyolojik değerlendirmede servikal ve torakal vertebralarda hiperostoz görülmüştür.

Bununla birlikte kısa dönem tedavinin kemik mineral dansitesini etkilediği gösterilmemiştir (155). Özellikle aşırı fiziksel aktivite yapan hastalarda kas ağrıları ve krampları görülebilir ve nadiren rabdomyoliz ve kreatin kinaz düzeylerinde yükselmeler olabilir (48,153). Retinoid kullanımıyla L-carnitin düzeylerinde düşme saptanmış ve isotretinoin kullanan hastalarda 100 mg/kg dozunda L-carnitin desteğinin hem artralji hem myaljiye iyi geldiği bildirilmiştir (163).

Bunların dışında isotretinoin kullanımı sırasında sedimentasyonda ve platelet sayısında yükselme, agranülositoz, nötropeni, anemi nadiren görülebilir. Tüm bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra kendiliğinden düzelmektedir (23,155).

2.11.2.8. Diğer Sistemik Tedaviler

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 antiinflamatuvar etki göstermektedir. Bu nedenle çinko glukonatın inflamatuvar akne tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (142).

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 yanıtız olan

hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (164).

2.11.3. Diyet

Aknede diyetin rolüyle ilgili birçok çalışma yapılmış ancak net bir sonuca ulaşılamamıştır. Hiperinsülinemi, overler ve adrenal bezlerden androjen üretimini uyardığından glisemik indeksi yüksek gıdaların akne oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmektedir (10,165).

2.11.4. Akne Cerrahisi

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen komedon ve yüzeyel püstüllerin tedavisinde kullanılabilmektedir. Daha az travma ve daha iyi kozmetik sonuç için akne cerrahisi öncesi 3-4 hafta topikal retinoik asit kullanılması önerilmektedir. Akne skarlarını düzeltmeye yönelik ise kimyasal peeling, dermabrazyon, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve lazerler kullanılabilmektedir (10,166).

2.11.5. Fiziksel Tedaviler

Elektrokoterizasyon, likit nitrojen ile kriyoterapi, komedon ekstraktörü ile ekstraksiyon fiziksel tedavide kullanılan yöntemlerdir (52,166).

Düşük konsantrasyondaki kimyasal soyucular da komedonların ortadan kaldırılmasında oldukça etkilidirler. Alfa-hidroksiasitler, salisilik asit ve

trikloroasetik asit en sık kullanılan soyma ajanlarıdır. İrritasyon ve skar gelişimi gibi yan etkileri olduğu unutulmamalıdır (167).

2.11.6. İntralezyonel Glukokortikoidler

Derin nodülökistik 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 (10).

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 antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (10,100).

Birçok çalışmada fotodinamik tedavi ile inflamatuvar aknede yirmi haftaya kadar klinik iyileşmenin devam ettiği gösterilmiştir (168).

Günümüzde lazerler de akne tedavisinde kullanılmaktadır. Pulsed potasyum-titanyum-fosfat lazer (532nm) iki hafta boyunca haftada iki seans uygulandığında akne lezyonlarında %35,9 azalma sağladığı gösterilmiştir. Pulsed dye lazer de (585nm) akne tedavisinde daha düşük akımlarda kullanılabilir (23,169). Bazı nonablatif infrared lazerlerin (1,450 nm ve 1,320 nm lazer gibi) de akne iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bu lazerler sebase bezde termal hasar oluşturarak etki gösterirler (170,171). 1320 nm Nd:YAG lazerin ve 1540

erbium glass lazerlerin de akneyi iyileştirdiği bildirilmiştir (172,173). Düşük akımlı VSP Er: YAG lazer ile özellikle akne skarlarında başarılı sonuçlar alınmıştır (174).

2.12. Adipoz Doku, Adipositokinler ve İnsülin Direnci

Yağ dokusu önceleri sadece serbest yağ asidi kaynağı ya da trigliserit için bir depo kaynağı olarak kabul edilirken günümüzde, salgıladığı sitokin, enzim ve hormonlarla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak görülmektedir (175).

Yağ hücreleri (adiposit) ve yağ hücreleri arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin adı verilen biyoaktif peptidlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkilerinin olduğu gösterilmiştir (176). Bu adipositokinler beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler yapılanma, inflamasyon gibi vücutta pek çok metabolik olaylarda rol alırlar (175,176).

Obezite, inflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişki adipoz dokunun sekretuar rolünün önemini açıklamaktadır (176). Obez insanlarda TNF- α , IL-6, anjiotensinojen, Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI-1) ve nonester yağ asitleri gibi birçok biyoaktif substant, artmış konsantrasyonlarda adipoz doku tarafından salgılanırken, insülin duyarlılığını artıran, karaciğer ve kaslarda yağ oksidasyonunu uyaran ve hepatik glukoz üretimini inhibe eden adiponektin sentezi azalmıştır. İnsülin direnci iki ana mekanizma ile ilişkilendirilmiş olup

bunlar; aşırı lipoliz ile artmış adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı ve inflamatuvar faktörler ile spesifik adipositokinlerin sekresyonudur (176,177).

Serbest yağ asitleri hepatositler ile miyositler tarafından yakalanır ve hücrelerde trigliserid, diaçilgliserol ve seramid birikimini uyarırlar. Bu yüksek enerjili substantlar glukoz gibi ATP üretiminde kullanılabilirler, bu yüzden mitokondrilerde artmış asetil-CoA ve NADP sentezi gözlenir. Aerobik metabolizma süresince sentezlenen reaktif oksijen molekülleri organel hasarından sorumlu tutulmuştur. Bu reaktif oksijen moleküllerine karşı hücreler, insülin reseptörlerinin, insülin reseptör substratlarının ve Glukoz Transporter Tip 4 (GLUT4) sayılarını azaltarak, özellikle glukoz gibi enerji substratlarının salınımını keserler (177). İnsülin aktivitesi aynı zamanda adipoz dokuda düşük dereceli kronik inflamasyon indüksiyonu ile de azaltılabilir. Adipositler; kemotaktik ve adeziv özellikteki Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1), VCAM ve ICAM gibi substantları sentezler. Adipositler ayrıca inflamasyonda etkili resistin, leptin, adiponektin, visfatin, omentin, chemerin gibi adiponektinlerin kaynağıdır (176,177).

Obez kişilerde gözlenen artmış inflamatuvar yolların aktivasyonu, yüksek insülin direnci ve diyabet prevalansını açıklamaktadır. Bozulmuş glukoz metabolizmasının patogeneğinde artmış adipoz dokunun çok önemli olduğu görülmüştür. 1980'lerin başında 'metabolik olarak obez, normal kilolu' terimi normal VKİ'ye sahip olup, artmış tip 2 diyabet ve kardiyovasküler riski olan bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar, bu kişilerde artmış oksidatif stresi ve yüksek proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1,

IL-2, IL-6) konsantrasyonlarını doğrulamıştır (178). Bu verilerden yola çıkarak normal kiloya rağmen insülin duyarlılığındaki azalma, adipositlerden artmış inflamatuvar faktörlerin salınımına neden olan abdominal obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yine son yıllarda araştırmacılar sitokinlerin (özellikle adipositokinlerin) bozulmuş glukoz metabolizması ve insülin direnci için bir biyomarker olarak rol aldığına dikkat çekmişlerdir (179).

Adipositokinler farklı şekillerde gruplandırılabilir (7,8,180):

- Sitokin özelliği gösteren adipokinler; TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), leptin vb.
- Kemokin özelliği gösteren adipokinler; IL-8, MCP-1, Makrofaj göçünü baskılayıcı faktör (MIF) vb.
- Akut faz proteini olan adipokinler; α -1 asit glikoprotein, Serum Amiloid A (SAA), C reaktif protein (CRP), pentoksifilin, haptoglobulin vb.
- Proinflamatuvar özellikte olan adipokinler; TNF- α , IL-6, adiponektin, rezistin, Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), adipsin, apelin, omentin, prostasiklin, prostoglandin F2, visfatin vb.
- İnsülin duyarlılığı ile ilişkili adipokinler; leptin, adiponektin vb.
- İnsülin direnciyle ilişkili adipokinler; TNF- α , IL-6, rezistin, visfatin, apelin, omentin, chemerin vb.
- Lipid metabolizması ile ilişkili olan proteinler; adipsin, asilasyon stimule edici protein vb.
- Homeostazis ile ilişkili proteinler; PAI-1, adiposit renin anjiyotensin sistem vb.

Proinflamatuvar özellikte olan ve insülin direnci ile ilişkili bazı adipositokinlerden ise;

Omentin'in, omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere iki yüksek homolog izoformu vardır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve komorbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir (5).

Chemerin, yeni keşfedilen adipokinlerden olup kemotaktik protein ve proinflamatuvar faktör olarak rol alır. Chemerin obez olmayan, normoglisemik ve metabolik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde insülin direnci için bir marker olarak kullanılabilir (7,8).

Vaspin, son dönemde tanımlanan bir adipokin olup, ekspresyonunun obezite parametreleri ve glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu, yağ dokusunda insülin duyarlılaştırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Kasım 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, klinik şiddeti evre III ve üzeri AV tanısı almış, tedavi için sistemik isotretinoin endikasyonu konmuş 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubuna ise AV'i veya herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından uyumlu toplam 40 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Gebelik, laktasyon, hiperlipidemi, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar; diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı, tiroid hastalığı, anemi, metabolik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü bulunanlar çalışmaya alınmamıştır.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, özgeçmişinde bulunan diğer sistemik hastalıklar, hastalık şiddeti, daha önce almış olduğu tedaviler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların akne şiddeti klinik evreleme yöntemiyle belirlenmiştir. Buna göre:

Evre-1: Komedonal akne

Evre-2: Hafif papülopüstüler akne

Evre-3: Şiddetli papülopüstüler akne

Evre-4: Nodülökistik akne

Hastaların VKİ değerleri $\text{ağırlık (kg)} / [\text{boy (m)}]^2$ formülü ile hesaplanmıştır.

İnsülin direnci $\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glukoz (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin (uIU/mL)} / 405$ formülü ile hesaplanmıştır. HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.1. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

Omentin-1, chemerin ve vaspin ölçümü için hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 10-12 saat açlık sonrası, antekübital bölgeden yaklaşık 5 cc venöz kan örnekleri alınmıştır. Hastalardan alınan venöz kan örnekleri 300g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstte kalan serum tabakası 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine ayrılarak ölçüm zamanına kadar -80°C 'de saklanmıştır.

Serum örneklerinde Omentin-1, chemerin ve vaspin ELISA yöntemiyle kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Omentin-1 ölçümünde BioVendor human omentin-1 ELISA (katalog no: RD191100200R), chemerin ölçümünde BioVendor human chemerin ELISA, (katalog no: RD191136200R), vaspin ölçümünde BioVendor human vaspin ELISA (katalog no: RD191097200R), hazır kitleri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda plaklarda oluşan optik dansiteler 450 nmlik otomatik ELISA okuyucusu ile spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmanın verileri SPSS (Version 20.0) programı ile bilgisayara aktarılıp analiz edilmiştir. İstatistiksel analizde tanımlayıcı ölçütler olarak sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans ve yüzde dağılımları sunulmuştur.

İki grup arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Yates Düzeltmeli Ki-Kare test kullanılmıştır. Sürekli değişken karşılaştırmasında normal dağılıma uygunluk görsel (histogram, P-P grafik) ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Veri setleri normal dağılıma uymadığından karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Grup içi korelasyon değerlendirmesi ise Spearman korelasyon testi ile yapılmıştır. Tüm verilerde aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza AV tanısıyla isotretinoin başlanması planlanan 19'u (%47,5) erkek, 21'i (%52,5) kadın toplam 40 AV hastası alınmıştır. Kontrol grubuna ise 18'i (%45) erkek, 22'si (%55) kadın olmak üzere 40 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kontrol ve çalışma grubu arasında kadın ve erkeklerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,823$). Akne grubunun yaş ortalaması $22,4\pm3,9$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $24,8\pm4,2$ olup, akne ve kontrol gruplarının yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,312$). Klinik olarak çalışmaya alınan hastalardaki akne şiddeti 24 olguda (%60) evre III, 16 olguda ise (%40) evre IV olarak gözlenmiştir (Tablo1).

Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Akne	Kontrol	P
Cinsiyet			0,823‡
Kadın	21(%52,5)	18 (%45)	
Erkek	19 (%47,5)	22 (%55)	
Yaş	22,4±3,9	24.8±4,2	0,312†
Evre			
III	24(%60)		
IV	16(%40)		

Akne grubunda VKİ ortalaması $22,4\pm3,1$ kg/m², kontrol grubunda ise $22,2\pm3,8$ kg/m² olarak saptanmıştır. Akne grubunun VKİ ortalaması ve kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,538$).

Akne grubunda ortalama serum glukoz düzeyi $84,7 \pm 7,6$ mg/dL, kontrol grubunda ise $84,9 \pm 11,6$ mg/dL olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,762$).

Akne grubu ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Akne grubunda medyan HOMA indeksi 1,15 olup, değerler 0,61 ile 3,68 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise medyan HOMA indeksi 1,08 olup, değerler 0,28 ile 22,94 arasında değişmektedir. Hasta grup ve kontrol grubu arasında medyan HOMA-IR indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,672$). Akne grubundan 1 (%2,5), kontrol grubundan 4 (%10) kişi insülin direncine sahipti ($\text{HOMA-IR} > 2,5$).

Akne grubunda ortalama serum omentin düzeyleri $68,5 \pm 30,4$ ng/mL olup, kontrol grubunda ortalama serum omentin düzeyleri ise $82,4 \pm 31,5$ ng/mL olarak saptanmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde akne grubu ile kontrol grubunun ortalama serum omentin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,067$).

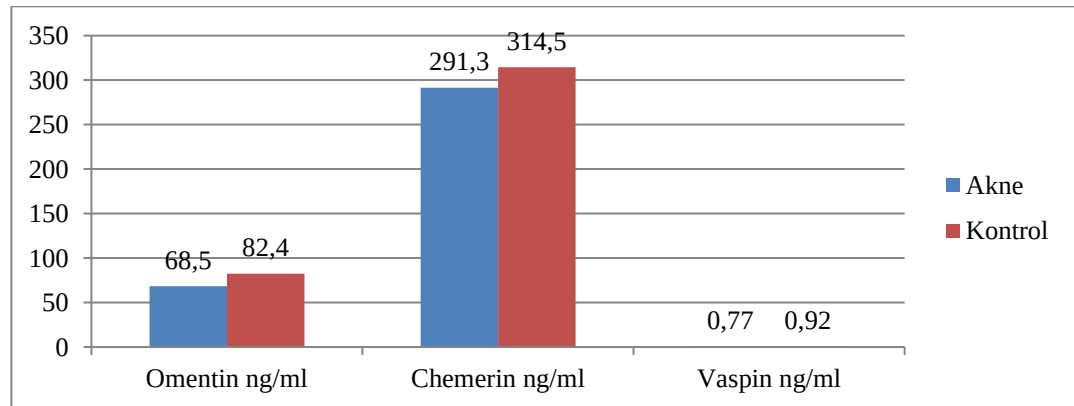
Akne grubunda ortalama serum chemerin düzeyi $291,3 \pm 57,2$ ng/mL, kontrol grubunda ise $314,5 \pm 66,3$ µg/mL olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,093$).

Akne grubunda ortalama vaspin düzeyi $0,77 \pm 1,1$ ng/mL, kontrol grubunda ise $0,92 \pm 1,1$ olarak saptanmıştır. Ortalama vaspin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,246$) (Tablo 2).

Tablo 2. Akne ve kontrol gruplarının ortalama VKİ, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, HOMA, omentin, chemerin ve vaspin değerleri

Değişkenler	Akne grubu	Kontrol grubu	p değeri¶
VKİ (kg/m²)	22,4±3,1	22,2±3,8	0,538†
Glukoz (mg/dL)	84,7±7,6	84,9±11,6	0,762†
Total kolesterol (mg/dL)	164,4±31,9	162,3±35,2	0,740†
LDL kolesterol (mg/dL)	90,8±28,2	90,6±29,3	0,988†
HDL kolesterol (mg/dL)	56,4±10,7	56,7±14,8	0,613†
Trigliserid (mg/dL)	86,5±53,7	84,6±46,6	0,806†
HOMA-IR	1,15 (0,61-3,68)	1,08 (0,28-22,94)	0,672‡
Omentin (ng/mL)	68,5±30,4	82,4±31,5	0,067†
Chemerin(ng/mL)	291,3±57,2	314,5±66,3	0,093†
Vaspin(ng/mL)	0,77 ±1,1	0,92±1,1	0,246†

†Mann Whitney U testi



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının omentin, chemerin, vaspin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Akne grubunda adipositokinler ile yaş, VKİ, glukoz, HOMA-IR, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri arasındaki korelasyonlar

	Omentin (ng/ml)		Chemerin (ng/ml)		Vaspin (ng/ml)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,174	0,282	-0,050	0,761	-0,021	0,898
VKİ (kg/m ²)	-0,415	0,008**	0,301	0,059	0,006	0,970
Glukoz (mg/dl)	-0,072	0,658	-0,051	0,757	-0,123	0,448
HOMA-IR	-0,181	0,263	-0,067	0,682	0,022	0,891
Total kolesterol (mg/dl)	0,063	0,698	0,421	0,007**	-0,319	0,045*
LDL kolesterol (mg/dl)	-0,034	0,834	0,458	0,003**	-0,330	0,038*
HDL kolesterol (mg/dL)	0,250	0,120	-0,209	0,195	0,112	0,490
Trigliserid (mg/dL)	0,026	0,873	0,500	0,001**	-0,200	0,216

r:korelasyon katsayısı

p:önemlilik düzeyi

**p<,01

*p<,05

Akneli hasta grubunda incelenen korelasyonlarda insülin direnci ile ilişkili parametre olan HOMA-IR ile bakılan adipositokinler (omentin, chemerin, vaspin) arasında önemli bir korelasyon saptanmadı. VKİ ile omentin arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,415$, $p=0,008$).

Total kolesterol ile chemerin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,421$, $p=0,007$), vaspin arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,319$, $p=0,045$). LDL kolesterol ile chemerin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,458$, $p=0,003$), vaspin arasında ise orta düzeyde negatif

korelasyon saptandı ($r=-0,330$, $p=0,038$). Trigliserid düzeyi ile chemerin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,500$, $p=0,001$) (Tablo 3).

Tablo 4. Kontrol grubunda adipositokinler ile yaş, VKİ, glukoz, HOMA-IR, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri arasındaki korelasyonlar

	Omentin (ng/ml)		Chemerin (ng/ml)		Vaspin (ng/ml)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,120	0,462	0,449	0,004**	-0,41	0,803
VKİ (kg/m ²)	-0,14	0,930	0,465	0,130	0,134	0,411
Glukoz (mg/dl)	0,123	0,451	-0,023	0,890	-0,116	0,476
HOMA-IR	-0,017	0,919	-0,155	0,341	0,159	0,326
Total kolesterol (mg/dl)	0,222	0,198	0,119	0,463	0,157	0,333
LDL kolesterol (mg/dl)	0,153	0,346	0,097	0,551	0,053	0,746
HDL kolesterol (mg/dL)	0,204	0,206	-0,119	0,465	0,146	0,368
Trigliserid (mg/dL)	0,015	0,927	0,353	0,026*	-0,079	0,630

r:korelasyon katsayısı

p:önemlilik düzeyi

**p<,01

*p<,05

Kontrol grubunda incelenen korelasyonlarda ise sadece trigliserid düzeyi ile chemerin arasında akne grubuna benzer şekilde orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,353$, $p=0,026$) (Tablo 4).

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris (AV), pilosebace ünitenin multifaktöriyel bir hastalığıdır. 12-24 yaş arası popülasyonun %85'ini etkiler. Klinik hafif komedonal aknedenden, fulminan sistemik hastalığa kadar değişebilir. Karakteristik lezyonları inflamatuvar papüller, püstüller, açık veya kapalı komedonlar, skar oluşumuna ve pigmentasyon değişikliklerine yol açabilen nodül ve kistlerdir (1).

Bu çalışmanın amacı, insülin direncinin akne oluşumu üzerindeki etkisine ek olarak, artmış VKİ, adipoz doku hormon ve sitokinlerinin insülin direnci ile olan pozitif ilişkisine dayanarak; şiddetli akne vulgaris hastalarında VKİ, adipoz doku hormonlarından omentin-1, chemerin ve vaspin kan düzeylerinin, insülin ve HOMA-IR değerinin, rutin biyokimyasal değerlerden lipid profili ve açlık kan şekeri düzeylerinin incelenmesidir.

Çalışmamıza isotretinoin tedavisi başlanması planlanan 40 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 22.4 ± 3.9 olarak saptanmış olup, yaş ortalaması literatür ile uygunluk göstermektedir (181).

Çalışmaya alınan akne hastalarının 21'i (%52,5) kadın, 19'u erkek (%47,5) olup, kadın: erkek oranı 1,10:1 olarak bulunmuştur. Literatürde kadın ve erkeklerdeki AV sıklığı benzer olup çalışmamızın sonucunda da literatürle paralel sonuçlar elde edilmiştir (15, 161).

Çalışmaya dahil edilen 40 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun 22'si (%55) kadın, 18'i (%45) ise erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $24,8 \pm 4,2$ olarak saptanmıştır.

Kontrol ve hasta grubunda cinsiyet dağılımı ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojen olduğunu göstermektedir.

Hasta grubunda hastalık şiddetine bakıldığında olguların %60'ında klinik olarak evre 3, %40'ında ise evre 4 hastalık gözlenmiştir. Genel olarak literatüre bakıldığında hastaların %15-20'sinde hastalığın orta-şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (11,20). Bizim çalışmamızda ise orta-şiddetli olguların yüksek oranda bulunması çalışmaya isotretinoin tedavisi endikasyonu koyulmuş olguların alınmasına bağlanmıştır.

İnsülin rezistansı genellikle ileri yaşlarda görülen bir klinik durumdur. Genç, sağlıklı, normal kilolu kişilerde insülin sensitivitesinin inflamatuvar durumlarda azaldığı gösterilmiştir. Lipid düzeyindeki bozukluklar insülin rezistansında merkezi bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak insülin rezistansı, inflamasyon ve lipid metabolizması yakından ilişkilidir (2).

Melnik ve ark. (3) yaptıkları çalışmada artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile insülin direncinin akne üzerindeki etkisini vurgulamışlardır. Bu etki, yüksek glisemik indeksli ve insülinotropik süt ve süt ürünleri tüketimi sonucu insülin, IGF-1 ve aynı zamanda hücresel düzeyde çeşitli yollar ile Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi 1 (mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC-1) salınımında artış olması sonucunda artmış insülin direnci ve VKİ ile akne arasındaki pozitif ilişkiye bağlanmıştır.

Çalışmamızda insülin direnci göstergesi olarak HOMA-IR indeksi kullanılmıştır. Akne ve kontrol grubu arasında HOMA-IR değerleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,672$). Bu durum akne ve kontrol grubunun benzer açlık kan şekeri ve insülin düzeyine sahip olması ile açıklanabilir. Kaymak ve ark. (165) 49 akneli hasta ve 42 aknesi olmayan kontrol grubundan oluşan glisemik indeks, glisemik yük ve insülin direnci ile akne arasındaki ilişkiye yönelik yaptıkları çalışmada her iki grup arasında serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerleri ile glisemik yük ve glisemik indekste farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmada serum glukoz, insülin direnci, HOMA-IR değerlerinin akne patogenezinde rol oynamadığı öne sürülmüştür.

Literatürdeki bazı çalışmalarda, özellikle PKOS'lu kadın hastalarda görülen postadölesan akne ile insülin direnci ilişkilendirilmiştir (3). Yapılan bir çalışmada erkeklerde de insülin direncinin akne için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (80).

Çalışmamızda akne ve kontrol grupları arasında VKİ açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,538$). Oysa ki sosyodemografik özellikler ile akne ilişkisinin incelendiği Al-Kubaisy ve ark. (182)'nin ortalama yaş aralığı 18-19 olan 496 kişi üzerinde yaptıkları çalışma ve yine Tsai ve ark. (90)'nin ortalama yaş aralığı 6-11 olan 3274 okul çağı çocuk ile yaptıkları başka bir çalışmada, akneli hastalarda VKİ, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda yaş ortalaması daha yüksek olup, bu verilere göre VKİ'nin akne üzerine etkisinin özellikle erken adolesan dönemlerde daha belirgin olduğu, postadolesan dönemde akne patogenezinde rol almadığı söylenebilir.

VKI'nin akneli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptandığı erkek hastalardaki insülin direnci ve akne ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada

(80), VKİ'nin yanında bel çevresi, bel/kalça oranı, serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinde de anlamlı yükseklik saptanmıştır. Yine Demir ve ark. (183) yaptıkları bir çalışmada, akneli grupta serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinde kontrol grubuna göre önemli ($p<.001$) derecede yükseklik saptamışlardır. Bunun yanı sıra VKİ yüksek olan kişilerde akne insidansının yüksek olduğuyla ilgili çalışmalar da mevcuttur (3,89,91). Bizim çalışmamızda böyle bir bulguya rastlanmamış olması hastarın VKİ'lerinin benzer olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Günümüzün en büyük sağlık problemlerinden biri olan obezite ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda adipoz dokunun insülin direncinde artışa neden olarak birçok metabolik hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. Uzun yıllar adipoz doku fazla enerjiyi depolayan etkisiz bir organ olarak bilinirken, son zamanlarda adipoz dokunun enerji ve glukoz homeostazisini sağlayan yüksek oranda aktif endokrin ve metabolik bir organ olduğu tespit edilmiştir.

Birçok çalışmada adipoz dokunun artmış VKİ, inflamasyon ve artmış insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Leptin, adinopektin, resistin, visfatin, vaspın, chemerin ve omentin-1 gibi bazı adipoz doku hormonlarının ve IL-6 ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin insülin direnci ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (4).

Omentin'in, omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere iki yüksek homolog izoformu vardır. Omentin-1, insan plazma dolaşımındaki ana bileşendir. Son çalışmalar omentin-1 plazma seviyeleri ve gen ekspresyonunun, obezite ve insülin direnci ile negatif korelasyon, adiponektin ve HDL düzeyleri ile pozitif

korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığını ve glukoz metabolizmasını artırmaktadır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve komorbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir (5,6).

Chemerin, yeni keşfedilen adipokinlerden olup kemotaktik protein ve proinflamatuvar faktör olarak rol alır. Chemerin konsantrasyonunun omentin-1 ile negatif, antropometrik ölçümler ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Chemerin obez olmayan, normoglisemik ve metabolik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde insülin direnci için bir marker olarak kullanılabilir (7,8).

Vaspin, son dönemde tanımlanan bir adipokin olup, ekspresyonunun obezite parametreleri ve glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu, yağ dokusunda insülin duyarlılaştırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Vaspin visceral yağ dokusundan salınan ve potansiyel anti-proteaz özelliği olabileceği düşünülen bir adipokindir ve beyaz yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırarak tip 2 DM ve metabolik sendromda görülen çeşitli bozuklukları düzeltebileceği öngörülmektedir (9).

Çalışmamızda antiinflamatuvar özellikteki omentin seviyelerinin akne grubunda daha düşük olması beklenirken, akne ve kontrol grupları arasında serum omentin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,067$). Bu durum hastalığın omentin düzeyini etkilememesine veya patogeneizde rol alan diğer etkenlerin varlığına, çalışma için daha fazla sayıda hasta grubuna ihtiyaç

duyulmasına bağlanabilir. Soğuktaş ve ark.nın (6) akneli hastalarda omentin seviyesini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, omentin seviyesinin akneli hasta grubunda azalması beklenirken, anlamlı bir azalma gözlenmediği ve omentinin akne etyolojisinde etken olmadığı sonucuna varılmıştır. Tuğrul ve ark.nın (184) akneli hastalarda adipositokin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada omentin düzeyi beklenenin aksine akne grubunda anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda serum chemerin seviyelerinin akne grubunda daha yüksek olması beklenirken, akne ve kontrol grupları arasında serum chemerin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,093$). Bu durum hastalığın chemerin düzeyini etkilememesine veya patogeneizde rol alan diğer etkenlerin varlığına, çalışma için daha fazla sayıda hasta grubuna ihtiyaç duyulmasına bağlanabilir Kovacs ve ark.nın akne vulgarisi olan hastalarda sebositlerden sentezlenen ve salınan adipositokinleri değerlendirdikleri çalışmada, adipositlerle benzer şekilde sebositlerden chemerin dahil olmak üzere çeşitli adipositokinlerin salındığı gösterilmiştir (185). Tuğrul ve ark.nın (184) akneli hastalarda adipositokin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada chemerin düzeyi akne grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda serum vaspin seviyelerinin akne grubunda daha yüksek olması beklenirken, akne ve kontrol grupları arasında serum vaspin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,246$). Bu durum hastalığın vaspin düzeyini etkilememesine veya patogeneizde rol alan diğer etkenlerin varlığına, çalışma için daha fazla sayıda hasta grubuna ihtiyaç duyulmasına bağlanabilir.

Literatürde doğrudan akne hastalarında serum vaspin düzeyinin değerlendirildiği çalışma olmamakla birlikte Klöting ve ark.nın (9) yaptıkları çalışmada obezite ve insülin direncinde kompensatuvar etkiyle yani insülin direncine karşı koruyucu etkiyle vaspin düzeyinde artış olduğu saptanmıştır. Youn ve ark.ları (186) zayıf kişilerde kilo fazlalığı olan ve obez kişilere kıyasla anlamlı derecede düşük serum vaspin seviyelerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Bu yöndeki çalışmalarla bağlantılı olarak vaspinin obezite, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği, bu doğrultuda da akne patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca sunulan çalışmada, incelenen adipositokinlerin glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri ile ilişkisi bulunmamıştır. Oysa ki Antuna-Puente ve ark. (7)'nin adipokinlerle ilgili yapmış olduğu çalışmada, vaspin ile insülin ve HOMA-IR değerlerinin pozitif, omentin ile insülin ve HOMA-IR değerlerinin ise negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yine chemerinin de HOMA-IR ile pozitif ilişkili olduğu ve insülin duyarlılığı için bir biyomarker olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar yapılmıştır (187). Ancak Akbarzadeh ve ark. (188) yaptıkları çalışmada vaspin ile insülin ve HOMA-IR değerleri arasında ilişki olmadığını saptamışlardır. Buradan yola çıkılarak sunulan çalışmada adipositokin değerleri ile insülin direnci arasında ilişkili olmadığı söylenebilir. Ancak IGF-1, IGFBP-3 gibi insülin direnci ilişkili başka önemli parametrelerle birlikte tekrar değerlendirilen başka çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

VKİ ile adipositokinler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ise; sadece omentin ile VKİ arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,415$,

p=0,008). Bu çalışmayı destekler nitelikte Catli ve ark. (189) ile Antuna-Puente ve ark. (7)'nin yapmış oldukları çalışmalarda, omentin ile VKİ arasında negatif, Antuna-Puente ve ark. (7) ile Shin ve ark. (8)'nin yapmış oldukları çalışmalarda ise chemerin ile VKİ arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Bozaoglu ve ark. (190) yaptıkları çalışmada VKİ>30 ve VKİ<25 olan vakalarda chemerin düzeylerini karşılaştırmış ve plazma chemerin seviyelerini VKİ>30 olan grupta VKİ<25 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Akbarzadeh ve ark.(188) yaptıkları çalışmada ise vaspın ile VKİ değerleri arasında ilişki olmadığını saptamışlardır. Buradan yola çıkarak, obezitenin adipositokin değerlerinde değişikliğe ve dolaylı olarak akne gelişimine neden olabileceğini düşünmüşlerdir.

Kan lipid düzeyleri ile adipositokinler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ise total kolesterol ile chemerin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,421$, $p=0,007$), vaspın arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,319$, $p=0,045$). LDL kolesterol ile chemerin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,458$, $p=0,003$), vaspın arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ($r=-0,330$, $p=0,038$) Trigliserid düzeyi ile chemerin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,500$, $p=0,001$). Benzer şekilde Yang ve ark. (191) yaptıkları çalışmada total kolesterol ile chemerin arasında pozitif korelasyon, Lesna ve ark.(192) trigliserid ve omentin arasında negatif korelasyon saptamışlardır ancak Sathyaseelan ve ark. (193) serum lipid düzeyleri ile vaspın arasında korelasyon saptamamıştır. Kontrol hasta grubunda incelenen korelasyonlarda ise sadece trigliserid düzeyi ile chemerin

arasında akne grubuna benzer şekilde orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,353$, $p=0,026$).

Sonuç olarak sunulan çalışmada, omentin, chemerin ve vaspin seviyeleri akneli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmamış olup; çalışma bu parametrelerin akne etyopatogenezinde rolü olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinin de akne patogenezinde önemli rol oynamadığı söylenebilir. Obezitenin adipositokin değerlerinde değişikliğe ve dolaylı olarak akne gelişimine neden olmasıyla beraber adipositokinlerin akne üzerine etkisinin insülin direnci ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Yine bu çalışma; son yıllarda birçok araştırmacının dikkatini çeken adipositokinlerin, akne ile ilişkisi hakkında yeterli düzeyde çalışma olmaması, özellikle yeni adipositokinlerden omentin, chemerin ve vaspin seviyeleri ile akne ilişkisinin değerlendirilmesinde, yapılan az sayıda çalışmalardan biri olması ve başka yapılabilecek çalışmalara yol göstermesi açısından önemlidir. Adipositokinlerin etki mekanizması aydınlandıkça, akne üzerindeki rolü de netlik kazanacaktır. Geniş serilerde yapılan kontrollü çalışmalarla, visseral adipoz dokunun ve adipositokinlerin, akne üzerine etkisinin olup olmadığı daha iyi anlaşılabilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda hasta grubunda hastalık şiddeti klinik olarak hastaların %60'ında evre 3, %40'ında ise evre 4 olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda orta-şiddetli olguların yüksek oranda bulunması çalışmaya sadece isotretinoin tedavi endikasyonu koyulmuş olguların alınmasına bağlanmıştır.
2. Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, VKİ, lipid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve VKİ açısından hasta grubuna benzer olgulardan seçilmesinin bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür.
3. Sunulan çalışmada kadın: erkek oranı 1,10:1 olarak bulunmuştur. Literatürde kadın ve erkeklerdeki AV sıklığı benzer olup, çalışmamızın sonucunda da literatürle paralel sonuçlar elde edilmiştir.
4. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum benzer VKİ'ye sahip obez olmayan, genç hastaların seçilmesiyle ilişkili olabilir.
5. Çalışmamızda antiinflamatuvar özellikteki omentin seviyelerinin akne grubunda daha düşük olması beklenirken, akne ve kontrol grupları arasında serum omentin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hastalığın omentin düzeyini etkilememesine veya patogeneizde rol alan diğer etkenlerin varlığına,

Çalışma için daha fazla sayıda hasta grubuna ihtiyaç duyulmasına bağlanabilir.

6. Çalışmamızda serum chemerin seviyelerinin akne grubunda daha yüksek olması beklenirken, akne ve kontrol grupları arasında serum chemerin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hastalığın chemerin düzeyini etkilememesine veya patogeneizde rol alan diğer etkenlerin varlığına, çalışma için daha fazla sayıda hasta grubuna ihtiyaç duyulmasına bağlanabilir.
7. Çalışmamızda serum vaspin seviyelerinin akne grubunda daha yüksek olması beklenirken, akne ve kontrol grupları arasında serum vaspin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hastalığın vaspin düzeyini etkilememesine veya patogeneizde rol alan diğer etkenlerin varlığına, çalışma için daha fazla sayıda hasta grubuna ihtiyaç duyulmasına bağlanabilir.
8. Sunulan çalışmada, incelenen adipositokinlerin glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri ile ilişkisi bulunmamıştır. Bu durum hasta grubunun normal kiloda, lipid düzeyleri normal, genç yaşta hastalardan oluşmasıyla açıklanabilir.
9. VKİ ile adipositokinler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ise; sadece omentin ile VKİ arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Buradan yola çıkılarak obezitenin adipositokin değerlerinde değişikliğe ve dolaylı olarak akne gelişimine neden olabileceği söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Kraft J, Freiman A. Management of Acne. CMAJ. 2011;183:430-5.
- 2) Heliovaara MK, Remitz A, Reitamo S, Teppo AM, Karonen SL, Ebeling P. 13-cis-Retinoic acid therapy induces insulin resistance, regulates inflammatory parameters, and paradoxically increases serum adiponectin concentration. Metabolism. 2007;56:786-91.
- 3) Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. Acta Derm Venerol. 2013;93:644-9.
- 4) Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. Acta Physiol. 2014;210:733-53.
- 5) Tan B.K, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski K.C, O'Hare P, Lehnert H. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. Diabetes Metab. 2008; 57: 801-8.
- 6) Soğuktaş H, Yaykaşlı KO, Turan H, Özcan ME, Demirin H, Aliagaoglu C, et al. Akne Tanısında Omentin Seviyelerinin Değeri. 24. Ulusal Biyokimya Kongresi, Konya, Türkiye.
- 7) Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab. 2008;34:2-11.
- 8) Shin HY, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Im JA, et al. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. Clin Endocrinol. 2012;77:47-50.

- 9) Klöting N, Berndt J et al. Vaspin gene expression in humsn adipose tissue association with obesity and tip 2 diabetes. Science Direct. 2006;339:430-6.
- 10) 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.
- 11) Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 545-59.
- 12) Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: Case-based observations through childhood and adolescence. Clin Pediatr. 2008;47: 639-51.
- 13) Shalita AR. Acne: Clinical presentations. Clin Dermatol. 2004;22:385-6.
- 14) Savaşkan H. Yağ bezi hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. Editörler. Dermatoloji. İstanbul: Anka Ofset A.Ş. 1985; 504-8.
- 15) Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. Dermatol Clin. 2012;30:99-106, 8-9.
- 16) Bataille V. Snieder H, MacGregor AJ. The influence of genetics and enviromental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. J Invest Dermatol. 2002;119:1317-22.
- 17) Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM. Heredity: a prognostic factor for acne. Dermatology. 2006;212:145-9.

- 18) Golnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1-37.
- 19) Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18:821-32.
- 20) Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012;379:361-72.
- 21) Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: Etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22:367-74.
- 22) Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol.* 2000;142:1084-91.
- 23) Goldsmith L, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p.897-917.
- 24) 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.
- 25) Antilla HA, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol.* 1992;127:585-8.

- 26) Forssman T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. *Curr Probl Dermatol*. 1995;22:91-7.
- 27) Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: Failure of skin microorganisms to modulate keratinocyte interleukin1 alpha production invitro. *Dermatology*.1998;196:86-8.
- 28) Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. *Drugs*. 2003;15:1579-96.
- 29) Jappe UTA. Pathological mechanism of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:241-8.
- 30) Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc*. 2001;34:29-40.
- 31) Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? *Int J Cosmet Sci*. 2014;36:187-94.
- 32) Fluhr JW, Mao-Qiang M, Brown BE, Wertz PW, Crumrine D, Sundberg JP, et al. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J Invest Dermatol*. 2003;120:728-37.
- 33) 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.

- 34) Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: Relationships with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004;53:43-50.
- 35) Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*. 2001;169:901-15.
- 36) 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.
- 37) Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm*. 2010;1-6.
- 38) Zouboulis CC, Schagen S, Aletas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. *Arch Dermatol Res*. 2008;300:397-413.
- 39) Hong I, Lee MH, Na TY, Zouboulis CC, Lee MO. LXRalpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1266-72.
- 40) Zaenglein AL, Thiboutot DM. ACne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier. 2008: 495-508.
- 41) 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.

- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) Loveckova Y, Havlikova I. A microbiological approach to acne vulgaris. *Biomed Papers.* 2002;146:29-32.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Thiboutot DM. Regulation of human sebaceous glands. *Dermatol Foundation.* 2003;37:1-12.
- 48) Gungor E. Akne Turk *J Dermatology.* 2012;6:138-49.
- 49) 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.
- 50) 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.
 - 51) Kramer C, Seltsmann 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.
 - 52) Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine.* 6th ed. New York: McGraw Hill. 2003;672-87.
 - 53) Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol.* 2003;40:457-62.
 - 54) Webster GF. Inflammatory acne. *Int J Dermatol.* 1990;29:313-7.
 - 55) Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: Acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011;21:323-33.
 - 56) Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:2-7.
 - 57) Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169:1535-41.

- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:79-83.
- 61) 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.
- 62) Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: A comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004;150:72-81.
- 63) 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.
- 64) Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology*. 1998;1:32-7.
- 65) Szabo K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, Koreck A, Kemeny L. TNF alpha gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2011;303:19-27.

- 66) Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6:27-35.
- 67) 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.
- 68) Ganceviciene R, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Psoriasin and follicular hyperkeratinization in acne comedones. *Dermatology*. 2006;213:270-2.
- 69) Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. 2011;44:1035-40.
- 70) Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Rosenfield R. Sexual Hormones in Human Skin. *Horm Metab Res*. 2007;39:85-95.
- 71) Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol*. 2004;140:423-4.
- 72) Mason J. The 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trends Endocrin Metab*. 1993;4:199-202.
- 73) Choundyr R, Hodgins MB, Van der Kwast TH. 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.
- 74) Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K. Activity of the type 1 5 alpha reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol*. 1995;105:209-14.

- 75) Stewart ME, Downing DT, Cook JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol.* 1992;128:1345-8.
- 76) Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya x. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell.* 1997;91:789-98.
- 77) Kraan M, Adan RA, Entwistle ML. Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports functional role in exocrine and endocrine glands. *Endocrinology.* 1998;139:2348-55.
- 78) Aizawa H, Niimura M. Mild insülin resistance during oral glucose tolerance test (OGTT) in women with acne. *J Dermatol.* 1996;23:526-9.
- 79) Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insülin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with post-adolescent acne. *J Dermatol.* 1995;22:249-52.
- 80) Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine*, 2012;42:555-60.
- 81) 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.
- 82) Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol.* 1973;53:81-4.
- 83) Fisher DA. Desideratum dermatologicum-cause and control of premenstrual acne flare. *Int J Dermatol.* 2000;39:334-6.

- 84) Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009;48:339-47.
- 85) Schaubert J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:261-6.
- 86) Danby FW. Turning acne on/off via mTORC1. *Exp Dermatol*. 2013;22(7),505-6.
- 87) Downie M, Guy R, Kealey T. Advances in sebaceous gland research: potential new approaches to acne management. *Int J Cos Sci*. 2004;26,291-311.
- 88) Hoyt G, Hickey MS, Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr*. 2005;93,175-7.
- 89) Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1129-35.
- 90) Tsai MC, Chen WC, Chen YW. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in school children. *Eur J Dermatol*. 2006;16:251-53.
- 91) Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol*. 2012;148:131-2.

- 92) Dodd KM, Tee AR. Leucine and mTORC1 a complex relationship. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012;302:1329-42.
- 93) Morris C, O' Grada C, Ryan M, Roche HM, Gibney ER et al. The relationship between BMI and metabolomics profiles: a focus on amino acids. *Proceed Nutr Soc.* 2012;71:634-8.
- 94) 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.
- 95) Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:316-23.
- 96) 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.
- 97) Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community based study. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2136-41.
- 98) 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.
- 99) 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.

- 100) 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.
- 101) Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001;145:100-4.
- 102) Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet.* 1992;339:1128-30.
- 103) Hautanen A, Adlercreutz H. Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and exaggerated adrenal androgen response to adrenocorticotropin in male smokers. *Diabetologia.* 1993;36:1275-81.
- 104) Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:1-6.
- 105) Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:109-17.
- 106) Witkowski 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.
- 107) Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Seroaroğlu, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji.* 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;1189-216.
- 108) Mancini AJ, Baldwin HE, Eichenfield LF. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. *Sem Cutan Med Surg.* 2011;30:2-5.

- 109) Bergman JN, Eichenfield LF, Neonatal acne and cephalic pustulosis: Is *Malassezia* the whole story? *Arch Dermatol.* 2002;138:255-7.
- 110) Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:637-46.
- 111) Goodman GJ. Post-acne scarring: A short review of its pathophysiology. *Australas J Dermatol.* 2001;42:84-90.
- 112) 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.
- 113) Chiu A, Chon S, Kimball A. The response of skin disease to stress. *Arch Dermatol.* 2003;139:897-900.
- 114) 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.
- 115) Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The microbial colonization of inflamed lesions. *Br J Dermatol.* 1988;118:203-8.
- 116) 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.
- 117) Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003;206:37-53.

- 118) Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009;75:323-6.
- 119) Babuna G, Özarmağan G. Akne vulgarisin klinik derecelendirmesi. Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji Özel Sayısı. 2007;12:7-14.
- 120) Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49:1-37.
- 121) Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. Clin Dermatol. 2004;22:439-44.
- 122) Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2003;49:200-10.
- 123) Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. Pediatr Ann. 2000;29:17-24.
- 124) James WD. Acne. N Engl J Med. 2005;352:1463-72.
- 125) Duman D. Aknele topikal tedavi. Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji Özel Sayısı. 2007;12:28-32.
- 126) Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C. A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. J Am Acad Dermatol. 1990;23:77-81.
- 127) Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. BMJ. 2013;346:2634.
- 128) Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: Topical treatment. Clin Dermatol. 2004;22:398-407.
- 129) Alexis AF. Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne. J Dermatol Treat. 2008;19:199-209.

- 130) Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:293-300.
- 131) 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.
- 132) Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther.* 2012;25:6-11.
- 133) Tan J. Dapsone 5% gel: a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett.* 2012;17:1-3.
- 134) Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:473-92.
- 135) Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651-63.
- 136) Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: Current status and future aspects. *Dermatology.* 2003;206:29-36.
- 137) Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin Dermatol.* 2004;22:408-11.
- 138) Cunliffe WJ. Looking back to the future--acne. *Dermatology.* 2002;204:167-72.

- 139) Grange PA, Rainteaud 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.
- 140) Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res*. 2011;63:130-45.
- 141) 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.
- 142) Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: Acne. *Dermatol Ther*. 2008;21:86-95.
- 143) George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:188-96.
- 144) Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: More than just syndrome X. *Comp Biochem Physiol*. 2003;136:95-112.
- 145) 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.
- 146) 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.
- 147) Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2001;20:144-53.

- 148) Aksakal AB, Taner MZ, Önder M, Baz K. Akne vulgarisli kadın hastaların gonadotropin-releasing hormon analogu ile üç aylık tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji*. 1999;9:14-7.
- 149) Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997;194:351-7.
- 150) Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: Fascinating up and coming scenario. *J Dermatol*. 2003;30:355-80.
- 151) Ortonne JP. Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree? *Dermatology*. 1997;195:34-7.
- 152) Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:7-14.
- 153) Kunyetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett*. 2004;9:1-4.
- 154) Boyraz N, Mustak P. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2013;52:1265-7.
- 155) On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther*. 2013;26:377- 89.
- 156) Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:162-9.
- 157) Altucci L, Leibowitz MD, Ogilvie KM, de Lera AR, Gronemeyer H. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:793-810.

- 158) Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2178-89.
- 159) Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012;132:198-205.
- 160) Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010;51:248-53.
- 161) Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:301-12.
- 162) Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:210-20.
- 163) Georgala S, Schulpis KH, Georgala C, Michas T. L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;13:205-9.
- 164) Aksakal AB, Gülekon A, Gürer MA, Önder M, Makki S. Akne vulgariste ketokonazol tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *İlaç ve tedavi dergisi.* 1996;9:173-5.
- 165) 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.

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

167) Adışen E, Önder M. Dermatolojide toll benzeri reseptörler. Dermatose. 2006;5:14-21.

168) 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.

169) Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:1347-52.

170) Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. Lasers Surg Med. 2002;31:106-14.

171) Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: a pilot study. Dermatol Surg. 2004;30:147-51.

172) Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Mordon S. Evaluation of the 1,540-nm Erbium: Glass Laser in the Treatment of Inflammatory Facial Acne. Dermatol Surg. 2007;33:810-7.

173) Orringer JS, Kang S, Maier L, Johnson TM, Sachs DL, Karimipour DJ, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd: YAG

- laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:432-8.
- 174) 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.
- 175) Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Care.* 2005;288:2031-41.
- 176) Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14:741-51.
- 177) Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl:74-9.
- 178) Miazgowski T, Major-Goluch A, Safranow K,. Selected adipokines and metabolic profiles in normal weight women with abdominal obesity. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122:406-12.
- 179) Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:703-11.
- 180) Cesur G, Gökçimen A. Yağ dokusunun işlevsel sırları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;13:47-53.
- 181) Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168:474-85.

- 182) Al-Kubaisy W, Abdullah NN, Khan SM, Zia M. Sociodemographic characteristics of acne among university students in Damascus, Syria. Hindawi Publishing Corporation Epidemiology Research International Volume 2014, Article ID 974019, 4 pages.
- 183) Demir B, Ucak H, Cicek D, Aydin S. Changes in serum desnutrin levels in patients with acne vulgaris. Eur J Dermatol. 2014 Oct 1;24:589-93.
- 184) Tugrul AZ. Akneli hastalardaki bel çevresi, bel/kalça oranı ölçümleri ile adipoz doku hormonlarından chemerin, visfatin ve omentin-1 kan düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Ankara: Selçuk Üniversitesi, 2015.
- 185) Kovacs D, Lovaszi M, Sobocytes differentially express and secrete adipokines, Experimental Dermatology. 2016,25,194-9.
- 186) Youn BS et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2008;57:372-77.
- 187) Lee MK, Chu SH, Lee DC, An KY. The association between chemerin and homeostasis assessment of insulin resistance at baseline and after weight reduction via lifestyle modifications in young obese adults. Clin Chim Acta. 2013 5;421:109-15.
- 188) Samad Akbarzadeh, Iraj Nabipour, Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012;95:132-8.

- 189) Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121:595-600.
- 190) Bozaoğlu K., Bolton K.. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2007;148:4687-94.
- 191) Yang S, Wang Q, Are serum chemerin levels different between obese and non-obese polycystic ovary syndrome women?, *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32: 38–41.
- 192) Lesna J, Ticha A, Omentin-1 plasma levels and cholesterol metabolism in obese patients with diabetes mellitus type 1: impact of weight reduction, *Citation: Nutrition & Diabetes*. 2015; 5,1-6.
- 193) Sathyaseelan AJ, Assessment of Serum Vaspin Levels among Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Acute Coronary Syndrome, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10:7-10.

8. ÖZET

Şiddetli Akne Vulgaris Hastalarında Kan Adipositokin Düzeylerinin ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

Akne vulgaris (AV) pilosebace ünitenin sık görülen kronik inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalıdır. Son yıllarda obezite ve obeziteye bağlı hastalıklarda artış ile birlikte adipoz dokunun da bazı immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğu anlaşılmıştır. Adipoz dokudan salınan bazı adipositokinlerin proinflamatuvar özellikte olduğu ve insülin direncinde artışa yol açarak çok sayıda metabolik hastalığa neden olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda AV'li hastalarda insülin direncinin akne oluşumu üzerindeki etkisine ek olarak, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve adipoz doku sitokinlerinin insülin direnci ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza isotretinoin tedavisi başlanması planlanan 40 AV'li hasta ve 40 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Katılımcıların VKİ, adipoz doku hormonlarından omentin-1, chemerin ve vaspin kan düzeyleri, glukoz, lipid profili ve HOMA-IR değerleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında omentin, chemerin, vaspin düzeyleri, lipid profili, VKİ, açlık kan şekeri ve HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Akneli hasta grubunda incelenen korelasyonlarda VKİ ile sadece omentin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İnsülin direnci ile ilişkili parametre olan HOMA-IR ile bakılan adipositokinler (omentin, chemerin, vaspin) arasında önemli bir korelasyon bulunmamıştır. Total

kolesterol/LDL kolesterol ile chemerin arasında pozitif korelasyon, vaspin arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak trigliserid düzeyi ile chemerin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bulgularımız akne etyopatogenezinde, incelenen adipositokinlerin rolü olmadığını düşündürmektedir. Literatürde farklı sonuçlar veren çalışmalar olup daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, insülin direnci, omentin, chemerin, vaspin

9. SUMMARY

Evaluation of Blood Adipocytokine Levels and Insulin Resistance in Severe Acne Vulgaris Patients

Acne vulgaris (AV) is a common chronic inflammatory, multifactorial disease of the pilosebaceous unit. With the increase in obesity and obesity related disease, it is understood that adipose tissue has many immunological and inflammatory functions in the recent years. It has been shown that some adipocytokines released by the adipose tissue are related with inflammation and lead to many metabolic diseases by increasing insulin resistance.

The aim of this study was to investigate the relationship of the adipose tissue cytokines and high body mass index (BMI) with insulin resistance, and the effect of insulin resistance on acne pathogenesis.

40 patients diagnosed as isotretinoin indicated acne vulgaris and 40 healthy volunteers were enrolled in our study. BMI, omentin-1, chemerin, vaspin blood levels of adipose tissue hormones, glucose, lipid profile, HOMA-IR values of participants were assessed.

There was no statistical significance between the patient and the control groups concerning omentin, chemerin, vaspin blood levels, lipid profile, BMI, glucose and HOMA-IR in our study. When relationships between BMI and adipocytokines were evaluated, there was a negative correlation only between BMI and omentin. No significant correlation was found between analysed adipocytokines and HOMA-IR. There was a positive correlation between total

cholesterol/LDL cholesterol and chemerin, and a negative correlation between vaspin. In addition, there was a positive correlation between triglyceride and chemerin levels.

The conclusion of the study suggests that analysed adipocytokines do not play a role in the etiopathogenesis of acne. There are various studies with different results in the literature. New studies involving wider series are necessary.

Key Words: Acne vulgaris, insulin resistance, omentin, chemerin, vaspin