T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİS HASTALARINDA PERİLİPİN 2 VE MELANOKORTİN 5 RESEPTÖR SERUM DÜZEYLERİNİN SEBOGENEZİS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİYETİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGE MİNE ÖRENAY

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. AYLA GÜLEKON

ANKARA

2017

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİS HASTALARINDA PERİLİPİN 2 VE MELANOKORTİN 5 RESEPTÖR SERUM DÜZEYLERİNİN SEBOGENEZİS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİYETİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGE MİNE ÖRENAY

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. AYLA GÜLEKON

ANKARA

2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……i

KISALTMALAR VE SİMGELER ……iv

TABLOLAR DİZİNİ……vii

ŞEKİLLER DİZİNİ……ix

1. GİRİŞ…….....1

2. GENEL BİLGİLER…….....3

2.1.Epidemiyoloji……4

2.2.Etiyoloji ve Patogenez…….....4

2.2.1. Artmış Sebum Sekresyonu…….……5

2.2.2. Foliküler Hiperkeratinizasyon……..10

2.2.3. Propionibacterium acnes Kolonizasyonu……12

2.2.4.İnflamasyon……...14

2.2.5. Diğer Faktörler……...16

2.3. Klinik Özellikler……..20

2.4.Diğer Akne Tipleri…….....22

2.4.1.Neonatal Akne……22

2.4.2.İnfantil ve Juvenil Akne……23

2.4.3.Akne Konglobata……...23

2.4.4.Akne Fulminans……24

2.4.5.Akne Eskoriye……24

2.4.6.Akne Mekanika……..24

2.4.7.Akne Kozmetika…….25

2.4.8.Akne Aestivalis……..25

2.4.9.Tropikal Akne……25
2.4.10. Meslek Aknesi ve Klor Aknesi……...26
2.4.11.Radyasyon Aknesi……26
2.4.12.İlaç ve Steroid Aknesi……..26
2.4.13.Endokrin Aknesi……...27
2.4.14.SAPHO Sendromu……...27
2.4.15.PAPA Sendromu……..28
2.4.16.Apert Sendromu……...28
2.5.Laboratuvar Bulguları……..28
2.6.Ayırıcı Tanı……..29
2.7.Histopatoloji……29
2.8.Prognoz ve Komplikasyonlar……...30
2.9.Tedavi……...31
2.9.1.Topikal Tedaviler……..31
2.9.2.Sistemik Tedaviler……36
2.9.3.Alternatif ve Yardımcı Tedaviler……..46
2.9.4.Skar Tedavisi……...47
2.10.Lipid Damlacıkları ve Perilipinler…….48
2.10.1.Sebase Bez ve Perilipinler……...51
2.11.Melanokortinler……..53
2.11.1.Sebase Bez ve Melanokortinler……...54
3. GEREÇ VE YÖNTEM……..57
3.1.Denek Seçimi……...57
3.2.Kullanılan Yöntemler……...58
3.3.Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi……59

3.4.Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi……..62

4. BULGULAR……..62

5. TARTIŞMA……...92

6. SONUÇLAR……114

7.KAYNAKLAR…….117

8. ÖZET……..132

9. SUMMARY……..…134

KISALTMALAR VE SİMGELER

17- OHP: 17- hidroksiprogesteron

α: Alfa

β: Beta

γ: Gama

ACAT: Kolesterol açiltransferaz

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

AtRA: All-trans retinoik asit

AP-1: Aktive edici protein 1

AV: Akne vulgaris

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CBR: Kannabinoid reseptörü

CIDE: Hücre ölüm indükleyici DFF-45 benzeri effektör

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

CRH-R: Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü

DGAT: Diaçilgliserol açiltransferaz

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat

DHT: Dihidrotestosteron

ER: Endoplazmik retikulum

FFA: Serbest yağ asitleri

FSH: Folikül uyarıcı hormon

GH: Büyüme hormonu

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HSD: Hidroksisteroid dehidrogenaz

IGF: İnsülin-benzeri büyüme faktörü

IGFBP: insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

IL: İnterlökin

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

LD: Lipid damlacıkları

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Lüteinizan hormon

MC: Melankortin

MC-R: Melanokortin reseptörü

MMPs: Matriks metalloproteazlar

MSH: Melanosit uyarıcı hormon

OKS: Oral kontraseptif

PCOS: Polikistik over sendromu

P.acnes: Propionibacterium acnes

PAR: Proteaz aktive edici reseptör

PI3K-AKT: Fosfoinositol-3-kinaz -protein kinaz B

PLIN: Perilipin

POMC: Proopiomelanokortin

PPAR: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör

RAR: Retinoik asit reseptörü

RXR: Retinoik X reseptörü

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin

SREBP: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein

TLR: Toll-like reseptör

TLRs: Toll-like reseptörleri

TMP/SMX: Trimetoprim sülfametoksazol

TNF-α: Tümör nekrozis faktör- alfa

UV: Ultraviyole

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Global skorlama sistemi……..59

Tablo 2. Akne grubunun cinsiyete ve akne şiddetine göre dağılımı……63

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özellikleri ve kan değerlerinin karşılaştırılması…….64

Tablo 4. Akne şiddetine göre kan değerlerinin karşılaştırılması…….66

Tablo 4a. Perilipin 2 değişkeni için çoklu karşılaştırma test sonuçları…….67

Tablo 4b. Melanokortin 5 reseptör değişkeni için çoklu karşılaştırma test sonuçları……..67

Tablo 5. Kadın hastalarda, akne şiddetine göre perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeylerinin karşılaştırılması…….…..68

Tablo 6. Erkek hastalarda, akne şiddetine göre perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeylerinin karşılaştırılması……...…69

Tablo 7. Perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör değerlerinin diğer kan değerleriyle ilişkisi……...70

Tablo 8. Hasta grubunun besin tüketim sıklıklarının cinsiyete göre incelenmesi (%)……....73

Tablo 9. Kontrol grubunun besin tüketim sıklıklarının cinsiyete göre incelenmesi (%)…….76

Tablo 10. Hafif şiddette aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıklarının incelenmesi (%)……..78

Tablo 11. Orta şiddette aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıklarının incelenmesi (%)……..……81

Tablo 12. Şiddetli aknesi aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıklarının incelenmesi (%)…….....84

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama besin tüketim puanlarının karşılaştırılması…….….89

Tablo 14. Akne şiddetine göre ortalama besin tüketim puanlarının karşılaştırılması…….….91

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol grubuna göre besin tüketim değerlerinin değişimi……85

Şekil 2. Akne şiddetine göre besin tüketim değerlerinin değişimi……86

1. GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin multifaktöriyel, kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Akne, sık görülen ve adölesanların %85'ini etkileyen bir hastalıktır (1). Dermatologlar tarafından en sık tanı konulan hastalıktır. Kutanöz etkilerinin yanında psikososyal strese de yol açmaktadır (2). Birçok farklı etken akne oluşumunu tetikleyebilmesine rağmen genel olarak dört ana faktör tanımlanmıştır. Bunlar; artmış sebum sekresyonu, foliküler hiperkeratinizasyon, *Propionibacterium acnes (P.acnes)* proliferasyonu ve inflamasyondur (3).

Sebum sekresyonundaki artış akne patogenezinde tek etken olmamakla birlikte önemli bir yer tutmaktadır. Puberteyle birlikte adrenal ve gonadal kaynaklı androjenlerin artması ile sebase bezlerde büyüme ve sebum sekresyonunda artış görülmektedir. Sebum sekresyonundaki artışla paralel olarak akne lezyonları görülmektedir (3).

Sebase bezler multiasiner, holokrin salgı yapan el içi ve ayak tabanı dışında deride bulunan bezlerdir. Sebositler ise sebase bezleri oluşturan, lipid sentezinde görev alan ve stoplazmalarında lipid depolayan farklılaşmış hücrelerdir (4). Sebositlerin proliferasyonu, diferansyasyonu ve sebum sentezi kompleks yolaklarla kontrol edilmektedir (5). Lipid damlacıkları (LD) çoğu hücrede bulunan, lipid depolanmasını sağlayan yapılardır. En fazla yağ dokusunda bulunmaktadırlar. Enerji depolama, hücre membran sentezi için substrat görevi görme, protein depolama ve yıkımı, steroidojenik hücrelerde hormon sentezi için substrat görevi,

hücreleri lipotoksisiteden koruma gibi önemli görevleri bulunmaktadır (6, 7). Sebosit diferansiyasyonunun ana özelliği LD'larında meydana gelen lipid birikimidir. Bundan dolayı sebosit diferansiyasyonunda LD yüzeyinde bulunan proteinlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (8). Lipid damlacıklarının yüzeyinde birçok protein bulunmaktadır. Bu proteinler; yapısal proteinler, lipid sentezinde görev alan enzimler, lipazlar ve membran trafiğini düzenleyen proteinlerdir. En iyi bilinen iki protein ailesi *'Cell death-inducing DFF45-like effector (CIDE)'* ve perilipin ailesidir (9, 10).

PLIN2 birçok dokuda bulunan bir perilipindir. Karaciğerde en çok bulunan perilipindir ve hepatik lipid depolanmasında önemli rol oynamaktadır (10). Yapılan çalışmalarda farelerin ve insanların sebositlerinde LD'larıyla ilgili çeşitli proteinler yanında perilipin ekspresyonuna rastlanmıştır (8, 11-13). SZ95 (insan sebosit kültür modeli) sebositte LD-ilişkili proteinlerin saptanması için yapılan çalışmada 54 tane PLIN2 ve PLIN3'ü de içeren protein saptanmıştır (11). PLIN2 deprese farelerin sebositleri morfolojik olarak normal saptanırken, sebase bezlerin ortalama alanı, hücre sayısı ve proliferasyonu azalmış olarak saptanmıştır (8).

Proopiomelanokortin (POMC) gen tarafından sentezlenen, pro-hormon olan POMC proteolitik bölünmeye uğrayarak melanokortinler olan adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve melanosit uyarıcı hormon (MSH α, β, γ) oluşturmaktadır (14). Melanokortinlerin; adrenal bezden steroid sentezi, vücut ağırlığı regülasyonu, seksüel davranış regülasyonu, inflamasyon regülasyonu, ağrı regülasyonu ve nöronal rejenerasyon gibi görevleri dışında deride de çeşitli etkileri mevcuttur. Deride pigmentasyon, immün yanıt ve ekzokrin bez sekresyon regülasyonunda rol

oynamaktadır (14, 15). Melanokortinler, spesifik reseptörlerine bağlanarak etki etmektedirler. Melanokortin reseptörleri (MC-R); MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R ve MC5-R olmak üzere 5 adet tanımlanmıştır (15). Reseptörlerin farklı lokalizasyonları ve fonksiyonları mevcuttur. MC5-R periferal endokrin ve ekzokrin bezlerde bulunmaktadır. İnsan derisinde, MC5-R'leri mast hücreleri ve sebositlerde saptanmıştır (16, 17). Diferansiye sebositlerde MC5-R seviyelerinin artığını gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 16, 18).

Çalışmamızın amacı, akne grubu ile kontrol grubunda PLIN2, MC5-R, lipid düzeyleri ve besin tüketim sıklıklarının karşılaştırılarak ve akne patogenezindeki rollerinin aydınlatılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Tanım

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin multifaktöriyel, kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Klinik olarak, komedonal lezyonlardan inflamatuar lezyonlara kadar değişebilen geniş bir spektruma sahiptir. Gençlerde ve orta yaş grubunda görülebilinmesine rağmen, primer olarak adölesan dönemin hastalığıdır (1).

Tarihçe

Akne terimi, ilk olarak Bizanslı hekim Aetius Amidenus tarafından kullanılmıştır. Kökeninin yunanca 'acme' sözcüğünden geldiği düşünülmektedir. Akne kelimesi

medikal sözlüklerde 1800'lü yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Erasmus Wilson tarafından 1842 yılında 'akne simpleks' ve 'akne rozasea' olarak sınıflandırılmıştır (1).

2.1. Epidemiyoloji

Akne, sık görülen ve adölesanların %85'ini etkileyen bir hastalıktır. Bununla birlikte kadınların %12'sinde ve erkeklerin %3'ünde, 40'lı yaşlara kadar süren akne görülebilmektedir. Neonatal dönemde, infantların %20'sinde anneden geçen hormonlara bağlı oluşan ve genellikle kendiliğinden gerileyen akne görülebilmektedir.

Akne, aile öyküsü olan kişilerde daha erken başlangıç göstermekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Akne, beyaz ırkta siyah ırka göre daha şiddetli ve nodülokistik formda görülebilmektedir. XXY kromozomal fenotipi olan ve polikistik over sendromu (PCOS), hiperandrojenemi, hiperkortizolizm gibi endokrinolojik hastalığı olan kişilerde akne gelişme riski daha yüksektir (1).

2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Akne patofizyolojisi pilosebase üniteyi etkileyen multifaktöriyel bir süreçtir (2). Birçok farklı etken akne oluşumunu tetikleyebilmesine rağmen genel olarak dört ana faktör tanımlanmıştır. Bunlar; artmış sebum sekresyonu, foliküler hiperkeratinizasyon, başta *Propionibacterium acnes (P.acnes)* olmak üzere mikrobiyal kolonizasyon ve inflamasyondur (3) .

2.2.1. Artmış sebum sekresyonu

Sebase bezler multiasiner, holokrin salgı yapan el içi ve ayak tabanı dışında deride bulunan bezlerdir. Sebase bezler, intrauterin dönemin 13.-15. haftalarında belirginleşir ve saç folikülü ile birlikte gelişerek pilosebase üniteyi oluştururlar. Sebositler, sebase bezleri oluşturan, lipid sentezinde görev alan ve sitoplazmalarında lipid depolayan farklılaşmış hücrelerdir. Sebum sekresyonunun cilt bariyerinin sürdürülmesi dışında antibakteriyel etki ve nemlendirici etkisi de bulunmaktadır (4, 19).

Sebum sekresyonundaki artış akne patogenezinde tek etken olmamakla birlikte önemli bir yer tutmaktadır. Neonatal dönemde, anneden gelen ve yenidoğanın kendi androjenlerinin etkisiyle sebum sentezi artmıştır. Bu nedenle neonatal dönemde akne gelişebilme riski artmaktadır ve 'neonatal akne' dediğimiz tabloya rastlanabilmektedir. Puberteye kadar sebum sekresyonu azalma dönemine girmektedir. Adrenarşla birlikte adrenal ve gonadal kaynaklı androjenlerin artması ile sebase bezlerde büyüme ve sebum sekresyonunda artış görülmektedir (3, 20).

Sebositlerin proliferasyonu, diferansyasyonu ve sebum sentezi kompleks yolaklarla kontrol edilmektedir. Özellikle androjenlerin sebum sekresyonunda artışa neden olarak, akneye sebep olduğu bilinmektedir. Androjenlerle akne arasındaki ilişki hem klinik gözlemle hem de deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur (5). Adrenarşla birlikte dolaşımdaki dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyesinde artış ile bu dönemde akne tablosunun görülmesi, hiperandrojenizm tablosuna neden olan konjenital adrenal hiperplazi (KAH),

PCOS, adrenal tümörler gibi hastalıklarda akne görülmesi bu ilişkiyi destekleyen gözlemlerdir (5, 21).

Dolaşımdaki androjenlerin çoğu adrenal bez ve gonadlar tarafından üretilmektedir. Ayrıca deri ve sebase bezlerin de androjen üretme ve metabolize etme özelliği bulunmaktadır. Dolaşımda kortizolden sonra en yüksek seviyede bulunan hormon DHEA-S'dır (5). DHEA-S zayıf etkili bir androjendir, sebase bezlerde bulunan enzimler tarafından daha güçlü androjenler olan testosteron ve dihidrotestosteron'a (DHT) dönüştürülür (3). Dehidroepiandrosteron'nu (DHEA) androstenedion'a çeviren 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz'ın (3β-HSD) iki formu bilinmektedir. Sebase bezlerde tip 1 izoemzim bulunur (5, 22). Androstenedion 17β- hidroksisteroid dehidrogenaz (17β-HSD) enzimiyle testosteron'a dönüştürülür. On bir tane izoenzimi bulunan 17β-HSD'ın 2,5 ve 11 izoenzimlerine sebase bezlerde rastlanmıştır (5, 23). Testosteron ise 5-α redüktaz enzimi ile daha potent olan DHT'a çevrilir. 17β-HSD ve 5-α redüktaz aktiviteleri farklı bölgelerdeki sebase bezlerde farklılıklar göstermektedir. Yüz gibi akneye yatkın bölgelerdeki sebase bezlerde 5-α redüktaz aktivitesi daha fazla bulunmuştur (5, 24). Potent androjenler; sebositlerin nükleer olan androjen reseptörlerine bağlanıp, sebositlerin DNA'sını etkileyerek hücre büyümesi ve lipid üretimi ile ilgili genleri regüle etmektedirler (4, 5).

Sebositlerin hücre yüzeyinde peptid hormonlar ve nörotransmitterler için reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler 3 grupta incelenmektedir.

1. **Yedi transmembran domain reseptörleri**

1.a. Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü 1-2 (CRH-R1, R2): CRH-R1 sebositlerde daha fazla bulunmaktadır. Etkileri; 3β-HSD emzim eksprasyonunda artış, nötral lipid sentezinde artış ve interlökin-6 (IL-6), IL-8 salınımını uyarmaktır (25, 26) .

1.b. Melanokortin 1-5 reseptörleri (MC1-R,5R): MC-1R sebositlerde daha fazla bulunur ve inflamasyonu regüle etmektedir. MC5-R ise sebositlerde daha az eksprese olmasına rağmen sedece diferansiye lipid-yüklü sebositlerde bulunması nedeniyle insan sebositlerinin diferansiyasyon belirteci olarak tanımlanmıştır (14, 26).

1.c. μ opiat reseptörleri: β-endorfin'e bağlanarak, lipogenezisi stimüle etmektedir (27).

1.d. Vazoaktif intestinal peptit reseptörleri: Nöropeptit Y bağlanması sonucu IL-6 ve IL-8 salınım artışına neden olmaktadır (28).

1.e. Kannabinoid reseptörler (CBR): CBR1 diferansiye sebositlerde bulunurken, CBR2 undiferansiye sebositlerde bulunmaktadır (26).

1.f. Histamin-1 reseptör: Skualen sentezini regüle etmektedir (29).

2. İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) reseptörleri

IGF ve yüksek dozda insülin ile aktive edilmektedir. Aktivasyonu lipogenezisi uyarmaktadır (26).

3. Büyüme hormon reseptörü

Aktivasyonu sebosit diferansiyasyonunu uyarmakta ve DHT'un etkisini artırmaktadır (30).

Sebositlerde bulunan nükleer reseptörler ise iki grupta incelenmektedir (26).

1. Steroid reseptörleri

   Erken diferansiye sebositlerde androjen ve progesteron reseptörleri bulunmaktadır (26, 31).

2. Tiroid reseptör ailesi

   Bu grupta 5 reseptör bulunmaktadır:

   a. Östrojen reseptörleri: Yeterli miktarlarda östrojen sebum üretimini azaltmaktadır. En aktif östrojen olan östradiol, aromataz enzimi ile testosterondan oluşmaktadır. Östrojenler etkilerini sebase bezlerde androjenlerin etkilerini direkt bloke ederek, negatif feedback ile gonadlardan androjen salınımını inhibe ederek ve sebum üretimi ile sebase bez büyümesini negatif yönde etkileyen genleri aktive ederek göstermektedir (5).

   b. Retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoik x reseptörleri (RXR): RAR ve RXR reseptörlerine all-trans retinoik asit (atRA) ve 9-cis retinoik asit bağlanmaktadır. RAR hücre proliferasyonunu regüle etmektedir. RXR ise sebositlerin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu uyarmaktadır (26).

   c. Vitamin D reseptörleri: Kolekalsiferol (Vitamin D3) hücre proliferasyonunu, hücre siklusunu ve lipid içeriğini regüle etmektedir. Ayrıca IL-6 ve IL-8 salınımını uyarmaktadır (26).

   d. Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR): α, δ ve γ olmak üzere 3 alt tipi bulunan sebositlerin diferansiyasyonu ve

lipogenezisinde rol alan nükleer reseptörlerdir. PPARα ve PPARγ sebositlerde dominant olan subtiplerdir. Yağ asitleri, bazı eikosanoidler ve deride bulunan lipidler PPAR ile bağlanarak etkilerini göstermektedir. Sebositlerin mitokondri, peroksizom ve mikrozomlarında bulunurlar ve lipid metabolik genlerini regüle etmektedirler (26, 32, 33).

e. Liver x reseptör: Proliferasyonu inhibe ederken, lipogenezisi stimule etmektedir (26).

Artmış sebum sekresyonu tek başına akne patogenezinde sebumun rolünü açıklamada yeterli değildir. Sebum içeriğindeki değişim de patogenezde büyük rol oynamaktadır (34). İnsan sebum birleşeni, türe ve yaşa özgüdür. İnsan sebumu trigliserid, kolesterol, kolesterol esterleri, balmumu esterleri, skualen ve serbest yağ asitlerden oluşmaktadır. Balmumu esterleri ve skualen insan sebumuna özgü lipidlerdir. Sebum içeriğinin % 57,5 trigliserid ve serbest yağ asitlerinden oluşmaktadır. Bu oranı %26 ile balmumu esterleri, %12 ile skualen en az oranda ise kolesterol ve koleterol esterleri izlemektedir (35).

Yapılan çalışmalarda; akne hastalarındaki serbest asitlerden biri olan linoleik asidin oranı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Linoleik asit β-oksidasyon ile balmumu esterleri ve skualen sentezinde yer almaktadır. Linoleik asit miktarının azalmasının, foliküllerde hiperkeratinizasyona ve epidermal bariyerin bozulmasına neden olarak akne patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Sebumdaki satüre/ unsatüre yağ asitleri oranının, satüre yağ

asitleri lehine değişmesi de akne oluşumuna yatkınlık oluşturmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünlerin inflamasyonu tetiklediği görülmüştür. Akne patogenezinde, en çok skualen peroksidasyonu suçlanmaktadır. Skualen'in neden sebositlerde biriktiği net değildir, ancak skuanlen'in sentezlenmesinde rol oynayan skualen sentetaz enziminin artmış ekspresyonu ve/veya skualenden kolesterol oluşumunu sağlayan skualen-2,3-epoksidaz enziminin baskılanması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Skualen peroksidasyon ürünlerinin; sitotoksik, foliküler hiperkeratinizasyona yol açarak komedojenik ve IL-6 artışına neden olarak inflamatuar etkileri mevcuttur. Deriden, skualen peroksidasyon ürünlerinin etkilerine karşı koruyucu olarak görev yapan E vitamini de sebum ile birlikte salınmaktadır. E vitamini lipofiliktir ve antioksidan özelliğe sahiptir. Aknesi olan kişilerde skualen peroksidasyon ürünlerinin artmış bulunması yanında deride E vitamin seviyelerinde azalma da saptanmıştır (35, 36).

2.2.2. Foliküler Hiperkeratinizasyon

Foliküler keratinizasyonun bozulması ile meydana gelen hiperkeratinizasyon, foliküler obstrüksiyona neden olarak aknenin öncü lezyonu olan mikrokomedon oluşumuna sebep olmaktadır. Normal foliküllerde keratinositlerin proliferasyonu ile deskuamasyonu arasında bir denge vardır. Akne oluşan folikülde ise artmış keratinosit proliferasyonu ve keratinositler arası yapışıklıkta artma saptanmıştır (3, 37, 38).

Foliküler hiperkeratinizasyon; sebum içeriğinden, sitokin salınımından ve bakteriyel metabolitlerden etkilenmektedir (3).

Sebum içeriğindeki linoleik asit düzeyinin düşmesi, serbest yağ asitlerinin ve skualen peroksidasyon ürünlerinin artması komedogenezisi tetiklemektedir. Özellikle androjen miktarındaki artışla beraber artan sebumda, linoleik asit miktarının azalması ile hiperkeratinizasyon meydana gelmektedir. Folikülde meydana gelen bakteriyel kolonizasyon enzimleriyle trigliserid'i hidrolize ederek serbest yağ asitlerinin oluşumuna neden olur. Serbest yağ asitlerindeki artış folikülde irritasyona ve kemotaktik etkiye neden olmaktadır (3, 20, 37, 39).

Foliküler hiperkeratinizasyonun inflamasyondan önce geliştiği düşünülmekteydi. Ancak yapılan son çalışmalarda mikrokomedon formasyonu olmayan deriden alınan biyopsilerde foliküllerin etrafında özellikle CD3, CD4 ve makrofajlardan oluşan inflamatuar hücre infiltrasyonuna rastlanmıştır (40, 41). Duktal keratinositlerden sitokin salınımı da komedogenezise neden olmaktadır. Komedonlarda proinflamatuar etkisi olan IL-1α artışı saptanmıştır. İn vitro yapılan çalışmalarda ise IL-1α'ya maruz bırakılan pilosebase ünitelerde komedon oluşumu görülmüştür (42-44). Selway ve ark.nın yaptığı çalışmada, Toll-like reseptör 2'nin (TLR2) bazal-infidibular keratinositlerde ve sebase bezde eksprese olduğu görülmüş ve aktivasyonunun keratinositlerden IL-1α salınımına neden olduğu saptanmıştır (44, 45).

P.acnes kolonizasyonu biofilm oluşumuna neden olarak duktal keratinositlerin deskuamasyonunu engellemektedir. Böylece komedon oluşumuna katkıda bulunmaktadır (46).

2.2.3. Propionibacterium acnes Kolonizasyonu

Aknede inflamasyonun tetiklenmesinde mikroorganizma önemli rol oynamaktadır. Başta *P.acnes* olmak üzere propionibakterium granülozum, stafilokokus epidermidis ve malassezia furfur akne patogenezinde rol oyanayan mikroorganizmalardır (47). Propionibakteriler deride komensal olarak bulunan deri florasının elemanlarıdır. Deri florası kalıcı ve kalıcı olmayan mikroorganizmaları içermektedir. Propionibakteriler kalıcı grubun %20-70'ini oluşturmaktadırlar. Deri florasındaki oranları deri anatomisi, lipid içeriği, ter-sebum salgısı, deri pHsı gibi çeşitli faktörlere göre değişmektedir. *P.acnes*; gram pozitif, anaerobik ve hareketsiz bir çomaktır. Özellikle sebase bezlerin yoğun olduğu bölgelerdeki pilosebase foliküllerde bulunmaktadır (48, 49).

P.acnes ile akne oluşumu tam olarak ilişkilendirilememiştir. Akne oluşumu için *P. acnes* gerekli değildir. Ancak *P.acnes*'in inflamasyonu tetiklediğine dair bulgular mevcuttur. *P.acnes* birkaç farklı mekanizma ile inflamasyonu tetikleyebilmektedir. Salgıladığı lipaz, trigliserid hidrolizine neden olarak serbest yağ asitlerini ortaya çıkarmaktadır. Serbest yağ asitlerinin irritan, pro-inflamatuar ve foliküler hiperkeratinizasyona yol açan etkileri vardır. Ayrıca salgıladığı proteaz, hyaluronidaz ve nöraminidaz ile folikül duvar rüptürüne neden olurlar. Ayrıca bu enzimlerin pro-inflamatuar özellikleri bulunmaktadır. Kemotaktik faktörler salgılayarak CD4 lenfositleri, nötrofilleri ve monositleri etkilenen bölgeye çekerek, inflamatuar yanıtı kolaylaştırmaktadır (20, 50).

Doğal immun sistemin elemanları olan TLRs, antimikrobiyal peptidler ve proteaz aktive edici reseptörler (PAR) ile etkileşim sonucu inflamasyona neden olmaktadır. TLRs, doğal immun sistemin ekzojen patojenlerini algılayan transmembran reseptörlerdir. *P.acnes,* keratinositlerdeki TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunu artırmaktadır. Monositlerde de TLR-2 aktivasyonuna neden olarak pro-inflamatuar olan IL-8 ve IL-12 salınımına neden olmaktadır. Bu bilgilerle paralel olarak akne hastalarında TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (49, 51-53). Antimikrobiyal peptidler (defensin, katelisidin) deri tarafından mikrobiyal infeksiyon durumunda salınan, güçlü anti-mikrobiyal etkileri olan proteinlerdir. *P.acnes* TLR yolu ile keratinositlerde β- defensin 2 ekspresyon artışına yol açmaktadır. Ayrıca pro-inflamatuar sitokin genlerini regüle eden PAR, *P.acnes* tarafından aktive edilmektedir. *P.acnes*, matriks metalloproteazların (MMPs) salınımına da yol açarak matriks destrüksiyonu ve skar oluşumuna neden olmaktadırlar. Sonuç olarak; *P.acnes* proinflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-8, IL-12, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör) salınımını aktive etmektedir (49, 52, 53).

P. acnes'in keratinositler ve sebase bezler üzerine de etkileri mevcuttur. *P.acnes* sadece inflamatuar lezyonlardan değil komedonlardan da izole edilmiştir (49, 54). IL-1 sekresyonunu TLRs üzerinden stimule ederek, hiperkeratinizasyonu tetiklemektedir (42, 49). Yapılan çalışmada, *P.acnes*'in hamsterlardaki sebum sekresyonunu artırdığı görülmüştür (55).

P.acnes biofilm formasyonu oluşturarak da mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Biofilm formasyonu; bakterilerin deri yüzeyinde kenetlenip

çoğalarak, ekstrasellüler polimer üretimi ile matriks formasyonuna yol açmasıdır. Biofilm gelişiminin akne oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sıkı, yapışık yapısı nedeniyle keratinositlerin deskuamasyonuna engel olarak mikrokomedon oluşumuna yol açmaktadır (44, 46, 49). Coeye ve ark. biofilm formasyonu gelişen hastaların antimikrobiyal tedavilere daha dirençli olduğunu göstermişlerdir (56).

2.2.4. İnflamasyon

Artmış sebum sekresyonu ve foliküler hiperkeratinizasyon sonucu gerilen folikül duvarı rüptüre olur. Rüptür sonrası dermise boşalan sebum, keratin ve bakterilerden oluşan içerik inflamasyonu uyarmaktadır. İlk lezyon oluşumunda baskın hücre karakteri T lenfositler iken, folikül rüptürü sonucu kemotaktik sitokinlerin de salınımıyla nötrofiller baskın hücre tipi haline gelmektedirler (1).

Akne gelişiminde; sebum sekresyon artışı ve foliküler hiperkeratinizasyon gelişimi sonrası *P.acnes*'in de inflamasyonu tetiklemesiyle akne lezyonlarının geç döneminde inflamasyonun geliştiği düşünülmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar ışığında; sadece inflamatuar lezyonlarda (papül, püstül) değil, komedonal lezyonlarda da inflamasyon belirtilerinin olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmada, erken akne lezyonlarından alınan biyopsiler incelendiğinde perivasküler lenfoid infiltrasyon saptanmıştır (40). Başka bir çalışmada, aknesi olan hastaların akne olmayan deri bölgelerinden alınan biyopsileri incelendiğinde perifoliküler ve papiller dermiste artmış CD3+ ve CD4+ T hücrelerine ve makrofajlara rastlanmıştır. Anti-inflamatuar etkisi olan ajanların (dapson, retinoik

asit, benzoil peroksit) inflamatuar lezyonlar dışında komedonal lezyonları da azaltması, erken evre akne lezyonlarında inflamasyonun olduğuna dair kanıt olarak görülmüştür (53).

Akne patogenezinde rol alan inflamasyonun ana kaynağını doğal immun sistem oluşturmaktadır. Deri patojen moleküllere karşı ilk koruyucu yanıtı doğal immun sistem elemanları ile vermektedir. TLRs bu yanıtta etkin rol oynayan reseptörlerdir. Keratinositler, nötrofiller, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücreler aracılığıyla inflamasyonu aktive etmektedirler. Akne patogenezinde özellikle TLR-2 ve TLR-4 rol oynamaktadır. *P.acnes*'in inflamasyon oluşumuna büyük katkılarda bulunduğu bilinmektedir. TLR-2 ve TLR-4 aktive ederek pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α ve granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör) salınımına, ayrıca TLR yolu ile de antimikrobiyal peptitler (defensin) ve matriks metalloproteazların salınımına yol açmaktadır. IL-1α komedojenik bir sitokindir. TLR2 ve TLR4 aktivasyonu keratinositlerde proliferayon, migrasyon ve IL-1α salınımını uyararak komedon oluşumuna neden olmaktadır (52, 53, 57).

İnflamasom stoplazmik, moleküler bir komplekstir. Kaspaz-1 sekresyonunu regüle ederek kaspaz'a bağlı sitokinlerin salınımını regüle etmektedir. NLRP3, inflamasomlar arasında en iyi bilinendir. *P. acnes*, NLRP3 inflamasomunu da aktive ederek, IL-1β sekresyonuna neden olmaktadır (58).

Oksidatif stres'in de akne patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Aknesi olan hastalarda ksantin oksidaz seviyesi yüksek bulunurken, katalaz ve peroksit dismutaz seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (20).

Akne inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar akne lezyonlarının sadece geç evrelerinde değil, her evrede inflamasyonun varlığını kanıtlamaktadır (53).

2.2.5. Diğer Faktörler

2.2.5.1. Premenstrüel Alevlenme

Kadınlarda gözlenen premenstrüel alevlenmenin nedeni net değildir. Bu dönemde östrojenin etkisiyle folikül epitelinin hidrasyonunda artma sonucu, sebase folikülün daralması ve sebum sekresyonundaki düzensizlik olabileceği düşünülmektedir (3).

2.2.5.2. Stres

Akne psikolojik zorluklarla tetiklenebilmektedir. Aynı zamanda akne lezyonları hastalarda psikolojik problemlere yol açabilmektedir. Stres sırasında salınan CRH'nu insan sebositlerinde aktiftir ve sebase bezlerden sebum salınımını artırmaktadır. Ayrıca stres sırasında salınan melanokortin, β-endorfin, vazoaktif intestinal polipeptit ve nöropeptit Y'nin de sebositlerde reseptörleri bulunmaktadır. Reseptörler yoluyla sebositlerde diferansiyasyon, sebum yapımının uyarılması ve inflamatuar sitokin salınımına neden olmaktadır (59).

2.2.5.3. Genetik

Genetik faktörlerin akne patogenezinde rol oynadığı dair çalışmalar olmakla birlikte ilişkileri net olarak ortaya konulamamıştır. Anne ve babada akne varlığı, kişide akne gelişim riskini artırmaktadır. Erkeklerde androjen reseptör genindeki CAG tekrarı akne grubunda aknesi olmayan gruba göre anlamlı olarak az bulunmuştur. MMP'lar ve metaloproteazların doku inhibitörlerin genotipleri aknesi olan ve olmayan kişilerde karşılaştırıldığında; MMP genotipleri benzer bulunurken, metaloproteaz doku intibitör genotiplerinde polimorfizm bulunmuştur (20, 44).

2.2.5.4. Sigara

Yapılan bazı çalışmalar, sigara kullanan kişilerde akne sıklığının daha fazla olduğunu desteklemektedir. Bu ilişki özellikle postpubertal kadınlarda daha belirgin bulunmuştur. Bir çalışmada, akne şiddeti ile günlük sigara tüketiminin korele olduğu belirtilmiştir. Sigara içiminin antioksidan düzeyi azaltarak, sebum içeriğinde değişikliğe neden olabileceği vurgulanmıştır (60, 61). Ayrıca sigaranın IL-1α düzeyinde artışa neden olarak akneyi tetiklediği belirtilmiştir (62).

2.2.5.5. İlaçlar

Bazı ilaçlar akne oluşumunu tetikleyebilmekte ya da akne oluşumuna neden olabilmektedir. İlaçların neden olduğu akne uniform lezyonlarla seyretmektedir. Akneiform erüpsiyon olarak adlandırılan bu tablonun patogenezi akne vulgaristen farklıdır. Patogenezinde sebum artışı ve foliküler hiperkeratinizasyon rol oynamaz, ilacın folikül epiteline verdiği hasar sonucu oluşmaktadır. Androjenler, anabolik steroidler, aktinomisin D, disülfam, fenitoin, lityum, glukokortikoidler,

isoniazid, vitamin B6, vitamin B12, epidermal büyüme faktör antagonistleri (erlotinib, gefitinib) akneiform erüpsiyona neden olan ilaçlardandır. Ayrıca halojenli bileşikler (iyot, brom, klor) de etiyolojide rol oynayabilmektedir (3).

2.2.5.6. İklim

İklim de akneyi tetikleyebilen ekzojen durumlardandır. Akne lezyonları genelde ilkbahar ve yaz aylarında iyileşme göstermektedir. Bu duruma uymayan akne tipi yaz aylarında ortaya çıkan 'acne mallorca'dır. Tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen akne tipi tropikal akne olarak adlandırılmaktadır. Akne, kentsel bölgelerde hava kirliliğine bağlı olarak daha fazla görülmektedir (20).

2.2.5.7. Travma

Tekrarlayan sürtünme, ovalama sonucu komedonlarda rüptür ve sonucunda inflamasyon görülebilmektedir (2).

2.2.5.8. Kozmetik

Yüz ve saç için kullanılan kozmetik ürünler akneyi tetikleyebilmektedir. Oluşan tablo 'akne kozmetika' olarak adlandırılmaktadır. Atipik yerleşimli lezyonlar ile seyretmektedir. Yağlı ürünler ve komedojenik içerikli ürünlerin (izopropil miristat, lanolin, oleik asit) kullanımı sonucu görülmektedir (3).

2.2.5.9. Ultraviyole (UV)

Akne üzerine UVA ve UVB etkilerini araştıran çalışmada; ilk 3 gün sebum sekresyonunda artış olurken, sonrasında sebum sekresyon seviyeleri normale

dönmüş. IL-1α, IL-6 ve IL-10 seviyeleri maruziyetinin 5. gününde 10.gününe göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgularla UV'nin akneyi tetikleyici etkisi bulunabileceği düşünülmüştür (63).

2.2.5.10. Diyet

Akne ile diyetin ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiştir. Süt tüketimi ve batı tarzı diyet (yüksek glisemik indeksi olan besinler) akne ile ilişkili bulunmuştur. IGF-1 serum düzeyi puberteyle birlikte artmaktadır. Akne patogenezinde sadece androjenler değil, IGF-1 artışı da rol oynamaktadır. Diyet ile akne ilişkisinde '*forkhead box transcription factor O1 (FoxO1)'* ve '*mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)'* önemli rol oynamaktadır. IGF-1 reseptörüne bağlanarak, fosfoinositol-3-kinaz (PI3K)-protein kinaz B (AKT) sinyal kaskadını aktive eder. Ayrıca androjen reseptör-bağımlı sinyal yolağı üzerinden de etki etmektedir. Nükleusta bulunan FoxO1 androjen reseptörünü inhibe etmektedir. FoxO1'in ise mTORC1 üzerinde negatif etkisi bulunmaktadır. mTORC1'in SREBP-1 ve PPARγ yolu ile anabolik etkisi, hücre siklusunun düzenlenmesi ve lipogenezisi aktive etme etkileri bulunmaktadır (64, 65).

Süt, anabolik etkisi olan bir besindir. Akne patogenezindeki etkilerini büyüme hormonu (GH), IGF-1 düzeylerini artırarak ve içinde bulunan glutamin gibi aminoasitler yoluyla TORC1'i aktive ederek göstermektedir (65).

Batı diyeti tarzında beslenme de akne ile ilişkilendirilmiştir. Düşük glisemik indeksle beslenen ve süt tüketimi olmayan toplumlarda akne görülmemiştir. Düşük glisemik indeksli diyet IGF bağlayıcı protein 1 (IGFBP1) ve IGFBP3

seviyesini artırırken, yüksek glisemik indeksli diyet seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyini azaltmaktadır. Bu etkileriyle yüksek glisemik indeksli besinlerle beslenen kişilerdeki serum IGF-1 düzeyi ve serbest serum androjen düzeyini artırmaktadır (65).

2.3. Klinik Özellikler

Akne lezyonları sebase bezlerin yoğun olduğu seboreik bölgelerde gözlenmektedir. Saçlı deri, yüz, postauriküler bölge, kulak kepçesi, göğüs, sırt, aksilla, inguinal bölge seboreik bölgelerdir. En sık yüz tutulumu görülmektedir (47).

Akne lezyonları klinik olarak ikiye ayrılmaktadır.

1) Non-inflamatuar lezyonlar: Açık ve kapalı komedonları içermektedir. Kapalı komedonlar, 1 mm çapında deri renginde eritemi bulunmayan papüller şeklinde prezente olurlar. Açık komedonlar ise genişlemiş folikül açıklığı olan deri yüzeyinden belirgin kabarıklığı olmayan lezyonlardır. Foliküler açıklık keratin debrisle doludur. Melanin içeriği nedeniyle siyah renkli görülmektedir. Komedonlar geçici lezyonlardır. Saç folikülleri gibi siklusları vardır. Kapalı komedonların 12 gün içerisinde gerilediği gözlenmiştir. İçleri boşaltılan açık komedonların ise 2-6 haftalık bir zaman zarfında tekrar doldukları gözlenmiştir. Bazı komedonlardan ise inflamatuar lezyonlar gelişebilmektedir. Kapalı komedonların, açık komedonlara göre inflamatuar

lezyonlara dönüşme riski daha fazladır. Makrokomedon çapı 1 mm'den büyük açık veya kapalı komedonlara denir (1, 47).

2) İnflamatuar lezyonlar: İnflamatuar lezyonlar komedonlardan gelişmektedir. Papül, püstül, nodül ve kistler inflamatuar lezyonları oluşturmaktadır. Papül 1-5 mm çapında değişebilen eritemli papüldür. Püstüller de papüllerden gelişmektedir. Pü içeren, zemini eritemli lezyonlardır. Nodül daha derin yerleşimli lezyonlardır, ağrılı olabilirler. Kistler ise derin yerleşimli pü, seröz sıvı ve kan içerikli yumuşak kıvamlı lezyonlardır (1, 47).

Non-infalamatuar komedonlar genellikle skar dokusuna neden olmazlar. Folikülde izole kalan değişiklikler, dermal inflamasyon ve tamir mekanizmalarını tetiklemediği için skar oluşumu görülmemektedir. Ancak inflamatuar lezyonlarda inflamasyon nedeniyle hasar gelişmesi ve devreye tamir mekanizmalarının girmesiyle skar oluşumu sık görülmektedir. İnflamasyonun derinliği ve genişliği, skarın derecesini ve tipini belirlemektedir. Akne skarı dermis ve subkutisi etkileyebilmektedir. Skar oluşumunun yara iyileşmesi gibi döngüleri vardır. İnflamasyon ile başlayıp fibroplazi, neovaskülarizayon, yara kontraktürü ve yeniden modellenmesi ile seyretmektedir (66).

Akne izleri, maküller ve skatrisyel olarak iki grupta sınıflandırılabilirler (47).

1) Maküler lezyonlar; eritemli maküller ve hiperpigmente makülleri kapsamaktadır.
2) Skatrisyel lezyonlar; atrofik veya hipertrofik karakterli olabilmektedir. Derin dermisin etkilenmesiyle punktat tarzda buz kıracağı (ice-pick) adı verilen

çöküklükler oluşmaktadır. Dermal hasar daha yaygınsa lineer skarlar gelişmektedir. Perifoliküler kollajen ve elastin liflerin destrüksiyonu sonucu, özellikle sırtta görülen hipopigmente papüller şeklinde prezente olan yalancı fıtıklar (psödoherniyasyon) görülebilmektedir (47, 66).

Akne şiddetini değerlendirmek için birçok sistem geliştirilmiştir. Kinikte baskın lezyona göre, lezyon sayısını sayma, fotoğraflama (flöresan fotoğraflama, polarize ışık ile fotoğraflama), video mikroskobi, sebum üretimini ölçme gibi yöntemler bulunmaktadır. Dominant lezyona göre sınıflandırma ve lezyon sayısına göre sınıflandırma en sık kullanılan yöntemlerdir. Dominant lezyona göre sınıflandırma yapılırken, lezyonların yaygınlığı ve skar bırakıp bırakmadığı da dikkate alınmalıdır (67).

2.4. Diğer Akne Tipleri

2.4.1.Neonatal akne

Sağlıklı yenidoğanların %20'sinde görülebilmektedir. Erkek bebeklerde daha sık görülmektedir. Yaşamın ikinci haftasında başlayıp, 3 ay içinde kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Yanaklar ve burun üzerinde eritemli papül ve püstüllerle seyretmektedir. Etiyolojisinde maternal hormonlar dışında son zamanlarda Malassezia furfur suçlanmaya başlanmıştır. Hastalar topikal benzoil peroksit ve ketakonazolden fayda görmektedir (1).

2.4.2. İnfantil akne – Jüvenil akne

Neonatal aknenin devamı şeklinde 3 ile 24 aylık bebeklerde görülmektedir. Neonatal akneden farklı olarak komedonal ve nodüler lezyonlara daha sık rastlanmaktadır. Etiyolojisinde hormonal dengesizlik rol oynamaktadır. Maternal hormonların rolü ise azdır. 6-12 aylık erkek infantlarda lüteinizan hormon (LH) artışı görülmektedir. Bu artış sonucu artmış testosteron üretimi bulunmaktadır. Jüvenil akne ise 2 yaş sonrası görülen aknedir. İnfantil aknenin devamı şeklinde olabilmektedir (1).

2.4.3. Akne Konglobata

Tedaviye dirençli, nodülokistik ve skatris ile iyileşen akne türüdür. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Akne vulgaristen farklı olarak daha geç yaşlarda başlamaktadır. Grup yapmış komedonlar, nodüller, abseler ve birleşen sinüsler ile seyretmektedir. Sistemik semptomlar eşlik etmez. En sık sırt, gövde, uyluk, gluteal bölge tutulumu görülmektedir. Saçlı derinin dissekan sellüliti, hidradenitis süpürativa, pilonidal sinüs ile birlikte foliküler oklüzyon tetradı içinde yer alır. Aseptik artirit, pyoderma gangrenozum ve akne konglobata PAPA sendromunu oluşturmaktadır. Tedaviye dirençli bir hastalıktır. Tedavisinde en sık oral antibiyotikler, oral isotretinoin kullanılmaktadır (47).

2.4.4. Akne Fulminans

Şiddetli nodülokistik akne varyantıdır. Genç, erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Etiyolojisi net değildir, ancak *P. acnes*'e karşı oluşan artmış

immünolojik yanıt üzerinde durulmaktadır. Akut başlangıçlı nodülokistik, süpüratif akne ve sistemik semptomlar ile seyretmektedir. Kliniğinde ülserasyon da gelişebilmektedir. Sistemik semptom olarak ateş, atralji, myalji, hepatosplenomegali görülebilmektedir. Laboratuvar bulguları arasında sedimentasyon yüksekliği, lökositoz, proteinüri yer almaktadır. Oral isotretinoin tedavisi mevcut akneyi tetikleyip, akne fulminans tablosuna neden olabilmektedir. Tedavisinde başlangıçta 6 hafta sistemik steroid kullanıldıktan sonra oral isotretinoin tedavisine geçilmelidir (1, 47).

2.4.5. Akne Eksoriye

Sıklıkla kadınlarda görülen, psikolojik sorunların eşlik ettiği akne türüdür. Akne lezyonlarını hastanın koparması ile klinikte hemorajik krutlar, lineer ekskoriyasyon görülmektedir. Daha çok anksiyete, obesisif- kompulsif bozukluğu olan kişilerde görülmektedir. Akne tedavisi yanında psikiyatrik destek de gerekebilmektedir (1).

2.4.6. Akne Mekanika

Pilosebase ünitenin tekrarlayan basınç, friksiyon, ovalanmaya maruz kalması sonucu görülen akne tipidir. Etiyolojide; keratinositlerin tekrarlayan mekanik hasara bağlı indüklenmesiyle meydana gelen hiperkeratinizasyon ve deri mikrobiomunda değişiklik suçlanmaktadır. Kask, çeşitli askılar, giysi yakalıklarına bağlı oluşabilmektedir. Klinikte daha çok komedon ve eritemli

papüller ile seyretmektedir. Geometrik şekilli yerleşim gösteren lezyonların varlığında akla gelmelidir (1, 68).

2.4.7. Akne Kozmetika (Akne Venenata)

Komedojenik içerikli (isopropil miristat, bütilstearat, loril alkol, oleik asit) veya yağlı ürünlerin uzun süre kullanımı sonucu görülen akne tipidir. Ayrıca kullanılan pomadlar ve saç ürünleri de kozmetik akneye neden olabilmektedir (3, 47).

2.4.8. Akne Aestivalis

Akne Mollarca olarak da adlandırılan, ilkbahar ve yaz aylarında görülen akne türüdür. Yirmi beş ile 40 yaş aralığındaki kadınları etkilemektedir. Yüzde milimetrik, kırmızı, kubbe şeklinde papüllerle seyretmektedir. Göğüs ve omuzlara yayılım gösterebilmektedir (69).

2.4.9. Tropikal Akne

Tropikal iklimlerde görülen aşırı sıcağa bağlı gelişen akne tipidir. Hidrasyon sonucu foliküler tıkanıklık meydana gelmektedir. Gövde ve glutealarda nodülokistik lezyonlarla seyretmektedir. Sekonder olarak stafilokok enfeksiyonu eklenebilmektedir (1, 47).

2.4.10. Meslek Aknesi ve Klor Aknesi

İş yerinde çözünmeyen, folikül tıkanmasına neden olan maddelere maruz kalan kişilerde görülen akne tipidir. Klorinize hidrokarbonlar, petrol ürünleri,

endüstriyel çözücüler, kömür katran türevleri, yağlar gibi maddeler etiyolojide yer almaktadır. Diğer akne türlerinden farklı olarak ekstremite tutulumu da görülmektedir. Daha çok komedonal olmak üzere papül, püstül ve nodüller ile seyretmektedir (1, 47).

Klor aknesi, klorinize aromatik hidrokarbonlarla temas sonucu oluşmaktadır. Maruziyetten birkaç hafta içinde lezyonlar gelişmektedir. Lezyonları dev komedonlar şeklinde genellikle yüz, aksilla ve skrotum yerleşimlidir. Klorlu hidrokarbonlar; elektrik yalıtımında kullanılmakta, ayrıca insektisidler, fungisidler, herbisidler ve ahşap koruyucularında bulunmaktadır (1).

2.4.11. Radyasyon Aknesi

İyonize radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon-benzeri papüller ile seyreden akne türüdür. İyonize radyasyon; epitelyal metaplaziye neden olarak, birbirine yapışık hiperkeratotik tıkaç oluşumuna yol açmaktadır (1).

2.4.12. İlaç Aknesi ve Steroid Aknesi

Topikal ve sistemik steoidler, androjenler, aktinomisin D, disülfam, fenitoin, fenobarbital, lityum, isoniazid, vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, halojenli bileşikler (iyot, brom, klor), tiourasil, siklosporin, kinidin, epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri akneiform erüpsiyona neden olabilen ilaçlardır. Akne vulgaristen farklı olarak lezyonları monomorf ve papülopüstülerdir (1, 3).

2.4.13. Endokrin Aknesi

Cushing hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, PCOS, HAIR-AN sendromu akneye yol açabilecek endokrinolojik hastalıklardır.

Akne ile birlikte adet düzensizliği ve hirşutizm olan hastalarda endokrinolojik bozukluklar akla gelmelidir. Hormonal değerlerde testosteron yüksekliğinin ön planda olduğu durumlarda gonadal patolojiler, DHEA-S ve 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) yüksekliğinde ise adrenal kaynaklı patolojiler düşünülmelidir (47).

PCOS, kadınların %5-20'sini etkileyen kompleks bir endokrinolojik hastalıktır. Klinik ve/veya labaratuvar olarak hiperandrojenizm bulguları, oligo veya anovulasyon ve polikistik overler ile karakterizedir. PCOS hastalarının %23-35'inde akne gözlenmektedir (70).

HAIR-AN sendromu hiperandrojenizm, insülin direnci ve akantozis nigrikans ile seyretmektedir. Hastalarda hiperandrojenizm bulguları olan sebore, akne, hirşutizm, adet düzensizliği, androjenik alopesi, ses kalınlaşması, kliteromegali görülebilmektedir (70).

2.4.14. SAPHO Sendromu

Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteomyelit ile karakterize bir sendromdur. Deri bulguları olarak; akne (konglobata veya fulminans), hidradenitis süpürativa, saçlı derinin dissekan sellüliti, psöriazis/püstüler psöriazis yer almaktadır (70).

2.4.15. PAPA Sendromu

Steril piyojenik artrit, akne konglobata ve pyoderma gangrenozum ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. CD2-bağlayıcı protein 1 geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır (70).

2.4.16. Apert Sendromu (Akrosefalosindaktili)

Kraniyosinostoz ve sindaktili ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Fibroblast büyüme faktör reseptör 2 gen mutasyonu sonucu oluşmaktadır. Deri bulguları arasında okulokutanöz albinizm ve akne vulgaris yer almaktadır (69).

2.5. Laboratuvar Bulguları

Akne vulgarisli hastalarda laboratuvar bulgularında anormallik saptanmaz. Ancak şiddetli akne geçiren (akne fulminans) hastalarda lökositoz görülebilmektedir. Akne hastalarında mikrobiyal kültüre gerek yoktur. Ancak gram negatif follikülit kliniğinden şüphelenildiğinde kültür tanı koymada faydalıdır. Gram negatif follikülit uzun süre antibiyotik kullanan hastalarda perioral, perinazal alanda uniform püstüller ile seyretmektedir. Kültürde klebsiella, serratia gibi gram negatif bakteriler üremektedir (71).

Akne hastalarında rutin hormonal incelemeye gerek yoktur. Klinikte veya anamnezde hiperandrojenizm bulguları olan hastalarda ileri tetkikler yapılmalıdır. Prepubertal çocuklarda akne; aksillar ve pubik kıllanma, hızlı büyüme, ileri kemik yaşı, genital maturasyon gibi bulgular varlığında endokrinolojik açıdan

incelenmelidir. Postpubertal kadınlarda adet düzensizliği, hirşutizm, androjenik alopesi gözlenmesi durumunda hormonal değerlere bakılmalıdır. Rutin hormonal parametreler; serbest-total testosteron, DHEA-S, 17-OHP, LH ve folikül uyarıcı hormonu (FSH) içermektedir. PCOS'u ekarte etmek için pelvik ultrason da gereklidir. (71).

2.6. Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris tanısı klinik ile konulmaktadır. Yaş aralığı, lezyonların karakteri ve lokalizasyonu tanı koymada yardımcıdır (1).

Neonatal dönemde akne lezyonları; miliyarya rubra, milia, sebase hiperplazi ile karışabilmektedir. Komedonal lezyonlar ile seyreden akne; sebase hiperplazi, trikoepitelyom, steatokistoma multipleks, erüptif vellüs kıl kisti, kolloid milia, kontakt akne, Favre-Racouchot Sendromu, nevüs komedonikus ile karışabilmektedir. İnflamatuar lezyonlar ile seyreden akne; rozasea, perioral dermatit, lupus miliyaris disseminatus fasiye, follikülit (stafilokokal, gram negatif, eozinofilik), keratozis pilaris, akneiform erüpsiyonlar ile karışabilmektedir (1).

2.7. Histopatoloji

Akne lezyonlarının patolojisi lezyonların kliniğine göre değişmektedir. Akne oluşumunun öncüsü olan mikrokomedonların patolojisinde hafif genişlemiş folikül ve keratinositlerden oluşan tıkaç görülmektedir. Kapalı komedonlarda artmış foliküler genişlik ve debris ile dolu kistik alan görülmektedir. Açık komedonlarda ise genişlemiş folikül ağzı ve tüm folikülde genişleme görülmektedir. Folikül rüptürü sonucu inflamatuar değişiklikler meydana gelmektedir. İnflamatuar lezyonların ilk evrelerinde nötrofilik infiltrasyon baskın

iken, ilerleyen evrelerde yabancı cisim granülasyonu gelişmektedir. Lezyonlar atrofik veya hipertrofik skatrisle iyileşebilmektedir (1).

2.8. Prognoz ve Komplikasyonlar

Akne daha çok adölesan dönemin hastalığı olmakla birlikte prepubertal ve postpubertal dönemde de görülebilmektedir. Genellikle 1-7 yıl içinde adölesan dönemin sonlanması ile spontan iyileşme görülmektedir. Ancak 40 yaşındaki erkeklerin %1'inde ve kadınların %5'inde akne devam edebilmektedir. Bazı kadınlarda ise menstrüasyon öncesi akne çıkışı veya alevlenmesi görülebilmektedir. Akne kendiliğinden iyileşme eğiliminde olmasına rağmen skar riski nedeniyle erken ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir (72).

Akne lezyonlarının iyileşmesinden sonra çoğu hastada maküler eritem görülmektedir. Koyu ten rengi olan kişilerde ise hiperpigmente maküller daha sık görülmektedir. Maküler lezyonlar aylar içinde gerileme eğilimindedirler. Bazı hastalarda kalıcı skar oluşumu görülebilmektedir. En sık atrofik skarlar görülür, tedavilerinde kozmetolojik işlemler gerekebilmektedir. Ayrıca nadir olarak akneye bağlı gelişen yüzün solid ödemi ve osteoma kutis gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Aknenin hastaların %30-50'sinde psikolojik problemlere yol açtığı görülmüştür (72).

2.9. Tedavi

Akne tedavisindeki amaçlar; mevcut akne lezyonlarını tedavi etmek, relapsları, skar oluşumunu ve post-inflamatuar hiperpigmentasyon gibi komplikasyonları önlemektir (50).

Akne tedavisinde kullanılan ajanlar akne patogenezinde rol alan 4 ana faktörden birine veya birkaçına etki etmektedirler. Etki mekanizmaları (47, 72);

1) Sebase bez aktivitesinin inhibisyonu
2) Foliküler hiperkeratinizasyonu düzenlenmesi
3) Mikrobiyal kolonizasyonu azaltılması (özellikle *P.acnes*)
4) Anti-inflamatuar etki

Tedavi seçimi yapılırken hastanın yaşı, akne lezyonlarının tipi- şiddeti, deri tipi, ek hastalık öyküsü, daha önce tedavide kullandığı ilaçlar ve yaşam şekli göz önünde bulundurulmalıdır. Etkin bir tedavi sağlamada; ilacın hızlı ve efektif etki göstermesi, minimal yan etki profilinin olması ve uygulamanın pratik olması önemlidir (50). Analitik veriler sonucu; hastaların krem, losyon formları yerine jel formlarını ve günde tek sefer elle sürülen ilaçları tercih ettiği görülmüştür (73).

2.9.1 Topikal Tedaviler

Akne tipi ve şiddetine göre tek başına, başka bir topikal ajanla birlikte veya sistemik tedavi ile birlikte kullanılabilmektedir (71). Hafif aknede ilk tercihtirler. Orta- şiddetli aknede sistemik tedavilerle kullanılmaktadırlar (74).

2.9.1.1. Temizleyiciler

Akne vulgaris hastalarında temizleyicilerin rolü net olarak ortaya koyulamamakla birlikte, günde 1-2 kere uygun pH değerindeki temizleyicilerin kullanılması önerilmektedir (72).

2.9.1.2. Benzoil peroksit

Benzoil peroksit, reaktif oksijen radikalleri oluşumuna yol açarak *P.acnes*'i inhibe etmektedir. Antibakteriyel özelliği yanında zayıf etkili komedolitik ve anti-inflamatuar özelliği de bulunmaktadır. Benzoil peroksite karşı direnç gelişimi bildirilmemiştir. Antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında direnç gelişimine engel olmaktadır (50, 71, 74). İnflamatuar lezyonlar üzerinde topikal retinoidlerden daha etkili bulunmuştur (71). Yan etkileri arasında irritasyon, saç ve giysilerde beyazlama, kontakt dermatit bulunmaktadır. Gebelik kategorisi C grubudur (71, 74).

2.9.1.3. Topikal antibiyotikler

Topikal antibiyotikler hafif-orta şiddette inflmatuar lezyonların baskın olduğu akne tedavisinde kullanılmaktadırlar (74). Esas olarak etkilerini *P.acnes* üzerinden göstermektedirler. Antibakteriyal etkileri yanında klindamisin'in pro-inflamatuar sitokin salınımını engellemek, foliküler serbest yağ asit oranını azaltmak ve kemotaksisi engellemek gibi etkileri de bulunmaktadır. Topikal kullanılan antibiyotikler klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve nadifloksasinden oluşmaktadır (50).

Son zamanlarda artan antibiyotik direnci nedeniyle topikal antibiyotiklerin etkinlikleri azalmaya başlamıştır. Direnç gelişimi sadece *P.acnes* değil, stafilokok

türlerinde de görülmeye başlanmıştır. Direnç gelişimi akne tedavi başarısızlığı dışında başka bölgelerin infeksiyonlarında dirençli suşlar nedeniyle tedavi başarısızlığı gibi daha ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Direnç gelişimi nedeniyle antibiyotiklerin monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir. Direnç gelişimini önlemek için antibiyotikler benzoil peroksit ya da retinoik asitlerle kombine ve kısa süreli kullanılmalıdır. En sık direnç gelişimi eritromisin'e karşı görülmüştür (50, 74).

Yan etkileri eritem, kuruluk, irritasyondur. Topikal klindamisin kullanımı sonucu nadiren diyare, psödomembranöz kolit gelişimi görülebilmektedir. Klindamisin ve eritromisin'in gebelik kategorisi B'dir (74).

2.9.1.4. Topikal retinoidler

Retinoidler, akne tedavisinde kullanılan A vitamin derivesi olan ajanlardır. Tretinoin (1. jenerasyon), adapalen ve tazaroten (3. jenerasyon) olmak üzere 3 ana topikal retinoik asit türevi vardır. Hafif komedonal aknelerde tek başına, benzoil peroksit- antibiyotikler ile beraber diğer akne türlerinde ve relapsı önlemek için idame tedavisi olarak kullanılmaktadırlar (71).

Hem komedolitik hem de anti-komedojenik etkileri vardır. Retinoik asit reseptörlerine bağlanarak, foliküler keratinositlerin diferansiyasyonu ve hiperkeratinizasyonunu düzenleyerek mikrokomedon oluşumunu engellemektedirler. Mikrokomedondan gelişen komedon ve inflamatuar lezyonların da gelişimini engellemektedirler. Tretinoin RAR a,b,c'ye bağlanırken, adapalen ve tazaroten RAR b,c'ye bağlanmaktadır. Keratinosit diferansiyasyonu ve deskuamasyonunu düzenleyerek; benzoil peroksit ve antibiyotiklerin de

penetrasyonunu artırıp, etkinliklerini artırırlar. Ayrıca anti-inflamatuar etkileri de bulunmaktadır. Tretinoin ve adapalen monositlerde TLR2 ekspresyonunu inhibe ederek, pro-inflamatuar sitokin salınımını ve *P. acnes*'in inflamatuar etkilerini engellemektedir. Adapalen lökotrien üretimini, 5- lipoksijenaz ve aktive edici protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktörünü azaltmaktadır. Retinoik asitler postinflamatuar hiperpigmentasyon tedavisinde de etkilidirler (50, 57, 71).

Yan etkileri kuruluk, soyulma, eritem, pruritus ve irritasyondur. Bu etkileri doz bağımlıdır. İrritasyon genelde tedavinin 4. haftasında pik yapar, tedavi devamında azalarak kaybolmaktadır. İrritasyonu minimuma indirmek için; uygulama sıklığının azaltılması, uygulanan miktarın azaltılması, daha düşük potensli preperat kullanılması ve kullanılan ajanın değiştirilmesi önerilmektedir. Retinoidler, stratum korneumu incelterek fotosensitiviteye neden olurlar. Akşam kullanımları önerilir. Kullanıldıkları dönemde günlük güneş kremi kullanılması önerilmektedir. Tretinoin ve adapalen'in gebelik kategorisi C, tazaroten'in ise X'dir (74).

2.9.1.5. Azelaik asit

Komedolitik, antibakteriyal ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır. Rozasea tedavisi dışında akne tedavisinde de kullanılmaktadır. Koyu tenli kişilerde hipopigmentasyona neden olabilmektedir. Bu etkisinden dolayı postinflamatuar hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Hipopigmentasyon dışında eritem ve irritasyona neden olabilmektedir. Gebelik kategorisi B'dir (71, 74).

2.9.1.6. Dapson

Antimikrobiyal ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır. Akne tedavisinde %5'lık jel formu, günde 2 kere uygulanabilmektedir (71). Oral dapsonun yan etkilerinden olan hemolitik anemi riski yoktur. Benzoil peroksitle birlikte kullanıldığında deride geçici turuncu-kahverenkli diskolorasyona neden olmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir (71, 74).

2.9.1.7. Salisilik asit ve glikolik asit

Akne tedavisinde kullanılan hidroksi asitler salisilik ve glikolik asittir. Salisilik asidin komedolitik etkisi vardır. Topikal kullanımında irritasyon yapabilmektedir. Akne tedavisinde kullanılan topikal salisilik asite karşı sistemik toksisite bildirilmemiştir. Gebelik kategorisi C'dir (74).

Glikolik asit, akne tedavisinden çok hiperpigmentasyon tedavisinde ve yaşlanma karşıtı olarak kullanılmaktadır. Fotosensitiviteye neden olduğu için güneş kremi kullanılmalıdır. Gebelerde kullanımı güvenlidir (74).

2.9.1.8. Sodyum sülfasetamid

Sülfonamid grubunda yer alan bakteriostatik bir antibakteriyaldir. Bakteriyal dihidropteroat sentetaz enzimini bloke ederek, DNA sentezini inhibe etmektedir (73). Tek başına veya %5'lık sülfür ile kombinasyonları kullanılabilmektedir. İrritasyona neden olabilmektedir. Kötü kokusu nedeniyle hastanın uyumunu zayıflatabilmektedir. Sülfonamid grubu antibiyotiklere alerjisi olan kişilerde kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi C'dir (74).

2.9.1.9. Topikal antioksidanlar

Oksidatif stresin de akne gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Antioksidan olan fullaren jel ve L-askorbil-2-fosfat losyon akne tedavisinde etkili bulunmuştur (75).

2.9.2. Sistemik tedaviler

2.9.2.1. Oral antibiyotikler

Uzun zamandır akne tedavisinde kullanılan ajanlardır. Topikal tedavilere cevap vermeyen orta-şiddetli inflamatuar akne tedavisinde kullanılmaktadırlar. Antibakteriyal etkileri yanında anti-inflamatuar etkileri de bulunmaktadır. Bakteriyel lipaz inhibisyonu, inflamatuar sitokin salınımının engellenmesi, nötrofil kemotaksisinin inhibe edilmesi ve MMP'ların inhibisyonuna neden olmaktadır (57). Ancak antibiyotiklere karşı direnç gelişimi söz konusudur. Direnç gelişimini önlemek için topikal benzoil peroksit veya retinoik asitlerle kullanımı önerilmektedir. Akne tedavisinde kullanılan antibiyotikler; tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin), makrolidler (eritromisin, azitromisin), trimetoprim sülfametoksazol (TMP/SMX), amoksisilin ve sefaleksindir (71).

2.9.2.2. Tetrasiklinler

Oral antibiyotikler içinde akne tedavisinde ilk tercihtirler. Bakteriyal ribozomun 30S ünitesine bağlanarak, protein sentezini inhibe ederler. Antibakteriyal etkileri dışında anti-inflamatuar etkileri de mevcuttur. Nötrofil kemotaksisini ve MMP aktivitesini inhibe etmektedirler (71).

Tüm tetrasiklinler gebelikte ve 8 yaş altında kemik büyümesini etkilediği ve dişlerde diskolorasyona neden olduğu için kontrendikedir. Vaginal kandidiyazis, gastrointestinal rahatsızlıklar ve fotosensitiviteye neden olmaktadır. Psödotümör serebri (özellikle isotretinoin ile beraber kullanımında) ve Sweet sendromu nadir bildirilen yan etkileri arasındadır (74).

Tetrasiklin 500-1000 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Aç karnına ve süt, demir preperatları ile birlikte alınmamalıdır (72).

Doksisiklin 50-100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Doksisiklin en fazla fotosensitivitasyona neden olan tetrasiklidir. Güneş gören bölgelerde eritem, ödem ve foto-onikolizis'e neden olabilmektedir (72, 74).

Minosiklin 100-200 mg/gün dozlarda kullanılmaktadır (72). En ciddi yan etkileri olan tetrasiklindir. Vertigo, ataksi gibi santral sinir sistemine ait yan etkiler görülebilmektedir. Minosiklin kullanımı mavi-siyah renkli diskolorasyona neden olabilmektedir. Diskolorasyon akne skarları ve güneş gören bölgelerde daha sık görülmektedir. Minosiklin kullanımına bağlı; ilaca bağlı lupus, otoimmun hepatit ve hipersensitivite sendromu gibi otoimmun hastalıklar da bildirilmiştir (74).

2.9.2.3. Makrolidler

Bakteriyal ribozomun 50S ünitesine bağlanarak etki etmektedirler. Akne tedavisinde kullanılan makrolidler eritromisin ve azitromisindir. Tetrasiklin grubu antibiyotiklere göre daha fazla direnç gelişimi bildirilmiştir (71). Azitromisin haftada 3 gün 250-500 mg dozlarında kullanılmaktadır. Genel olarak iyi tolere

edilirler. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal rahatsızlıktır. Azitromisin kullanımına bağlı aritmi riski bildirilmiştir. Gebelerde kullanımı uygundur (74).

2.9.2.4. Trimetoprim Sülfametoksazol (TMP/SMX)

Sülfametoksazol folik asit sentezini bloke eden, trimetoprim ise dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden folik asit analoğudur. Bakterideki aminoasit ve nükleotid sentezini bloke ederek etki göstermektedirler (71). Stevens-Johnson sendromu ve hipersensitivite reaksiyonları gibi ciddi yan etkileri olabildiği için kullanımı yaygın değildir. Gebelik kategorisi C'dir (74).

2.9.2.5. Amoksisilin ve Sefaleksin

Akne tedavisinde kullanımları rutin olmamakla birlikte, gebelerde ve diğer antibiyotiklere allerjisi olan hastalarda kullanılabilmektedirler. Yan etkileri gastrointestinal rahatsızlıklar ve ilaç reaksiyonlarıdır (71).

2.9.2.6. Dapson

Nötrofilik dermatozlarda kullanılan dapson, diğer tedavilere dirençli inflamatuar akne tedavisinde kullanılabilmektedir. Akne tedavisinde 50-100 mg/gün dozunda, 3 ay kullanılmaktadır (72).

2.9.2.7. Hormonal Tedavi

Androjenlerin akne patogenezinde önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir. Hormonal anormallikler akne oluşuma neden olmakla beraber, akne hastalarının genelinde endokrinolojik problemlere rastlanmamaktadır (76).

Ani başlayan şiddetli akne, hirşutizm, adet düzensizliği, hiperandrojenizm bulguları (artmış libido, ses kalınlaşması, akantozis nigrikans, androjenik alopesi)

olan, menstrüasyon öncesi akne lezyonlarında artış olan ve yüzün alt kısmı olan çene, boyun gibi bölgelerde akne lezyonları olan kadın hastalar hormonal tedaviden fayda görmektedir (57, 76).

Hastalarda endokrinolojik anormallikten şüphelenildiği zaman; DHEA-S, total-serbest testosteron, LH/FSH oranına ve 17-OHP düzeylerine bakılmalıdır. DHEA-S seviyesinin 8000 ng/ mL üzerinde olması adrenal tümör varlığını düşündürmektedir. Adrenal hiperplazi durumunda DHEA-S seviyesi 4000-8000 ng/mL arasında ve artmış 17-OHP seviyesi saptanmaktadır. Total testosteron seviyesinin 150-200 ng/dl üzerinde olduğu durumlarda ovaryan tümör düşünülmelidir. PCOS hastalarında hafif artmış testosteron düzeyleri ve LH/FSH oranının artışı gözlenmektedir (76).

Aknenin hormonal tedavisinde kullanılan ajanlar 2 mekanizma ile etkilerini göstermektedir (76).

1) Androjen reseptör blokörleri ve anti-androjenler: androjenlerin sebase bezler üzerindeki etkilerini bloke ederler. Spiranolakton, siproteron asetat ve flutamid bu grupta yer almaktadır.
2) Androjen üretim blokörleri: Oral kontraseptifler (OKS) ve glukokortikoidler bu grupta yer almaktadır.

2.9.2.7.1. Androjen reseptör blokörleri

Spiranolakton

Spiranolakton, steroidal androjen blokörüdür. Akne ve hirşutizm tedavisinde kullanılmaktadır. Akne tedavisinde 50-200 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır

(76). Testosteron ve DHT'un resptöre bağlanmasını engelleyerek sebum üretimini inhibe etmektedir. 17 β-HSD enzimini bloke ederek, androstenedion'un testosteron'a dönüşmesini engellemektedir. 5-α redütaz enzimini inhibe eder ve seks hormonu bağlayan globülin seviyesini artırarak, serbest testosteron seviyesini azaltır. Ayrıca aldosteron antagonistidir ve diüretik etkisi bulunmaktadır (71, 76).

En sık görülen yan etkileri menstrüel düzensizlik, memede hassasiyet ve büyüme, yorgunluk, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Diüretik etkisinden dolayı ortostatik hipotansiyon ve hiperkalemiye neden olabilmektedir. Erkeklerde ve gebelerde kullanılmamalıdır (74, 76).

Siproteron asetat

Siproteron asetat androjen reseptör blokörü olan bir progestindir. Sebum üretimini azaltarak etkisini göstermektedir. Tek başına veya OKS ile kullanılmaktadır. 2 mg siproteron asetat ile etinil estradiol kombinasyonu akne tedavisinde sık kullanılmaktadır (76). Yan etkileri bulantı, kusma, sıvı retansiyonu, alt ekstremitelerde ödem, başağrısı ve melasmadır. Nadiren fatal fulminan hepatit'e neden olduğu bildirilmiştir (74).

Flutamid

Non-steroidal selektif androjen blokörüdür. Prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Akne dışında hirşutizm ve androjenik alopesi tedavisinde de kullanılmaktadır. Potent metaboliti olan 2-hidroksiflutamid'e dönüşerek, DHT'un androjen reseptörüne bağlanmasını engellemektedir. Akne tedavisinde 250 mg günde iki defa olmak üzere OKS ile kombine kullanılmaktadır (76). Yan etkileri

meme hassasiyeti, flushing, başağrısı, kserozis ve libido kaybıdır. Doz ve yaşa bağlı olarak idiosenkranik fatal hepatotoksisiteye neden olabilmektedir (71).

2.9.2.7.2. Androjen üretim blokörleri

Oral Kontraseptifler

OKS sebum üretimini baskılayarak, akne tedavisinde etkili olmaktadır. OKS östrojen (genellikle etinil estradiol) ve progestin kombinasyonundan oluşmaktadır. Seks bağlayıcı globülin miktarını artırarak, serbest testosteron seviyesinde azalmaya yol açmaktadırlar. Ayrıca ovulasyonu ve overlerden androjen salınımını baskılarlar. Bazal ve diferansiye sebositlerde östrojen reseptörüne bağlanarak etki gösterirler (77).

Birinci ve ikinci kuşak progestinler androjen reseptörüne de bağlanarak, androjenik etki gösterirler. Androjenik etkileri nedeniyle akne, hirşutizm ve androjenik alopesiyi artırabilmektedirler. Üçüncü kuşak progestinler (norgestimat, desogestrel, gestoden) ise androjenik etkileri daha azdır, selektif olarak progesteron reseptörlerine bağlanırlar (76).

OKS kullanımı öyküsünde serebrovasküler olay, venöz tromboembolizm, myokardiyal infarkt, meme kanseri, kontrol edilemeyen hipertansiyon, auralı migren ve 35 yaş üstü sigara içen kişilerde kontrendikedir. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, meme hassasiyeti, başağrısı, menstrüel düzensizlik ve alt ekstremitelerde ödemdir (74).

Glukokortikoidler

Düşük doz glukokortikoidler adrenal bezden androjen üretimini baskılarlar. Genellikle konjenital adrenal hiperplazi tedavisinde kullanılmakla beraber akne tedavisinde de etkilidirler. Prednizon 2,5-5 mg veya düşük doz dekstrametazon yatmadan önce kullanılmaktadır (76, 77).

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri

Buserelin, nafarelin, leuprolide gibi gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri overlerden androjen yapımını azaltmaktadırlar. Bu etkilerini pitüter bezden FSH ve LH salınımını bloke ederek göstermektedirler. Prostat kanseri dışında hirşutizm ve akne tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Enjektabl ve nazal sprey formları bulunmaktadır. Yan etkileri östrojen azlığına bağlı menapozal semptomlar, osteopeni ve baş ağrısıdır (76, 77).

2.9.2.8. İsotretinoin

İsotretinoin (13-cis retinoik asit) sentetik A vitamini türevidir. FDA tarafından 1982 yılında şiddetli nodülokistik akne tedavisinde onaylanmıştır. Ayrıca tedaviye dirençli orta şiddette aknede, skar gelişimine neden olan aknede, kronik-tekrarlayan aknede ve psikososyal strese neden aknede kullanılmaktadır (71, 76, 77).

Akne patogenezinde rol alan 4 ana faktörün hepsine etki eden tek ilaçtır. İsotretinoin direkt olarak RARs ve RXRs bağlanmaz. Etkilerini RARs ve RXRs bağlanan metabolitlere dönüşerek gösterdikleri düşünülmektedir. Genlerin

regülasyonu ile inflamasyonun baskılanması, foliküler keratinositlerin diferansiyasyonu ve sebase bez aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca bu reseptörler üzerinden AP-1'i antagonize ederek, skar formasyonununa yol açan MMPs inhibe etmektedir. İsotretinoin, anti-sebosit etkisini non-retinoik reseptör mekanizması olan nötrofil gelatinöz-ilişkili lipokalin yolu ile sebositlerde apopitoza neden olarak göstermektedir. Ayrıca invitro olarak isotretinoin'in 3-α hidroksisteroid aktivitesini inhibe ederek, androjen üretimini azalttığı görülmüştür (57, 76, 78).

İsotretinoin'in *P.acnes*'i de azalttığı bilinmektedir, ancak mekanizması net değildir. Direkt *P.acnes* üzerine etki gösterdiği veya sebum üretimini azaltarak indirekt olarak *P.acnes*'i azalttığı düşünülmektedir. *P.acnes*'i azaltarak inflamasyonun başlamasını da inhibe etmektedir (76).

Akne tedavisinde isotretinoin 0,5 mg/kg/gün-1 mg/kg/gün aralığında 120-150 mg/kg kümülatif doz olacak şekilde kullanılmaktadır. Genellikle ilk ay tedaviye 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanıp, hasta toleransına göre 1mg/kg/gün dozuna çıkılmaktadır (71, 77). İsotretinoin lipofiliktir ve en iyi yemeklerle birlikte alındığında emilmektedir. Tedaviye püstüler lezyonlar papül ve nodüllere göre daha çabuk yanıt verir. Yüzdeki lezyonlar gövdeye göre tedaviye daha çabuk yanıt vermektedir (71, 77).

1 mg/kg/gün dozunda tedavi alan hastalarda 0,5 mg/kg/gün dozunda tedavi alanlara göre daha düşük relaps görülmüştür. Aynı şekilde kümülatif dozu 120 mg/kg ulaşan hastalarda ulaşmayanlara göre daha düşük relaps görülmüştür. İsotretinoin ile tedavi edilen hastaların %40'ında akne tedavi edilmiş, %40'ında rekürens ve diğer tedaviler ile kür sağlanmış, %20'sinde ise tekrar isotretinoin

kullanmak gerekmiştir. 16 yaşından daha genç hastalar, postadölesan dönemdeki bayanlar ve gövde tutulumu belirgin olan hastalarda relaps riski daha yüksektir. Relaps en sık tedavi bitiminden sonraki 1 yıl içinde görülmektedir (71, 76, 77).

İsotretinoin kullanımına bağlı birçok mukokutanöz ve sistemik yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkiler genellikle doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Çoğu yan etki profili hipervitaminoz A ile uyumludur (74). En sık görülen yan etkiler dudak kuruluğu, kserozis, kuru gözdür. Burunda kuruluk epistaksis'e neden olabilmektedir. Özellikle kış aylarında kserozise bağlı el dorsumunda dermatit tablosu gelişebilmektedir. Kuruluğa bağlı yan etkiler yeterli emolyent kullanımı ile kontrol altına alınabilmektedir. Ayrıca E vitamin kullanımının mukokütanöz yan etkileri azalttığına dair bulgular mevcuttur. Diffüz saç dökülmesi ve incelmesi görülebilmektedir (74, 76).

İsotretinoin tedavisinin ilk birkaç haftasında akne lezyonlarında artış görülebilmektedir. Akne fulminans kliniğine yol açabilmektedir. Şiddetli akne lezyonlarının varlığında kortikosteroid başlanması gerekebilmektedir. Akne lezyonlarının şiddetlenmesinin önlenmesi için düşük doz isotretinoin ile tedaviye başlanması önerilmektedir (74).

Gece görüşünde azalma, yorgunluk ve başağrısı görülebilmektedir. Başağrısına görmede bulanıklık, bulantı-kusma gibi belirtiler eklenmesi durumunda psödotümör serebri akla gelmelidir. İsotretinoin tetrasiklinler ile birlikte kullanıldığında daha sık bildirilmiştir. İlacın kesilmesini gerektirmektedir (74).

Tam olarak ilişkilendirilememekle birlikte, isotretinoin'in özellikle tetrasiklinler ile birlikte kullanıldığında inflamatuar barsak hastalık gelişim riskini artırdığına dair yayınlar mevcuttur. Hastalarda karın ağrısı, diyare ve kanlı dışkılama gelişmesi durumunda düşünülmelidir. Hastalarda myalji görülebilmektedir. Özellikle spor yapanlarda myalji ile artmış kreatinin kinaz seviyeleri görülebilmektedir. Zorlayıcı aktivitenin kesilmesine rağmen kreatinin kinaz seviyesinin yüksek seyretmesi durumunda ilaç kesilmelidir (71, 74).

İsotretinoin kullanımı karaciğer enzimlerinde ve kan lipid profilinde (özellikle trigliserid) yükselmeye neden olabilmektedir. Doz azaltılmasına ve/veya anti-hiperlipidemik ajanların başlanmasına rağmen 500 mg/dl üstü trigliserid değerlerinde ilaç kesilmelidir. Karaciğer enzimlerinde 2-3 kat yükselme görülmesi, doz düşülmesini gerektirmektedir (74).

İsotretinoin kullanımının depresyon, intihar riskini artırdığına dair yayınlar mevcuttur, ancak net olarak ilişkilendirilememiştir. İlacı kullanan hastalar psikolojik belirtiler açısından iyi izlenmelidir (74, 76).

Uzun süreli isotretinoin kullanımında kemik demineralizasyonu ve erken epifizyal kapanma gözlenmiştir (71).

İsotretinoin kullanan bazı hastalarda gecikmiş yara iyileşmesi ve keloid ile iyileşme görülmüştür. Bu etkileri nedeniyle yapılacak cerrahi, lazer gibi işlemlerin ilaç bırakıldıktan 6-12 ay sonrasına ertelenmesi önerilmektedir (71).

İsotretinoin en ciddi sistemik etkisi teratojenitedir. İlk trimesterda alınan tek doz, %20-25 arası fetal malformasyon riski taşımaktadır. Fetüsda görülen defektler retinoik asit embriyopatisi olarak adlandırılmaktadır. Eksternal kulak anomaliler,

kraniofasial anomaliler, kardiovasküler anomaliler, timüs bezi anomalileri, oftalmik anomaliler ve santral sinir sistemi anomalilerini içermektedir. İlaç kullanılmayı bırakıldıktan sonra 1 ay daha sistemde bulunduğu için, 1 ay kontraseptif kullanılmaya devam edilmelidir (76).

2.9.3. Alternatif - yardımcı tedaviler

2.9.3.1. Oral çinko

Çinko; kemotaksis, 5-α redüktaz, tümör nekrozis faktör inhibe ederek akne tedavisinde etkili olabilmektedir. İnflamatuar lezyonlarda etkili iken, komedonlar üzerine etkisizdir. Günlük 200 mg dozlarında kullanılmaktadır (77).

2.9.3.2. Komedon ekstraksiyonu

Komedonların ekstraksiyonu ekstraktörler, koterizasyon ve lazer ile yapılabilmektedir. İşlem sonrası iyileşme görüldüğü için hasta memnuniyeti yüksektir. Özellikle makrokomedonların topikal ve sistemik tedavilere yanıt oranları düşüktür, ekstraksiyondan fayda görmektedirler. Komedon ekstraksiyonun dezavantajları komedonların tekrar dolması ve doku hasarıdır (71, 77).

2.9.3.3.Kimyasal peeling

Hafif kimyasal peelingler skar ve hiperpigmentasyonda faydalı olabilmektedirler. Uygulamalar, akne diğer tedaviler ile kontrol altına alındığında yapılmalıdır. Salisilik asit, glikolik asit ve trikloroasetik asit kullanılan ajanlardır. Salisilik asitin ayrıca anti-inflamatuar etkinliği de bulunmaktadır (77).

2.9.3.4.Fotodinamik tedavi

Fotodinamik tedavi *P.acnes*'i hedef almaktadır. Fotodinamik tedavi öncesi deriye forosensitizör (aminolevulinik asit) uygulanmaktadır ve 15 dakika- 3 saat arası bekletilmektedir. Uygulanan fotosensitazör pilosebase üniteye absorbe olarak, sebositler tarafından alınmaktadır. Sonrasında uygulanan lazer veya ışık cihazı fotosensitazörün aktivasyonuna neden olarak sebase bez hasarı ve *P.acnes* azaltılmasına yol açmaktadır. Hafif ve orta şiddetli aknede kullanılabilmektedir (71, 77).

2.9.3.5. Kortikosteroid

Şiddetli akne (akne konglobata, akne fulminans) tedavisi başlangıcında ve kısa süreli olarak oral kortikosteroid tedavisi inflamasyonu baskılamak için kullanılmaktadır. 2 haftadan uzun süren, büyük inflamatuar lezyonlara intralezyoner kortikosteroid injeksiyonu uygulanabilmektedir. Ancak atrofik skar riski bulunmaktadır (77).

2.9.4. Skar tedavisi

Akne skar tedavisinde standartlaştırılmış bir yaklaşım yoktur. Skar tipine (atrofik veya hipertrofik), rengine, morfolojisine ve hastanın deri rengine göre tedavi seçimi yapılmaktadır. Kimyasal peelingler, lazer, ışık cihazları, dermal dolgular, cerrahi işlemler (dermabrazyon, subsizyon, punch eksizyon) gibi yöntemler kullanılmaktadır (6).

2.10. Lipid damlacıkları ve Perilipinler

Lipid damlacıkları (LD) çoğu hücrede bulunan, lipid depolanmasını sağlayan yapılardır. En fazla yağ dokusunda bulunmaktadırlar. Enerji depolama, hücre membran sentezi için substrat görevi görme, protein depolama ve yıkımı, steroidojenik hücrelerde hormon sentezi için substrat görevi, hücreleri lipotoksisiteden koruma gibi önemli görevleri bulunmaktadır (7, 9). LD'nın çekirdeği, nötral lipitlerden oluşmaktadır. Baskın olarak triaçilgliserol ve sterol esterler içerirken, hücre tipine göre retinil esterler, balmumu da içerebilmektedir. Çekirdek kısmı hidrofilik yapıdadır. Bu hidrofilik yapı tek sıra fosfolipid tabakası tarafından korunmaktadır. Fosfolipid tabakası büyük kısmını fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin oluşturmaktadır (9, 10).

LD'nın boyutları 1 μm (fibroblastlarda) ile 50 μm (adipositler) arasında değişebilmektedir (8). Daha fazla lipid depolanması gerektiğinde boyut ve sayı olarak artmaktadırlar. LD'nın oluşumu de novo olarak veya başka bir LD'dan bölünmesi sonucu oluşabilmektedir. Ökaryotik hücrelerde de novo LD'nın oluşumu nötral lipidlerin de sentezlendiği endoplazmik retikulumdan (ER) olmaktadır (9, 10). Oluşum mekanizması net olarak ortaya koyulamamış olmasına rağmen üç aşama sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bunlar (9):

1) Nötral lipid sentezi: ER'da nötral lipidlerin sentezinde; açil-CoA: kolesterol açiltransferaz (ACAT)-1, ACAT-2 ve açil-CoA: diaçilgliserol açiltransferaz (DGAT)-1, DGAT-2 rol oynamaktadır.
2) Lens oluşumu: Sentezlenen nötral lipidler ER'un iki tabakalı membranı arasında birikirler.

3) Droplet oluşumu: Nötral lipidlerin ve fosfolipidlerin miktarı belli bir orana ulaştığında ER'dan tomurcuk şeklinde ayrılırlar.

LD'larının boyut olarak nasıl büyüdüklerine dair üç model tanımlanmıştır. LD'larının boyut olarak büyümesi için çekirdeklerindeki lipid miktarının artması gerekmektedir. Oluşan LD'larının ER ile bağlantılarının devam ettiği ve bu sayede ER'da sentezlenen lipidlerin LD'na aktarıldığı düşünülmektedir. Başka bir model LD'larının yüzeyinde lipid sentezi için gerekli enzimlerin bulunduğu üzerinedir. Son olarak LD'larının boyut artışı diğer bir LD ile füzyonu sonucu olabilmektedir (10).

Lipid damlacıklarının yüzeyinde birçok protein bulunmaktadır. Bu proteinler; yapısal proteinler, lipid sentezinde görev alan enzimler, lipazlar ve membran trafiğini düzenleyen proteinlerdir (79). En iyi bilinen iki protein ailesi *'Cell death-inducing DFF45-like effector (CIDE)'* ve perilipin ailesidir (8, 10).

CIDE protein ailesi CIDEA, CIDEB ve CIDEC (FSP27) içermektedir. LD yüzeyinde bulunup, lipid depolanmasında ve enerji hemostazında anahtar rolü oynamaktadırlar. CIDEA ve FSP27 primer olarak adipositlerde bulunmakta ve LD'ların boyutunu belirlemektedir. FSP27'si olmayan beyaz yağ dokusunun uniloküler LD yapısını kaybederek, küçük LD'ları içerdiği görülmüştür. Tersine FSP27 ekspresyonun fazla olduğu adipositlerde büyük LD'larına rastlanmıştır. Hepatosteatoz durumunda FSP27 ve CIDEA daha fazla eksprese olduğu görülmüştür (10). CIDEB'nin golgi cisimciği ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. CIDEB'nin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) oluşumunda görev aldığı gözlenmiştir (8). CIDE protein ailesinden CIDEA sebase bezlerde eksprese

olduğu saptanmıştır. CIDEA eksikliğinin farelerde deri yüzeyinde azalmış lipitlere (özellikle trigliserid) neden olduğu gözlenmiştir. İnsanlarda artmış CIDEA ekspresyonunun paralel olarak artmış sebum sekresyonuna neden olduğu görülmüştür (80).

Perilipin ailesi LD yüzeyinde bulunan diğer önemli protein ailesidir. Eskiden ilk 3 üyesi olan perilipin, adipofilin ve TIP47'nın başharflerinden dolayı PAT ailesi olarak da adlandırılırken, perilipin (PLIN) 1-5 olarak kullanılmaktadır (79). PLIN ailesinin üyeleri farklı dokularda, farklı etkilere sahiptirler. PLIN1 beyaz yağ dokusunda, kahverengi yağ dokusunda ve steroidojenik dokularda bulunmaktadır. PLIN2 (ADRP, adipofilin) ve PLIN3 (TIP47) her dokuda bulunmaktadır. PLIN4 adipositlerde ve PLIN5 ise oksidatif dokular olan kalp, karaciğer, kahverengi yağ dokusu ve iskelet kasında bulunmaktadır (81).

PLIN1, beyaz adipositlerde büyük ölçüde bulunmaktadır. Lipazlarla etkileşim ile ve fosforilasyon durumunu değiştirerek lipolizin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Adipositlerde yeni oluşan LD yüzeyinde PLIN3 ve 4 bulunurken, LD büyüdükçe PLIN2 ekspresyonu artmaktadır. Büyük ve uniloküle LD yüzeyinde ise PLIN2 yerini PLIN1'e bırakmaktadır. PLIN1'i olmayan farelerde azalmış LD boyutlarına rastlanmıştır. Bu bulgular PLIN1'in büyük LD oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca PLIN1, FSP27'i de aktive ederek büyük LD'larının oluşumuna katkıda bulunmaktadır (8, 10).

PLIN2 birçok dokuda bulunan bir perilipindir. LD ile N- ve C-terminallerindeki domainlerle etkileşimde bulunmaktadır. Karaciğerde en çok bulunan perilipindir ve hepatik lipid depolanmasında önemli rol oynamaktadır.

Karaciğerde artmış PLIN2 ekspresyonu LD hepatositlerde birikmesinesine yol açmaktadır. PLIN2 yokluğunda ise hepatositlerde PLIN3 ve PLIN5 ekspresyonu görülmekte ve daha az lipid depolanması izlenmektedir. PLIN2 ekspresyonu olmayan fareler yüksek yağ oranlı diyete bağlı gelişen obeziteye karşı dirençli bulunmuşlardır (8, 81). PLIN2'de meydana gelen missense polimorfizm sonucu; küçük LD sayısında artış, azalmış lipoliz ve azalmış plazma trigliserid seviyelerine rastlanmıştır (82).

PLIN3 de PLIN2 gibi birçok dokuda bulunmaktadır. En çok farelerin ince barsağında saptanmıştır. Yüksek yağ alımı PLIN3 ekspresyonunu artırmaktadır. Diğer perilipinlere göre LD'larını lipolizden daha az koruduğu düşünülmektedir (8, 81).

PLIN4 beyaz yağ dokusu, kalp ve iskelet kasında bulunmaktadır. PLIN4'un yokluğu adipositlerin metabolizmasında değişikliğe neden olmamamıştır. Ancak kalpte PLIN5 azalmasına neden olarak, kardiak LD azalmasına yol açmıştır (81, 83).

PLIN5 oksidatif dokularda bulunmaktadır. Hepatositlerde lipid birikimini artırmaktadır. Yağ asitlerinin aşırı oksidasyonunu engelleyerek, kalbi oksidatif stresten korumaktadır (8).

2.10.1. Sebase bez ve Perilipinler

Sebase bezlerin bazal tabakasında (periferal zon) bulunan sebositler küçük ve mitotik olarak aktiftirler. Sebase bezin ortasına doğru hareket ederek maturasyon zonuna gelirler. Maturasyon zonunda sebositler sitoplazmik LD'larında lipid birikimi ile diferansiyasyona uğramaktadırlar. Nekrotik zonda ise hücre

bozulması ve lipid ile hücrenin tümü sekresyona uğramaktadır (11). Sebosit diferansiyasyonunun ana özelliği LD'larında meydana gelen lipid birikimidir. Bundan dolayı sebosit diferansiyasyonunda LD yüzeyinde bulunan proteinlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. LD'ları ile ilişkili proteinler adipositlerde araştırılmıştır, ancak sebositlerde yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Sebositler, adipositlerden farklı olarak kendilerine özgü lipid içerikleri bulunmaktadır. Ayrıca adipositlerde metabolik stimülasyon ile lipoliz gerçekleşirken, sebositlerde sebum ve hücrenin tamamı sekresyona (holokrin salgı) uğramaktadır (12, 79).

Yapılan çalışmalarda farelerin ve insanların sebositlerinde LD'larıyla ilgili çeşitli proteinler yanında perilipin ekspresyonuna rastlanmıştır (12, 13, 79, 84). SZ95 (insan sebosit kültür modeli) sebositte LD-ilişkili proteinlerin saptanması için yapılan çalışmada 54 tane PLIN2 ve PLIN3'ü de içeren protein saptanmıştır (12). Hamster sebase bezinde; suprabazal zonda yer alan sebositlerde bazal zonda yer alan sebositlere göre daha fazla perilipin ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca lipid birikimini arttıran insülin ve 5α DHT uyarısının sebositlerdeki perilipin ekspresyonunu da artırdığı saptanmıştır (13). SZ95 sebositlerde yapılan çalışmada PLIN3 miktarının azalması bazal durumdaki sebositlerdeki lipid miktarını değiştirmemekle birlikte, linoleik asit ile muhamele edilen (lipid yapımını stimüle etmek için) sebositlerde lipid birikiminin azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular PLIN3'ün sebase bezlerdeki lipogeneziste rol oynadığını göstermiştir (84). Diferansiye olmamış SZ95 sebositlerde PLIN3 düzeyi PLIN2'ye göre 3 kat fazla bulunmuştur. Ancak linoleik asit ile sebosit

diferansiyasyonu uyarıldığında, PLIN 2 seviyesi belirgin artış gösterirken, PLIN3 seviyesinin sabit kaldığı gözlenmiştir. PLIN1,4 ve 5 seviyelerinde ise hafif artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada derideki perilipin seviyelerinin SZ95 sebositleriyle paralellik gösterip göstermediğini ortaya koymak için insan derisinde immünohistokimyasal yöntem ile perilipin seviyelerine bakılmıştır. Sonuç olarak en fazla PLIN2 seviyesine rastlanırken daha az oranda PLIN3, 4 ve 5 seviyelerine rastlanmıştır. PLIN2 deprese edilen sebositlerde bazal durumdaki ve linoleik asitle uyarılan sebositlerde de lipid birikiminde azalma saptanmıştır. Ancak PLIN2 deprese ve konrol hücrelerdeki linoleik asit alımında fark saptanmamıştır. Bazal durumdaki sebositlerde PLIN2 yokluğunda bazı lipidlerin düzeylerinde azalma saptanmıştır. PLIN2 deprese farelerin sebositleri morfolojik olarak normal saptanırken, sebase bezlerin ortalama alanı, hücre sayısı ve proliferasyonu azalmış olarak saptanmıştır (79).

2.11. Melanokortinler

Proopiomelanokortin (POMC) gen tarafından sentezlenen, pro-hormon olan POMC proteolitik bölünmeye uğrayarak melanokortinler olan adrenokortikotropin hormonu (ACTH) ve melanosit uyarıcı hormonu (MSH α, β, γ) oluşturmaktadır (14, 15). Melanokortinlerin; adrenal bezden steroid sentezi, vücut ağırlığı regülasyonu, seksüel davranış regülasyonu, inflamasyon regülasyonu, ağrı regülasyonu ve nöronal rejenerasyon gibi görevleri dışında deride de çeşitli etkileri mevcuttur. Deride pigmentasyon, immün yanıt ve ekzokrin bez sekresyon regülasyonunda rol oynamaktadır (14, 16).

Melanokortinler, spesifik reseptörlerine bağlanarak etki etmektedirler. Reseptörleri G-protein süper ailesinden 7 transmembran reseptörlerdir ve aktivasyonları adenilat siklaz'ı aktive ederek siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini ve protein kinaz A düzeyini artırmaktadır. Melanokortin reseptörleri (MC-R); MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R ve MC5-R olmak üzere 5 adet tanımlanmıştır (16). Reseptörlerin farklı lokalizasyonları ve fonksiyonları mevcuttur. MC1-R insan derisindeki birçok farklı hücrede saptanmıştır. Bu hücreler; melanositler, keratinositler, dermal fibroblastlar, adipositler, mast hücreleri ve sebositlerdir. Ana görevleri deri pigmentasyonunun düzenlenmesidir. MC2-R büyük çoğunluğu adrenal bezde bulunmaktadır ve stres yanıtında rol oynamaktadır. MC3-R ve MC4-R beyinde bulunur ve iştah kontrolünde, vücut ısısı regülasyonunda ve kardiyovasküler tonus ayarlanmasında rol oynamaktadırlar. MC5-R periferal endokrin ve ekzokrin bezlerde bulunmaktadır (17, 85).

2.11.1. Sebase bez ve Melanokortinler

İnsan derisinde MCR-3 dışında diğer MC-R'lerin ekspresyonu saptanmıştır. MC1-R saç folikül epitelinde, melanositlerde, periadneksiyal mezenkimal hücrelerde, keratinositlerde, dermal fibroblastlarda, adipositlerde, mast hücrelerinde ve sebositlerde saptanmıştır. MC2-R saç folikülünde, MC4-R melanositler ve dermal papillada, MC5-R'leri ise mast hücreleri ve sebositlerde saptanmıştır (17, 18). Bu reseptörler derinin pigmentasyon, immun yanıt, inflamatuar yanıt, saç siklusu ve ekzokrin bez fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (86).

Androjenler dışında östrojenler, IGF-1, CRH, POMC (ACTH ve α- MSH) sebase bez kontrolünde rol oynamaktadırlar. α-MSH sebase glandlar üzerine etkisi Thody ve ark. tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Farelerde pitüiter bezin nörointermedia lobunun ablasyonu sonucu sebase bezlerde lipid üretiminde azalma görülmüştür. Farelere, testosteron ve α-MSH enjekte edildiğinde ise sebum üretiminde artış saptanmıştır. Bu bulgular α-MSH'un sebotropik faktör olduğunu göstermektedir (14, 87, 88).

İnsan sebase bezlerinde hem MC1-R hem de MC5-R ekspresyonuna rastlanmıştır. Ancak SZ95 sebositlerinde yapılan çalışmalarda MC5-R ekspresyonuna rastlanmamıştır. Ayrıca SEB-1 ve Seb-E6E7 hücrelerinde de MC5-R ekspresyonu bildirilmemiştir (86, 89).

Yapılan bir çalışmada, SZ95 sebositlerde MC1-R ekspresonu saptanırken, MC5-R ekpresyonu görülmemiştir. Periferde yerleşen, differansiye olmamış sebositlerde; merkezde yerleşen, diferansiye sebositlere göre daha fazla MC1-R ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada α-MSH'un IL-1β'dan bağımsız olarak nötrofil kemotaksisinde rol oynayan IL-8 sekresyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (90). Aknesi olan ve olmayan kişilerde MC1-R ekspresyon farklılığını araştıran bir çalışmada benzer şekilde bazal tabakadaki diferansiye olmamış sebositlerde ve diferansiyasyon geçiren sebositlerde MC1-R ekspresyonu daha fazla saptanmıştır. Aknesi olan kişilerde akne olan deri bölgesi ile olmayan deri bölgesinde MC1-R ekspresyonu açısından farklılık saptanmazken, aknesi olmayan kişilere göre MC1-R ekspresyonunda anlamlı artış bulunmuştur (91). Başka bir çalışmada, SZ95 sebositlerde testosteron ve α-MSH'un MC1-R

ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır. Ayrıca testosteronun (10 μM) ve α-MSH'un (500 nM) sebositlerdeki lipid sentezini artırdığı görülmüştür (16). Benign ve malign adneksiyal neoplazmlarda MC1-R ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca neoplastik olmayan hiperproliferatif deri hastalıklarındaki artmış MC1-R ekspresyonu, MC1-R'nun hiperkeratinizasyonda da rol oynadığını düşündürmektedir (92).

MC5-R'unun, sebase bezlerdeki rolünü ortaya koymak için yapılan çalışmalar mevcuttur. Chen ve ark. MC5-R olmayan farelerde yaptığı çalışmada bu farelerin, kontrol grubundaki farelere göre daha geç kuruduğunu ve ısı regülasyonlarının bozulduğunu gözlemlemiştir. Kontrol grubundaki farelerin derilerindeki lipidler uzaklaştırıldığı zaman MC5-R olmayan farelerinkine benzer etkiler görmesi üzerine bu etkileri lipid sentezindeki azalmaya bağlamıştır. Aynı çalışmada MC5-R'un farelerin sebase bezleri dışında preputial, lakrimal ve harder bezlerinin fonksiyonlarında rol oynadığı saptanmıştır (93). POMC eksikliği olan farelerin, MC5-R'u olmayan farelerle benzer fenotipe sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgu POMC'lerin sebum üretimini MC5-R aracılığıyla ile uyardığı lehine yorumlanmıştır (86). MC5-R'üne en yüksek affiniteyle α-MSH bağlanmaktadır. NDP-α-MSH, MC1-R ve MC5-R'ünün potent bir agonistidir (94). MC5-R'unun fare derisi dışında insan derisinde de ekspresyonu bulunmuştur (95, 96). İnvitro yapılan çalışmada; NDP-α- MSH, ACTH ve sığır pitüiter ekstraktının sebosit differnasiyasyonunu ve skualen sentezini uyarabildiği saptanmıştır. NDP-α-MSH doz bağımlı olarak skualen sentezini artırmıştır ve 10 nM düzeyinde en yüksek düzeyde skualen sentezi görülmüştür. Aynı çalışmada, α-MSH ile sebosit

diferansiyasyonu uyarılan sebositlerde MC5-R ekspresyonu artarken, MC1-R düzeylerinde değişiklik görülmemiştir (86). MC5-R ekspresyonu sadece diferansiye sebositlerde saptanırken, MC1-R ekspresyonu hem undiferansiye hem de diferansiye sebositlerde saptanmıştır (14). Başka bir çalışmada MC1-R undiferansiye sebositlerde saptanmış ve diferansiyasyon sonrası ekspresyonu azalmıştır. MC5-R ise undiferansiye sesbositlerde saptanmazken, diferansiye sebositlerde saptanmıştır. Aynı çalışmada; MC1-R ve MC5-R antagonisti olan 2,3,diaril-5 amino-{1,2,4} tiyadiazol (JNJ- 10229570) ile 5-α redüktaz inhibitörü olan flutamid'in, insan derisi nakledilen farelerdeki etkileri incelenmiştir. Flutamid ile tedavi edilen farelerde, skualen ve balmumu esterinde %30 oranında azalma saptanmıştır. Ayrıca sebase bez boyutunda ve diferansiyasyonu gösteren marker düzeyinde azalma saptanmıştır. JNJ-10229570 ile tedavi edilen farelerde skualen ve kolesterol esterlerinde azalma saptanırken, trigliserit sentezinde değişiklik görülmemiştir. JNJ-10229570 tedavi edilen sebase bezler küçük ve gelişmemiş, sebositlerde de azalmış sayıda LD'ları saptanmıştır (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Denek Seçimi

Çalışmaya, Mayıs 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, 15-25 yaş aralığındaki akne vulgaris tanısı konulmuş, 42 kadın 23 erkek olmak üzere toplam 65 hasta dahil edilmiştir.

Kontrol grubuna akne vulgaris tanısı ve kronik hastalık tanısı olmayan, 15-25 yaş aralığında, 28 kadın 18 erkek olmak üzere toplam 46 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Gebelik, laktasyon, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hiperlipidemi, diabetes mellitus, vücut kitle indeksi (VKİ)>30, PCOS tanısı almış ve hirşutizmi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca son 1 ay içinde sistemik ve topikal akne tedavisi kullanmış hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesi, çalışmaya katılan tüm kişilerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair onam formu alınmıştır.

Hastaların VKİ değerleri ağırlık (kg) / [boy (m)]^2 formülü ile hesaplanmıştır.

Akne vulgaris tanısı alan hastalar, Doshi ve ark. (97) geliştirdiği global akne skorlama sistemi kullanılarak, hafif, orta ve şiddetli-çok şiddetli olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bölgedeki lezyona göre; Lezyon yok: 0, komedon:1 papül:2 püstül:3, nodül:4 şeklinde puanlandırılarak, bir bölgenin lokal skoru: faktör x lezyon(0-4) şeklinde hesaplanmıştır. Toplam skor, bölge skorları toplanarak bulunmuştur.

Hafif akne: 1-18

Orta akne: 19-30

Şiddetli akne: 31 puan ve üstü olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1: Global skorlama sistemi: lokalizasyona göre faktör kat sayısı

Global Akne Skorlama Sistemi	
Lokalizasyon	Faktör
Alın	2
Sağ yanak	2
Sol yanak	2
Burun	1
Çene	1
Göğüs ve sırt	3

Diyet

Hasta ve kontrol grubundaki kişilere, son 1 ay içinde tükettiği kırmızı et, tavuk-hindi, balık, yumurta, kurubaklagil, süt, yoğurt-ayran, peynir, sebzeler, meyveler, ekmek, pilav-makarna, çay-kahve, kolalı içecekler, şeker, katı yağ, sıvı yağ, sucuk-salam-sosis, kek-kurabiye-pasta, börek-poğaça, kuruyemiş, cips-kraker ve çikolata-gofret sıklığı soruldu.

3.3 Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

3.3.1. Lipid Profili

Sabah 8-12 saat arası, 8-12 saatlik açlık sonrası antekübital bölgeden 5 cc venöz kan alınmıştır. Jelli düz tüpe alınan kan örnekleri laboratuvara geldikten sonra 20 dakika pıhtılaşması için beklendi. Kan örnekleri 4000 r.p.m'de (dakikadaki devir sayısı) 10 dakika santrifüj edilip, serum örnekleri Roche Cobas 6000 serisi-c501

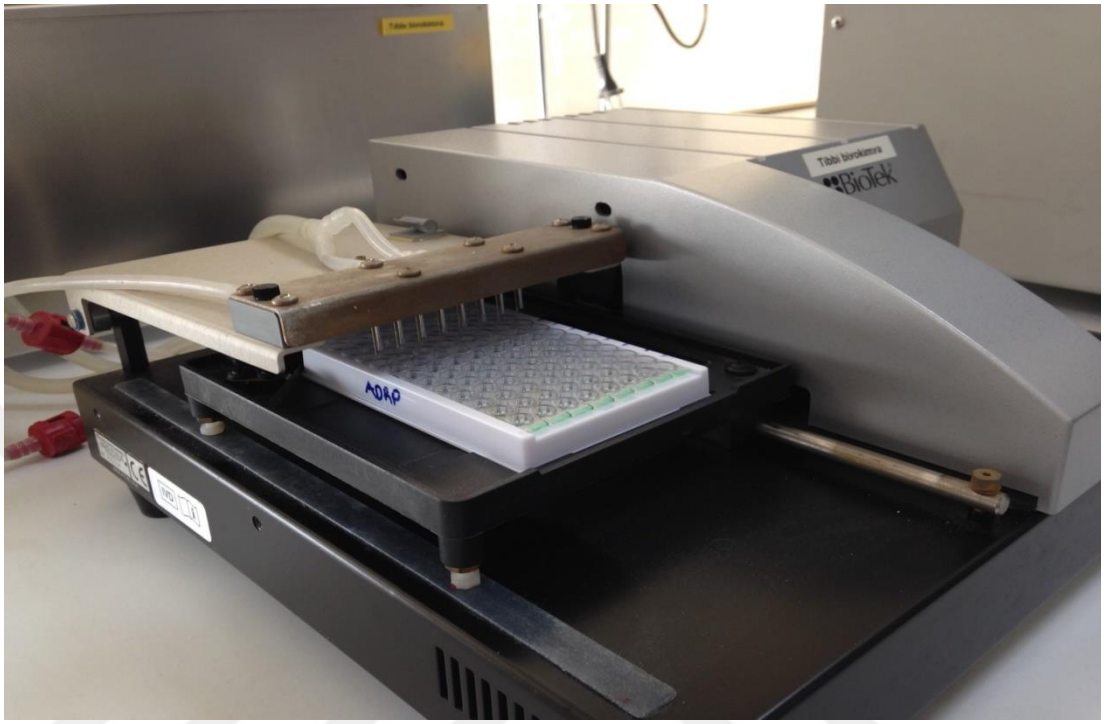
(Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) cihazında çalışıldı. Trigliserit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), VLDL gibi rutin biyokimya testleri spektrofotometrik yöntemle hazır ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

3.3.2. Perilipin 2 ve MC5-R

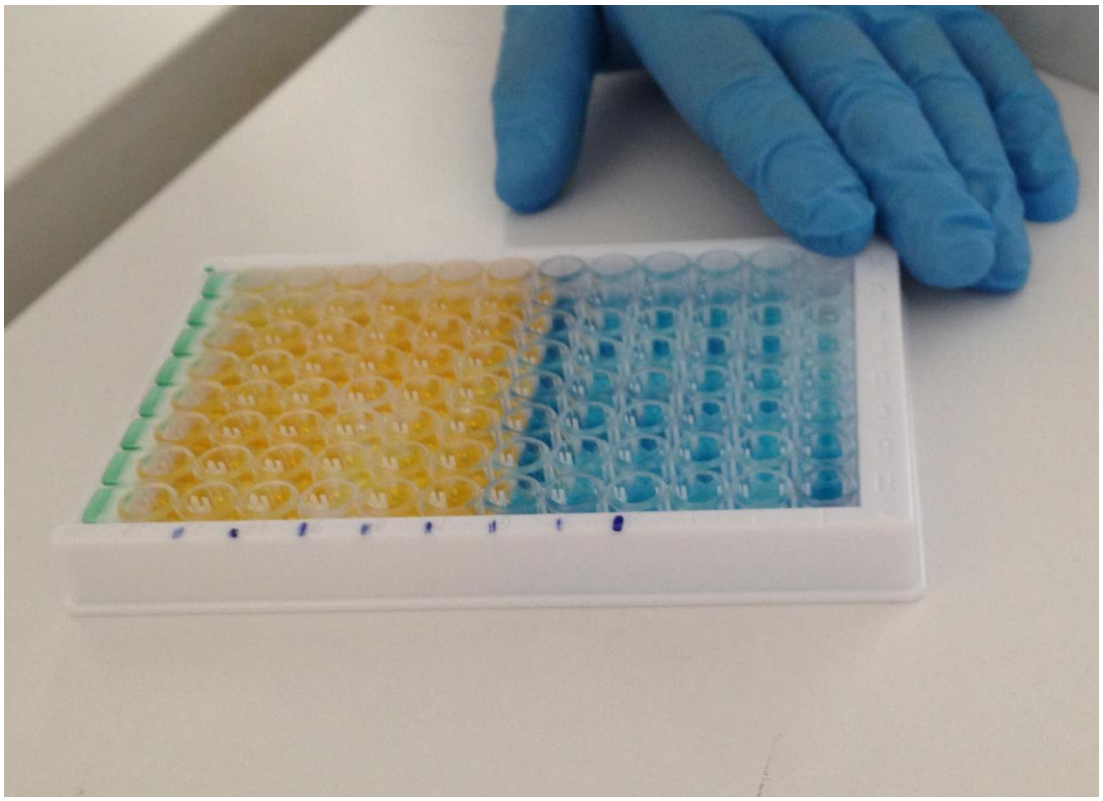
Perilipin 2 ve MC5-R ölçümü için hastalardan ve kontrol grubundan; 8-12 saat açlık sonrası, sabah antekübital bölgeden 5 cc venöz kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri 10 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, 3000 r.p.m.'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmı alınıp, eppendorflara koyuldu. Çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Çalışılmadan önce örnekler oda sıcaklığında çözündürüldü.

Perilipin 2 ve MC5-R değerleri, çift-antikorlu sandviç ELISA yöntemiyle çalışıldı. Hazır ELISA kitleri çalışılacak (perilipin 2 ve MC5-R) antijene özel monokolonal antikor ile kaplanmıştır. Monoklonal antikorun bulunduğu plaklara 40 µl serum eklendi. Sonrasında 10 µl biotin ile işaretlenmiş antikor ve 50 µl streptovidin-HRP eklendi. Örnekler 37 °C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Bağlanmayan antikorların uzaklaştırılması için yıkama işlemi uygulandı. 50 µl A solüsyonu ve 50 µl B solüsyonu eklendikten sonra, örnekler mavi renge dönüştü. 37 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakılan örnekler stop solüsyonu eklenerek (stop solüsyonu eklenen örnekler sarı renge dönüştü), enzimatik reaksiyon işlemi durduruldu. Otomatik ELISA okuyucusu ile örnekler değerlendirildi.

Resim 1. Örnekler, antikorların uzaklaştırılması için yıkanırken



Resim 2. Solüsyonların eklenmesiyle mavi renge dönen örnekler



3.4. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grup ortalamaları arasında fark olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. İkiden fazla grup karşılaştırmalarında ise parametrik koşulların sağlanması durumunda ANOVA, parametrik koşulların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için ise Tamhane testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza akne vulgaris tanısı ile 42 kadın (%64,6), 23 erkek (%35,4) olmak üzere 65 hasta alınmıştır. Kontrol grubuna inflamatuar hastalığı olmayan 28 kadın (%60,9), 18 erkek (%39,1) olmak üzere 46 kişi alınmıştır.

Akne grubundaki 65 kişiden 11 kişinin (%16,9) hafif şiddette aknesi, 31 kişinin (%47,7) orta şiddette aknesi ve 23 kişinin (%35,4) şiddetli aknesi bulunmaktadır. Hafif şiddette aknesi olan 11 kişinin 2'si erkek (%8,7) 9'u kadındır (%21,4). Orta şiddette aknesi olan 31 kişinin 9'u erkek (%39,1) 22'si

kadındır (% 52,4). Şiddetli aknesi olan 23 kişinin 12'si erkek (%52,2) 11'i ise kadındır (%26,2) (Tablo 2).

Tablo 2. Akne grubunun cinsiyete ve akne şiddetine göre dağılımı

Cinsiyet		Akne Şiddeti			Toplam
		Hafif	Orta	Şiddetli	
Erkek	n	2	9	12	23
	%	8.7%	39.1%	52.2%	100.0%
Kadın	n	9	22	11	42
	%	21.4%	52.4%	26.2%	100.0%
Toplam	n	11	31	23	65
	%	16.9%	47.7%	35.4%	100.0%

Hasta grubundaki, kadın ve erkeklerde perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeyleri karşılaştırıldığında iki cinsiyet arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.403, p=0.098). Benzer olarak, kontrol grubundaki kadın ve erkeklerde perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeyleri karşılaştırıldığında iki cinsiyet arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.770, p=0.251).

Tablo 3'de hasta ve kontrol grubuna ait bazı fiziksel değerler ve kan değerleri verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin ortalama yaş, boy ve kilo değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır $(p > 0.05)$. Hasta ve kontrol gruplarında yer alan bireylerin ortalama VKİ, perilipin 2, melanokortin 5 reseptör, HDL, LDL, trigliserid ve VLDL değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır $(p > 0.05)$. Hasta ve kontrol gruplarında yer alan bireylerin ortalama total kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.009, <0.05). Hasta grubunda yer alan bireylerin total kolesterol değerleri $(\bar{x} = 149.14)$, kontrol grubunda yer alan bireylere göre $(\bar{x} = 163.26)$ daha düşüktür (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özellikleri ve kan değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**Hasta Grubu**	**Kontrol Grubu**	**p**
	$\overline{x} \pm S$	$\overline{x} \pm S$	
Yaş	19.6±4.10	20.74±2.5	0.073
Boy	169.09±9.53	168.15±9.94	0.616
Kilo	62.87±12.70	64.80±13.90	0.449
VKİ	21.85±3.28	22.75±3.44	0.169
Perilipin2	27.31±21.33	27.23±20.21	0.594
Melanokortin5 Reseptör	14.52±10.48	16.39±10.32	0.213
Total Kolesterol	149.14±27.06	163.26±33.57	**0.009**
HDL	56.52±16.67	60.48±18.14	0.356
LDL	77.03±23.78	85.19±30.37	0.074
Trigliserid	78.50±32.37	88.26±46.43	0.545
VLDL	15.70±6.47	17.44±9.39	0.710

Tablo 4'de hasta grubunda yer alan bireylerin akne şiddetine göre VKİ, perilipin 2, melanokortin 5 reseptör ve lipid profil değerleri arasındaki farkın önemliliği incelenmiştir. Akne şiddetine göre ortalama VKİ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve VLDL değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır $(p > 0.05)$. Akne şiddetine göre, perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör değerleri

arasındaki ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır $(p < 0.05)$(Tablo 4). Akne şiddeti hafif olan hastaların ortalama perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör değerleri, orta şiddette aknesi olan hastalara göre daha düşüktür $(p < 0.05)$(Tablo 4a,4b).

Tablo 4. Akne şiddetine göre kan değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Akne Şiddeti			P
	Hafif (n=11)	Orta (n=31)	Şiddetli (n=23)	
	$\bar{x} \pm S$	$\bar{x} \pm S$	$\bar{x} \pm S$	
VKİ	21.81±3.53	21.58±2.75	22.25±3.87	0.763
Perilipin2	13.81±14.59	31.91±21.59	27.55±21.69	**0.049**
Melanokortin5 reseptör	7.18±6.65	17.32±10.63	14.25±10.34	**0.020**
Total Kolesterol	165.91±26.91	145.22±28.55	146.39±22.80	0.076
HDL	62.55±12.99	56.19±16.21	54.07±18.69	0.385
LDL	88.22±28.56	75.24±23.71	74.10±20.76	0.230
Trigliserid	76.00±20.76	70.29±27.10	90.75±39.94	0.067
VLDL	15.20±4.15	14.06±5.42	18.15±7.99	0.067

Tablo 4a. Perilipin 2 değişkeni için çoklu karşılaştırma test sonuçları

Akne Şiddeti		Ortalama Farkı	Std. Hata	p değeri
Hafif	Orta	-18.099	5.866	**0.014**
	Şiddetli	-13.742	6.311	0.110
Orta	Hafif	18.099	5.866	**0.014**
	Şiddetli	4.35675	5.958	0.850
Şiddetli	Hafif	13.742	6.311	0.110
	Orta	-4.35675	5.958	0.850

Tablo 4b. Melanokortin 5 reseptör değişkeni için çoklu karşılaştırma test sonuçları

Akne Şiddeti		Ortalama Farkı	Std. Hata	p değeri
Hafif	Orta	-10,141	2.769	**0.003**
	Şiddetli	-7.074	2.944	0.067
Orta	Hafif	10,141	2.769	**0.003**
	Şiddetli	3.066	2.881	0.646
Şiddetli	Hafif	7.074	2.944	0.067
	Orta	-3.066	2.881	0.646

Tablo 5'de kadın hastalarda akne şiddetine göre perilin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeylerinin karşılaştırılması verilmiştir. Akne şiddetine göre kadın hastalardaki, perilin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeyleri istatiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$).

Tablo 5. Kadın hastalarda akne şiddetine göre perilin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeylerinin karşılaştırılması

Kadın	Akne Şiddeti			p
	Hafif (median)	Orta (median)	Şiddetli (median)	
PLIN2	7.809	37.878	4.804	0.104
MC5-R	5.224	19.848	4.506	0.081

Tablo 6'da erkek hastalarda akne şiddetine göre perilin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeylerinin karşılaştırılması verilmiştir. Akne şiddetine göre erkek hastalardaki, perilin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeyleri istatiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$).

Tablo 6. Erkek hastalarda akne şiddetine göre perilin 2 ve melanokortin 5 reseptör düzeylerinin karşılaştırılması

Erkek	Akne Şiddeti			p
	Hafif (median)	Orta (median)	Şiddetli (median)	
PLIN2	5.042	32.789	37.067	0.162
MC5-R	3.583	25.127	19.611	0.115

Tablo 7'de perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör değerlerinin diğer kan parametreleri ile olan korelasyon değerleri verilmiştir. Perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör değerleri arasında aynı yönlü %79'luk istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Perilipin 2 ve melanokortin 5 reseptör değerlerinin, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid ve VLDL ile olan korelasyon değerleri istatistiksel olarak anlamsızdır (Tablo 7).

Tablo 7. Perilipin 2 ve Melanokortin 5 reseptör değerlerinin diğer kan değerleriyle ilişkisi

Değişkenler	**Perilipin 2**		**Melanokortin 5 reseptör**	
	r	p	r	p
Perilipin2	-	-	**0.793**	**<0.001**
HDL	-0.107	0.265	-0.086	0.369
LDL	-0.032	0.736	0.085	0.373
Total Kolesterol	-0.093	0.331	0.022	0.817
Trigliserid	-0.019	0.845	-0.028	0.767
VLDL	-0.033	0.734	-0.027	0.782

Hasta grubunun besin tüketim sıkları incelenmiş, sonuçlar Tablo 8'de özetlenmiştir. Erkek hastalar ile kadın hastalar arasında süt ve süt ürünlerini tüketim sıklıkları arasında önemli bir farklılık bulunmamaktadır. Erkek hastaların %34.8'i, kadın hastaların ise %26.2'si her gün süt tükettiklerini belirtmişlerdir. Erkek hastaların %39.1'i kadın hastaların ise %45.2'si haftada 3-5 kez yoğurt-ayran tüketmektedirler. Erkek hastaların %47.8'i kadın hastaların ise %54.8'i her gün peynir tüketmektedirler. Süt ve süt ürünlerinde en çok tüketilen madde her iki cinsiyet için de peynirdir.

Et ve et ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde erkek hastaların %56.5'i kadın hastaların ise %45.2'si haftada 1-2 kez kırmızı et tükettikleri saptanmıştır.

Tavuk ve hindi ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde kadın hastaların %52.4'ünün erkek hastaların ise %47.8'inin haftada 1-2 kez tükettikleri görülmektedir. Balık tüketim oranı her iki cinsiyet için de oldukça düşüktür. Erkeklerin %39.1'i kadınların ise %35.7'si ayda 1 kez balık tüketmektedirler. Sucuk, salam ve sosis tüketim oranları her iki cinsiyet için de oldukça düşüktür. Erkeklerin %21.7'si kadınların ise %19'u sucuk, salam ve sosis ürünlerini tüketmemektedirler.

Yumurta ve kurubaklagil ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde, erkeklerin %30.4'ü haftada 3-5 kez yumurta tüketirken, kadınların %40.5'i hafta 1-2 kez yumurta tükettikleri saptanmıştır. Kadınların %43.5'i, erkeklerin ise %28.6'sı haftada 1-2 kez kurubaklagil tüketmektedir.

Sebze ve meyve tüketim sıklıkları incelendiğinde, her iki cinsiyet içinde sebze ve meyve tüketim sıklıklarının fazla olduğu dikkat çekmektedir. Erkek hastaların %43.5'i, kadın hastaların ise %40.5'i her gün sebze tüketmektedir. Erkek hastaların %52.2'si, kadın hastaların ise %42.9'u her gün meyve tüketmektedir.

Ekmek ve tahıl ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde, ekmek tüketiminin her iki cinsiyet için de yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Erkek hastaların %78.3'ü, kadın hastaların ise %83.3'ü her gün ekmek tüketmektedir. Erkek hastaların %43.5'i, kadın hastaların ise %33.3'ü hafta 1-2 kez pilav-makarna tüketmektedir. Erkek hastaların %34.8'i haftada 3-5 kez kek, kurabiye, pasta tüketirken kadın hastaların %38.1'i haftada 1-2 kez kek, kurabiye, pasta

tüketmektedir. Kadınların %45.2'si erkeklerin ise %34.8'i haftada 1-2 kez börek, poğaça tüketmektedir.

İçecek ürünlerin tüketim sıklıkları incelendiğinde özellikle çay ve kahve tüketim sıklıklarının her iki cinsiyet için de oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Erkek hastaların %60.9'u, kadın hastaların ise %73.8'i her gün çay, kahve tüketmektedir. Erkek hastaların %26.1'i haftada 3-5 kez kolalı içecek tüketmektedir. Kadın hastaların %23.8'i ise kolalı içecek tüketmemektedir.

Yağ ve şeker ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde özellikle şeker ve sıvı yağ tüketim oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Erkeklerin %47.8'i, kadınların ise %45.2'i her gün şeker tüketmektedir. Erkeklerin %52.2'si, kadınların ise %61.9'u her gün sıvı yağ tüketmektedir.

Hazır besinlerin tüketim sıklıkları incelendiğinde cips ve kraker ürünlerinin tüketim sıklıklarının düşük olduğu görülmektedir. Erkek hastaların %34.8'i, kadın hastaların ise %35.7'si haftada 1-2 kez kuruyemiş tüketmektedir. Erkek hastaların %39.1'i haftada 3-5 kez çikolata tüketirken kadın hastaların %28.6'sı haftada 1-2 kez çikolata tüketmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunun besin tüketim sıklıklarının cinsiyete göre incelenmesi(%)

Süt ve Süt Ürünleri	Hiç		Ayda 1		15 Günde 1		Haftada 1-2		Haftada 3-5		Her Gün	
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
Süt	0	7.1	13	9.5	4.3	14.3	26.1	26.2	21.7	16.7	34.8	26.2
Yoğurt, Ayran	4.3	0	4.3	2.4	4.3	4.8	17.4	31	39.1	45.2	30.4	16.7
Peynir	4.3	4.8	4.3	0	8.7	0	13	9.5	21.7	31	47.8	54.8
Et ve Et Ürünleri												
Kırmızı Et	4.3	4.8	8.7	2.4	4.3	7.1	56.5	45.2	21.7	35.7	4.3	4.8
Tavuk, Hindi	0	0	4.3	4.8	4.3	9.5	47.8	52.4	34.8	33.3	8.7	0
Balık	8.7	16.7	39.1	35.7	30.4	31	17.4	14.3	4.3	2.4	0	0
Sucuk, Salam, Sosis	21.7	19	13	11.9	17.4	16.7	26.1	33.3	17.4	14.3	4.3	4.8
Yumurta ve Kurubaklagil												
Yumurta	4.3	9.5	13	0	4.3	11.9	21.7	40.5	30.4	31	26.1	7.1
Kurubaklagil	0	2.4	13	9.5	17.4	21.4	43.5	28.6	26.1	26.2	0	11.9
Sebze, Meyve												
Sebze	8.7	2.4	0	0	8.7	2.4	17.4	21.4	21.7	33.3	43.5	40.5
Meyve	0	0	0	2.4	8.7	4.8	8.7	16.7	30.4	33.3	52.2	42.9
Ekmek ve Tahıllar												
Ekmek	4.3	0	0	0	0	2.4	0	4.8	17.4	9.5	78.3	83.3
Pilav, Makarna	4.3	0	0	0	0	9.5	43.5	33.3	21.7	50	30.4	7.1
Kek, Kurabiye, Pasta	13	0	13	9.5	8.7	19	30.4	38.1	34.8	23.8	0	9.5
Börek, Poğaça	4.3	0	13	11.9	8.7	11.9	34.8	45.2	34.8	26.2	4.3	4.8
İçecekler												
Çay, Kahve	0	7.1	4.3	2.4	4.3	2.4	17.4	9.5	13	4.8	60.9	73.8
Kolalı İçecekler	21.7	23.8	8.7	11.9	13	16.7	8.7	14.3	26.1	21.4	21.7	11.9
Yağ ve Şeker												
Şeker	13	9.5	0	9.5	8.7	2.4	17.4	11.9	13	21.4	47.8	45.2
Katı Yağ	26.1	11.9	0	14.3	8.7	11.9	17.4	33.3	30.4	9.5	17.4	19
Sıvı Yağ	4.3	0	0	2.4	4.3	4.8	8.7	4.8	30.4	26.2	52.2	61.9
Hazır Besinler												
Kuruyemiş	4.3	9.5	13	11.9	17.4	28.6	34.8	35.7	17.4	14.3	13	0
Cips, Kraker	26.1	16.7	4.3	23.8	21.7	11.9	17.4	26.2	30.4	19	0	2.4
Çikolata, Gofret	8.7	0	0	7.1	8.7	4.8	26.1	28.6	39.1	26.2	17.4	33.3

Kontrol grubunun besin tüketim sıklıkları incelenmiş, sonuçlar Tablo 9'da özetlenmiştir. Erkek kontrol grubunun %11.1'i, kadın kontrol grubunun ise %32.1'i her gün süt tükettiklerini belirtmişlerdir. Erkek kontrol grubunun %33.3'ü ise haftada 3-5 kez süt tüketmektedir. Erkek kontrol grubunun %44.4'ü haftada 3-5 kez yoğurt-ayran tükettiğini belirtirken, kadın kontrol grubunun %50'si her gün yoğurt-ayran tüketmektedir. Erkek kontrol grubunun %44.4'ü, kadın kontrol grubunun ise %67.9'ü her gün peynir tüketmektedir. Kadın kontrol grubu, erkek kontrol grubuna göre daha fazla süt ve süt ürünü tüketmektedir. Süt ve süt ürünlerinde en çok tüketilen madde her iki cinsiyet için de peynirdir.

Et ve et ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde; erkek kontrol grubunun %50'si kadın kontrol grubunun ise %46.4'ü haftada 1-2 kez kırmızı et tükettikleri saptanmıştır. Tavuk ve hindi ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde kadın kontrol grubunun %57.1'i haftada 1-2 kez tavuk ve hindi tüketirken, erkek kontrol grubunun %61.1'i haftada 3-5 kez tavuk ve hindi tüketmektedir. Balık tüketim oranı her iki cinsiyet için de oldukça düşüktür. Erkeklerin %38.9'ü kadınların ise %39.3'ü ayda 1 kez balık tüketmektedirler. Erkeklerin %50'si haftada 1-2 kez sucuk, salam ve sosis tüketirken, kadınların %39.3'ü 15 günde 1 sucuk, salam ve sosis ürünlerini tüketmektedir.

Yumurta tüketim sıklıkları incelendiğinde, erkeklerin %38.9'ü kadınların ise %53.6'sinin haftada 1-2 kez yumurta tükettikleri saptanmıştır. Kadınların %46.4'ü, erkeklerin ise %61.1'i haftada 3-5 kez kurubaklagil tüketmektedir.

Sebze ve meyve tüketim sıklıkları incelendiğinde, Erkek kontrol grubunun %38.9'ü, kadın kontrol grubunun ise %53.6'si haftada 3-5 kez sebze tüketmektedir. Erkek kontrol grubunun %38.9'ü haftada 1-2 kez meyve tüketirken, kadın kontrol grubunun %50'si her gün meyve tüketmektedir.

Ekmek ve tahıl ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde, ekmek tüketiminin her iki cinsiyet için de yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Erkek kontrol grubunun %72.2'si, kadın kontrol grubunun ise %85.7'si her gün ekmek tüketmektedir. Erkek kontrol grubunun %55.6'si, kadın kontrol grubunun ise %42.9'ü haftada 1-2 kez pilav-makarna tüketmektedir. Erkek kontrol grubunun %44.4'ü haftada 3-5 kez kek, kurabiye ve pasta tüketirken kadın kontrol grubunun %28.6'si 15 günde 1 kek, kurabiye ve pasta tüketmektedir. Kadınların %35.7'si haftada 1-2 kez börek ve poğaça tüketirken, erkeklerin %33.3'ü haftada 3-5 kez börek ve poğaça tüketmektedir.

İçecek ürünlerin tüketim sıklıkları incelendiğinde çay ve kahve tüketim sıklıklarının her iki cinsiyet için de oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Erkek kontrol grubunun %72.2'si, kadın kontrol grubunun ise %92.9'ü her gün çay-kahve tüketmektedir. Kadın kontrol grubunun %25'i haftada 1-2 kez kolalı içecek tüketmektedir. Erkek kontrol grubunun %27.8'i ise kolalı içecek tüketmemektedir.

Yağ ve şeker ürünlerinin tüketim sıklıkları incelendiğinde erkeklerin %55.6'si, kadınların ise %53.6'si her gün şeker tüketmektedir. Erkeklerin %27.8'i, kadınların ise %46.4'ü haftada 1-2 kez katı yağ tüketmektedir. Erkeklerin 44.4'ü

haftada 3-5 kez sıvı yağ tüketirken, kadınların %60.7'si her gün sıvı yağ tüketmektedir.

Erkeklerin %55.6'si haftada 2 kez kuruyemiş tüketirken, kadınların %39.3'ü 15 günde 1 kuruyemiş tüketmektedir. Hazır besinlerin tüketim sıklıkları incelendiğinde erkek kontrol grubunun %22.2'si, kadın kontrol grubunun ise %25'i haftada 1-2 kez cips-kraker tüketmektedir. Erkek kontrol grubunun %50'si haftada 3-5 kez çikolata tüketirken, kadın kontrol grubunun %32.1'i haftada 15 günde 1 çikolata tüketmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol grubunun besin tüketim sıklıklarının cinsiyete göre incelenmesi (%)

Süt ve Süt Ürünleri	Hiç		Ayda 1		15 Günde 1		Haftada 1-2		Haftada 3-5		Her Gün	
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
Süt	11.1	3.6	11.1	17.9	27.8	21.4	5.6	7.1	33.3	17.9	11.1	32.1
Yoğurt, Ayran	0	0	5.6	0	0	7.1	16.7	17.9	44.4	25	33.3	50
Peynir	0	3.6	0	0	0	3.6	22.2	3.6	33.3	21.4	44.4	67.9
Et ve Et Ürünleri												
Kırmızı Et	0	7.1	5.6	3.6	16.7	21.4	50	46.4	27.8	17.9	0	3.6
Tavuk, Hindi	0	0	0	3.6	16.7	19.7	22.2	57.1	61.1	25	0	3.6
Balık	11.1	10.7	38.9	39.3	16.7	35.7	27.8	14.3	5.6	0	0	0
Sucuk, Salam, Sosis	0	3.6	16.7	28.6	16.7	39.3	50	14.3	16.7	14.3	0	0
Yumurta ve Kurubaklagil												
Yumurta	0	3.6	11.1	0	16.7	10.7	38.9	53.6	22.2	25	11.1	7.1
Kurubaklagil	5.6	0	0	3.6	0	7.1	27.8	42.9	61.1	46.4	5.6	0
Sebze, Meyve												
Sebze	0	0	0	0	11.1	0	33.3	3.6	38.9	53.6	16.7	42.9
Meyve	0	0	5.6	3.6	0	0	38.9	25	27.8	21.4	27.8	50
Ekmek ve Tahıllar												
Ekmek	5.6	0	0	0	0	0	11.1	3.6	11.1	10.7	72.2	85.7
Pilav, Makarna	0	0	0	0	11.1	3.6	22.2	14.3	55.6	42.9	11.1	39.3
Kek, Kurabiye, Pasta	0	0	11.1	14.3	16.7	28.6	44.4	21.4	27.8	21.4	0	14.3
Börek, Poğaça	0	0	5.6	7.1	33.3	28.6	22.2	35.7	33.3	21.4	5.6	7.1
İçecekler												
Çay, Kahve	5.6	0	0	0	0	0	0	3.6	22.2	3.6	72.2	92.9
Kolalı İçecekler	27.8	21.4	11.1	17.9	11.1	14.3	16.7	25	22.2	17.9	11.1	3.6
Yağ ve Şeker												
Şeker	11.1	10.7	5.6	3.6	0	7.1	16.7	7.1	11.1	17.9	55.6	53.6
Katı Yağ	16.7	7.1	5.6	7.1	16.7	3.6	27.8	46.4	16.7	17.9	16.7	17.9
Sıvı Yağ	5.6	7.1	0	3.6	5.6	0	16.7	3.6	44.4	25	27.8	60.7
Hazır Besinler												
Kuruyemiş	5.6	0	0	17.9	16.7	39.3	55.6	14.3	11.1	17.9	11.1	10.7
Cips, Kraker	22.2	3.6	16.7	25	16.7	25	22.2	25	22.2	10.7	0	10.7
Çikolata, Gofret	0	0	5.6	7.1	5.6	32.1	33.3	21.4	50	28.6	5.6	10.7

Tablo 10'da akne şiddeti hafif olan hastaların besin tüketim sıklıkları incelenmiştir. Akne şiddeti hafif olan hastaların süt ve süt ürünlerini tüketim sıklığı incelendiğinde %36.36'sının haftada 3-5 kez süt, %63.64'ünün haftada 3-5 kez yoğurt ve ayran, %63.64'ünün ise her gün peynir tükettiği saptanmıştır.

Akne şiddeti hafif olan hastaların et ve et ürünlerini tüketim sıklığı incelendiğinde, %45.45'inin haftada 3-5 kez kırmızı et, %63.64'ünün haftada 1-2 kez tavuk ve hindi, %54.50'sinin ayda 1 kez balık ve %36.36'sının haftada 3-5 kez sucuk, salam ve sosis tükettiği saptanmıştır.

Akne şiddeti hafif olan hastaların yumurta ve kurubaklagil tüketim sıklığı incelendiğinde, %27.7'sinin haftada 1-2 kez yumurta, %45.45'inin haftada 1-2 kez kurubaklagil tükettiği saptanmıştır.

Akne şiddeti hafif olan hastaların sebze ve meyve tüketim sıklığı incelendiğinde, %54.50'sinin her gün sebze, %45.50'sinin haftada 3-5 kez meyve tükettiği saptanmıştır.

Akne şiddeti hafif olan hastaların ekmek ve tahıl tüketim sıklığı incelendiğinde, %81.80'inin her gün ekmek, %54.50'sinin haftada 3-5 kez pilav ve makarna, %45.45'inin haftada 3-5 kez kek, kurabiye ve pasta, %45.45'inin ise haftada 3-5 kez börek ve poğaça tükettiği saptanmıştır.

Akne şiddeti hafif olan hastaların içecek tüketim sıklığı incelendiğinde, %81.80'inin her gün çay ve kahve, %18.18'inin ise her gün kolalı içecek tükettiği saptanmıştır. Akne şiddeti hafif olan hastaların %36.36'sı ise kolalı içecekleri tüketmemektedir.

Akne şiddeti hafif olan hastaların yağ ve şeker tüketim sıklığı incelendiğinde, %45.50'inin her gün şeker, %45.45'inin her gün katı yağ, %81.80'inin ise her gün sıvı yağ kullandığı saptanmıştır.

Akne şiddeti hafif olan hastaların hazır besin tüketim sıklığı incelendiğinde, %45.45'inin 15 günde 1 kez kuruyemiş, %27.27'sinin 15 günde 1 kez cips ve kraker, %36.40'ının haftada 3-5 kez çikolata tükettiği saptanmıştır. Akne şiddeti hafif olan hastaların %36.36'sı cips ve kraker ürünlerini tüketmemektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Hafif şiddette aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıklarının incelenmesi (%)

Süt ve Süt Ürünleri	**Hiç**	**Ayda 1**	**15 Günde 1**	**Haftada 1-2**	**Haftada 3-5**	**Her Gün**
Süt	9.09	0.00	18.18	18.18	36.36	18.18
Yoğurt, Ayran	0	0	0	27.27	63.64	9.09
Peynir	0	0	0	18.18	18.18	63.64
Et ve Et Ürünleri						
Kırmızı Et	0	0	9.09	45.45	45.45	0
Tavuk, Hindi	0	0	9.09	63.64	27.27	0
Balık	0	54.50	45.50	0	0	0
Sucuk, Salam, Sosis	0	18.18	18.18	18.18	36.36	9.09
Yumurta ve Kurubaklagil						
Yumurta	18.18	0	27.27	27.27	18.18	9.09
Kurubaklagil	9.09	0	18.18	45.45	18.18	9.09
Sebze, Meyve						
Sebze	9.10	0	0	0	36.40	54.50
Meyve	0	0	0	18.20	45.50	36.40
Ekmek ve Tahıllar						
Ekmek	0	0	9.10	0	9.10	81.80
Pilav, Makarna	0	0	0	36.40	54.50	9.10
Kek, Kurabiye, Pasta	0	9.09	0	36.36	45.45	9.09
Börek, Poğaça	0	9.09	9.09	36.36	45.45	0
İçecekler						
Çay, Kahve	18.20	0	0	0	0	81.80
Kolalı İçecekler	36.36	9.09	18.18	9.09	9.09	18.18
Yağ ve Şeker						
Şeker	0.00	18.20	0	0	36.40	45.50
Katı Yağ	18.18	0	9.09	18.18	9.09	45.45
Sıvı Yağ	0	0	0	0	18.20	81.80
Hazır Besinler						
Kuruyemiş	9.09	9.09	45.45	18.18	18.18	0
Cips, Kraker	36.36	9.09	27.27	18.18	9.09	0
Çikolata, Gofret	0	0	18.20	27.30	36.40	18.20

Tablo 11'de orta şidette aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıkları incelenmiştir. Orta şiddette aknesi olan hastaların süt ve süt ürünlerini tüketim sıklığı incelendiğinde %29.03'ü her gün süt, %35.48'i haftada 3-5 kez yoğurt ve ayran, %54.8'inin ise her gün peynir tükettiği saptanmıştır.

Orta şiddette aknesi olan hastaların et ve et ürünlerini tüketim sıklığı incelendiğinde, %61.29'ünün haftada 1-2 kez kırmızı et, %48.39'ünün haftada 1-2 kez tavuk ve hindi, %38.71'inin ayda 1 kez balık tüketmiştir. %29.03'ü ise sucuk, salam ve sosis tüketmemektedir.

Orta şiddette aknesi olan hastaların yumurta ve kurubaklagil tüketim sıklığı incelendiğinde, %38.71'inin haftada 3-5 kez yumurta, %35.48'inin haftada 1-2 kez kurubaklagil tükettiği saptanmıştır.

Orta şiddette aknesi olan hastaların sebze ve meyve tüketim sıklığı incelendiğinde, %35.48'sinin her gün sebze, %41.94'ünün haftada 3-5 kez meyve tükettiği saptanmıştır.

Orta şiddette aknesi olan hastaların ekmek ve tahıl tüketim sıklığı incelendiğinde, %80.6'inin her gün ekmek, %38.7'sinin haftada 3-5 kez pilav ve makarna, %35.48'inin haftada 1-2 kez kek, kurabiye ve pasta, %38.71'inin ise haftada 1-2 kez börek ve poğaça tükettiği saptanmıştır.

Orta şiddette aknesi olan hastaların içecek tüketim sıklığı incelendiğinde, %70.97'sinin her gün çay ve kahve, %22.58'inin ise her gün kolalı içecek tükettiği saptanmıştır.

Orta şiddette aknesi hastaların yağ ve şeker tüketim sıklığı incelendiğinde, %48.39'ünün her gün şeker, %35.48'inin haftada 1-2 kez katı yağ, %48.39'ünün ise her gün sıvı yağ kullandığı saptanmıştır.

Orta şiddette aknesi olan hastaların hazır besin tüketim sıklığı incelendiğinde, %32.26'sinin haftada 1-2 kez kuruyemiş, %25.81'inin haftada 3-5 kez cips ve kraker, %32.26'sinin her gün çikolata tükettiği saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Orta şiddette aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıklarının incelenmesi (%)

Süt ve Süt Ürünleri	Hiç	Ayda 1	15 Günde 1	Haftada 1-2	Haftada 3-5	Her Gün
Süt	3.23	12.90	16.13	25.81	12.90	29.03
Yoğurt, Ayran	0	3.23	6.45	25.81	35.48	29.03
Peynir	0	0	0	12.90	32.30	54.80
Et ve Et Ürünleri						
Kırmızı Et	6.45	3.23	3.23	61.29	22.58	3.23
Tavuk, Hindi	0	6.45	9.68	48.39	32.26	3.23
Balık	12.90	38.71	25.81	16.13	6.45	0.00
Sucuk, Salam, Sosis	29.03	6.45	19.35	25.81	16.13	3.23
Yumurta ve Kurubaklagil						
Yumurta	3.23	3.23	9.68	32.26	38.71	12.90
Kurubaklagil	0	9.68	25.81	35.48	19.35	9.68
Sebze, Meyve						
Sebze	3.23	0	3.23	25.81	32.26	35.48
Meyve	0	0	6.45	16.13	41.94	35.48
Ekmek ve Tahıllar						
Ekmek	0	0	0	3.20	16.10	80.60
Pilav, Makarna	0	0	6.50	38.70	38.70	16.10
Kek, Kurabiye, Pasta	6.45	9.68	19.35	35.48	19.35	9.68
Börek, Poğaça	3.23	12.90	9.68	38.71	29.03	6.45
İçecekler						
Çay, Kahve	3.23	3.23	6.45	9.68	6.45	70.97
Kolalı İçecekler	16.13	12.90	12.90	16.13	22.58	19.35
Yağ ve Şeker						
Şeker	12.90	6.45	3.23	16.13	12.90	48.39
Katı Yağ	12.90	16.13	9.68	35.48	9.68	16.13
Sıvı Yağ	3.23	3.23	3.23	9.68	32.26	48.39
Hazır Besinler						
Kuruyemiş	6.45	16.13	29.03	32.26	12.90	3.23
Cips, Kraker	12.90	19.35	22.58	16.13	25.81	3.23
Çikolata, Gofret	3.23	6.45	3.23	29.03	25.81	32.26

Tablo 12’de şiddetli aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıkları incelenmiştir. Şiddetli aknesi olan hastaların süt ve süt ürünlerini tüketim sıklığı incelendiğinde %38.1’i her gün süt, %42.86’si haftada 3-5 kez yoğurt ve ayran, %42.86’sinin ise her gün peynir tükettiği saptanmıştır.

Şiddetli aknesi olan hastaların et ve et ürünlerini tüketim sıklığı incelendiğinde, %33.33’ünün haftada 1-2 kez kırmızı et, %47.62’sinin haftada 1-2 kez tavuk ve hindi, %28.6’sinin 15 günde 1 balık, %47.62’sinin ise haftada 1-2 kez sucuk, salam ve sosis tükettiği saptanmıştır.

Şiddetli aknesi olan hastaların yumurta ve kurubaklagil tüketim sıklığı incelendiğinde, %42.86’sinin haftada 1-2 kez yumurta, %38.1’inin haftada 3-5 kez kurubaklagil tükettiği saptanmıştır.

Şiddetli aknesi olan hastaların sebze ve meyve tüketim sıklığı incelendiğinde, %38.1’inin her gün sebze, %61.9’ünün her gün meyve tükettiği saptanmıştır.

Şiddetli aknesi olan hastaların ekmek ve tahıl tüketim sıklığı incelendiğinde, %81’inin her gün ekmek, %33.33’ünün haftada 3-5 kez pilav ve makarna, %33.33’ünün haftada 3-5 kez kek, kurabiye ve pasta, %47.6’sinin ise haftada 1-2 kez börek ve poğaça tükettiği saptanmıştır.

Şiddetli aknesi olan hastaların içecek tüketim sıklığı incelendiğinde, %57.1’inin her gün çay ve kahve tükettiği saptanmıştır. %28.57’sinin ise kolalı içecek tüketmediği saptanmıştır.

Şiddetli aknesi hastaların yağ ve şeker tüketim sıklığı incelendiğinde, %42.86'sinin her gün şeker, %33.33'ünün haftada 3-5 kez katı yağ, %66.7'sinin ise her gün sıvı yağ kullandığı saptanmıştır.

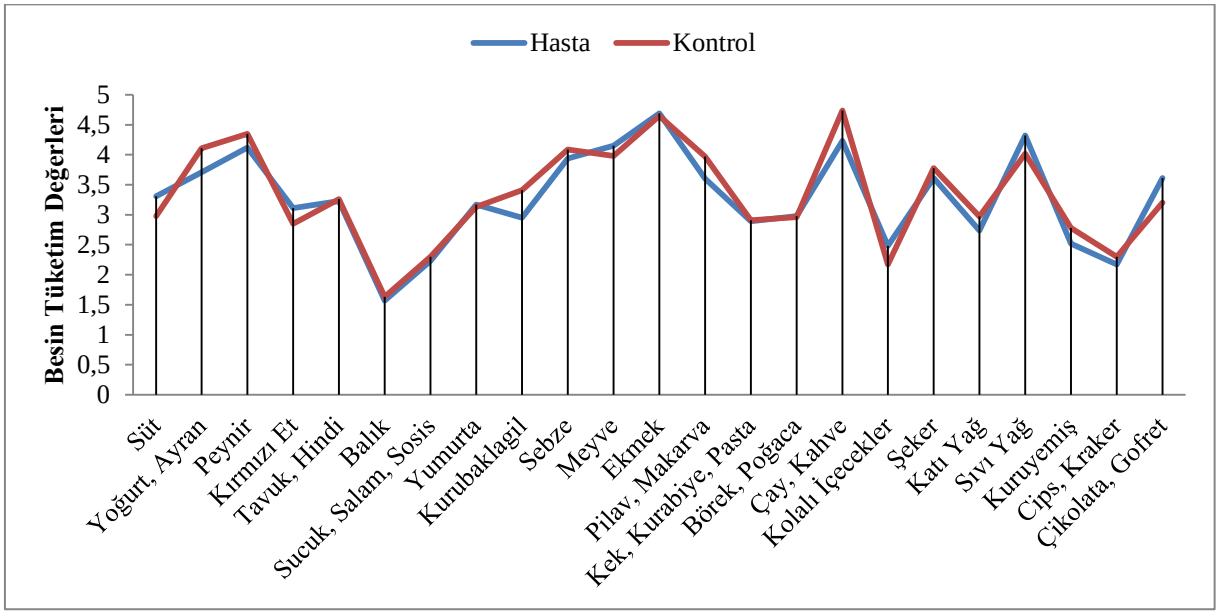
Şiddetli aknesi olan hastaların hazır besin tüketim sıklığı incelendiğinde, %52.38'sinin haftada 1-2 kez kuruyemiş, %28.6'sinin haftada 3-5 kez cips ve kraker, %28.57'sinin her gün çikolata tükettiği saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Şiddetli aknesi olan hastaların besin tüketim sıklıklarının incelenmesi (%)

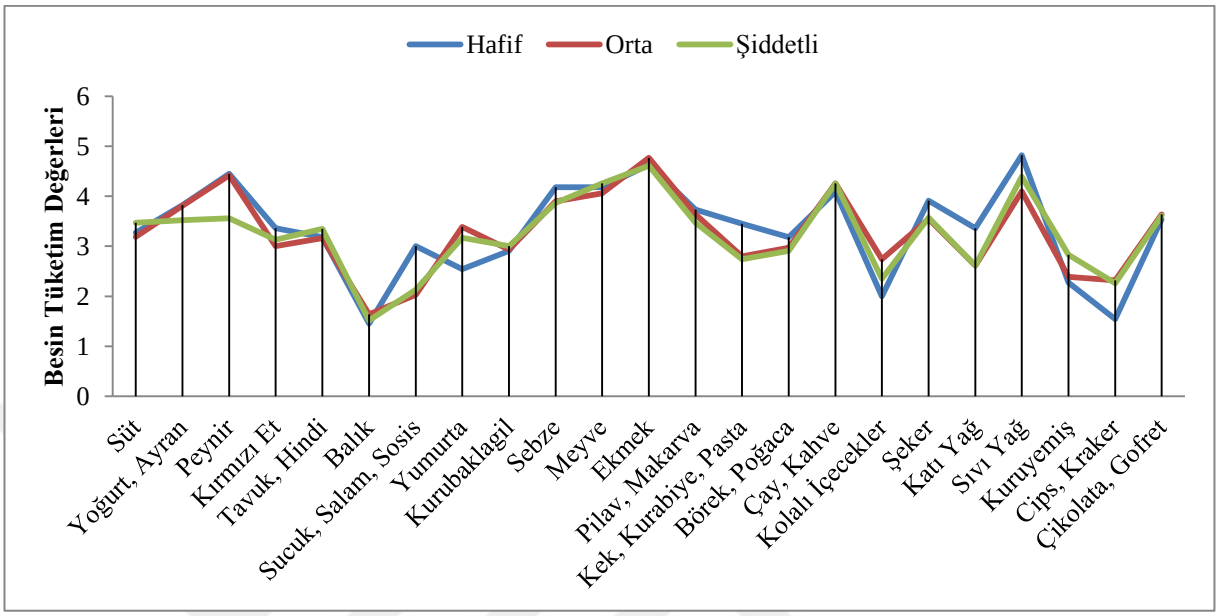
Süt ve Süt Ürünleri	**Hiç**	**Ayda 1**	**15 Günde 1**	**Haftada 1-2**	**Haftada 3-5**	**Her Gün**
Süt	4.76	14.29	0	28.57	14.29	38.10
Yoğurt, Ayran	4.76	4.76	4.76	28.57	42.86	14.29
Peynir	9.52	4.76	9.52	4.76	28.57	42.86
Et ve Et Ürünleri						
Kırmızı Et	4.76	9.52	9.52	33.33	33.33	9.52
Tavuk, Hindi	0	4.76	4.76	47.62	38.10	4.76
Balık	23.80	23.00	28.60	23.80	0.00	0.00
Sucuk, Salam, Sosis	19.05	9.52	14.29	47.62	4.76	4.76
Yumurta ve Kurubaklagil						
Yumurta	9.52	9.52	0	42.86	23.81	14.29
Kurubaklagil	0	19.05	14.29	28.57	38.10	0
Sebze, Meyve						
Sebze	4.76	0	9.52	23.81	23.81	38.10
Meyve	0	4.76	9.52	9.52	14.29	61.90
Ekmek ve Tahıllar						
Ekmek	4.80	0	0	4.80	9.50	81.00
Pilav, Makarna	4.76	0	9.52	33.33	33.33	19.05
Kek, Kurabiye, Pasta	4.76	14.29	19.05	28.57	33.33	0
Börek, Poğaça	0	14.30	14.30	47.60	23.80	0
İçecekler						
Çay, Kahve	0	4.80	0	23.80	14.30	57.10
Kolalı İçecekler	28.57	9.52	19.05	9.52	23.81	9.52
Yağ ve Şeker						
Şeker	14.29	0.00	4.76	19.05	19.05	42.86
Katı Yağ	19.05	4.76	14.29	19.05	33.33	9.52
Sıvı Yağ	0	0	9.50	4.80	19.00	66.70
Hazır Besinler						
Kuruyemiş	9.52	9.52	9.52	52.38	14.29	4.76
Cips, Kraker	23.80	19.00	0	28.60	28.60	0
Çikolata, Gofret	4.76	4.76	4.76	28.57	28.57	28.57

Bireylerin besin tüketim sıklıklarını ölçmek için likert tipi ölçekten yararlanılmıştır. Bu ölçekte kullanılan ifadeler sırasıyla, "*Hiç*", "*Ayda 1*", "*15 günde 1*", "*Haftada 1-2*", "*Haftada 3-5*" ve "*Her gün*" şeklindedir. Burada bireylerin herhangi bir besin ürününe ilişkin vermiş oldukları tüketim sıklığı cevabı, puan olarak düşünülmüştür. Birey, *"Hiç"* tüketmediğini ifade ettiyse 0, *"Her gün"* tükettiğini ifade ettiyse 5 puan olarak değerlendirilmiştir. Böylece her tüketim maddesine ilişkin puanlar minimum 0 ve maksimum 5 değerini almaktadır. Ortalama puan değeri 5 değerine ne kadar yakınsa, ilgili ürünün tüketim sıklığı o derece yüksek olarak düşünülmüştür. Şekil 1'de hasta ve kontrol grubuna göre besin tüketim değerlerinin değişimi grafiksel olarak gösterilmiştir. Şekil 2'de ise akne şiddetine göre besin tüketim değerlerinin değişimi grafiksel olarak gösterilmiştir.

Şekil 1. Hasta ve kontrol grubuna göre besin tüketim değerlerinin değişimi



Şekil 2. Akne şiddetine göre besin tüketim değerlerinin değişimi



Tablo 13'de akne grubu ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama besin tüketim puanları karşılaştırılmıştır. Akne grubu ile kontrol grubunun ortalama süt ve peynir tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir $(p > 0.05)$. Akne grubu ile kontrol grubunun ortalama yoğurt ve ayran tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $(p = 0.046 < 0.05)$. Kontrol grubundaki bireylerin yoğurt ve ayran tüketim sıklığı, akne grubuna göre daha yüksektir.

Akne grubu ile kontrol grubunda et ve et ürünleri tüketimleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0.05).

Akne ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama yumurta tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken $(p > 0.05)$ ortalama kurubaklagil tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

$(p = 0.026 < 0.05)$. Kontrol grubundaki bireylerin, akne grubundaki bireylere göre kurubaklagil tüketim sıklığı daha yüksektir.

Akne ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama sebze ve meyve tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir $(p > 0.05)$.

Akne ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama ekmek, kek, kurabiye, pasta, börek ve poğaça tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken $(p > 0.05)$, ortalama pilav ve makarna tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $(p = 0.032 < 0.05)$. Kontrol grubundaki bireylerin pilav ve makarna tüketim sıklığı, akne grubundaki bireylere göre daha yüksektir.

Akne ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama kolalı içecek tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken $(p = 0.370 > 0.05)$, ortalama çay ve kahve tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $(p = 0.018 < 0.05)$. Kontrol grubundaki bireylerin çay, kahve tüketim sıklığı, akne grubundaki bireylere göre daha yüksektir.

Akne ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama şeker, katı yağ ve sıvı yağ tüketim sıklıkları değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir $(p > 0.05)$.

Akne ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama kuruyemiş, cips, kraker ve çikolata, gofret tüketim sıklığı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir $(p > 0.05)$. Ancak %90 güven düzeyinde, hasta grubunun ortalama çikolata, gofret

tüketim sıklığının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır $(p = 0.070 < 0.10)$.

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama besin tüketim puanlarının karşılaştırılması

Besin Tüketim Ürünleri	Hasta ve Kontrol Grupları		p
	Hasta	Kontrol	
	$\bar{x} \pm S$	$\bar{x} \pm S$	
Süt ve Süt Ürünleri			
Süt	3.31±1.50	2.98±1.64	0.275
Yoğurt, Ayran	3.71±1.06	4.11±0.99	**0.046**
Peynir	4.12±1.28	4.35±1.02	0.325
Et ve Et Ürünleri			
Kırmızı Et	3.11±1.08	2.85±1.03	0.205
Tavuk, Hindi	3.23±0.82	3.26±0.80	0.848
Balık	1.57±1.02	1.63±0.99	0.753
Sucuk, Salam, Sosis	2.23±1.50	2.30±1.07	0.763
Yumurta ve Kurubaklagil			
Yumurta	3.17±1.35	3.13±1.04	0.871
Kurubaklagil	2.95±1.16	3.41±0.88	**0.026**
Sebze, Meyve			
Sebze	3.94±1.25	4.09±0.81	0.450
Meyve	4.15±0.99	3.98±1.06	0.374
Ekmek ve Tahıllar			
Ekmek	4.69±0.83	4.65±0.90	0.809
Pilav, Makarna	3.60±0.93	3.97±0.86	**0.032**
Kek, Kurabiye, Pasta	2.89±1.24	2.91±1.17	0.929
Börek, Poğaça	2.98±1.11	2.96±1.05	0.894
İçecekler			
Çay, Kahve	4.23±1.40	4.74±0.83	**0.018**
Kolalı İçecekler	2.48±1.81	2.17±1.65	0.370
Yağ ve Şeker			
Şeker	3.61±1.72	3.78±1.72	0.615
Katı Yağ	2.74±1.69	2.97±1.50	0.444
Sıvı Yağ	4.32±1.06	4.02±1.39	0.198
Hazır Besinler			
Kuruyemiş	2.52±1.25	2.78±1.23	0.28
Cips, Kraker	2.17±1.51	2.30±1.43	0.635
Çikolata, Gofret	3.61±1.26	3.20±1.09	0.070

Tablo 14'de akne şiddetine göre ortalama besin tüketim değerleri arasındaki farklılık incelenmiştir. Akne şiddetine göre, incelenen tüm besin ürünlerine ilişkin ortalama tüketim değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir $(p > 0.05)$.

Tablo 14. Akne şiddetine göre ortalama besin tüketim puanlarının karşılaştırılması

Besin Tüketim Ürünleri	Akne Şiddeti			p
	Hafif	Orta	Şiddetli	
	$\bar{x} \pm S$	$\bar{x} \pm S$	$\bar{x} \pm S$	
Süt ve Süt Ürünleri				
Süt	3.27±1.49	3.19±1.51	3.47±1.50	0.725
Yoğurt, Ayran	3.82±0.60	3.81±1.05	3.52±1.24	0.740
Peynir	4.45±0.82	4.42±0.72	3.56±1.80	0.259
Et ve Et Ürünleri				
Kırmızı Et	3.36±0.67	3.00±1.06	3.13±1.25	0.564
Tavuk, Hindi	3.18±0.60	3.16±0.90	3.35±0.83	0.646
Balık	1.45±0.52	1.64±1.11	1.52±1.08	0.931
Sucuk, Salam, Sosis	3.00±1.34	2.03±1.58	2.13±1.39	0.168
Yumurta ve Kurubaklagil				
Yumurta	2.54±1.57	3.39±1.14	3.17±1.46	0.210
Kurubaklagil	2.91±1.30	2.93±1.12	3.00±1.20	0.971
Sebze, Meyve				
Sebze	4.18±1.47	3.90±1.13	3.87±1.32	0.779
Meyve	4.18±0.75	4.06±0.89	4.26±1.21	0.772
Ekmek ve Tahıllar				
Ekmek	4.63±0.92	4.77±0.50	4.61±1.12	0.751
Pilav, Makarna	3.73±0.65	3.64±0.84	3.47±1.16	0.722
Kek, Kurabiye, Pasta	3.45±1.03	2.80±1.32	2.74±1.18	0.254
Börek, Poğaça	3.18±0.98	2.97±1.22	2.91±1.04	0.804
İçecekler				
Çay, Kahve	4.09±2.02	4.26±1.36	4.26±1.09	0.937
Kolalı İçecekler	2.00±2.00	2.74±1.76	2.35±1.79	0.470
Yağ ve Şeker				
Şeker	3.91±1.51	3.55±1.82	3.57±1.73	0.828
Katı Yağ	3.36±1.96	2.61±1.61	2.61±1.70	0.414
Sıvı Yağ	4.82±0.40	4.10±1.25	4.39±0.94	0.143
Hazır Besinler				
Kuruyemiş	2.27±1.19	2.39±1.20	2.83±1.34	0.346
Cips, Kraker	1.54±1.44	2.32±1.47	2.26±1.57	0.323
Çikolata, Gofret	3.54±1.04	3.64±1.33	3.61±1.30	0.975

5. TARTIŞMA

Akne, sık görülen ve 12-24 yaş aralığındaki adölesanların %85'ini etkileyen pilosebase ünitenin kronik inflamatuar hastalığıdır (1). Akne başlangıcı kadınlarda ortalama 11 yaşında, erkeklerde ise 12 yaşındadır (98). Çalışmamızda, kadınlarda akne başlangıç yaşı ortalama 13, erkeklerde ise 14 idi. Bulgularımız literatür ile paraleldir. Çalışmamızdaki, akne grubunun ortalama yaşı 19.6 idi. Çalışmaya, 42 kadın (%64,6), 23 erkek (%35,4) olmak üzere 65 hasta alınmıştır. Kadın/erkek oranı 1.82 olarak bulunmuştur. Literatürde akne sıklığı erkek ile kadın arasında benzerdir. Kızlarda 14-17, erkeklerde ise 16-19 yaş arasında daha sık görülmektedir (47, 99).

Kontrol grubuna 28 kadın (%60,9), 18 erkek (%39,1) olmak üzere 46 kişi alınmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 20.74 idi. Akne grubu ile kontrol grubu yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu çalışmanın uygun gruplarda yapıldığını göstermektedir.

Akne grubundaki 65 kişiden 11 kişinin (%16,9) hafif şiddette aknesi, 31 kişinin (%47,7) orta şiddette aknesi ve 23 kişinin (%35,4) şiddetli aknesi bulunmaktadır. Hafif şiddette aknesi olan 11 kişinin 2'si erkek (%8,7) 9'u kadındır (%21,4). Orta şiddette aknesi olan 31 kişinin 9'u erkek (%39,1) 22'si kadındır (% 52,4). Şiddetli aknesi olan 23 kişinin 12'si erkek (%52,2) 11'i ise kadındır (%26,2). Şiddetli akneye erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanılmaktadır (100). Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumludur.

Son zamanlarda obezite oranında artışla beraber obezite ile ilişkili hastalıklarda da artış görülmeye başlanmıştır. VKİ ile serum total testosteron düzeyi arasında ilişki

bulunmuştur. Obez kişilerde obez olmayanlara göre en belirgin fark SHBG düzeyinin düşük olmasıdır. SHBG düşüklüğü serumdaki serbest testosteron düzeyini artırmaktadır. Obez kişilerin bu farklılıklar nedeniyle, periferal hiperandrojenizme daha yatkın olabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca hiperandrojenizm bulguları olan akne ve hirşutizmin, obez kişilerde daha sık görülebileceği düşünülmektedir (101). Yüksek glisemik indeksli besinler ile akne arasında pozitif ilişki saptanması ve bu besinlerin VKİ'sinde de artışa neden olması, akne ve VKİ arasında pozitif bir ilişkinin olabileceğini desteklemektedir (102). Ancak akne ile VKİ arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (61).

Yaş aralığı 6-11 olan, 3.274 kişide yapılan çalışmada aknesi olan grubun VKİ kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (103). Yaş aralığı 18-19 yaş olan kişilerde yapılan başka bir çalışmada, kadınlarda akne ve VKİ arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken, erkeklerde anlamlı ilişki saptanmamıştır (104). On üç- 42 yaş aralığında 141 akneli hasta ile 73 sağlıklı gönülüde yapılan bir çalışmada; hiperandrojenizm bulguları olan hirşutizm, menstrüel düzensizlik, androjenik alopesi, sebore, polikistik over ve obezite akne grubunda daha fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada şiddetli aknesi olan grubun VKİ, hafif aknesi olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ölçülen hormon değerlerinden serbest ve total testosteron, DHEA-S ve prolaktin akne grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (105). Farklı bir çalışmada, düşük VKİ, akne gelişimi açısından koruyucu bulunmuş, ancak net bir doz-cevap ilişkisi saptanamamıştır. Aynı çalışmada, kadınlarda VKİ'nin akne üzerine olan etkisi daha güçlü bulunmuştur (61).

Yüksek VKİ matebolik sendrom birleşenlerinden biridir ve insülin direnci ile ilişkilidir. Süt tüketimi, GH ve IGF-1 düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Yüksek glisemik indeksli besinlerin tüketimi ise IGFBP1, IGFBP3 ve SHBG seviyelerinde azalmaya yol açarak, serum IGF-1 ve serbest serum androjen düzeyini artırmaktadır (65). Bu etkileri nedeniyle yüksek glisemik indeksli besinlerle beslenme ve süt tüketimi akne ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yüksek glisemik indeksli besinler ve süt tüketimi VKİ artışı ile de ilişkili bulunmuştur (102).

Akne gelişimi dolaşımdaki IGF-1 düzeylerindeki artışa bağlanmıştır. Puberte döneminde artan IGF-1 ve insülin düzeylerinin puberte sonlarında azalması ile aknenin remisyona girmesi, IGF-1'in akne patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir. Ayrıca puberteyle birlikte artan androjen seviyeleri puberte sonlanmasına rağmen aynı seviyelerde seyretmektedir. Akne tedavisine dirençli olan 15-26 yaş aralığındaki 22 erkek hastayı kapsayan çalışmada, HOMA-IR ve VKİ akne grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Akne grubundaki kişilerin serum androjen düzeyleri ise normal aralıklarda bulunmuştur (106).

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınların %5-8'ini etkileyen bir sendromdur. Hiperandrojenizm, kronik anovülasyon ve polikistik overler ile karakterizedir. Obezitenin, PCOS gelişiminde ve bulgularının devam etmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca PCOS bulgularının şiddeti ile obezite arasında ilişki saptanmıştır (101, 107). Polikistik over sendromu olan hastalarda yapılan çalışmada, VKİ yüksek olan PCOS'lu hastalarda menstrüel düzensizliklere ve hiperandrojenizme daha sık rastlanmıştır. Ancak PCOS'lu obez hastalarda, PCOS'lu obez olmayan hastalara göre akne ve hirşutizm daha az görülmüştür (107). Gambineri ve ark. larının yaptığı çalışmada da benzer olarak obezitesi olan PCOS'lu

hastalarda daha az akneye rastlanmıştır (108). Başka bir çalışmada obez kadınlarda PCOS, menstrüel düzensizlik ve serum total testosteron seviyeleri obez olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlarla çelişkili olarak obez olmayan kadınlarda obez kadınlara göre akne daha fazla görülmüştür. Total testosteron seviyesi yüksek olan obez kadınlarda da aynı şekilde akne oranı obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (101). Postadölesan kadınlarda yapılan bir çalışmada, VKİ yüksek olan hastalarda akne lezyon sayısı daha düşük bulunmuştur (109).

Obez hastalarda hiperandrojenizm daha fazla görülmesine rağmen hiperandrojenizm bulgularından olan akne ve hirşutizmin daha az saptanması çelişkilidir. Bu çelişki, obez hastalarda androjen üretiminin artmasıyla beraber androjen eliminasyonunun da artmasına bağlanmıştır. Obezitenin aromataz enzim düzeyini artırarak, testosteronun estradiol'a çevrilmesini sağladığı için akne gelişimi yönünden koruyucu olduğu düşünülmektedir (101, 107). Estradiol, sebase bezde androjenlerin gösterdiği ters etkilere neden olarak, negatif feed-back mekanizmasıyla androjen salınımını inhibe etmekte ve sebase bez büyümesi ile lipid üretimini kontrol eden genler üzerine negatif etki ederek akne gelişimini engellemektedir (110) .

Bizim çalışmamızda, akneli grup ile kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0.169). Kontrol grubunun VKİ ortalaması 22,75 iken akne grubunun 21,85'di. Akne şiddeti hafif, orta ve şiddetli olan gruplar arasında da VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0.763). Çalışmamızın sonucu aknenin VKİ'sinden etkilenmediğini düşündürmektedir. Ancak çalışma grubunun kısıtlı sayıda olması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Akne ile diyet arasındaki ilişki yıllar boyunca araştırılmıştır. Batı tarzı diyet (yüksek glisemik yük içeren besinlerden zengin) ve süt, akne ile en çok ilişkilendirilen besinlerdir. Akne ile diyet arasındaki ilişkide ana iki yolak rol oynamaktadır. Bunlar FoxO1 ve mTORC-1'dir (64). Nükleer FoxO1; androjen reseptör aktivitesini, lipogeneziste rol oynayan LXR-α ve PPARγ'yı ve artmış seviyelerinde sebase bezden salınan trigliserid artışı ile sebumdaki monosatüre yağ asit miktarını artıran sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1 (SREBP-1c)'yı süprese etmektedir. Bu etkileri ile lipogenezisi inhibe etmektedir (111, 112). FoxO1, mTORC-1'i negatif yönde regüle etmektedir (64). mTORC-1, ökaryotik hücrelerde bulunan hücre büyümesini ve metabolizmasını düzenleyen bir kinazdır. mTORC-1 infindubular keratinositlerde proliferasyona, sebase bez hiperplazisine ve sebase bezde lipogeneziste artışa neden olmaktadır. Bu etkileri ile akne gelişimine katkıda bulunmaktadır (111).

Akne patogenezinde sadece androjenlerin değil, IGF-1 artışının da rol oynadığı gösterilmiştir. Puberteyle birlikte artan androjen seviyeleri birkaç dekad boyunca yüksek seviyelerde seyretmesine rağmen, adölesan dönemin bitiminde akne kendiliğinden gerileme eğilimi göstermektedir. Puberte bitiminde, IGF-1 seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. Puberte sonrası androjen seviyelerinde değişiklik olmamasına rağmen, akne gelişiminin azalması, azalan IGF-1 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (30, 64). Ayrıca konjenital IGF-1 eksikliği ile karakterize Laron sendormunda akne gelişimi gözlenmemektedir. Ancak bu hastalara yüksek doz IGF-1 verildiğinde akne gelişimi izlenmiştir. Bu bulgular, IGF-1 ile akne arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (64). IGF-1; gonadal ve adrenal androjen sentezini ve 5-α redüktaz aktivitesini artırmaktadır. İnsülin ve IGF-1; PI3K-AKT yolağını

aktivasyonu yoluyla nükleer FoxO1 fosforilasyonuna neden olarak, FoxO1'in sitoplazmaya translokasyonunu uyarmaktadır. Böylece nükleer FoxO1 seviyelerini azaltmaktadır. Mirdamadi ve ark. ları SZ95 sebositlerde IGF-1'in nükleer FoxO1'i süprese ederek, lipogenezisi artırdığını göstermişlerdir (113).

Akne ve diyet ilişkisini ortaya koymak için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 1960'lı yıllardan önce diyet ile akne ilişkili bulunduğundan, özellikle aşırı karbonhidrat tüketiminden ve yüksek şeker içerikli besinlerden kaçınılması önerilmekteydi (114). Daha sonra yapılan çalışmalar yüksek glisemik indeks içeren batı diyeti ve süt tüketimi üzerine yoğunlaşmıştır. Fulton ve ark. larının 1969 yılında yaptığı çalışmada, 65 kişiye çikolata bar veya aynı oranda kalori içeren kontrol bar 4 hafta boyunca verilmiştir. Üç hafta aradan sonra, 4 hafta alternatif bar verilmiştir. Akne lezyon sayılarına göre akne şiddeti değerlendirilmiştir. Kontrol bar ile çikolata bar tüketen hastalar arasında akne şiddeti yönünden fark saptanmamıştır (115). Ancak bu çalışma bazı yönlerden hatalı bulunmuştur. İlk olarak çalışmanın süresi olan 4 hafta akne formasyonu için yeterli bir süre değildir. Kontrol bar ile çikolata barın içerisindeki toplam şeker ve yağ oranının aynı olması nedeniyle, verilen bar kontrol için uygun bir seçim değildir. Son olarak, diyetle ilişkili aknede genellikle püstüler aktivasyon bildirilmektedir. Bu çalışmada akne sayısı ile akne şiddeti belirlenmesi nedeniyle komedondan püstül forma dönen lezyonlar göz ardı edilmiştir (114). Anderson ve ark. larının yapıtığı çalışmada, 27 öğrenciye 1 hafta boyunca çikolata, süt, kavrulmuş fıstık veya kola verilmiştir. Bir hafta sonunda akne şiddetinde artış saptanmamıştır (116). Ancak bu çalışma da az örneklem sayısı ve istatiksel veri olmaması nedeniyle yetersiz bulunmuştur (114).

Süt ve akne ilişkisini ortaya koymaya yönelik çalışmalar mevcuttur. Sütün akne yapıcı özelliği plazma IGF-1 düzeylerini artırması ve içeriğindeki DHT'un prekürsörleri olan hormonlara bağlanmıştır (117, 118). Farklı olarak sütün içeriğinde bulunan iyot miktarının akneyi tetiklediği yönünde hipotezler de mevcuttur (119). Adebamowa ve ark. larının 47.355 erişkin kadında retrospektif olarak yaptığı çalışmada, fazla süt (özellikle yağsız süt) tüketen kişilerde daha fazla akne görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada, yağsız sütün yağlı süte göre akneyi daha fazla tetiklemesi yağsız sütün işlem sırasında akneyi tetikleyen faktörlerin aktivitesindeki artışa ve tam yağlı süte göre daha az oranda östrojen içermesine bağlanmıştır (117). 2006 yılında ise Adebamowa ve ark. ları 9-15 yaş aralığında olan 6094 kız hastada prospektif bir çalışma ile hastaları 3 yıl boyunca diyet ve akne açısından takip etmişlerdir. Çalışma sonucunda akne ile total süt tüketimi arasında pozitif ilişki saptanmıştır (120). 2008 yılında ise benzer bir çalışma, 4237 erkek hastada yapılmıştır. Akne ile total süt tüketimi arasında ilişki saptanmazken, yağsız süt tüketimi ile akne arasında pozitif ilişki saptanmıştır (121). On dört-19 yaş aralığındaki 225 kişide yapılan çalışmada, akne ve kontrol grubu arasında tam yağlı süt ile diğer süt ürünleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak akne grubunda yağsız süt tüketimi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (122). 1112 erkek ile 1377 kadın hastada yapılan başka bir çalışmada, süt tüketimi daha fazla olan kadınlarda daha fazla akne görülürken, aynı fark erkeklerde görülmemiştir. Aynı çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak tam yağlı süt tüketimi ile akne arasında korelasyon saptanırken, yarı-yağlı süt ve yağsız süt tüketimi ile akne arasında ilişki saptanamamıştır (123). 18-30 yaş aralığında 44 aknesi olan ve 44 kontrol grubunda yapılan çalışmada, süt ve dondurma tüketiminin akneyi artırdığı görülmüştür. Bu

çalışmada, haftada birden fazla süt tüketimininin akne riskini 4 kat artırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada yoğurt ve peynir tüketimi ile akne arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum sütün fermantasyonu sırasında probiyotik bakterilerin IGF-1 kullanması sonucu, IGF-1 oranlarınının azalmasına bağlanmıştır (124) .

Yaptığımız çalışmada, erkek ile kadınlar arasında süt ve süt ürünleri tüketimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, akne grubu ile kontrol grubu arasında süt ve peynir tüketim sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak akne grubunda süt tüketimi kontrol grubuna göre daha fazladır. Yoğurt ve ayran tüketim sıklığı ise kontrol grubunda akne grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (p=0.046). Akne şiddeti ile süt ve süt ürünleri tüketim sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, fark anlamlı bulunmamıştır.

Akne ile süt ve süt ürünlerinin tüketim sıklığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda süt tüketimi akne grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum örneklem sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Afrika'da buluna Kenya, Zambia ve Bantu'da yaşayan popülasyonlarda, batı toplumlarında yaşayanlara göre daha az akne olduğu gözlenmiştir (125-127). Brazilya'nın kırsal kesimi olan Purus Valley'de 6-16 yaş aralığındaki çocukların sadece %2.7'sinde akneye rastlanmıştır (128). Cordain ve ark. larının Papua New Guinea adalıları ile Paraguay toplumunda yaptıkları muayene sonucunda aknesi olan olguya rastlanmamıştır. Bu toplumlarda akne görülme sıklığının az olması, çevresel faktörlere ve glisemik indeksi düşük beslenme alışkanlıklarına bağlanmıştır (129).

Ancak bu çalışma, bu toplumların izole olmasından dolayı genetik faktörlerin dışlanamayacağı yönünde görüşler nedeniyle eleştirilmiştir (114, 130).

Yüksek glisemik indeksli besinlerin hiperinsülinemiye neden olarak akne gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Artmış insülin düzeyleri androjen salınımını artırarak sebum sekresyon salımınında artışa neden olmaktadır. İnsülin ayrıca IGF-1 düzeyini artırarak ve insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) düzeyini azaltarak keratinositlerde proliferasyona neden olmaktadır (118).

Diyet değişikliğinin sebase bezden salınan sebum miktarını ve içeriğini etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur (131-133). Kalorik kısıtlamanın sebum sekresyonunu azalttığı görülmüştür (131, 132). Tersi etki olarak yağ ve karbonhidrattan zengin beslenmenin sebum yapımını artırdığı saptanmıştır (133). 15-25 yaş aralığındaki erkek hastaların randomize olarak bir kısmına düşük glisemik indeksli gıdalar verilirken, diğer grup ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Her iki grupta da çalışmanın başlangıcında ve 12 hafta sonra Sebutape kullanılarak sebum miktarı ve birleşimine bakılmıştır. On ikinci hafta sonunda düşük glisemik indeksli grup ile kontrol grubu arasında total sebum salınımı açısından fark saptanmamıştır. Ancak düşük glisemik indeksle beslenen grupta desatüre yağ asitlerinin monosatüre yağ asitlerine göre arttığı gözlenmiştir. Buna paralel olarak düşük glisemik indeksle beslenen grupta kontrol grubuna göre akne sayısında daha fazla azalma saptanmıştır (134).

Yapılan hayvan çalışmalarında, yüksek glisemik indeksli besinlerin hiperinsülinemiye ve insülin rezistansına yol açtığı gösterilmiştir (135, 136). Ancak insanlarda yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Postadölesan 82 kadında ve 31 kontrol grubunda, aknesi olan grupta IGF-1 seviyeleri kontrol grubuna göre daha

yüksek saptanmıştır (137). Smith ve ark. larının yaptığı çalışmada düşük glisemik indeksle beslenen erkeklerde akne şiddetinde azalma saptanmıştır (138, 139). Kaymak ve ark. larının yaptığı çalışmada ise, akne ile kontrol grubunda serum glukoz, insülin düzeyleri ve glisemiks indeks açısından anlamlı fark saptanmamıştır (140). 43 erkek hastada yapılan başka bir çalışmada, 8 hafta boyunca 23 kişi düşük glisemik indeksle 20 kişi yüksek glisemik indeksle beslenmiştir. Çalışmanın sonunda her iki grupta da akne şiddetinde düzelme saptanmıştır. Akne şiddeti ile insülin seviyeleri arasında da ilişki bulunamamıştır (141). 464 adölesanda diyet anketi doldurtularak yapılan çalışmada, akne grubu ile kontrol grubu arasında glisemik indeks açısından anlamlı fark saptanmamıştır (142). Eskişehir'de 13-18 yaş aralığında 2230 katılımcı ile yapılan çalışmada, kentsel ve yarı-kırsal kesimde akne sıklığı karşılaştırılmıştır. Yarı-kırsal kesimde yaşayanlarda daha fazla akne görülmüştür. Bu durum kırsal kesimde doktora başvurma oranının daha az olmasına ve dermatolog olmamasına bağlanmıştır. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak, kentsel kesim ile kırsal kesim arasında diyet açısından farklılık saptanmamıştır (143). Çikolata, akneyi tetikleyen bir faktör olarak suçlanmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda akne ile çikolata ilişkisi net olarak ortaya koyulamamıştır (114). Çikolata ile yapılan çalışmaların tartışmalı olmasının sebeplerinden biri çikolata içerisindeki süt, şeker gibi ek katkı maddeleridir (144). Çikolatanın, monositlerden proinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olarak akneyi tetiklediği ileri sürülmüştür (145).

Fulton ve ark. larının yaptığı çalışmada, 65 kişiye çikolata bar veya aynı oranda kalori içeren kontrol bar 4 hafta boyunca verilmiştir. Üç hafta aradan sonra, 4 hafta alternatif bar verilmiştir. Akne lezyon sayılarına göre, akne şiddeti

değerlendirilmiştir. Kontrol bar ile çikolata bar tüketen hastalar arasında akne şiddeti yönünden fark saptanmamıştır (115). Bu çalışma, kullanılan kontrol barın uygun olmaması ve akne lezyonlarının sayılmasının aknenin inflamatuar forma dönen lezyonlarını saptamada yetersiz olacağı için eleştirilmiştir (114). Daha sonra Anderson ve ark. ları, aknesi çikolata ile şiddetlendiğini belirten 27 kişiye yüksek oranda çikolata vermiştir. Bu çalışmada da akne ve çikolata arasında ilişki saptanamamıştır (116). Az örneklem sayısı olması ve istatiksel analiz yapılmaması çalışmanın eleştirilen yönleridir (114). 18-35 yaş aralığındaki 10 erkek hastaya 340 gr çikolata bir hafta verilerek, 4. ve 7. gündeki akne lezyonlarındaki değişime bakılmıştır. Çikolata tüketimi ile birlikte inflamatuar akne lezyonlarında anlamlı artış saptanırken, non-inflamatuar lezyonlarda anlamlı artış saptanmamıştır (144). 54 kolej öğrencisine sütlü çikolata bar veya aynı oranda glisemik yük içeren şekerleme verilmiştir. 48 saat sonunda akne lezyonları incelenmiştir. Çikolata tüketen grupta, şekerleme tüketen gruba göre akne şiddetinde anlamlı artış gözlenmiştir (146)

Çalışmamızda, besinler yüksek ve düşük glisemik indeksli olarak ayrılmamıştır. Yumurta, et ve et ürünleri, sebze, meyve, ekmek, kek-kurabiye-pasta, börek- poğaça, asitli içecekler, yağ, şeker, kuruyemiş, cips-kraker, çikolata-gofret besinleri açısından akne grubu ile kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Korele olarak akne şiddeti ile aynı besinlerin tüketimi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda rastlamadığımız bulgu olarak kurubaklagil, pilav-makarna ve çay-kahve tüketimi kontrol grubunda akne grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çikolata-gofret tüketimi; akne grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmamasına rağmen, %90 güven düzeyinde,

hasta grubunun ortalama çikolata-gofret tüketim sıklığının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu söylenebilir $\left(p = 0.070 < 0.10 \right)$.

Akne ile diyet arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Çalışmamızda akne ile diyet arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır. Süt ve çikolata-gofret tüketimi istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte akne grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, süt ve çikolatanın akne ile en çok ilişkilendirilen besinler arasında yer alması nedeniyle literatür ile uyumludur. Çalışmamızda akne ile diyet arasındaki ilişkinin ortaya koyulamaması; besinlerin glisemik indekslerine göre gruplandırılmamış olması, besin tüketim sıklığının hasta tarafından anket doldurularak saptanmış olması ve örneklem sayısının düşüklüğüne bağlanabilir.

Akne ile serum lipid profili arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik çalışmalar yapılmıştır, ancak net bir sonuç elde edilememiştir. Androjenler, plazmadaki kolesterolden sentezlendiği için total kolesterol seviyesinin akne oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (147).

Kistik aknesi olan 16-27 yaş aralığındaki 12 erkek hastada yapılan bir çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük HDL seviyeleri saptanmıştır. Total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde ise fark saptanmamıştır (148). Başka bir çalışmada 166 hasta (kadınlar ve erkekler kendi içinde değerlendirilerek) ile kontrol grubu arasında total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyeleri açısından fark saptanmazken, akne grubunda HDL seviyesi anlamlı düşük bulunmuştur. Akne şiddetleri (hafif, orta, şiddetli) ile kontrol grubu arasında yapılan kıyaslamada total kolesterol açısından fark saptanmazken, LDL seviyesi akne şiddeti ile paralellik

göstermiştir (hafif şiddette aknesi olan kadınlar hariç). Trigliserid seviyesinde hafif ve orta şiddette aknesi olanlarla kontrol grubu arasında fark saptanmazken, şiddetli aknesi olan kişilerde kontrol grubuna göre trigliserid seviyesi yüksek saptanmıştır. Hem erkek hem de kadın hasta gruplarında akne şiddeti artıkça HDL seviyesinde düşüş gözlenmiştir (149). Yaş aralığı 15-26 olan, akne tedavisine dirençli 22 erkek hastada yapılan çalışmada, benzer olarak akne grubu ile kontrol gurubu arasında total kolesterol ve trigliserid arasında fark saptanmazken, akne grubunda HDL kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Çalışmada, erkeklerde insülin direnci ve düşük HDL seviyelerinin akne için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (106).

Şiddetli aknesi olan 60 kadında yapılan çalışmada, akne grubunda kontrol grubuna göre total kolesterol ve LDL seviyelerinde anlamlı artış görülürken, HDL seviyesinde düşüş görülmüştür. Aynı çalışmada trigliserid ve VLDL seviyeleri arasında fark saptanmamıştır (147). Obezite ve hirşutizmi olmayan 60 akneli hastada yapılan çalışmada, akne ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde anlamlı fark saptanırken, TG açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Total kolesterol ve LDL akne grubunda yüksek, HDL ise düşük saptanmıştır. Ayrıca total testosteron seviyesi ile total kolesterol ve LDL arasında pozitif ilişki saptanırken, total testosteron ve HDL arasında negatif ilişki saptanmıştır. Estradiol ise HDL seviyesini artırırken, total kolesterol ve LDL seviyelerini azaltmaktadır (150). Aknesi olan 181 hastayı kapsayan çalışmada; total kolesterol, LDL seviyesi hem erkek hem de kadın hastalarda yüksek saptanmıştır. Trigliserid seviyeleri ise sadece şiddetli ve orta şiddetli aknesi olan erkek hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada, tüm akne hastalarında lipid profil değerlerinin yüksek saptanmadığı, bazı akne hastalarında normal veya düşük saptanabildiği

vurgulanmıştır (151). Yaş aralığı 21-61 olan 219 kadında yapılan çalışmada, hastaların %51,14'ünde total kolesterol, %39,72'sinde LDL ve %20'sinde TG normal değer aralığı dışındaki (yüksek olarak) düzeylerde saptanmıştır. Bu değerleri %11,42 ile HDL ve %5,94 ile VLDL izlemiştir (152). Adölesan dönemdeki 60 kadında yapılan çalışmada, obez ve aknesi olan kadınların, obez ama aknesi olmayanlara göre LDL ve TG değerleri yüksek saptanmıştır. HDL değeri ise düşük bulunmuştur (153).

Bu çalışmalardan farklı olarak; Tayvanlı post-adölesan kadınlarda yapılan çalışmada, akne lezyon sayısı ile total kolesterol, TG, HDL ve LDL değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (109). Ekiz ve ark. larının yaptığı çalışmada post-adölesan dönemde aknesi olan 184 kişide; total kolesterol, TG ve LDL seviyeleri açısından fark saptanmamıştır. Ancak hasta grubunda HDL seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (154).

Bizim çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubu arasında HDL, LDL, TG ve VLDL açısından anlamlı fark bulunmazken, farklı olarak total kolesterol seviyesi kontrol grubunda akne grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p= 0.009$). Hafif, orta ve şiddetli aknesi olan hastalar birbirleriyle kıyaslandığında lipid profilleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, hafif akne şiddeti olan hastalarda HDL düzeyi, orta ve şiddetli aknesi olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu yüksek HDL seviyesinin akne gelişiminde frenleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca şiddetli aknesi olan hastalarda TG ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Bu da yüksek trigliserid düzeyinin akne şiddetinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki; kontrol grubunun total kolesterol seviyesi, akne grubuna göre yüksek çıkmıştır. Yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçlar ile beraber çalışmamızda akne ile lipid profili arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyulamamıştır.

Akne patogenezinde artmış sebum sekresyonu, foliküler hiperkeratinizasyon, *P.acnes* proliferasyonu ve inflamasyon olarak 4 ana faktör rol oynamaktadır. Sebum sekresyonundaki artış akne gelişimi için önemli bir etkendir. Adölesan dönemde, androjen miktarının artması ile sebum sekresyonunda artışa bağlı olarak akne kliniği ortaya çıkmaktadır (3, 20). Ayrıca akne ile sebum sekresyonu arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koymaya yönelik yapılan çalışmalar da mevcuttur. İlk 1964 yılında yapılan çalışmada sebore ile akne arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Pierard ve ark. larının 18-24 yaş aralığındaki 50 erkek hastada yaptığı çalışmada, aknesi olan kişilerde kontrol grubuna göre sebum sekresyonu yüksek bulunmuştur (155). Kırk altı akneli kadın ve kontrol grubunda yapılan çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna göre sebum miktarı daha yüksek saptanmıştır. Ancak akneli hastalardaki baskın cilt tipi normal olarak bulunmuştur. Ayrıca akne lezyon sayısı ile sebum miktarı arasında korelasyon bulunamamıştır (156). İki yüz sekiz erkek ile 636 kadın hastada yapılan başka bir çalışmada, sebum miktarı ile hem komedonal hem de inflamatuar lezyon sayısı ile pozitif ilişki saptanmıştır, ancak bu ilişki inflamatuar lezyonlarda daha kuvvetli bulunmuştur. T-bölgesindeki sebum miktarı daha fazla saptanmasına rağmen, U-bölgesinin sebum miktarından daha fazla etkilendiği gözlenmiştir. Hem erkek hem de kadın hastalarda, akne sebum miktarından etkilenmekle birlikte bu ilişki erkek hastalarda daha kuvvetli bulunmuştur (157).

Akne ile sebum sekresyonu arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamakla birlikte, akne gelişiminde sebum sekresyonunun rolü olduğu bilinmektedir.

Sebum, sekrese edilmeden önce sebositlerin stoplazmasında bulunan LD'larında depolanmaktadır. Sebosit diferansiyasyonunun ana göstergesi LD'ında meydana gelen sebum birikimidir. Sebosit diferansiyasyonu çeşitli fizyolojik faktörler tarafından kontrol edilmektedir (9). İnsulin ve DHT, sebase bezlerdeki lipid birikimini uyarmaktadır. LD yüzeyinde sebum birikimini düzenlediği düşünülen proteinler tespit edilmiştir. Perilipinler, LD yüzeyinde bulunan önemli bir protein ailesidir. PLIN ailesinin 1'den 5'e kadar adlandırılan 5 adet üyesi bulunmaktadır. Perilipinlerin, farklı dokularda farklı görevleri vardır (79).

SZ95 (insan sebosit kültür modeli) sebositte LD-ilişkili proteinlerin saptanması için yapılan çalışmada 54 tane PLIN2 ve PLIN3'ü de içeren protein saptanmıştır (12). Hamster sebase bezinde; suprabazal zonda yer alan sebositlerde bazal zonda yer alan sebositlere göre daha fazla perilipin ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca lipid birikimini arttıran insülin ve 5α DHT uyarısının sebositlerdeki perilipin ekspresyonunu da artırdığı saptanmıştır (13). SZ95 sebositlerde yapılan çalışmada PLIN3 miktarının azalması bazal durumdaki sebositlerdeki lipid miktarınını değiştirmemekle birlikte, linoleik asit ile muamele edilen (lipid yapımını stimüle etmek için) sebositlerde lipid birikiminin azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular PLIN3'ün sebase bezlerdeki lipogeneziste rol oynadığını göstermiştir (84). Diferansiye olmamış SZ95 sebositlerde, PLIN3 düzeyi PLIN2'ye göre 3 kat fazla bulunmuştur. Ancak linoleik asit ile sebosit diferansiyasyonu uyarıldığında, PLIN 2

seviyesi belirgin artış gösterirken, PLIN3 seviyesinin sabit kaldığı gözlenmiştir. PLIN1,4 ve 5 seviyelerinde ise hafif artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada derideki perilipin seviyelerinin SZ95 sebositleriyle paralellik gösterip göstermediğini ortaya koymak için insan derisinde immünohistokimyasal yöntem ile perilipin seviyelerine bakılmıştır. Sonuç olarak en fazla PLIN2 seviyesine rastlanırken daha az oranda PLIN3, 4 ve 5 seviyelerine rastlanmıştır. PLIN2 deprese edilen sebositlerde, hem bazal durumdaki, hem de linoleik asitle uyarıldığında lipid birikiminde azalma saptanmıştır. Ancak PLIN2 deprese ve konrol hücrelerdeki linoleik asit alımında fark saptanmamıştır. Bazal durumdaki sebositlerde PLIN2 yokluğunda bazı lipidlerin düzeylerinde azalma saptanmıştır. PLIN2 deprese farelerin sebositleri morfolojik olarak normal saptanırken, sebase bezlerin ortalama alanı, hücre sayısı ve proliferasyonu azalmış olarak saptanmıştır (79).

Yapılan çalışmalar, sebosit diferasiyasyonu için gerekli olan lipid birikiminde perilipinlerin rol oynadığını göstermektedir. Özellikle sebosit diferansiyasyonu sonrası PLIN2 ekspresyonunun artması, PLIN2'nin sebosit diferansiyasyon markerı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda aknesi olan kişiler ile kontrol grubunun PLIN2 düzeyleri kıyaslanmıştır. Sonuç olarak, hasta grubu ile kontrol grubu arasında PLIN2 değerleri açısından fark saptanmamıştır ($p=0,594$). Ancak akne şiddetleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, orta şiddette aknesi olan grubun PLIN 2 değeri hafif şidette aknesi olan gruba göre yüksek bulunmuştur ($p=0,014$). Şiddetli aknesi olan grup ile hafif ve orta şiddette aknesi olan grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.110$, $p=0.850$).

Hasta ve kontrol grubunda, kadın ve erkekler arasındaki PLIN2 düzeyleri kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.403). Benzer şekilde, kadın ve erkek hastalardaki PLIN2 düzeyleri akne şiddetine göre kıyaslandığında gruplar arası istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.104, p=0.162). Kadın ve erkeklerdeki PLIN2 değerleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmaması, PLIN2 değerlerinin cinsiyetten etkilenmediğini göstermektedir.

Akne ve kontrol grubunun PLIN2 değerleri açısından fark saptanamaması; örneklem sayısının azlığı, akne patogenezinde rol oynayan diğer etkenlerin varlığı, sebosit diferansiyasyonunda rol oynayan diğer LD-ilişkili proteinlerin etkisi ve PLIN2 değerine lokal olarak bakılmaması olabilir. Orta şiddette aknesi olan kişilerin, hafif şiddette aknesi olanlara göre PLIN2 değerinin yüksek çıkması, PLIN2'nin akne patogenezinden ziyade, akne şiddetinde rol oynadığı şeklinde yorumlanabilir. Şiddetli aknesi olan hastalarda aynı artışın görülmemesi, PLIN2 seviyesindeki artışın, akne şiddetini sebosit diferansiyasyonunda doyma sonucu belli bir eşiğe kadar etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Daha fazla sayıda örneklem üzerinde yapılacak çalışmalar bu ilişkiyi daha net ortaya çıkarabilir.

Androjenler dışında östrojenler, IGF-1, CRH, POMC (ACTH ve α- MSH) sebase bez kontrolünde rol oynamaktadırlar. α-MSH sebase bezler üzerindeki etkisi birkaç çalışma ile gösterilmiştir. Thody ve ark. tarafından yapılan çalışmada, farelerde hipofiz bezinin nörointermedia lobunun ablasyonu sonucu sebase bezlerdeki lipid üretiminde azalma görülmüştür. Farelere, testosteron ve α-MSH enjekte edildiğinde

ise sebum üretiminde artış saptanmıştır. Bu bulgular α-MSH'un sebotropik faktör olduğunu göstermektedir (14, 87, 88).

Melanosit uyarıcı hormon, hipofiz bezinden salgılanan ve α, β, γ olmak üzere 3 formu bulunan bir hormondur. Deride pigmentasyon, immün yanıt ve ekzokrin bez sekresyon regülasyonunda rol oynamaktadır (14, 16). Melanokortinler, spesifik reseptörlerine bağlanarak etki etmektedirler. Melanokortin reseptörleri (MC-R); MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R ve MC5-R olmak üzere 5 tane tanımlanmıştır (16). Reseptörlerin farklı lokalizasyonları ve fonksiyonları mevcuttur. İnsan sebase bezlerinde sadece MC1-R ve MC5-R ekspresyonu tanımlanmıştır (14).

MC5-R'unun, sebase bezlerdeki rolünü ortaya koymak için yapılan çalışmalar mevcuttur. Chen ve ark. MC5-R olmayan fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, MC5-R olmayan farelerin, kontrol grubundaki farelere göre ıslatıldıktan sonra derilerinin daha geç kuruduğunu ve ısı regülasyonlarının bozulduğunu gözlemlemiştir. Kontrol grubundaki farelerin derilerindeki lipidler uzaklaştırıldığında, MC5-R olmayan farelerinkine benzer etkilerin görülmesi MC5-R kaybının lipid sentezindeki azalmaya neden olduğunu düşündürmüştür. Aynı çalışmada MC5-R'un farelerin sebase bezleri dışında preputial, lakrimal ve harder bezlerinin fonksiyonlarında da rol oynadığı saptanmıştır (93). POMC eksikliği olan fareler ile MC5-R'u olmayan farelerin benzer fenotipe sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgu POMC'lerin sebum üretimini MC5-R aracılığıyla ile uyardığı şeklinde yorumlanmıştır (86). MC5-R'üne en yüksek affiniteyle α-MSH bağlanmaktadır. NDP-α-MSH, MC1-R ve MC5-R'nün potent bir agonistidir (94). MC5-R'unun fare derisi dışında, insan derisinde de ekspresyonu bulunmuştur (95, 96). İnvitro yapılan çalışmada; NDP-α-MSH, ACTH ve sığır hipofiz ekstraktının sebosit

diferansiyasyonunu ve skualen sentezini uyardığı saptanmıştır. NDP-α-MSH doz bağımlı olarak skualen sentezini artırmıştır ve 10 nM düzeyinde en yüksek düzeyde skualen sentezi görülmüştür. Aynı çalışmada, α-MSH ile sebosit diferansiyasyonu uyarılan sebositlerde MC5-R ekspresyonunda artış görülürken, MC1-R düzeylerinde değişiklik görülmemiştir (86). MC5-R ekspresyonu sadece diferansiye sebositlerde saptanırken, MC1-R ekspresyonu hem undiferansiye, hem de diferansiye sebositlerde saptanmıştır (14). Başka bir çalışmada, MC1-R undiferansiye sebositlerde saptanmış ve sebosit diferansiyasyonu sonrası ekspresyonu azalmıştır. MC5-R ise undiferansiye sesbositlerde saptanmazken, diferansiye sebositlerde saptanmıştır. Aynı çalışmada; MC1-R ve MC5-R antagonisti olan 2,3,diaril-5 amino-{1,2,4} tiyadiazol (JNJ-10229570) ile 5-α redüktaz inhibitörü olan flutamid'in, insan derisi nakledilen farelerdeki etkileri incelenmiştir. Flutamid ile tedavi edilen farelerde, skualen ve balmumu esterinde %30 oranında azalma saptanmıştır. Ayrıca sebase bez boyutunda ve sebosit diferansiyasyonunu gösteren marker düzeyinde azalma saptanmıştır. JNJ-10229570 ile tedavi edilen farelerde ise skualen ve kolesterol esterlerinde azalma saptanırken, trigliserit sentezinde değişiklik görülmemiştir. JNJ-10229570 ile tedavi edilen sebase bezlerin küçük ve gelişmemiş olduğu, sebositlerde ise azalmış sayıda LD'ları saptanmıştır (17).

Yapılan çalışmalar, MC5-R'nün sebosit diferansiyasyonunda rol oynadığını göstermektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, aknesi olan kişilerde MC5-R düzeyinin yüksek olup olmadığını saptamak için hasta grubu ile kontrol grubunun MC5-R düzeylerini kıyasladık.

Çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubunun MC5-R değerleri arasında istatiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,213). Ancak akne şiddetleri kendi aralarında kıyaslandığında, orta şiddette aknesi olan grubun hafif şidette aknesi olan gruba göre MC5-R değerleri daha yüksek saptanmıştır (p=0,003). Aynı korelasyon şiddetli aknesi olan grup ile hafif ve orta şiddette aknesi olan grup arasında saptanmamıştır (p=0.067, p=0.646).

Hasta ve kontrol grubunda, kadın ve erkekler arasındaki MC5-R düzeyleri kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.770). Benzer şekilde, kadın ve erkek hastalardaki MC5-R düzeyleri akne şiddetine göre kıyaslandığında gruplar arası istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.081, p=0.115). Kadın ve erkeklerdeki MC5-R değerleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmaması, MC5-R değerlerinin cinsiyetten etkilenmediğini göstermektedir.

Bu bulgularla, MC5-R düzeyinin aknesi olan kişilerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu ortaya konulamamıştır. Literatür bilgilerinin aksine bulgularımızın anlamsız çıkması; örneklem sayısının azlığına, MC5-R düzeylerine lokal olarak deride bakılamamış olmasına ve akne patogenezinin multifaktöriyel olmasına bağlanabilir. Melanokortin 5 reseptör düzeyleri akne şiddetine göre kıyaslandığında, PLIN2 düzeyleri ile paralel şekilde orta şiddette aknesi olan grupta, hafif şiddette aknesi olan gruba göre yüksek saptanırken, şiddetli aknesi olan grupta aynı anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Bu bulgu, sebosit diferansiyasyonu ile paralel olarak sebum sekresyonundaki artışın akne şiddetini belli bir düzeye kadar etkilediği

şeklinde yorumlanabilir. Yetersiz örneklem sayısı nedeniyle de ortaya koyulamamış olabilir.

Perilipin 2 ile MC5-R arasındaki ilişkiye bakıldığında, aynı yönlü %79'luk istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001). Hem PLIN2 hem de MC5-R'ü sebosit diferansiyasyonunda görev almaktadır. Bu nedenle sebosit diferansiyasyonu ile korele olarak birlikte artışları literatür bilgileri ile uyumludur. Perilipin 2 ve MC5-R düzeyleri ile lipid profili (total kolesterol, HDL, LDL, TG ve VLDL) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; akne ile lipid profili, PLIN2, MC5-R düzeyleri ve diyet arasındaki ilişki ortaya koyulamamıştır. Orta şiddette aknesi olan gruptaki PLIN2 ve MC5-R düzeyleri hafif şiddette aknesi olan gruba göre yüksek saptanmıştır. Ancak aynı korelasyon şiddetli aknesi olan grup ile hafif ve orta şiddette aknesi olan grup arasında saptanamamıştır. PLIN2 ve MC5-R düzeylerinin akne patogenezindeki rolünü ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, akne grubu ile kontrol grubu arasından yaş, boy, kilo, VKİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Akne grubu ile kontrol grubu arasında PLIN2 ve MC5-R düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum az örneklem sayısına, akne patogenezinde birçok faktörün rol oynamasına ve değerlerin lokal olarak deride bakılmamış olmasına bağlanabilir.
3. Hasta ve kontrol grubunda, kadın ve erkeklerde PLIN2 ve MC5-R düzeyleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde kadın ve erkeklerde PLIN2 ve MC5-R düzeyleri akne şiddetine göre karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular, PLIN2 ve MC5-R düzeylerinin cinsiyetten etkilenmediğini göstermektedir.
4. Akne grubu ile kontrol grubu arasında HDL, LDL, trigliserid ve VLDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu lipid profilinin akne patogenezinde rol oynamadığını düşündürmektedir. Ancak total kolesterol değeri kontrol grubunda, akne grubuna göre yüksek bulunmuştur.
5. Çalışmamızda, akne şiddeti ile VKİ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve VLDL arasında ilişki saptanmamıştır.
6. Orta şiddette aknesi olan grubun hafif şiddette aknesi olan gruba göre PLIN2 ve MC5-R seviyeleri istatiksel olarak yüksek bulunmuştur. Ancak bu ilişki şiddetli aknesi olan grup ile hafif ve orta şiddette aknesi olan grup arasında saptanamamıştır. Aynı korelasyonun görülmemesi PLIN2 ve

MC5-R seviyelerinin belli bir düzeye kadar akne şiddetini artırdığı şeklinde yorumlanabilir. Bu durum sebosit differansiyasyonunun doyum noktasına erişmesi ile açıklanabilir.

7. PLIN2 ve MC5-R düzeyleri arasında aynı yönlü %79'luk istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bulgu her iki parametrenin de sebogeneziste rol oynaması nedeniyle anlamlıdır.
8. PLIN2 ve MC5-R düzeyleri ile total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve VLDL düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, PLIN2 ve MC5-R düzeylerinin lipid profili düzeylerini etkilemediği yönünde yorumlanabilir.
9. Çalışmamızda, akne grubu ile kontrol grubu arasında süt ve peynir tüketimi açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak süt tüketimi akne grubunda, kontrol gruba göre istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksektir. Yoğurt ve ayran tüketimi ise kontrol grubunda akne grubuna göre istatiksel olarak yüksek bulunmuştur. Literatürdeki bazı çalışmalarda farklı olarak, çalışmamızda süt tüketimi ile akne arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır.
10. Yumurta, et ve et ürünleri, sebze, meyve, ekmek, kek-kurabiye-pasta, börek- poğaça, asitli içecekler, yağ, şeker, kuruyemiş ve cips-kraker besinlerinin tüketimi açısından akne grubu ile kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu grup besinler ile akne arasında ilişki bulunamamıştır.

11. Kontrol grubunda kurubaklagil, pilav-makarna, çay-kahve tüketimi akne grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu bulguya yapılan diğer çalışmalarda rastlanmamıştır.
12. Çikolata-gofret tüketimi, akne grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, %90 güven düzeyinde akne grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu bulgu net olmamakla birlikte, akne ile çikolata-gofret tüketimi arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In:Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology 3rd ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012; 545-59.

2. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. Dermatol Clin. 2012;30:99-106.

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

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

5. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. J Invest Dermatol. 2004;123:1-12.

6. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol. 2009;60:1-50.

7. Sletten A, Seline A, Rudd A, Logsdon M, Listenberger LL. Surface features of the lipid droplet mediate perilipin 2 localization. Biochem Biophys Res Commun. 2014;452:422-7.

8. Khor VK, Shen W-J, Kraemer FB. Lipid droplet metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16:632.

9. Wilfling F, Haas JT, Walther TC, Farese Jr RV. Lipid droplet biogenesis. Curr Opin Cell Biol. 2014;29:39-45.

10. Yang H, Galea A, Sytnyk V, Crossley M. Controlling the size of lipid droplets: lipid and protein factors. Curr Opin Cell Biol. 2012;24:509-16.

11. Schneider MR. Lipid droplets and associated proteins in sebocytes. Exp Cell Res. 2016;340:205-8.

12. Dahlhoff M, Fröhlich T, Arnold GJ, Müller U, Leonhardt H, Zouboulis CC, et al. Characterization of the sebocyte lipid droplet proteome reveals novel potential regulators of sebaceous lipogenesis. Exp Cell Res. 2015;332:146-55.

13. Akimoto N, Sato T, Iwata C, Koshizuka M, Shibata F, Nagai A, et al. Expression of perilipin A on the surface of lipid droplets increases along with the differentiation of hamster sebocytes in vivo and in vitro. J Invest Dermatol. 2005;124:1127-33.

14. Zhang L, Li W-H, Anthonavage M, Eisinger M. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. Peptides. 2006;27:413-20.

15. Millington G. Proopiomelanocortin (POMC): the cutaneous roles of its melanocortin products and receptors. Clin Exp Dermatol. 2006;31:407-12.

16. Whang SW, Lee SE, Kim JM, Kim HJ, Jeong SK, Zouboulis CC, et al. Effects of α- melanocyte- stimulating hormone on calcium concentration in SZ95 sebocytes. Exp Dermatol. 2011;20:19-23.

17. Eisinger M, Li W-H, Anthonavage M, Pappas A, Zhang L, Rossetti D, et al. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids. J Dermatol Sci. 2011;63:23-32.

18. Böhm M, Luger TA, Tobin DJ, García-Borrón JC. Melanocortin receptor ligands: new horizons for skin biology and clinical dermatology. J Invest Dermatol. 2006;126:1966-75.

19. Niemann C. Differentiation of the sebaceous gland. Dermatoendocrinol. 2009;1:64-7.

20. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris–what's new? Int J Cosmet Sci. 2014;36:187-94.

21. Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. Arch Dermatol. 1992;128:1345-8.

22. Mason JI. The 3β-hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. Trends Endocrinol Metab. 1993;4:199-203.

23. Thiboutot D, Martin P, Volikos L, Gilliland K. Oxidative activity of the type 2 isozyme of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD) predominates in human sebaceous glands. J Invest Dermatol. 1998;111:390-5.

24. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5α-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. J Invest Dermatol. 1995;105:209-14.

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

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

27. Böhm M, Li Z, Ottaviani M, Picardo M, Zouboulis CC, Ständer S, et al. β-endorphin modulates lipogenesis in human sebocytes. Exp Dermatol. 2004;13:591-.

28. Seiffert K, Zouboulis CC, Seltmann H, Granstein R. Expression of neuropeptide receptors by human sebocytes and stimulatory effect of their agonists on cytokine production. Horm Res. 2000;53:102.

29. Pelle E, McCarthy J, Seltmann H, Huang X, Mammone T, Zouboulis CC, et al. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. J Invest Dermatol. 2008;128:1280-5.

30. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors Have Different Effects on Sebaceous Cell Growth and Differentiation 1. Endocrinology. 1999;140:4089-94.

31. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. Hormones (Athens). 2004;3:9-26.

32. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. J Invest Dermatol. 2006;126:2002-9.

33. Dozsa A, Dezso B, Toth BI, Bacsi A, Poliska S, Camera E, et al. PPARγ-Mediated and Arachidonic Acid–Dependent Signaling Is Involved in Differentiation and Lipid Production of Human Sebocytes. J Invest Dermatol. 2014;134:910-20.

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

35. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. Mediators Inflamm. 2010;2010.

36. Zouboulis C, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:527-32.

37. Lee DJ, Van Dyke GS, Kim J. Update on pathogenesis and treatment of acne. Curr Opin Pediatr. 2003;15:405-10.

38. Knaggs HE, Holland DB, Morris C, Wood EJ, Cunliffe WJ. Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. J Invest Dermatol. 1994;102:89-92.

39. Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. Dermatology. 1998;196:119-25.

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

41. Cunliffe WJ, Holland D, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. Clin Dermatol. 2004;22:367-74.

42. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-Inflammatory Levels of Interleukin-1Î±-Like Bioactivity Are Present in the Majority of Open Comedones in Acne Vulgaris. J Invest Dermatol. 1992;98:895-901.

43. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. J Invest Dermatol. 1996;106:176-82.

44. Suh D, Kwon H. What's new in the physiopathology of acne? Br J Dermatol. 2015;172:13-9.

45. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. BMC dermatol. 2013;13:10.

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

47. Acar MA, Günaştı S, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalıklar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2008;1189-1205.

48. Bojar RA, Holland KT. Acne and Propionibacterium acnes. Clin Dermatol. 2004;22:375-9.

49. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:271-8.

50. Gollnick H. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:1-7.

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

52. Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. Clin Dermatol. 2004;22:380-4.

53. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. J Clin Aesthet Dermatol. 2013;6:27-35.

54. Leeming J, Ingham E, Cunliffe W. The microbial content and complement C3 cleaving capacity of comedones in acne vulgaris. Acta Derm Venereol. 1988;68:468-73.

55. Iinuma K, Sato T, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M, Nishijima S, et al. Involvement of Propionibacterium acnes in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. J Invest Dermatol. 2009;129:2113-9.

56. Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. Res Microbiol. 2007;158:386-92.

57. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. Am J Clin Dermatol. 2014;15:479-88.

58. Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: Propionibacterium acnes activates the inflammasome. J Invest Dermatol. 2014;134:310-3.

59. Orion E, Wolf R. Psychologic factors in the development of facial dermatoses. Clin Dermatol. 2014;32:763-6.

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

61. 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.

62. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, et al. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. Ann Dermatol. 2014;26:11-6.

63. 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.

64. Danby FW. Nutrition and acne. Clin Dermatol. 2010;28:598-604.

65. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:371.

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

67. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009;75:323.

68. Dreno B, Bettoli V, Perez M, Bouloc A, Ochsendorf F. Cutaneous lesions caused by mechanical injury. Eur J Dermatol. 2015;25:114-21.

69. James WD, Berger TG, Elston DM. Acne. In: Andrew's diseases of the skin clinical dermatology.Tenth edition. Elsevier inc. Company. Canada 2006;231-51.

70. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. Clin Dermatol. 2014;32:389-96.

71. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74:945-73. e33.

72. 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.

73. Kellett N, West F, Finlay A. Conjoint analysis: a novel, rigorous tool for determining patient preferences for topical antibiotic treatment for acne. A randomised controlled trial. Br J Dermatol. 2006;154:524-32.

74. Oudenhoven MD, Kinney MA, McShane DB, Burkhart CN, Morrell DS. Adverse effects of acne medications: recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2015;16:231-42.

75. Sandoval LF, Hartel JK, Feldman SR. Current and future evidence-based acne treatment: a review. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:173-92.

76. Clarke SB, Nelson AM, George RE, Thiboutot DM. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications. Dermatol Clin. 2007;25:137-46.

77. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49:S1-S37.

78. Tan J, Boyal S, Desai K, Knezevic S. Oral Isotretinoin: New Developments Relevant to Clinical Practice. Dermatol Clin. 2016;34:175-84.

79. Dahlhoff M, Camera E, Picardo M, Zouboulis CC, Chan L, Chang BH-J, et al. PLIN2, the major perilipin regulated during sebocyte differentiation, controls sebaceous lipid accumulation in vitro and sebaceous gland size in vivo. Biochim Biophys Acta. 2013;1830:4642-9.

80. Zhang S, Shui G, Wang G, Wang C, Sun S, Zouboulis CC, et al. Cidea control of lipid storage and secretion in mouse and human sebaceous glands. Mol Cell Biol. 2014;34:1827-38.

81. Sztalryd C, Kimmel AR. Perilipins: lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. Biochimie. 2014;96:96-101.

82. Magné J, Aminoff A, Sundelin JP, Mannila MN, Gustafsson P, Hultenby K, et al. The minor allele of the missense polymorphism Ser251Pro in perilipin 2 (PLIN2) disrupts an α-helix, affects lipolysis, and is associated with reduced plasma triglyceride concentration in humans. FASEB J. 2013;27:3090-9.

83. Chen W, Chang B, Wu X, Li L, Sleeman M, Chan L. Inactivation of Plin4 downregulates Plin5 and reduces cardiac lipid accumulation in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013;304:770-9.

84. Camera E, Dahlhoff M, Ludovici M, Zouboulis CC, Schneider MR. Perilipin 3 modulates specific lipogenic pathways in SZ95 sebocytes. Exp Dermatol. 2014;23:759-61.

85. Hoogduijn M, McGurk S, Smit N, Nibbering P, Ancans J, Van Der Laarse A, et al. ligand-dependent activation of the Melanocortin 5 receptor: cAMP production and Ryanodine receptor-dependent elevations of [Ca 2+] i. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290:844-50.

86. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, LI WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2003;994:154-61.

87. Thody A, Shuster S. Control of sebaceous gland function in the rat by α-melanocyte-stimulating hormone. J Endocrinol. 1975;64:503-10.

88. Thody A, Cooper MF, Bowden PE, Meddis D, Shuster S. Effect of α-melanocyte-stimulating hormone and testosterone on cutaneous and modified sebaceous glands in the rat. J Endocrinol. 1976;71:279-88.

89. Zhang L, Li W-H, Anthonavage M, Pappas A, Rossetti D, Cavender D, et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. Eur J Pharmacol. 2011;660:202-6.

90. Böhm M, Schiller M, StaÈnder S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T, et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. J Invest Dermatol. 2002;118:533-9.

91. Ganceviciene R, Graziene V, Böhm M, Zouboulis CC. Increased in situ expression of melanocortin- 1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris. Exp Dermatol. 2007;16:547-52.

92. Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, Zouboulis CC. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. Dermatoendocrinol. 2009;1:170-6.

93. Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X, Thomas RE, Low MJ, Cone RD. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. Cell. 1997;91:789-98.

94. Bednarek MA, MacNeil T, Tang R, Fong TM, Cabello MA, Maroto M, et al. Potent and selective agonists of human melanocortin receptor 5: cyclic analogues of α-melanocyte-stimulating hormone. J Med Chem. 2007;50:2520-6.

95. Thiboutot D, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells. J Invest Dermatol. 2000;115:614-9.

96. Hatta N, Dixon C, Ray AJ, Phillips SR, Cunliffe WJ, Dale M, et al. Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor. J Invest Dermatol. 2001;116:564-70.

97. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol. 1997;36:416-8.

98. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. Dermatology. 2003;206:7-10.

99. Bhate K, Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168:474-85.

100. Tan J, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015;172:3-12.

101. Yang J-H, Weng S-L, Lee C-Y, Chou S-Y, Hsu C-S, Hsu M-I. A comparative study of cutaneous manifestations of hyperandrogenism in obese and non-obese Taiwanese women. Arch Gynecol Obstet. 2010;282:327-33.

102. Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. Acta Derm Venereol. 2013;93:644-9.

103. Tsai M-C, Chen W, Cheng Y-W, Wang C-Y, Chen G-Y, Hsu T-J. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren. Eur J Dermatol. 2006;16:251-3.

104. 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.

105. Alan S, Cenesizoglu E. Effects of hyperandrogenism and high body mass index on acne severity in women. Saudi Med J. 2014;35:886-9.

106. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? Endocrine. 2012;42:555-60.

107. Liou T-H, Yang J-H, Hsieh C-H, Lee C-Y, Hsu C-S, Hsu M-I. Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women. Fertil Steril. 2009;92:1960-5.

108. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:883-96.

109. Lu P, Hsu C. Body mass index is negatively associated with acne lesion counts in Taiwanese women with post-adolescent acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2046-50.

110. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. Clin Dermatol. 2004;22:419-28.

111. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. Exp Dermatol. 2013;22:311-5.

112. Melnik BC. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris. Exp Dermatol. 2016;25:103-4.

113. Isgaard J, Möller C, Isaksson OG, Nilsson A, Mathews LS, Norstedt G. Regulation of insulin-like growth factor messenger ribonucleic acid in rat growth plate by growth hormone. Endocrinology. 1988;122:1515-20.

114. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2010;63:124-41.

115. Fulton JE, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. JAMA. 1969;210:2071-4.

116. Anderson P. Foods as the cause of acne. Am Fam Physician. 1971;3:102-3.

117. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol. 2005;52:207-14.

118. Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33:81-6.

119. Arbesman H. Dairy and acne—the iodine connection. Journal of the J Am Acad Dermatol. 2005;53:1102.

120. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. Dermatol Online J. 2006;12:1.

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

122. LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. J Am Acad Dermatol. 2016;75:318-22.

123. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen J. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:530-5.

124. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. BMC dermatol. 2012;12:13.

125. Verhagen AH, Koten J, Chaddah V, Patel R. Skin diseases in Kenya: a clinical and histopathological study of 3,168 patients. Arch Dermatol.1968;98:577-86.

126. Ratnam A, Jayaraju K. Skin diseases in Zambia. Br J Dermatol. 1979;101:449-53.

127. Park R. The age distribution of common skin disorders in the Bantu of Pretoria, Transvaal. Br J Dermatol. 1968;80:758-9.

128. Bechelli LM, Haddad N, Pimenta WP, Pagnano PM, Melchior Jr E, Fregnan RC, et al. Epidemiological survey of skin diseases in schoolchildren living in the Purus Valley (Acre State, Amazonia, Brazil). Dermatologica. 1981;163:78-93.

129. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. Arch Dermatol. 2002;138:1584-90.

130. Davidovici BB, Wolf R. The role of diet in acne: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28:12-6.

131. Downing DT, Strauss JS, Pochi PE. Changes in skin surface lipid composition induced by severe caloric restriction in man. Am J Clin Nutr. 1972;25:365-7.

132. Pochi PE, Downing DT, Strauss JS. Sebaceous Gland Response in Man to Prolonged Total Caloric Deprivation. J Invest Dermatol. 1970;55:303-9.

133. Llewellyn A. Variations in the composition of the skin surface lipid associated with dietary carbohydrates. Proc Nutr Soc. 1967;26:11.

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

135. Byrnes SE, Miller JCB, Denyer GS. Amylopectin starch promotes the development of insulin resistance in rats. J Nutr. 1995;125:1430.

136. Higgins JA, Miller JCB, Denyer GS. Development of insulin resistance in the rat is dependent on the rate of glucose absorption from the diet. J Nutr. 1996;126:596.

137. Aizawa H, Niimura M. Elevated Serum Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels in Women with Postadolescent Acne. J Dermatol.1995;22:249-52.

138. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2007;86:107-15.

139. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic–load diet versus a conventional, high glycemic–load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized, investigator-masked, controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2007;57:247-56.

140. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik 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.

141. Reynolds RC, Lee S, Choi JY, Atkinson FS, Stockmann KS, Petocz P, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on acne vulgaris. Nutrients. 2010;2:1060-72.

142. Okoro EO, Ogunbiyi AO, George AO, Subulade MO. Association of diet with acne vulgaris among adolescents in Ibadan, southwest Nigeria. Int J Dermatol. 2016;55:982-8.

143. Koku Aksu A, Metintas S, Saracoglu Z, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:1503-9.

144. Block SG, Valins WE, Caperton CV, Viera MH, Amini S, Berman B. Exacerbation of facial acne vulgaris after consuming pure chocolate. J Am Acad Dermatol. 2011;65:e114-e5.

145. Netea SA, Janssen SA, Jaeger M, Jansen T, Jacobs L, Miller-Tomaszewska G, et al. Chocolate consumption modulates cytokine production in healthy individuals. Cytokine. 2013;62:40-3.

146. Delost GR, Delost ME, Lloyd J. The impact of chocolate consumption on acne vulgaris in college students: A randomized crossover study. J Am Acad Dermatol. 2016;75:220-2.

147. Arora MK, Seth S, Dayal S. The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris. Clin Biochem. 2010;43:1415-20.

148. Vergani C, Finzi A, Pigatto P, Vigotti G, Negri M, Altomare G. Low levels of HDL in severe cystic acne. N Engl J Med. 1982;307:1151-2.

149. El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K, Al-Aboosi M. The relationship between blood lipids profile and acne. Journal of health science. 2007;53:596-9.

150. Bakry OA, El Shazly RMA, El Farargy SM, Kotb D. Role of hormones and blood lipids in the pathogenesis of acne vulgaris in non-obese, non-hirsute females. Indian Dermatol Online J. 2014;5:9-16.

151. Jiang H, Li CY, Zhou L, Lu B, Lin Y, Huang X, et al. Acne patients frequently associated with abnormal plasma lipid profile. J Dermatol. 2015;42:296-9.

152. da Cunha MG, Batista ALF, Macedo MS, Machado Filho CDAS, Fonseca FLA. Study of lipid profile in adult women with acne. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:449-54.

153. Abulnaja K. Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. Braz J Med Biol Res. 2009;42:501-5.

154. Ekiz O, Balta I, Unlu E, Bulbul Sen B, Rifaioğlu EN, Dogramaci AC. Assessment of thyroid function and lipid profile in patients with postadolescent acne in a Mediterranean population from Turkey. Int J Dermatol. 2015;54:1376-81.

155. Piérard G, Pierard-Franchimont C, Lê T. Seborrhoea in acne-prone and acne-free patients. Dermatologica. 1987;175:5-9.

156. Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC. Does facial sebum excretion really affect the development of acne? Br J Dermatol. 2005;153:919-24.

157. Choi C, Choi J, Park K, Youn S. Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:301-6.

8. ÖZET

Akne Vulgaris Hastalarında Perilipin 2 ve Melanokortin 5 Reseptör Serum Düzeylerinin Sebogenezis ile İlişkisinin değerlendirilmesi ve Diyetin Rolü

Akne vulgaris (AV), pilosebase ünitenin multifaktöriyel, kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Patogenezinde; artmış sebum sekresyonu, foliküler hiperkeratinizasyon, Propionibacterium acnes *(P.acnes)* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana faktör rol oynamaktadır.

Çalışmamızda; akne grubu ile kontrol grubunda, sebogeneziste rol oynayan perilipin2 (PLIN2) ve melanokortin 5 reseptör (MC5-R) düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza, 15-25 yaş aralığında AV tanısı konulan 65 hasta ile 46 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Katılımcıların VKİ'si, lipid profili, PLIN2, MC5-R ve besin tüketim sıklıklarına bakılmıştır.

Çalışmamızda, hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ'si, lipid profili, PLIN2, MC5-R düzeyleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Orta şiddette aknesi olan grubun, hafif şiddette aknesi olan gruba göre PLIN2 ve MC5-R düzeyleri istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı korelasyon şiddetli aknesi olan grup ile hafif ve orta şiddette aknesi olan grup arasında saptanmamıştır. Bu bulgular, PLIN2 ve MC5-R düzeylerinin akne patogenezinden ziyade, akne şiddetinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak aynı artışın şiddetli aknesi olan grup ile hafif ve orta şiddette aknesi olan grup arasında saptanmamış olması,

PLIN2 ve MC5-R düzeylerinin akne şiddetini belli bir düzeye kadar etkilediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, PLIN2 ve MC5-R düzeyleri ile akne ilişkisini net olarak ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, melanokortin 5 reseptör, perilipin 2

9. SUMMARY

Evaluation the Relationship Between Sebogenesis and Perilipin 2 and Melanocortin 5 Receptor levels in Acne Vulgaris Patients and the Role of Diet

Acne vulgaris (AV) is a multifactorial, chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. There are four main factor in acne pathogenesis which are overproduction of sebum secretion, follicular hyperkeratosis, propionibacterium acnes *(P. acnes)* colonization and inflammation.

In our study, comparison of perilipin 2 (PLIN2) and melanocortin 5 receptor (MC5-R) levels, effective in sebogenesis, is intended.

65 patients, aged 15-25, with AV diagnosis and 46 healthy volunteer were included in this study. Body mass index, lipid profile, PLIN2, MC5-R and meal frequency of the participants were examined.

In our study, there was no statistical significant difference between the patient group and control group in terms of body mass index, lipid profile, PLIN2 and MC5-R levels. PLIN2 and MC5-R levels in moderate acne group is statistically higher compare to mild acne groups. However, same correlation was not determined between severe acne group compare to mild and moderate acne group. These findings suggest that PLIN2 and MC5-R levels may play a part in acne severity rather than acne pathogenesis. On the other hand, the fact that same increase was not detected between severe acne group and other groups suggests that PLIN2 and MC5-R levels affect acne severity to a certain extent.

As a result, further studies are needed to clarify the association between acne and PLIN2 and MC5-R levels.

Key Words: Acne vulgaris, melanocortin 5 receptor, perilipin 2