



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR A.D.**

**AKNELİ OLGULARDA İZOTRETİNOİN ve TRETİNOİN  
KULLANIMININ, SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN VE  
DİĞER İNFLAMATUVAR PARAMETRE DÜZEYLERİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Semaniye ÖZDEMİR KARABACAK**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Mukadder UZAR KOÇAK**

**2010 KIRIKKALE**



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR A.D.**

**AKNELİ OLGULARDA İZOTRETİNOİN ve TRETİNOİN  
KULLANIMININ, SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN VE  
DİĞER İNFLAMATUVAR PARAMETRE DÜZEYLERİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Semaniye ÖZDEMİR KARABACAK**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Mukadder UZAR KOÇAK**

**Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi tarafından 2008-09  
numaralı proje ile desteklenmiştir.**

**2010 KIRIKKALE**

Uzmanlık öğrencisinin adı: *Dr. Semaniye ÖZDEMİR KARABACAK*

Çalışmanın Başlığı: Akneli Olgularda İzotretinoinin ve Tretinoin Kullanımının Serum Adiponektin, Leptin ve İnflamatuvar Parametreler (IL-6, ICAM-1, Serüloplazmin) Üzerine Etkileri

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: /02/ 2010

İmza

*Prof. Dr. Mukadder UZAR KOÇAK*  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Jüri Başkanı

ii

İmza

*Doç. Dr. Ayşe Anıl KARABULUT*  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Üye

İmza

*Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ*  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Üye

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER .....	viii
TABLolar.....	ix
ÖZET .....	x
ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Akne Vulgarisin Tanımı ve Tarihçesi .....	3
2.2. Akne Vulgarisin Epidemiyolojisi .....	3
2.3. Akne Vulgarisin Etyopatogenezi .....	4
2.4. Akne Vulgarisin Klinik Bulguları .....	8
2.5. Akne Vulgarisin Laboratuvar Bulguları.....	17
2.6. Akne Vulgariste Ayırıcı Tanı .....	18
2.7. Akne Vulgariste Klinik Seyir ve Prognoz.....	19
2.8. Akne Vulgarisin Tedavisi .....	20
2.9. Adipoz Dokunun Endokrin Fonksiyonu .....	27
2.10. Adipositokinler .....	29
2.11. Hücre Adhezyon Molekülleri .....	31
2.12. Plazma Proteinleri, Akut Faz Reaktanları ve İnsülin Direnci.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1 Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği .....	37
3.2 Çalışma Grubunun Seçimi .....	37
3.3 Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analiz Yöntemleri .....	39
3.4 İstatistiksel Analizler .....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA .....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	64
7. KAYNAKLAR .....	66

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında sağladıkları uyumlu, titiz ve bilimsel çalışma ortamıyla eğitimimde destek ve yardımlarını gördüğüm, yanlarında çalışmaktan her zaman onur duyduğum, hiç bir zaman sabır, özveri ve hoşgörülerini bizden esirgemeyen, tez danışmanım olarak yardım ve desteğini aldığım Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mukadder Uzar Koçak'a başta olmak üzere değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşe Anıl Karabulut'a ve Yrd. Doç. Dr. Özgür Gündüz'e, çalışma sırasında laboratuvar imkânlarını kullanımına açan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Doç. Dr. Üçler Kısa'ya, Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki asistan doktor arkadaşlarıma ve laboratuvar teknisyenlerine, verilerin istatistiksel analizlerinde ve yorumlanmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Prof. Dr. Osman Çağlayan'a ve Dr. Serhat Yüksel'e, ayrıca asistanlık eğitimimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, katkı ve yardımlarını gördüğüm doktor arkadaşlarım Dr. Yeter Bağcı Çalışkan, Dr. Fatma Tunçez Akyürek, Dr. Pınar Özüguz, Dr. Mehmet Ali Can Emeksiz, Dr. Neriman Şahiner, Dr. Mehtap Kıdır, Dr. Ayşe İşcan Özdemir, Dr. Kıvılcım Çınkır ve Dr. Deniz Öztürk'e, , tez çalışmama olgu sağlama konusundaki desteklerinden dolayı Dr. Gönül İkinci Kızılırmak ve Dr. Seray Ay'a, asistanlığım süresince uyum içinde çalıştığım, her zaman yardım ve dostluklarını gördüğüm hemşirelere ve hastane personeline, projeye finansal destek sağlayan Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu zorlu dönemde ve eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, beni bu güzel hayata hazırlayan en değerli varlıklarım annem ve babama, kardeşlerime ve bu zorlu dönemde yanımda olan, her türlü desteğini esirgemeyen, sevgi kaynağım, hayat arkadaşım Dr. Harun Karabacak'a teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

*Dr. Semaniye Özdemir Karabacak*

Şubat 2010

## KISALTMALAR

11 $\beta$ -HSD-1: 11  $\beta$  Hidroksi Steroid Dehidrojenaz-1

17 $\beta$ -HSD: 17  $\beta$  Hidroksi Steroid Dehidrojenaz

5 $\alpha$ -R: 5 $\alpha$ -Redüktaz

ADP: Adiponektin

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ASİ: Açlık Serum İnsülini

ASP: Adipsin ve Asilasyon Uyarıcı Protein (ASP)

ATN: Anjiotensinojen

ATRA: All-Trans Retinoik Asit

ATS: Ateroskleroz

AV: Akne Vulgaris

BP: Benzoil Peroksit

CRP: C-Reaktif Protein

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DHT: Dihidrotesteron

DM: Diabetes Mellitus

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Sandwich Assay

ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

FDT: Fotodinamik Tedavi

FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon

GKK: Glukokortikoid

GLUT: Glikoz Taşıyıcı

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HAIR-AN: Hiperandrojenizm, Akne, İnsülin Direnci, Akantozis Nigrigans

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR: İnsülin Direnci Homeostatik Modeli

ICAM: İntersellüler Adezyon Molekülü

ID: İnsülin Duyarlılığı

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IR: İnsülin Direnci  
İZT: İzotretinoin (13 cis-retinoik asit)  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
Kol: Total Kolesterol  
LA: Linoleik Asit  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein  
LH : Lüteinizan Hormon  
LPT: Leptin  
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1  
*NF-κB*: Nükleer Transkripsiyon Faktörü Kappa B  
NO: Nitrik Oksit  
NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar  
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi  
OKS: Kombine Oral Kontraseptif  
Ort.: Ortalama  
P.acnes: Propionibacterium Acnes  
PAI-1 : Plazminojen Aktivitör İnhibitör-1  
PKOS: Polikistik Over Sendromu  
PMNL: Polimorfonükleer Lökosit  
PPAR : Peroksizom Proliferasyonu Aktive Eden Reseptör  
RA: Retinoik Asit  
RAR: Retinoik Asit Reseptörleri  
RBP-4: Retinol bağlayan Protein-4  
S. Hata: Standart Hata  
SHBG : Seks Hormon Bağlayan Globülin  
Sp: Serüloplazmin  
SS: Standart Sapma  
ST: Sistemik Tedavi  
SYA: Serbest Yağ Asidi  
T: Testesteron  
TG: Plazma Trigliserit  
TGF: Transforming Büyüme Faktör  
TLR: Toll Benzeri reseptör  
TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TT: Topikal Tedavi (Tretinoin)

VCAM: Vasküler İnterselüler Adezyon Molekülü

VKI: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



## ŞEKİLLER

**Şekil 4.1A ve B.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası leptin ve adiponektin düzeylerinin çubuk grafiği.

**Şekil 4.2A ve B.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası ICAM-1 ve IL-6 düzeylerinin çubuk grafiği.

**Şekil 4.3A, B ve C.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası serüloplazmin, CRP ve sedimentasyon düzeylerinin çubuk grafiği.

**Şekil 4.4A ve B.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası AKŞ ve ASİ düzeylerinin çubuk grafiği.

**Şekil 4.5A ve B.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ve HbA1c düzeylerinin çubuk grafiği.

**Şekil 5.1.** Çalışmamızda, akne vulgarisin kendisinin, sistemik ve topikal tedavinin adipokin/sitokin, plazma proteinleri, insülin direnci etkileşiminin sonuçları ve bu parametrelerin önceki çalışmalara dayanan ilişkileri.

## TABLolar

**Tablo 4.1.** Grupların yaş ve VKİ değerlerinin ortalamaları; cinsiyet dağılımları.

**Tablo 4.2.** Tedavi gruplarında akne alevlenme nedenleri, hormonal belirti ve bulguların varlığı ve Leeds sınıflaması

**Tablo 4.3.** Gruplarda adipokin düzeylerinin karşılaştırılması.

**Tablo 4.4.** Gruplarda inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

**Tablo 4.5.** Gruplarda karbonhidrat metabolizması ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması.

**Tablo 4.6.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyleri (ng/ml).

**Tablo 4.7.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası adiponektin düzeyleri ( $\mu$ g/ml).

**Tablo 4.8.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre adiponektin düzeyleri ( $\mu$ g/ml).

**Tablo 4.9.** Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası IL-6 düzeyleri (pg/ml).

**Tablo 4.10.** Grupların ICAM-1 düzeyleri (ng/ml).

**Tablo 4.11.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası ICAM-1 düzeyleri (ng/ml).

**Tablo 4.12.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre ICAM-1 düzeyleri (ng/ml).

**Tablo 4.13.** Grupların serüloplazmin düzeyleri (mg/dl).

**Tablo 4.14.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre serüloplazmin düzeyleri (mg/dl).

**Tablo 4.15.** Grupların sedimentasyon düzeyleri (mm/saat).

**Tablo 4.16.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre sedimentasyon düzeyleri (mm/saat).

**Tablo 4.17.** Grupların AKŞ düzeyleri (mg/dl).

**Tablo 4.18.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre ASİ düzeyleri ( $\mu$ IU/ml).

**Tablo 4.19.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre HOMA-IR düzeyleri.

## ÖZET

**Özdemir Karabacak S. Akneli Olgularda İzotretinoin ve Tretinoin Kullanımının, Serum Adiponektin, Leptin ve Diğer İnflamatuvar Parametre Düzeyleri Üzerine Etkileri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010**

Akne vulgaris, anormal foliküler epitelyal deskuamasyon, sebace bezlerin hiperaktivasyonu, *Propionibacterium acnes* proliferasyonu ve perifoliküler inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Doğal ve adaptif immün yanıtları kapsayan çeşitli immün faktörler, inflamatuvar aknenin patofizyolojisinde önemli olabilir. Hem izotretinoinin, hem de akne vulgariste tedaviye bağlı gerilemenin inflamatuvar etkileşimlerin yönünü değiştirdiğine dair kanıtlar vardır.

İzotretinoin tedavisinin, adiponektin plazma düzeyini paradoksik bir şekilde yükselttiği; izotretinoin uygulanan ratlarda, leptin düzeylerinin arttığı; interlökin-6 düzeylerinin tedavi ile değişmediği; serüloplazmin düzeylerinin, izotretinoin tedavisinden etkilenmediği bildirilmiştir. İfundibula, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$ 'ya maruz bırakıldığında, intersellüler adezyon molekülü-1 ekspresyonunun indüklendiği gözlenmiştir.

Çalışmamız klinik olarak AV tanısı alan 70 hasta ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllüden oluştu. Leeds sınıflamasına göre komedojenik ve papülopüstüler (hafif şiddetli) akne olgularına topikal % 0,05 tretinoin krem; nodülökistik aknesi (orta şiddetli ve şiddetli) olan olgulara ise sistemik izotretinoin tedavisi başlandı. Tüm grupların, tedavi öncesi ve sonrası adiponektin, leptin, interlökin-6, serüloplazmin ve intersellüler adezyon molekülü-1 düzeyleri değerlendirildi.

Sistemik tedavi grubunun adiponektin düzeylerinde tedavi ile anlamlı yükselme ( $p<0.001$ ) olurken, topikal tedavi grubunun adiponektin düzeylerinde değişiklik olmadı ( $p=0.605$ ). ST grubunun leptin düzeylerinde değişiklik saptanmaz iken ( $p=0.071$ ), topikal tedavi grubunun leptin düzeylerinde anlamlı yükselme ( $p=0.003$ ) tespit edildi. Sistemik tedavi ve topikal tedavi gruplarının interlökin-6 düzeylerinde değişiklik saptanmadı (sırasıyla  $p=0.058$  ve  $p=0.051$ ). Sistemik tedavi grubunun serüloplazmin düzeylerinde anlamlı düşüş tespit edildi ( $p<0.001$ ). Topikal tedavi grubunda ise tedavi ile serüloplazmin düzeylerinin yükseldiği gözlemlendi ( $p=0.001$ ). Sistemik tedavi grubunun intersellüler adezyon molekülü-1 düzeylerinin tedavi ile düştüğü ( $p<0.001$ ), topikal tedavi grubunda ise böyle bir değişimin olmadığı ( $p=0.901$ ) saptandı.

Bu parametreler daha genel bir çerçevede değerlendirildiğinde; akne vulgariste uygulanan tedaviye bağlı olarak bazı inflamatuvar değişikliklerin ortaya çıktığı; sistemik ve

topikal tedavi uygulamalarında farklı sonuçların elde edilmesinin, ortaya çıkan değişikliklerin bazılarının akne vulgaris tedavisinde kullanılan ajanla, bazılarının ise akne vulgarisin tedaviye bağlı olarak gerilemesi ile ilişkili olabileceği kabul edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Akne Vulgaris, izotretinoin, tretinoin, adiponektin, leptin, inflamatuvar parametreler (interlökin-6, interselüler adezyon molekülü-1, serüloplazmin), akut faz reaktanları (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı), insülin direnci, karbonhidrat metabolizması

## ABSTRACT

**Özdemir Karabacak S. The Effects of Isotretinoin and Tretinoin on Serum Levels of Adiponectin, Leptin, Ceruloplasmin, Interleukin-6 and Inter-Cellular Adhesion Molecule-1 in The Patients with Acne Vulgaris. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology. Thesis of Speciality, 2010.**

Acne vulgaris is characterized by abnormal desquamation of the follicular epithelium, hyperactivity of the sebaceous glands, proliferation of *Propionibacterium acnes*, and follicular inflammation. Immune factors including both innate and adaptive immune responses are also likely to be important in the pathophysiology of acne vulgaris. There are evidences which indicate that isotretinoin and the improvement in acne with treatment can change the directions of the inflammatory interactions.

It has been reported that isotretinoin treatment resulted in paradoxical increasing of the serum adiponectin levels of patients with acne vulgaris and serum leptin levels of rats, although interleukin-6 and ceruloplasmin levels were unaffected. It has been known that inter-cellular adhesion molecule-1 expression is induced, when infundibula on exposure to tumour necrosis factor- $\alpha$  or interferon- $\gamma$ .

Our participants consisted of 70 patients clinically diagnosed with acne vulgaris and 30 healthy volunteer who were demographically matched (age and gender) with patients. After we categorized the patients' acne lesions by the Leeds classification, the patients with the comedogenic/papulopustular (mild) and nodulocystic (moderate or severe) received isotretinoin (oral) and topical tretinoin (0.05% cream), respectively. All groups were evaluated for the levels of adiponectin, leptin, interleukin-6, ceruloplasmin and inter-cellular adhesion molecule-1, before and the end point of the treatment regimens.

The adiponectin levels were significantly increased in the systemic treatment group with oral isotretinoin treatment as compared to pretreatment ( $p < 0.001$ ), but no change in the topical treatment group ( $p = 0.605$ ). There was no change in the leptin levels of systemic treatment group ( $p = 0.071$ ), but a significant increase via topical treatment was observed in the leptin levels topical treatment group ( $p = 0.003$ ). Interleukin-6 levels were unaffected by neither systemic nor topical therapies ( $p = 0.058$  and  $p = 0.051$ , respectively). Ceruloplasmin pretreatment levels of systemic treatment group were significantly higher compared with ceruloplasmin levels at the end point of the treatment ( $p < 0.001$ ). Topical treatment increased ceruloplasmin levels compared with pretreatment values ( $p = 0.001$ ). In systemic treatment

group, inter-cellular adhesion molecule-1 levels at the end point of the treatment were significantly lower than pretreatment ones ( $p < 0.001$ ), but the inter-cellular adhesion molecule-1 levels of topical treatment group not affected by topical treatment ( $p = 0.901$ ).

When these findings were reviewed in a more general framework, it was postulated that the treatment of acne vulgaris results in several inflammatory changes and the systemic or the topical treatment groups have different change patterns. These differences may be due to the treatment choice itself and/or improvement in acne vulgaris after treatment.

**Key Words:** Acne Vulgaris, isotretinoin, tretinoin, adiponectin, leptin, inflammatory parameters (interleukin-6, intercellular adhesion molecule-1, ceruloplasmin), acute phase reactants (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate), insulin resistance, carbohydrate metabolism.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV), multifaktöriyel bir hastalıktır. Gelişmesinde belirleyici olan dört primer faktör vardır. Bunlar, anormal foliküler epitelyal deskuamasyon, sebace bezlerin hiperaktivasyonu, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) proliferasyonu ve perifoliküler inflamasyondur. Klinik açıdan değerlendirildiğinde akne pleomorfik, inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonların birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır [1]. Aknenin immünopatofizyolojisi ile ilgili araştırmalar, doğal ve adaptif immün yanıtları kapsayan çeşitli immün faktörlerin önemli olabileceğini düşündürmektedir [2]. İnflamatuvar parametrelerin bir kısmının insülin duyarlılığı üzerine etkileri, çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Akneye özgü inflamatuvar süreçler dışında, izotretinoin (İZT) tedavisinin de inflamatuvar etkileşimlerin yönünü değiştirdiği bilinmektedir [3, 4].

Adipokin grubundan olan ve yağ dokusunda yüksek miktarda eksprese edilen adiponektin (ADP) ve leptin (LPT)'in insülin duyarlılığı (ID) ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir. İnterlökin (IL)-6 ise insülin etkisini azaltacak şekilde davranan bir inflamatuvar sitokindir [5-9]. İntersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 ile ADP ve ID arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir [10, 11]. Karaciğerdeki üretimi IL-6 tarafından artırılan C-reaktif protein (CRP)'nin kan düzeyinin yüksek olması, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) gelişme riskini öngörebilmemizi sağlamaktadır [12, 13]. Serüloplazmin (Sp) düzeyinin artışı ise ID'ni azaltmaktadır [14]. Global olarak değerlendirildiğinde, bu belirteçlerin, karbonhidrat metabolizmasını etkilediği görülmektedir.

İZT tedavisi, ADP plazma düzeyinin paradoksik bir şekilde yükselmesine neden olmaktadır [3, 4]. Yapılan bir çalışmada, İZT uygulanan ratlarda, LPT düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [15]. AV'li hastalarda IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu, fakat IL-6 düzeylerinin tedavi ile anlamlı olmasa da azaldığı bildirilmiştir [3, 16]. IL-6'da olduğu gibi CRP düzeyleri de İZT tedavisinden etkilenmemektedir [3]. Komedogenezisin *in vitro* olarak modellendiği bir çalışmada, infundibula IL-1 $\alpha$ 'ya maruz bırakıldığında ICAM -1 ekspresyonu indüklenmezken; tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  ve interferon (IFN)- $\gamma$ 'ya maruz bırakıldığında, ICAM-1 ekspresyonunun indüklendiği gözlenmiştir. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ ,

bu histolojik alanda proinflamatuvar olarak bulunup inflamatuvar aknenin patofizyolojisinde rol oynuyor gibi görünmektedir [17]. Sp düzeylerinin, İZT tedavisi ile değişmediği de bildirilmiştir [3]. Bu parametreler daha genel bir çerçevede değerlendirildiğinde; AV'in patofizyolojisine ve uygulanan tedaviye bağlı olarak bazı inflamatuvar değişikliklerin ortaya çıktığı, araştırılan inflamatuvar parametrelerin karmaşık bir şekilde etkileştiği görülebilmektedir.

Yapılan bildirimlerde değerlendirilen bu parametrelerin düzeylerinin, AV hastalığı ve tedavisi ile nasıl değiştiğine dair veriler oldukça sınırlı iken bazı parametrelerin AV'deki değişimi ile ilgili hiçbir veri yoktur. Çalışmamızda ADP, LPT, IL-6, ICAM-1, Sp, CRP, ESH'nın AV'deki rolü ve tedavi sırasındaki değişimlerini araştırmayı amaçladık. Obezitesi olmayan AV'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında bu parametreleri ve ID'nı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.



## 1. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Akne terimi, ilk kez İmparator Justinian'ın fizikçisi Aetius Amidenus tarafından 6. yüzyılda kullanılmış olup akne sözcüğü Yunanca'da "uç, sivri, zirve " anlamına gelmektedir [18]. Orjinal bir tanım olan akne, tıbbi literatürde 1800'e kadar akne olarak yer alırken, akne simpleks (AV) 1842'de Erasmus tarafından rozaseden ayrılmıştır . AV, pilosebace birimde birçok faktörün etkisiyle oluşan, iyi huylu, kendi kendini sınırlayan, sık görülen, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.

Hastalık genel olarak adolesanları etkilemekle birlikte, yaşamın diğer dönemlerinde de görülebilmektedir [18-21]. Hastalığın başlangıcı, adolesan dönemde androjenlerin salınımının arttığı zaman ile uyumludur [18, 20, 21]. AV'in kliniğinde komedon, papül, püstül, nodül ve kistik lezyonlar görülür. AV lezyonları vücutta sıklıkla yüz, gövde ön yüz ve sırt gibi seboreik alanlarda yerleşim göstermektedir [18-21]. Uzun dönemde pitted ve hipertrofik skar oluşabilmekte, fakat tedaviye erken başlanırsa bu sekeller önlenmektedir [20-23].

### 2.2 Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 40-50 milyon kişinin AV'den etkilendiği bildirilmektedir. Sıklığı 12-24 yaşları arasındaki, genç popülasyonda yaklaşık %85, tüm yaş grupları için ise yaklaşık % 15'idir [20-23]. AV en sık ergenlik döneminde görülür, ancak hastalığın kadınların % 12'sinde, erkeklerin ise % 3'ünde 4. dekada kadar devam ettiği düşünülmektedir [20-23]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada dermatolojik problemleri nedeniyle polikliniğe başvuran 18-23 yaş arası üniversite öğrencilerinin % 34'ünde AV saptanmıştır [24].

AV, doğumda adrenal hormonların sebace folikülü uyarması sonucunda geçici ve hafif formda oluşabilir ve bu durum neonatal döneme kadar uzayabilir. Yaşamın bu döneminde oluşan AV, fizyolojik olarak kabul edilmektedir [21, 25-28].

#### 2.2.1 Prevelans

AV, 11-30 yaşlar arasında gözlenmekle birlikte, adolesanların % 80-85'inini etkiler [21]. AV prevelansı, akne tanımlamasına ve popülasyonun özelliklerine (yaş

sınırı-etnisite) göre değişebilmektedir [21, 23]. Uslu ve arkadaşları Aydın ilinde 600 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, akne prevalansını % 64 olarak tespit etmişlerdir [23].

### **2.2.2 Yaş ve Cinsiyet**

AV, pubertenin erken göstergelerindedir ve her iki cinsde eşit oranda görülmektedir [18-23, 29, 30]. Hastalık kızlarda menarşdan 1 yıl sonra başlamakta fakat erkeklere göre daha hafif seyirli olmaktadır. Adolesan çağda hormonların etkisiyle progresif bir seyir izleyen aknenin adolesan dönemden sonra progresyonunun yavaşladığı görülür. Adolesan döneminden sonra hastalık 20'li ve 30'lu yaşlardaki kadınlarda da görülebilmekte ve bu postadolesan AV olarak tanımlanmaktadır [18].

## **2.3 Etyopatogenez**

AV, multifaktöriyel bir hastalıktır ve etyolojisinde ailesel yatkınlığın önemi bilinmektedir [22]. Etyopatogenezinde temel olarak 4 ana faktörün rol oynadığı bildirilmiştir. Bunlar, foliküler epidermal hiperproliferasyon, artmış sebum üretimi, inflamasyon ve *P. acnes* varlığı ve aktivitesidir [18-22, 29, 30].

### **2.3.1 Genetik ve Ailesel Yatkınlık**

Akne “multifaktöriyel (poligenik)” kalıtmı bir hastalıktır. Akneye yatkın ailelerde akne sıklığının yüksek ve akne lezyonlarının daha şiddetli olduğu bilinmektedir. Akneli olguların çoğunda hastada serum androjen seviyesi normal olduğu için, genetik olarak androjen reseptörü veya 5 $\alpha$ -redüktaz (5 $\alpha$ -R) enziminin miktar ve aktivitesindeki değişikliğin akneye neden olduğu düşünülmektedir. Anne ve babasında AV öyküsü olan olguların AV olma riski % 50'dir. Nodulokistik akne beyaz erkeklerde siyah erkeklere göre daha sıktır, fakat siyahlarda daha şiddetli seyretmektedir [31, 32]. Voorhees ve arkadaşları şiddetli kistik aknenin XYY genotipine sahip hastalarda sık görülen bir bulgu olduğunu tespit etmişlerdir [27].

### **2.3.2 Foliküler Epidermal Hiperproliferasyon**

AV'nin primer lezyonu olan mikrokomedon, foliküler epidermal hiperproliferasyonun sonucunda ortaya çıkmaktadır. Keratinositlerin adezivitesinin

artmasıyla, foliküler infundibulum hiperkeratotik duruma gelir [22]. Keratin, sebum ve bakteriler foliküler orifiste birikerek tıkaç formasyonu oluştururlar [18, 21, 22]. Keratinosit proliferasyonu ve adezyondaki artışın nedeni bilinmemektedir. Androjen stimülasyonu, linoleik asit (LA) azalması ve IL-1 $\alpha$ 'nın artışının keratinosit hiperproliferasyonunda tetikleyici rol oynadığı bilinmektedir. Dihidrotestosteron (DHT), akne için rol oynayan potansiyel bir androjen ve foliküler keratinositlerde hiperproliferasyonu uyarır [22, 33]. Foliküler keratinositlerde  $\beta$ 7 -hidroksisteroid dehidrogenaz (17 $\beta$ -HSD) ve 5 $\alpha$ -R aktivitesi artar ve bu nedenle DHT üretimi de artar [33, 34]. AV'nin patogeneğinde androjenlerin rolünü destekleyen diğeri bir bulgu, tam androjen duyarsızlığı olan hastalarda akne gelişmemesidir [35]. LA, deride bulunan esansiyel bir yağ asididir ve akneli deride düzeyi azalır, sistemik İZT tedavisinden sonra da düzeyleri normale döner. LA'nın normalin altındaki düzeyleri, foliküler keratinosit hiperproliferasyonunu ve proinflamatuar sitokin üretimini uyarır. AV'nin patogeneğinde artmış sebum üretiminin LA'nın normal düzeyini azalttığı da düşünülmektedir [36]. IL-1 $\alpha$ , insan foliküler keratinositlerinin hiperproliferasyonuna ve mikrokomedon oluşmasına neden olmaktadır [21]. IL-1 $\alpha$  reseptör antagonistlerinin mikrokomedon oluşumunu inhibe etmesi AV patogeneğinde sitokinlerin de rolü olduğunu desteklemektedir [22, 37].

### 2.3.3 Sebum Üretiminin Artışı

AV, sebace bezlerin hipersekresyonu ve inflamasyonu ile karakterize bir sebace folikül hastalığıdır [22, 36, 38, 39]. Sebace bezler, sebumun salgılanmasını sağlayan holokrin bezlerdir ve vücutta kıl folikülü olan her yerde bulunurlar. El ayası, ayak tabanı, labia minora ve klitoriste ise bulunmazlar. Deriye kıl folikülü yoluyla açılırlar. Vücutta yoğun olarak yerleştikleri yerler ise yüz, preauriküler-postauriküler bölgeler, sternum ön yüzü, sırt ve üst koldur [38-42]. Sebum sekresyon miktarı, sebace bezlerin büyüklüğü ile ilişkilidir [21, 22, 40-42]. AV'li hastaların sebace bezleri AV'si olmayan kişilerden büyük, sebum sekresyonları AV'si olmayan bireylerden daha fazladır [22]. Sebum; trigliserit (TG), balmumu, skualen ve kolesterol (KOL)'den oluşan bir yağ kompleksidir [38-42]. Androjenler, güçlü sebestatik hormonlardır ve sebace bezler androjenlere estrojenlerden daha fazla duyarlıdır [42, 43]. Sebace bezlerden salınan sebum, androjen bağımlıdır ve

pubertede androjenlerin artması ile bu sekresyon başlar [18-23, 29, 30]. Aknesi olan ve olmayan bireylerde sebum düzeyi aynı olsa da, akneli grupta sebum üretiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir [44]. Sebum içindeki TG'ler, P.acnes tarafından serbest yağ asit (SYA)'lerine parçalanırlar. SYA'leri, P.acnes kolonizasyonunu ve bakteri kümelenmesini kolaylaştırarak mikrokomedon oluşumuna neden olurlar [45]. Androjenler, foliküler epitelyal hücre deskuamasyonunu etkileyerek sebum üretimini artırırılar. Akneli hastalarda serum androjen düzeyi akneden etkilenmeyenlere göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır [36]. Testesteron (T)'u DHT'a çeviren  $\alpha$ -R enziminin aktivitesi yüz, gövde ve sırt gibi akneye yatkın bölgelerde daha yüksek düzeyde bulunmuştur [33, 34]. Estrojenin sebum üretimindeki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir [35]. Sebum üretimini inhibe etmek için gerekli estrojen dozu, ovulasyonu inhibe etmek için gerekli estrojen dozundan daha fazladır [21]. Estrojenin etkisi androjenin sebace bezler üzerine doğrudan etkisini tersine çevirmek, hipofiz bezinden gonadotropin salgınımına negatif geribildirim etkisi ile gonadal androjen üretimini inhibe etmek, lipid üretimini ve sebace bezlerde büyümeyi inhibe eden genleri regüle etmektir [46].

Keratin, sebum, bakterilerin foliküler orifiste birikerek oluşturduğu tıkaç formasyonu ile mikrokomedon büyür ve foliküler duvar rüptüre olur. Bu tıkaç dermiste inflamasyona neden olur. Dermis içine komedon rüptürü, inflamasyona yani papüler-püstüler formdaki akne lezyonlarına neden olur. Komedon rüptüründen 24 saat sonra predominant hücre lenfosit, birkaç gün sonra ise nötrofildir [21, 47].

#### **2.3.4 İnflamasyon**

İnflamasyonun akne etyopatogenezinde önemli rolü vardır. AV'deki inflamasyon, erken ve geç dönem olmak üzere iki aşamadan oluşur. Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar akne lezyonlarında erken dönemde periduktal ve duktal alanda lenfoid infiltrasyonda, geç dönemde ise nötrofillerden oluşan infiltrasyonda artış olduğu saptanmıştır. Erken akne lezyonlarında lenfositik infiltratta CD4 (+) T hücrelerin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle aknenin inflamasyon başlangıcında özellikle CD4 (+) T hücrelerin rol oynadığı düşünülmektedir. Erken dönem inflamasyonda görülen bu lenfositik infiltratın, spesifik bir antijenik yanıt mı, yoksa nonspesifik bir yanıt sonucu mu geliştiği net olarak bilinmemektedir. Ancak,

erken dönemde nötrofillerin yokluğu ve CD4 (+) T hücrelerinin fazla olması, spesifik bir yanıt olabileceğini düşündürmektedir. P. acnes'in kendisinin veya hücre duvarındaki karbonhidratların, ya da keratin gibi follikül kanalının içerisindeki maddelerin spesifik antijenik yanıt oluşturabileceği varsayımı üzerinde durulmaktadır. Sonuç olarak, ağırlıkta olan görüş lenfositik infiltratın spesifik antijene karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı olabileceği yönündedir.

P.acnes, geç inflamasyon döneminde, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır, bu sitokinler nötrofillere karşı kemotaktik özellik gösterirler, nötrofillerin salgıladığı reaktif oksijen türleri ise follikül duvarında hasara yol açarak akne inflamasyonunda rol oynarlar

Aknedeki inflamasyonu başlatan mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte inflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler, makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositlerdir.

Akne inflamasyonunda vasküler inflamatuvar mediyatörler olan ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve endotelial (E-Selektin)'in önemli rol oynadıkları vurgulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubu ile inflamatuvar akne lezyonları karşılaştırıldığında özellikle dermisteki vasküler alanlarda ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin ekspresyonlarında artış olduğu saptanmıştır [42, 47-49].

AV'deki inflamasyonun komedon formasyonuna ilerlediği düşünülmesine karşın, dermal inflamasyonun da komedon formasyonunu ortaya çıkartabileceğini gösteren yeni bulgular vardır. Akneye yatkın derinin komedonsuz alanlarından elde edilen biyopsilerde, normal deriye göre artmış dermal inflamasyon olduğu saptanmıştır. Yeni oluşan komedonlardan alınan biyopsilerde de daha şiddetli inflamasyon gözlenmiş, ancak bu bulguların tespit edildiği çalışmaların örneklem büyüklüğü yetersizdir [42, 47-49].

### **2.3.5 Propionibacterium Acnes Varlığı ve Aktivitesi**

Akne etyopatogenezinde deri florasında bulunan anaerobik difteroidlerden P.acnes, P.granulosum, P.avidum, koklardan Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) ve lipofilik mantarlardan Malassezia furfur (M. furfur), M.symphoidalis gibi kommensal mikroorganizmalar suçlansa da, akne infeksiyöz bir hastalık değildir

[21, 22, 47, 50]. P.acnes, akne de inflamatuvar süreci başlatan en önemli etken olup [22], inflamasyonda aktif rol oynayan sebace folikülde bulunan Gram (+), anaerobik, mikroaerobik bir bakteridir fakat aknenin nedeni değildir. Akneli adolesanlardaki P.acnes konsantrasyonu, aknesiz olanlarla karşılaştırıldığında daha fazladır. Aknenin şiddeti ve sebace foliküldeki P.acnes sayısı arasında ilişki yoktur. P.acnes'in hücre duvarı, antikor gelişimini uyaran karbonhidrat içerir. Şiddetli aknesi olan hastalarda bu antikor titreleri daha yüksektir [50]. Antiproliferatif antikorlar, kompleman aktivasyonu ile inflamatuvar cevabı artırır. Buna bağlı olarak proinflamatuvar süreç başlar [51-53]. P.acnes gecikmiş tip hipersensitivite yanıtını ortaya çıkararak proteaz, lipaz, hiyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek inflamasyonun oluşmasını kolaylaştırır [45, 47, 50, 51, 53]. Buna ek olarak, sebace folikül etrafındaki monosit, polimorfonükleer lökosit (PMNL) üzerindeki Toll benzeri reseptör-2'ye (TLR-2) bağlanarak sitokin ekspresyonunu artırır. Bu hücreler TLR-2'ye bağlandıktan sonra, IL-1, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri salarlar [54, 55].

### **2.3.6 Akne Patogenezindeki Diğer Faktörler**

#### **2.3.6.1. Stres**

Aknesi olan olguların genellikle psikolojik stresleri mevcuttur. Stres sırasında üretilen substans-P'nin sebace bezlerdeki germinatif hücreleri uyardığı ve sebum vaküollerinin sayısını artırdığı gösterilmiştir. Substans-P sebace bezlerin hem çoğalmasını, hem de farklılaşmasını artırır [22]. Stres ayrıca glukokortikosteroid (GKK) düzeylerini artırarak anabolizan etkiyle akneye neden olmaktadır [36].

#### **2.3.6.2. Diyet**

Diyetin aknenin etyopatogenezinde, rolünün olmadığı düşünülmektedir. Bazı bildirimlerde çikolata, kuruyemiş (fındık), süt, yağ ve karbonhidrattan zengin gıdalar, kola, kızartma, iyot ve B vitaminlerinin hastalığı artırdığı tespit edilmiştir [56, 57].

AV patogenezinde rol oynayan tüm bu faktörler, akne oluşumunda karşılıklı etkileşim içindedir. Çeşitli akne tedavileri bu farklı faktörleri hedef alarak etki

gösterir. Çoklu teröpatik yaklaşımların mekanizmalarını anlamak, daha iyi teröpatik tedavi yaklaşımları sağlayacaktır [29, 43].

## **2.4 Klinik Bulgular**

AV'li olguların çoğunda lezyonların başlangıç yaşı pubertedir. Neonatal veya infantil dönemde de akne görülebilir. Neonatal akne yaklaşık 2. haftada görülürken, infantil akne 3-6. aylar arasında gelişir [25, 26, 28]. Klasik AV, aşamalı bir seyirle puberte döneminde başlar [18-23, 29, 30]. Şiddetli ve ani başlangıçlı aknede, hirsütizm, ses kalınlığı, libidoda artış veya düzensiz menstrüel döngü, kadın hastalarda hiperandrojenizmi gösteren klinik bulgular olabilir [36, 44]. Anabolik steroidler, kortikosteroidler, kortikotropin, izoniazid, vitamin B kompleksleri, halojenli bileşikler, bazı kemoteröpatikler, lityum, fenitoin gibi bazı ilaçlar, ani başlangıçlı ve monomorfik akneiform döküntüye neden olabilirler [21].

### **2.4.1 AV'in Klinik Tipleri**

AV, sıklıkla yüzde daha az sıklıkla da göğüs, sırt ve omuzlarda yerleşir. Gövde lezyonları orta hatta yerleşmeye eğilimlidir. AV, çok çeşitli klinik lezyonlarla karakterizedir. Hastalarda bir tek lezyon tipi baskın olsa da, aynı anda diğer lezyon tipleri de görülebilir. AV sıklıkla prepubertal dönemde adrenal androjenlerin, pubertal dönemde ise overyen ve testiküler androjenlerin sebace bezleri ve foliküler epiteli uyarması ile oluşur. Akne adrenaşın başlamasına bağlı olarak 6 veya 7 yaşında da görülebilir [21]. Sebum ve androjenler foliküler epiteldeki hücrelerin döngüsünü artırır ve kanal içindeki hücrelerin adezyonuyla mikrokomedon oluştururlar. AV, tipik olarak alın ve burunda komedonlar şeklinde başlar ve sefalokaudal olarak ilerler. Lezyonlar kadınlarda, çene, mandibula ve boyun orta hattında submandibüler bölgede yerleşim gösterebilmektedir. Akne lezyonları noninflamatuvar ve inflamatuvar olarak ikiye ayrılırlar. AV'nin klasik formu, 13-19 yaş arası gençlerde görülür; açık ve kapalı komedonlar ve çeşitli inflamatuvar lezyonlar bir arada bulunabilir. Kızlarda 16-17 yaşlar, erkeklerde 17-18 yaşlar arasında inflamatuvar lezyonlar pik yapar, daha sonra bu lezyonlar çoğunlukla geriler fakat hastaların % 20'sinde devam edebilir. Nodüler lezyonlar daha nadirdir ve bu olgularda sıklıkla aile öyküsü vardır [58-60].

#### 2.4.1.1 Noninflamatuvar Lezyonlar-Komedonlar

Komedonlar noninflamatuvar lezyonlar olup duktal keratinositlerin proliferasyon ve diferansiyasyonundaki anormallikler sonucu oluşur [22]. Sebum içeriğindeki lipidler, androjenler, lokal sitokin üretimi ve bakteriler gibi çeşitli faktörler duktal hiperkornifikasyonun başlamasında rol oynamaktadır [22, 37]. Komedonun farklı klinik tipleri olup bu klinik tipleri tedavi şeklini belirler.

*Mikrokomedonlar*, akneye eğilimli kişilerin normal görünen derilerinden alınan biyopsilerde, histolojik olarak yaklaşık % 28 oranında gösterilmiştir. Tipik komedonlar, siyah nokta ve beyaz nokta olarak da bilinirler.

*Açık komedonlar* yani siyah noktalar düz yüzeyli, keratin ve lipidin foliküler birikimi nedeniyle santral olarak koyu renkli görülürler.

*Kapalı komedonlar* yani beyaz noktalar ise daha zor görülürler. Bunlar renksiz, deriden kabarık küçük papüllerdir, görünen açıklıkları yoktur. Bu lezyonlar deri gerginleştirilerek bakıldığında belirginleşirler.

Missed komedonlar, sandpaper komedonlar, makrokomedonlar, submarine komedonlar, ilacın tetiklediği-pomad komedonları, klorakne, nevoid komedonlar, konglabata komedonları gibi çeşitli komedon formları da vardır [58, 59].

#### 2.4.1.2 İnflamatuvar Lezyonlar

İnflamatuvar lezyonlar küçük papüllerden, eritemli püstüllere, hassas ve fluktasyon veren nodüllere kadar değişkenlik göstermektedir.

*Papüller*: Folikül epitelinin hasarı sonucu komedon içeriği açığa çıkarak dermiste nötrofillerden baskın inflamatuvar reaksiyonu başlatır. 1-5 mm çapında solid, eritematöz, bazen hafif ağrılı olabilen lezyonlardır [21, 58].

*Püstüller*: İnflamatuvar reaksiyon papüle göre daha yüzeyleydir. 1-5 mm çaplı, steril pü içerir lezyonlardır [58, 59].

*Nodüller*: Uzun süreli derin dermal inflamasyona bağlı olarak oluşurlar. Şiddetli akne için karakteristiktir. 5-7 mm çaplı, inflame, indüre, ağrılı lezyonlardır ve bunlardan abse veya fistül gelişebilir. Bazen soliter, bazen de deri üzerinde köprülerle birleşmiş gruplar halinde olabilirler. Nodüller kist olarak adlandırılırken; nodülökistik terimi ciddi inflamatuvar akne lezyonları için kullanılmaktadır. Akne gerçekte kistler nadiren görülmektedir.



*Abse*: Şiddetli akne formlarında bir grup papül veya püstülün birleşmesiyle oluşan, endüre, eritematöz, ağrılı, kan, püy ve sebum içeren akıntılı lezyonlardır. Geniş skarlar bırakırlar [58, 59].

### **2.4.1.3 Skarlar**

İnflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonların komplikasyonu olarak görülürler. Akne skarları dört tiptir; bunlar ice pick (buz kıracağı), rolling (dalgalı), boxcar (tren vagonu) ve hipertrofik tiplerdir [61]. Ice pick skarlar dar ve derin, dermiste tek noktada olan en geniş yüzeyli skarlardır. Rolling skarlar daha yüzeyel, geniş ve dalgalı görünümlü iken, boxcar skarlar geniş ve keskin sınırlıdır. Nadir olgularda özellikle gövdede hipertrofik skarlar gözlenebilmektedir [61]. AV'de genellikle izole deri bulguları vardır ve bazı olgularda puberte prekoks, hirsütizm, adet düzensizliği, androjenetik alopesi gibi hiperandrojenizm bulguları eşlik edebilmektedir [35, 39, 45].

## **2.4.2 Akne Varyantları**

### **2.4.2.1 Akne Fulminans**

Akut febril ülseratif akne veya akne maligna olarak da bilinir. Sistemik semptomların da eşlik ettiği en ciddi nodüler akne formudur. Ani başlangıçlı, inflamatuvar, hassas, hemorajik krutlu papül, püstül, nodüler ve abse benzeri lezyonlar ile karakterizedir. Hastalık özellikle 13-16 yaş arasındaki erkeklerde görülür [18]. Yüz sıklıkla tutulmaz, lezyonlar genellikle gövde yerleşimlidir. Hastalarda akne lezyonlarına ateş, eklemlerde ağrı ve şişlik, hepatosplenomegali eşlik eder. Klavikula ve sternumda kemik ağrıları yaygındır ve radyolojik incelemede osteolitik lezyonlar izlenir. Eritema nodozum tabloya eşlik edebilir. Laboratuvar incelemelerinde nötrofilinin eşlik ettiği lökositoz (beyaz küre sayı 10.000-30.000/mm<sup>3</sup> arasındadır), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nda artış, dolaşan immün kompleksler, anemi ve proteinüri saptanabilir. Laboratuvar tetkikleri tanıya yardımcı değildir [18]. Histopatolojik incelemede ise hemoraji ve lökositoklastik vaskülit bulguları görülebilir. Akne konglabata ile birlikte sınıflandırılrsa da, farklı klinik özellikleri vardır. Akne konglabata da sistemik semptomlar yoktur. Tedavide sistemik GKK'ler, oral antibiyotikler, intralezyonel GKK'ler kullanılır. İZT bu

hastalarda yararlıdır, fakat akut alevlenmeleri azaltmak için tedaviden önce sistemik GKK'ler başlanmalı ve İZT tedavisi sürecinde birkaç hafta devam edilmelidir. Eritema nodozum ve akne fulminansı olan hastaların tedavisinde İZT ve dapsonun kombine kullanımı ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir [18, 21, 62].

#### **2.4.2.2 Akne Konglobata**

Sistemik bulgular olmadan, şiddetli nodülökistik lezyonlarla seyreden akne tipidir. Bu inatçı lezyonlar dissekan selülit, hidradenitis suppurativa ve pilonidal kistlerle birlikte foliküler oklüzyon tetradını oluşturur. Ciddi bir akne varyantı olarak kabul edilmekle birlikte farklı bir hastalıktır. Akne konglobata steril piyojenik artrit, pyoderma gangrenozum, PAPA Sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit ve psöriyazisi kapsayan bir grup inflamatuvar bozuklukla ilişkili olabilir [18]. Hastalık sıklıkla 13-19 yaş arası erkeklerde görülmektedir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Hastalığın şiddetli formlarında XYY karyotipinde defekt olabilir. HLA grupları ile ilişki saptanmamıştır. Akne konglobata da komedon, papül, püstül, nodül, abse ve skar lezyonları bir arada görülür. Lezyonlar genellikle sırt, gövde ve kalçalarda, daha az sıklıkla da abdomen, omuzlar, boyun, yüz, kollar ve bacaklarda yerleşirler. Komedonlarda sıklıkla birden çok açıklık vardır (çift komedon). İnflamatuvar lezyonlar geniş, hassas ve kirli renklidir. Lezyonlardan seröz, pürülan, mükoid drenaj olabilmektedir. Birden çok kanallı sinüs traktları da yaygındır. İyileşme deprese veya hipertrofik skarlarla olur. Hastaların tedavileri oldukça zor olmakla birlikte tedavide antibiyotikler, intralezyonel glukokortikoidler, sistemik glukokortikoidler, cerrahi debridman, cerrahi insizyon ve cerrahi ekzisyon yer almaktadır. Bu hastalar, oral izotretinoin kullanımına dramatik yanıt verirler. Lezyonları şiddetli olan hastalarda 2mg/kg/gün, 20 hafta önerilir. İZT tedavisi başlandığında ciddi alevlenmeler olabilir, bu yüzden başlangıç dozu 0.5mg/kg/gün veya daha düşük dozlar olmalıdır [21, 62].

#### **2.4.2.3 Solid Fasiyal Ödemli Akne**

Morbihan hastalığı olarak ta bilinen solid fasiyal ödemli akne nadir görülen bir akne varyantıdır. Yüzün 1/3'ünde belirgin ödem, eritem ve akne lezyonları vardır. Yumuşak doku ödemi, yüz orta hattı ve yanakların distorsiyonuna neden olur. Benzer

özellikler, Melkerson Rosenthal sendromu ve rozasede de bildirilmiştir. Ödemin şiddeti fluktuasyon ile anlaşılır ve spontan gerileme olmaz. Oral antibiyotikler etkisiz olup düşük doz İZT (0.2-0.5 mg/kg/gün) tek başına veya oral GKK'ler, ketotifen (1-2 mg/gün) veya klofazimin ile kombine tedavilerinin yararlı olduğu bildirilmiştir [18, 21].

#### **2.4.2.4 Akne Mekanika**

Akne mekanika, tekrarlayan fiziksel travma sonrası oluşur. Kıyafetler, spor malzemeleri gibi dar ve sıkı ürünler ile deri oklüzyonu sonucu akne mekanika gelişimi kolaylaşır. Mekanik ve sürtünmeye bağlı etkilerle pilosebase birim tıkanır ve komedon oluşur, fakat bu komedonun etrafında iyi sınırlı, hiperpigmente, likenifiye papül veya plaklar vardır [18, 21].

#### **2.4.2.5 Akne Ekskoriye**

Fransızcada genç kadınların ekskoriye aknesi anlamına gelir ve genellikle genç kadınlarda görülür. Yaygın ekskoriyasyonların ve aknenin eşlik ettiği bir akne varyantıdır. Erkeklerde de görülebilir, olgularda simetrik yerleşimli komedon ve papüller, skar bırakan ekskoriye, kurutlu erozyonlar görülebilir. Bu durum altta yatan depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif hastalık ve kişilik bozukluğuna bağlı olabilir. Antidepresanlar ve psikoterapi tedaviye yardımcı olabilir [18, 62].

#### **2.4.2.6 Neonatal Akne**

Neonatal akne sağlıklı yenidoğanların % 20'sinde görülür [25]. Anneden bebeğe geçen maternal andojenlerin etkisiyle, sıklıkla erkek çocuklarda 2. hafta civarında başlayan ve 3. aydan sonra kendiliğinden gerileyen bir akne varyantıdır [25, 26, 28]. Burun kanatlarında milia benzeri milimetrik inflame papüler lezyonlar mevcuttur. Komedon yoktur. Gerçek bir akne olduğu tartışmalı olmakla birlikte, neonatal sefalik püstülozisin varyantı olduğu da kabul edilmektedir [25, 28]. Yenidoğanlarda sebum sekresyonunun arttığı ve perinatal dönemde geçici yükselmeler olduğu gözlenmekle birlikte etyolojisi açık değildir [18, 25, 28]. Normal deri florasında bulunan *M. sympodialis* ve *M. furfur*'un rol oynadığı düşünülmektedir. Püstülden yapılan kültürlerde *Malassezia* pozitif olarak bulunmuştur ve % 2'lik

ketokonazol krem ve benzoil peroksitin neonatal akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [18, 21]. Malassezia ve benign neonatal püstülozis arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmasına karşın, neonatal akne için belirgin bir ilişki saptanmamıştır [45].

#### **2.4.2.7 İnfantil Akne**

3-6 aylık çocuklarda görülen, komedonal lezyonların belirgin olduğu bir akne varyantıdır. Yüzde papül, püstül, nodül ve skar nadiren görülür. İnfantil aknenin, sürrenal bezlerin immatür olmasına bağlı olarak artan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. 6-12 aylık erkek infantlarda luteinizan hormon (LH)'un düzeylerinin yükselmesinin ardından T üretiminin artışı da suçlanmaktadır [18]. Bu hormon düzeyleri 1 yaş civarında stabilize olmaya başlar. İnfantil akne 1-2 yaşlar arasında geriler. Tedavide benzoil peroksit (BP) ve topikal retinoik asit (RA)'ler birlikte kullanılır. Lezyonları şiddetli olan hastalarda oral eritromisin, trimetoprim veya İZT kullanılabilir [25, 26, 28].

#### **2.4.2.8 Endokrinolojik Bozukluklar ile İlişkili Akne**

AV'li olguların çoğunda endokrinolojik bozukluk olmamasına karşın, endokrinolojik hastalıklar AV'si kötüleştirebilir. Adet düzensizliği, seste kalınlaşma, libido artışı, kilo alımı, erkek tipinde saç dökülmesi, kıllanma artışı gibi bulgular endokrinolojik bir problemin göstergesi olabilmekle birlikte laboratuvar incelemeleri gerekebilir [21, 35, 39]. Bunlar dışında, kas kitlesi değişiklikleri ve posterior labial füzyon gözlemlenebilir. HAIR-AN sendromundaki hiperandrojenizm, insülin direnci ve akantozis nigrikans ile ilişkilidir. Bu hastalar, kardiyovasküler hastalıklar ve DM açısından risk altındadırlar [18].

Hiperandrojenizmden kuşku edilen hastaların öykü ve fizik incelemeleri, özellikle hastanın yaşı ve pubertal durumu önemlidir. Oral kontraseptif (OKS) kullanan hastaların laboratuvar çalışmaları, ilaç kesildikten sonra yapılmalıdır. Başlangıçta istenecek testler, total ve serbest T, DHEAS ve 17-hidroksiprogesteron (OH-P)'dur. Hiperkortizolizm düşünülürse, sabah kortizol ölçümü de yapılmalıdır. Serum DHEAS veya 17OH-P düzeyleri yüksekse, hiperandrojenizmin kaynağının

adrenal bez; total T düzeyi yüksekse over kaynaklı aşırı androjen üretimi olabileceği akla gelmelidir [18].

#### **2.4.2.9 Polikistik Over Sendromu (PKOS)**

Genel popülasyonun % 3-6'sında görülür. Stein-Leventhal sendromu olarak da bilinir. PKOS'lu hastalarda adet düzensizliği, kıllanma artışı, erkek tipi saç dökülmesi ve obezite mevcut iken overlerde multipl kistler vardır. Ovulasyon ya yoktur ya da nadiren oluşur. Olgularda artmış DM ve endometriyal karsinoma riski vardır. Serum total T düzeyleri 150-200 ng/d L veya luteinizan hormon/folikül stimülan hormon oranı artmıştır (LH/ FSH>2). Hiperandrojenizm bulguları olan hastalar HAIR-AN sendromu açısından sorgulanmalıdır. Olgularda artmış kardiyovasküler hastalık ve DM riski olduğundan tanı koymak önemlidir [35, 39].

#### **2.4.2.10 Piyoderma Fasiyale (Rozase Fulminans)**

20-40 yaşları arasındaki kadınlarda yüzde akut başlayan inflamatuvar nodülökistik lezyonlarla karakterize, nadir görülen ciddi bir akne formudur. Sistemik semptomlar yoktur ve prognoz iyidir [62]. Piyoderma fasiyale rozase fulminans olarak bilinir ve rozasenin şiddetli bir formu olduğu düşünülmektedir [62, 63].

#### **2.4.2.11 SAPHO Sendromu**

Sinovit, akne, püstüloz, hiperostozis ve osteitis ile karakterize etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Anterior göğüs duvarı kemiklerinin hiperosteoizisi, palmoplantar püstüloz, hidradenitis süpurativa ve akne fulminans ile ilişkili olabilir. Etiyolojisi bilinmemektedir. SAPHO sendromunun non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar, sülfasalazin ve infliksimab ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir [64]. Kemik ağrıları için bifosfonat yararlıdır [21].

#### **2.4.2.12 PAPA Sendromu**

Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne ile karakterize bir klinik tablodur. PAPA sendromlu hastalarda sülfon grubu ilaçlar başlandıktan sonra steril kutanöz abseler, inflamatuvar barsak hastalığı ve pansitopeni görülmüştür. Otozomal dominant geçişli, otoinflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmekte, CD2 bağlayıcı

protein-1 geninde mutasyon ve IL-1 $\beta$  düzeyleri nde artış olduğu saptanmıştır. İnfliksımab ve anakindra tedavileri ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir [65].

### **2.4.3 Akneiform Erupsiyonlar**

#### **2.4.3.1 Steroid Folikülit**

Sistemik GKK veya kortikotropin uygulamasından yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkar. Benzer lezyonlar, topikal kortikosteroidlerin yüz bölgesine uygulamasından sonra da görülebilmektedir. Lezyonların dağılımı ve tipleri AV'den farklıdır. Tüm lezyonlar aynı evredeki papül ve püstüllerden oluşmaktadır. Lezyonların yerleşim yerleri AV'in tersine gövde, omuzlar, üst kollar ve nadiren de yüz olup postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakabilir ve steroid tedavisinin kesilmesinden sonra gerilerler [21].

#### **2.4.3.2 İlacın Tetiklediği Akne**

İlaç aknesine neden olan başlıca ilaçlar; kortikosteroidler, izoniazid, halojenli bileşikler (soğuk algınlığı ve astım ilaçları, sedatifler, radyo-opak kontrast maddeler ve vitamin-mineral ilaçları içinde bulunan brom ve iyot gibi), hidantoin grubu ilaçlar ve lityumdur. OKS'ler, androjenler, anabolik steroidler, disülfonilüre, siklosporin-A, yüksek doz B vitamin kompleksleri ile oluşmaktadır [21]. Akne her yaş grubunda ortaya çıkabilir ve lezyonlar yüz, ekstremiteler, göğüs, sırt, omuzlar ve boyunda yerleşim gösterebilir, genellikle komedon görülmez. Lezyonlar monomorfik, diffüz, eritemli püstüller şeklinde olup ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra gerilerler [18].

#### **2.4.3.3 Mesleksel Akne**

Mesleksel akne, halojenli (klor gibi) hidrokarbonlar, katran ve çözücü yağlara maruziyet sonucu gelişir. Mesleksel akne inflamatuvar lezyonlar yani papül, püstül, nodül ve kistik lezyonların yanında komedon hakimiyeti izlenir. Maruziyet sonrası komedonlar, kistler oluşabilir ve pigmente değişiklikler olabilir. Hastalığın tedavisinde topikal veya oral (RA)'ler kullanılabilir [18, 62].

#### **2.4.3.4 Klor Aknesi**

Hastalık birkaç hafta süren klorlu aromatik hidrokarbonlara maruziyet sonrasında ortaya çıkar. Lezyonlar malar, retroauriküler ve mandibular bölge dışında, aksilla ve skrotumda da görülebilir. Küçük kistik papüller ve nodüller en sık gözlenen lezyonlardır. Kistik lezyonlar belirgin skarlarla iyileşir ve maruziyetten yıllar sonra bile tekrarlayabilir. Klorlu hidrokarbonlar; fungusidler, insektisitler ve yün koruyucular ile de hastalık oluşabilir [18].

#### **2.4.3.5 Akne Veneata (Kontakt Akne)**

Deriye dışardan temas eden kimyasal maddelerin neden olduğu aknedir. Kozmesötikler ve temizleyiciler en sık nedenler arasındadır. Herhangi bir yaşta görülebilir. Seboreik deri yapısı ve AV'i olanlarda daha sık olmakla birlikte lezyonlar en sık malar bölge, alın, mandibüler açı ve kulak arkasında yerleşir [62].

#### **2.4.3.6 Kozmetik Akne**

13-19 yaşlar arasında kızlarda görülen, yanaklar, zigomatik kemik, alın ve çenede yerleşen, deriye temas eden bazı kimyasal maddeler içeren kozmetik pomatlardan dolayı oluşan akne varyantıdır [62].

#### **2.4.3.7 Pomad Aknesi**

Yağlı saçlı olan hastaların yağı kurutmak için kullandıkları pomada bağlı gelişen akne varyantıdır. Tanı, öykü ile konulabilir [62].

#### **2.4.3.8 Radyasyon Aknesi**

İyonize radyasyon ve UV radyasyon akneiform döküntüye neden olabilir. İyonize radyasyon tedavisine bağlı olarak pilosebace birim içinde ekstraksiyona dirençli hiperkeratotik tıkaç oluşumuyla komedon benzeri papüller lezyonlar ortaya çıkar. UV maruziyeti arttıkça geniş açık komedonlu sarı, atrofik plaklar oluşur. Bu durum Favre-Racouchot sendromu olarak da bilinir. Solar komedonlar, kist ve komedonlu nodüller kutanöz elastozis veya komedon ve kistli nodüller elastoidozis olarak da adlandırılabilir. 50'li yaşlardan sonra % 6 oranında görülmektedir [66]. Lezyonlar temporal ve periorbital bölgede simetrik yerleşim gösterirler. Hastalığın

etyopatogenezi bilinmemekle birlikte UV'nin artmış maruziyeti, sigara içimi, sıcak iklim koşulları risk faktörleri arasındadır. Tedavisinde, oral veya topikal retinoidler ve mekanik ekstraksiyon kullanılabilir.

#### **2.4.3.9 Tropikal Akne**

Yüksek sıcaklık ile ciddi akneiform folikülitler gelişir. Hastalık tropikal iklimlerde ve mesleki iş ortamlarında görülür. Lezyonlar gövde ve kalçada yerleşirler. Akne konglobataya benzer şekilde derin, geniş, inflamatuvar lezyonlar sıklıkla görülebilir. Hastalığın patogenezi bilinmemekte fakat koagülaz pozitif stafilokoklara sekonder gelişebileceği düşünülmektedir. Tedavide sistemik antibiyotikler verilmeli, serin ortamlarda bulunulması önerilmelidir [62].

#### **2.4.3.10 Akne Aestivalis**

Güneş maruziyetinden sonra oluşan multipl, uniform, kırmızı papüller lezyonlardan oluşan monomorfik erüpsiyonlardır. "Mallorca akne" olarak da bilinir. Akne aestivalis birçok İskandinavlı bireyde uzun ve karanlık bir kış mevsiminden sonra, Avrupa'nın güneyinde Mallorca'da güneş maruziyetinden sonra görülmektedir. Hastaların çoğu 20-30 yaşlarındaki kadınlardır. Lezyonlar sıklıkla omuzlar, kollar, boyun ve gövdede yerleşirler. Histolojik olarak, nötrofilik infiltrasyonun eşlik ettiği fokal foliküler destrüksiyon alanları görülür, fakat tabloya komedon eşlik etmez [21].

#### **2.4.3.11 Apert Sendromu**

Akrosefalosindaktili olarak ta bilinen Apert sendromunda foliküler zeminli akneiform papüller gözlenmektedir. Otozomal dominant olan bu hastalıkta, el ve ayak kemikleri, omurlar ve kafatasında şekil bozuklukları gözlenir. Klasik aknenin tersine, lezyonlar çok yaygındır. Kolların ekstansör yüzlerinin iç kısmında, bel ve kalçada lezyonlar görülebilir. Apert sendromunda gözlenen bu lezyonlar topikal tedavilere oldukça dirençlidir. Ancak, şiddetli olgularda İZT etkili olduğu bildirilmiştir [18].



## 2.5 Laboratuvar Bulguları

Hiperandrojenizm bulguları yok ise genellikle akneli hastalar için laboratuvar çalışmaları gerekli değildir. Hem adolesanlar hem de erişkinlerde yüksek serum androjen düzeyleri ve akne ile ilişkili birçok klinik çalışma mevcuttur [35, 39]. Prepubertal aknesi olan 623 kız hastanın DHEAS düzeylerinin aknesiz kontrol grubundan elde edilen verilere göre yüksek olduğu bulunmuştur [67]. DHEAS, T ve DHT sentezinde öncül bir moleküldür [22, 35]. Şiddetli kistik akneli olgularda, konjenital adrenal hiperplazi, ovaryen veya adrenal tümör hastalarında; PKOS gibi çeşitli endokrinolojik hastalıklar ile birliktelik gösteren akneli hastalarda yüksek serum androjen düzeyleri saptanabilir [39]. Serum androjeni, akneli hastaların çoğunda normal sınırlardadır [35, 39]. Akneli birçok hastada stres ile alevlenme olduğu bildirilmiştir. Bulgular sınırlı olmakla birlikte, stres durumunda sebace bezleri etkileyen adrenal steroidlerin salınımı artar [22, 35, 39]. Akneli hastalarda kortikotropin uygulamasından sonra üriner GKK'lerin düzeyleri artmıştır [21].

## 2.6 Ayırıcı Tanı

Aknenin tanısı verilirken, ayırıcı tanısının gözden geçirilmesi gereklidir. Lezyonun başlangıç yaşı, lezyon morfolojisi ve yerleşim yeri, ayırıcı tanı spektrumunun daralmasına yardımcı olur. Neonatal dönemde görülen akne, diğer sık görülen dermatozlardan ayrılmalıdır. Sebace bez hiperplazisi, sağlıklı yenidoğanların % 50'sinde görülmektedir. Bu geçici ve sarımsı papüller, yanakta, nazal köprüde ve alında yerleşirler. Miliaria rubra'da yaşamın ilk günlerinde sık karşılaşılan bir hastalıktır. Aşırı sıcak ve kundaklama, ekrin ter kanallarının geçici olarak tıkanmasına neden olur, bu tıkanmadan sonra, kırmızı inflamatuvar papül ve püstüller oluşur. Küçük, beyaz ve non-inflamatuvar milia lezyonları yenidoğanın yanakları ve burnunda yerleşir, genellikle birkaç ay içinde ortadan kalkar. Nadiren de olsa, kandida enfeksiyonu akne ile karışabilir. Ancak, inflamatuvar papül ve püstüller genellikle diffüz bir dağılım gösterirler [18].

AV'nin baskın komedonal formları, foliküler oklüzyonun neden olduğu akne benzeri erüpsiyonlardan (pomad aknesi, mesleksel akne ve kontakt akne) ayrılmalıdır. Sebace bez hiperplazisi, adolesanlarda göreceli olarak daha az

karşılaşılan bir dermatoz olmakla birlikte erişkinlerde sıktır. Bu sarı ve lobüle papüller alın ve yanakta yerleşirler [18].

Trikoepitelyoma, trikodiskoma ve fibrofolliküloma gibi deri eki kökenli tümörler, çeşitli lezyon tipleri ile karşımıza çıkabilir. Bu tümörlerdeki lezyonlar, tipik olarak non-inflamatuvar ve trikoepitelyomadaki lezyonlar nazolabial olukta yoğunudur. Göğüs ve sırtta yerleşmiş, non-inflamatuvar, kapalı kistik papül ve nodüller steatosistoma multipleks için karakteristiktir. Bu otozomal dominant hastalık, eruptif vellus kıl kistinden ayırteilmelidir. Daha küçük olan bu kistler, histolojik olarak kolayca görülebilen çok sayıda kıl içerirler [18].

Çoklu açıklığı olan komedonların ayırıcı tanısında, güneş ışınlarına aşırı maruziyet ile ortaya çıkan Favre-Racouchot sendromu akla getirilmelidir. Bu komedonlar, solar elastozis alanları arasında dağılmaktadır. Nevus komedonikusta, Blaschko çizgileri boyunca yerleşen, gruplar halinde veya lineer dizilimli kapalı ve açık komedonlar gözlenir. Bu lezyonlar doğumda var olabileceği gibi, çocuklukta ortaya çıkabilir. Dilate foliküler açıklıktan (keratinöz debris ile ilişkili) vellus kılları uzanıyorsa, trikostazis spinuloza tanısı düşünölmelidir. Bu lezyonlar en sık burunda yerleşirler [18].

AV'teki inflamatuvar papül ve püstüller, stafilokokal folikülit, gram-negatif ve eozinofilik folikülitten de ayrılmalıdır. Bu lezyonlar foliküler zeminlidir ve ayırıcı tanısı kolay değildir. Folikülitlerdeki lezyonlar monomorfiktir ve komedon gözlenmez. Uzun süreli antibiyotik tedavisi kullanan AV hastalarında folikülit lezyonları görölebilir. İnflamatuvar lezyonlar tipik olarak yüzün orta bölgesinde ortaya çıkar. Pseudomonas folikülitise, gövdenin alt kısmında gözlenir. Eozinoofilik folikülit ise HIV enfeksiyonu ile birlikte görölebilir ve belirgin kaşıntı yakınması vardır [18].

Psödofolikülitis barba ve folikülitis keloidalis, genellikle Afrikalı erkeklerde göröür. Rosacea'nın papüler lezyonları malar bölge, çene ve alında yerleşiktir. Telenjektiazilerin varlığı ve eritem öyküsü tanıya yardımcı olur. Rozase, tipik olarak akneye göre daha ileri yaşlarda göröür. Ancak, bu hastalığın akne ile birlikte aynı bireyde bulunabileceği unutulmamalıdır. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, rosacea benzeri bir tabloya veya perioral dermatite neden olabilir ve kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda tek biçimli papül ve püstül

erüpsiyonları görülebilir. Bu lezyonlar her yaşta ortaya çıkabilir, fakat kortikosteroidin kesilmesiyle geriler ve kaybolur. Yüzde, göğüste ve sırttaki nörotik ekskoriasyonlar ve “faktisyal dermatit”, akneyi özellikle de akne ekskoriyeyi taklit edebilir. Lezyonların lineer olması ve klinik olarak primer bir lezyonun saptanmaması önemli ip uçlarıdır [18].

## **2.7. Klinik Seyir ve Prognoz**

Aknenin başlangıç yaşı değişkendir. AV, 6 ile 8 yaşlarında veya 20’li yaşlardan sonra başlayabilir ve yıllar sonra remisyona girebilir. Hastaların çoğunda erken yaşlarda düzelme olurken, hastalık bazı olgularda 3. veya 4. dekata kadar devam edebilir. AV’de tutulumun yaygınlık derecesi ve tutulum derecesindeki spontan fluktuasyonlar önemlidir. [21]. Kadınlarda sıklıkla menstrüel siklusun başlangıcında alevlenmeler vardır. Bu alevlenmeler, menstrüel siklusun luteal fazındaki sebun üretimi artışına veya sebase bez aktivitesindeki değişikliğe bağlı değildir. Şiddetli ve uzun süreli nodülökistik aknenin, komedonal akneli prepubertal kızlar ve DHEAS düzeyi yüksek olan kadınlarda klinik bir belirleyici olduğu gösterilmiştir [68]. Aknenin prognozu oldukça iyidir. Tedavi rejimleri erken başlanmalı ve kalıcı sekelleri engellemek için genelde agresif olmalıdır. Eğer önemli skar oluşumu varsa cerrahi düzeltme önerilebilir.

### **2.7.1 Komplikasyonlar**

Akne lezyonlarının tümü, sekelsiz geriler ve hemen her zaman rezolüsyon sonrası geçici maküler bir eritem bırakır. Koyu tenli hastalarda, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, rezolüsyondan sonra aylarca kalabilir. Bazı hastalarda, akne lezyonları skar bırakarak iyileşir. AV birçok hastada psikolojik durumla ilişkili olabilir. Akneli adolesanların % 30-50’sinde akneden dolayı psikiyatrik rahatsızlıkların ortaya çıktığı saptanmıştır [69]. Akneli hastaların karşı karşıya kaldığı sosyal, psikolojik ve emosyonel sorunların, astım ve epilepsi gibi kronik durumlardaki sorunlarla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ileri sürülmektedir [70]. Akneli bireylerde işsizlik oranı aknesi olmayanlardan daha yüksektir [71]. AV’de ciddi psikiyatrik rahatsızlıklar eşlik edebileceğinden hastaların psikiyatri bölümüne danışılması gerekebilir.

## **2.8 Tedavi**

Akne patofizyolojisinde 4 major faktörün iyi anlaşılması tedavi ilkelerinin belirlenmesine olanak sağlar. Akne tedavisi, patofizyoloji açısından 4 aşama olarak kategorize edilebilir. Bunlar foliküler keratinizasyon paternini düzeltmek, sebace bez aktivasyonunu azaltmak, foliküler bakteriyel popülasyonu özellikle *P.acnes*'i azaltmak, anti-inflamatuvar etki oluşturmaktır [72]. Akne patogenezinin bilinmesi ile mevcut akne tedavileri hastanın tedavi rejiminde maksimum terapötik etki sağlar. Akne patogenezindeki faktörleri elimine etmek için birden çok tedavi yöntemi kombine olarak kullanılabilir.

### **2.8.1 Lokal Tedavi-Temizleme**

AV tedavisinde deri temizliği önemlidir. Aşırı temizleme veya alkali sabun kullanımı ise derinin pH'sını artırır, lipid tabakayı bozar ve diğer topikal akne tedavilerinin irritasyon etkisini artırır. Sindet kullanımı derinin normal pH'sını bozmaksızın temizliği sağlar. Triklosan gibi ajanlar içeren çeşitli antibakteriyel sabunlar da akne için kullanılmaktadır. Bunlar gram pozitif kokları inhibe eder, ama gram negatif basilleri artırabilir. BP veya salisilik asit içeren medikal temizleyiciler ulaşılması zor olan sırt gibi bölgeler için kullanılır. Günde 2 kez nazik bir şekilde temizleyici kullanımının ardından akne tedavisinin uygulanması bir rutindir ve daha iyi bir ilaç uyumu sağlayabilir.

### **2.8.2 Topikal Tedaviler**

#### **2.8.2.1 Sülfür/ Sodyum Sülfasatamid/ Rezersinol ve Salisilik asit**

Eskiden oldukça popüler olan bu ajanlar birçok ülkede halen kullanılmaktadır [73].

#### **2.8.2.2 Azeleik Asit**

Azeleik asidin % 20'lik krem ve % 15'lik jel formları mevcuttur. Dikarboksilik asit olan bu ajanın hem antimikrobiyal hem de komedolitik özellikleri vardır [74-76]. Buna ek olarak tirozinaz enziminin kompetitif inhibitörüdür, bu nedenle pigmentasyonu azaltır. Bu etkilerinden dolayı postinflamatuvar pigmentasyonu olan

hastalarda avantaj sağlar. Azaleik asit genelde iyi tolere edilir. Hafif yanmaya neden olabilir ve gebelerde güvenlidir [76].

### **2.8.2.3 Benzoil Peroksit**

Dermatologlar tarafından en sık kullanılan preparatlar arasındadır. BP, güçlü bir antimikrobiyal ajandır. Bu etki, dokudaki bakteri sayısının ve bununla birlikte TG'lerin hidrolizini azaltmasına bağlıdır. BP'in krem, losyon, jel ve temizleyici formları bulunmaktadır. Jel özelliği olan ürünlerin deride daha uzun süre kaldığı için daha etkili olduğu düşünülmektedir. İlaç belirgin kuruluk ve irritasyona neden olur, alerjik kontakt dermatit nadiren ortaya çıkar. BP'e direnç gelişimini engellemek için kombine tedaviler tercih edilmelidir [29, 30, 74, 75, 77-80].

### **2.8.2.4 Topikal Antibiyotikler**

AV tedavisi için en sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisindir. Bu iki ajanın BP'le kombine edildiği preparatlar da vardır. Antibiyotik kullanan hastalarda P.acnes direncinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. BP/eritromisin veya klindamis kombinasyonu ile tedavi edilenlerde direnç gelişim sıklığı daha düşüktür [29, 30, 74, 75, 77-80]. Bu kombinasyonlar, yalnız başına topikal antibiyotiklerden daha sık önerilmektedir.

### **2.8.2.5 Retinoidler**

RA'ler, retinoik asit reseptörlerine (RAR) bağlanarak etki gösterirler [77]. Spesifik gen transkripsiyonunun ardından biyolojik yanıt oluşur [78].

*Tretinoin (all-trans retinoik asit (ATRA))* topikal olarak uygulanan ilk retinoiddir, hem güçlü komedolitik hem de antiinflamatuvar etkileri vardır [74-85]. Topikal RA'ler genellikle kontakt iritandırılar ve alkol bazlı jeller ve solüsyonların iritasyon potansiyeli daha yüksektir. Tretinoin tedavisini ilk haftalarda geceleri uygulamak, iritasyon etkisinin tolere edilmesini kolaylaştırır. Stratum korneum tabakası incelendiği için, hastalara güneşten korunmaları önerilmelidir [29, 30]. Topikal RA'lerin komedolitik ve antiinflamatuvar özellikleri aknenin ana tedavi ilkeleri ile uyumludur. BP ile birlikte kullanıldığında tretinoinin etkinliği ortadan kalkar [74].

*Adapalen*, daha iyi tolere edilebilen sentetik bir RA'tir [74]. Spesifik olarak RAR- $\gamma$  reseptörüne bağlanır. Hem fotostabil hemde degradasyonsuz BP'le kombine kullanılabilir. Klinik çalışmalar, adapalen % 0.1'lik jel ile tretinoin % 0,025'lik jel formunun eşit etkileri vardır ve adapalen daha iyi tolere edilmektedir [85-87]. Adapalenin % 0.1'lik nonalkolik jel ve krem formu vardır.

*Tazaroten*, diğer bir sentetik RA'tir; metaboliti olan tazaronik asit etkisini RAR- $\gamma$  reseptörünü in hibe ederek ortaya çıkarır ve güçlü komedolitik bir ajandır. Tretinoin % 0.025'lik jel, tretinoin % 0.1'lik mikrosfer jelden daha etkilidir [85, 88]. % 0.1'lik krem ve jel formları akne tedavisinde kullanılmaktadır [81, 82, 85]. Tazarotenin kısa süreli kullanımı ile iritasyon özelliği azaltılabilir, 5 dakikalık uygulamadan sonra hafifçe yıkanmalıdır. Tazarotenin, gebelik kategorisi X'dir.

### **2.8.3 Sistemik Tedaviler**

#### **2.8.3.1 Tetrasiklinler**

Geniş spektrumlu antibiyotikler inflamatuvar akne tedavisinde kullanılır. Tetrasiklinler en sık kullanılan grup olup oral kullanımında sebum üretimini değiştirmeksizin, SYA'yi konsantrasyonunu azaltarak esterifiye yağ asidlerinin bileşimini artırır. Eritromisin, demetilkortetrasiklin, minosiklin de SYA'yi oluşumunu azaltır. SYA'yi sebumdaki major iritan değildir, fakat P.acnes'in metabolik aktivitesinin ve diğer inflamatuvar ürünlerin salgılandığının göstergesidir. SYA'yi düzeyindeki azalmalar haftalarca sürebilir. Klinik izlemde, tedavinin maksimum yararlanımı için uzun bir sürece gereksinim olabilir. Tetrasiklinler, P.acnes sayısını doğrudan baskılayabilirler. Bu özelliklerinin bir kısmı antiinflamatuvar aktivitelere bağlıdır. Tetrasiklinler başlangıçta 500-1000 mg/gün önerilir, şiddetli vakalarda doz 3500 mg/gün kadar artırılabilir, fakat karaciğer fonksiyonlar testleri yakından izlenmelidir. İlaç, gastrointestinal yan etkilerinden dolayı yemeklerden 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Tetrasiklin türevleri olan doksisisiklin ve minosiklinin yan etkilerinin daha az olması nedeni ile daha sık kullanılmaktadır. Doksisisiklin, günde 2 kez 50-100 mg dozlarda kullanılır. Major yan etkileri, fotosensitif reaksiyonlardır. Yaz aylarında başka gruptan olan bir antibiyotik tercih edilmelidir. Minosiklin 100 mg/gün ve 200 mg/gün olarak ikiye bölünmüş dozlarda verilmelidir. Minosiklin, özellikle akne

skarlarında, sert damakta, alveoler kesede mavi-siyah pigmentasyona neden olabilir. Minosiklin'in otoimmün hepatit ve sistemik lupus eritematozis benzeri sendromu tetiklediği bildirilmiştir, fakat bu yan etkileri oldukça nadirdir. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar da bildirilmiştir [89, 90].

### **2.8.3.2 Makrolidler**

Eritromisin geçmişte, gebe kadınlarda, çocuklardaki yan etkileri nedeniyle tetrasiklinin sınırlı kullanımından dolayı tercih edilmekteydi. Günümüzde azitromisin akne tedavisinde daha sık kullanılmaktadır. Azitromisinin dozu değişkendir; fakat genellikle haftada 3 kez oral olarak 250-500 mg dozlarında kullanılır [91]. Azitromisin karaciğerden metabolize edilir, en sık gastrointestinal sistem yan etkileri gözlenir.

### **2.8.3.3 Trimetoprim-Sülfometaksazol**

Aknede etkili olan bu ilaç grubunun yan etkileri daha sık görülmektedir. Genellikle diğer antibiyotiklere yanıt vermeyen şiddetli akne hastalarında kullanılmaktadır.

### **2.8.3.4 Klindamisin ve Dapson**

Klindamisin ve dapson günümüzde daha nadir kullanılan ilaçlardır. Oral klindamisin, psödomembranöz kolit riski nedeniyle günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Topikal olarak kullanımı daha yaygındır. Benzoil peroksit ile kombinasyonu sık olarak kullanılır.

Dapson, kutanöz nötrofilik hastalıklar için kullanılan sülfon grubu bir ilaçtır. Belirgin, şiddetli ve/veya dirençli aknesi olan seçilmiş olgularda yararlı olabilir. Üç ay boyunca, 50-100 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Hemoliz izlemi açısından glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyleri kontrol edilmeli ve karaciğer fonksiyon testlerinin anormallikleri açısından dikkatli olunmalıdır. Dapson, İZT kadar etkili bir ajan olmayıp, antibiyotik direnci tetrasiklin, doksisisiklin ve minosikline göre daha az, eritromisine göre daha yüksektir [92].

#### **2.8.4 Akne Hormonal Tedavi**

Hormonal tedavini amacı, androjenin sebace bezler üzerine etkilerini engellemektir. Hedef, over ve adrenal bezlerde endojen androjen üretimini azaltmaktır [93].

##### **2.8.4.1 Oral Kontraseptifler (OKS)**

Üçüncü kuşak progesterinler; desogestrel, norgestimate ve gestoden, intrinsik androjenik aktiviteleri en düşük olan ajanlardır [94]. “Food and Drug Administration” (FDA) onaylı norgestimate-ethinyl estradiol (35µg) ve norethindrone asetat-ethinyl estradiol (20-35µg) en sık kullanılan iki OKS’dir [94]. Levonorgestrel-ethinyl estradiol (20 µg) da akne tedavisinde etkilidir [21]. OKS’lerin sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, adet düzensizliği, kilo alımı ve meme hassasiyeti daha nadir ve ciddi görülen yan etkileri ise tromboflebit, pulmoner emboli ve hipertansiyondur. Kombine OKS’ler, saf estrogenlerden daha nadir olarak adet gecikmesi, menoraji ve premenstrüel ağrıya neden olurlar. Kombine OKS’lerin yan etkileri sık olarak gözlenir.

##### **2.8.4.2 Glukokortikoidler**

Tedaviye dirençli ya da şiddetli akneli olgularda izotretinoin tedavisi öncesinde, tedavide oluşabilecek alevlenmeleri azaltmak için antiinflamatuvar etkilerinden yararlanmak amacıyla yüksek doz kullanılırlar. Yan etkilerinden dolayı kullanımları sınırlıdır. Tedavi sonrası rekürrensler bildirilmiştir. Uzun süreli kullanımında steroid aknesi görülebilir [36].

##### **2.8.4.3 Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonistleri (GnRH agonistleri)**

Leuprolide hipofiz aksını etkileyerek, kadınlarda ovaryen steroidogenezi baskılamaktadır. Temel kullanımları ovaryen hiperandrojenizm tedavisidir. GnRH agonistlerinin, akneli ve hirsütizimli kadın hastalarda, endokrin anormallikten bağımsız olarak etkili oldukları bildirilmiştir [95]. Menopozal semptomlar ve kemik kaybı sık görülen yan etkileri olup bundan dolayı kullanımları sınırlıdır.



#### 2.8.4.4 Antiandrojenler

*Spironolakton*, androjen reseptör blokörü ve 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörüdür. Akne tedavisinde 50-100 mg/gün kullanılması sebum üretimini azaltmaktadır [96]. Yan etkileri arasında hiperkalemi, meme hassasiyeti, adet düzensizliği, başağrısı ve halsizlik olup erkek fetusta feminizasyon riski olduğundan gebelerde kullanılmamalıdır. OKS ile birlikte kullanımı adet düzensizliği semptomlarını hafifletir.

*Siproteron asetat*, androjen reseptörlerini bloke eden progestinal bir antiandrojendir. OKS'lerle birlikte kullanılabilir. *Flutamid*, androjen reseptör blokörü olarak akne ve hirsutismusu olan kadınlarda OKS'lerle birlikte 250 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tedavi esnasında fatal hepatit riskinden dolayı karaciğer fonksiyon testleri dikkatli izlenmelidir [96]. İlacın yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlı olup gebelikte kullanılmamalıdır.

#### 2.8.4.5 İzotretinoin (13 cis-retinoik asit)

Oral RA'ler, şiddetli, nodüler ve tedaviye dirençli akne tedavisinde sıklıkla kullanılırlar [29]. Skara neden olan, oral antibiyotiklere yanıt vermeyen AV'de ve aknenin diğer varyantlarında da kullanılmaktadır. 13 cis-RA, gram negatif folikülitler, piyoderma fasiyale ve akne fulminans tedavisinde de etkilidir [58]. İZT tedavisinin en önemli özelliği, teratojen olmasına karşın uzun süreli tam remisyona sağlamasıdır.

İZT'in etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. İlaçlar sebace bez aktivasyonunu inhibe eder. Bazı hastalarda sebace bez inhibisyonu 1 yıl devam ederken, bazılarının sebum üretimi 2-4 ay sonra normale döner [97]. İZT tedavisinde, RAR dağılımından dolayı, kronik hipervitaminoz A sendromuna benzeyen yan etkiler görülebilir [98]. İlacın yan etkileri doz bağımlı olup en sık görülen yan etkileri deri ve müköz membranlarda ortaya çıkar. Çeşitli derecelerde keylitis hemen hemen tüm olgularda görülür. Hastaların % 50'sinde müköz membran kuruluğu, deri kuruluğu ve kaşıntı görülür. Soğuk ve kuru havalarda ekzamatöz değişiklikler sıklıkla görülmektedir. Saçlarda incelme ve granulomatöz paronişyal lezyonlar daha nadir olarak görülür. Oftalmolojik bulgular ise, göz kuruluğu, gece körlüğü,

konjunktivit, keratit ve optik nörittir. Korneal opasiteler, geçici veya kalıcı işitme kaybı izotretinoin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan diğer yan etkilerdir.

Benign intrakraniyal hipertansiyon olarak bilinen psödotümör serebri, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve görme bozukluğu ile karakterize bir tablodur. İzotretinoin ve tetrasiklinin birlikte kullanımı psödotümör serebri riskini artırır; bu nedenle bu 2 ilaç birlikte kullanılmalıdır. İZT kullanımı, depresyon, intihar girişimi, psikoz, agresif ve/veya saldırgan davranışlara neden olabilir [99, 100]. İZT ve oral antibiyotik kullanan grupları karşılaştıran bir kohort çalışmasında psikoz ve depresyon gelişimi için rölatif risk artışı olduğu gösterilmiştir [99]. Adolesanların, depresyon gelişim riski açısından yakından izlemek gereklidir, çünkü bu grup genel popülasyonun % 10-20'sini oluşturmaktadır [101, 102].

Gastrointestinal semptomlar sık görülmemekle birlikte, bulantı, özafajit, gastrit ve kolit açısından dikkatli olunmalıdır. Akut hepatit nadirdir, fakat karaciğer fonksiyon testleri hastalarda düzenli olarak kontrol edilmelidir. Hastaların % 15'inde karaciğer enzimlerinde, % 25'inde serum trigliserit düzeylerinde artış gözlenir. Bu artışlar doz bağımlıdır ve tipik olarak tedavinin ilk 4 haftası içinde görülür. Buna ek olarak, kolesterol düzeylerinde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde düşme görülür [103].

Miyalji ve kas-iskelet sisteminin tutulumu, en sık görülen yan etkilerden olup hastaların % 15'inde tespit edilmiştir. Şiddetli olgularda kreatin fosfokinaz düzeyleri rabdomiyolize bağlı olarak yükselebilir [104].

İZT'in fetusteki teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte kullanılması kontrendikedir [105, 106]. İZT, mutajenik değildir; fakat organogenez üzerine etkilidir. Bu nedenle, İZT diğer tedavilere yanıt alınamayan hastalara başlanmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlar, tedavi öncesinde gebelik açısından değerlendirilmeli, spermisid etkili kondomlar ve oral kontraseptifler gibi ileri düzey iki doğum kontrol yönteminin birlikte kullanımları önerilmelidir. Kontrasepsiyona tedaviden 1 ay önce başlanmalı, tedaviden sonraki 1 ay boyunca devam edilmelidir. İlacın önerilen dozu 0.5-1 mg/kg/gün aralığındadır. Tedavi sırasında kilo bağımlı kümülatif doz formülü 120-150 mg/kg olarak kullanılır [107]. Uzun dönem remisyon sağlanması açısından total doza ulaşılması gereklidir. Sırt ve gövde lezyonları, yüzdeki lezyonlara oranla tedaviye daha az yanıt verirler. Lezyonları çok şiddetli ve

gövde yerleşimli olan akneli olgularda 2 mg/kg/gün dozu gerekebilir. Granulomatöz lezyonları olan şiddetli akneli olgulara ve lezyonları alevlenen hastalara İZT başlanmalıdır. İlacın başlangıç dozu düşük olmalı hatta 0.5 mg/kg/gün altında olmalıdır. İZT tedavisi alan hastalara, gerektiğinde ilk 2 hafta 40-60 mg/gün prednizon tedavisi uygulanabilir. İZT tedavisi genellikle 20 hafta boyunca uygulanır, ancak tedavi süresinin uzunluğu değişkenlik gösterebilir. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda tedavi süresi uzatılabilir. Laboratuvar incelemeleri, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum TG ve KOL düzeyi ölçümlerini kapsamalıdır. Serum TG düzeyleri, 3-4. hafta ve 6-8. haftalarda tekrarlanmalıdır. Normal düzeylerde ise incelemelerin tekrarlanmasına gerek yoktur. Serum TG düzeyleri 500 mg/dL üzerinde ise kontroller sıklaştırılmalı; 700- 800 mg/ dL ise lipid düşürücü ilaçlar başlanmalı ve İZT tedavisi kesilmelidir. Yüksek serum TG düzeyleri ile birlikte erüptif ksantomlar ve pankreatit gelişebilir.

### **2.8.5 Akne Cerrahisi**

Akne cerrahisi, önceleri akne tedavisinde kullanılan bir yöntemdi. Komedolitikler ve diğer akne tedavilerine yanıtızsız hastalarda tercih edilmelidir [108].

### **2.8.6 İntralezyonel Glukokortikoidler**

İntralezyoner GKK uygulaması, derin ve nodüler lezyonların çapını küçültür. Tedavinin 2-3 haftada bir tekrarlanması önerilir ve tedavi sonunda atrofi, skar ve koyu tenli kişilerde hipopigmentasyon oluşabilir [108].

### **2.8.7 Fototerapi**

P.acnes'in porfirin ürettiği bilinmektedir. Fotodinamik tedavi (FDT) ile bakterinin hasar görmesi sağlanmaktadır. FDT ilk seçenek olmayıp, diğer akne tedavilerine yanıt alınamayan dirençli, özellikle inflamatuvar akneli hastalarda tercih edilebilir [109].

## **2.9 Adipoz Dokunun Endokrin Fonksiyonu**

Yağ dokusu, adipositlerden oluşan bir bağ dokusu tipi olmakla birlikte yakın zamanda endokrin bir organ olarak kabul edilmiştir. Beyin ve periferal dokularla

ilişkisi olan kompleks bir yapıya sahip olan yağ dokusu, enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon, yeme kontrolü, ısı regülasyonu ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik süreçlere katılmaktadır. Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerin vücut ağırlığının % 15-20'si, kadınların vücut ağırlığının % 20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır.

Yağ doku farklı yerleşim yeri, renk ve patolojik bulgularına göre 2 tipe ayrılır, bunlara uniloküler ve multiloküler yağ dokusu adı verilir. Baskın olan uniloküler yağ dokusu beyaz yağ dokusu olarak da bilinir ve yağ hücreleri, sitoplazmalarının ortasında yerleşik beyaz bir yağ damlacığı içerirken nükleus kenara itilmiştir. Beyaz yağ dokusu, enerji-lipid depolanmasında önemlidir. Multiloküler yağ dokusu kahverengi yağ dokusu olarak da bilinir ve hücrelerinin sitoplazmalarında bir çok yağ damlacığı, kahverengi mitokondriler ve kan damarları mevcuttur. Uniloküler yağ dokusu vücutta yaygın olarak bulunurken, multiloküler yağ dokusu vücudun belli bölgelerinde mevcuttur.

Adipoz doku, organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli olan enzimleri içermektedirler. Adipoz doku enerji depolamanın yanında, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, yeme kontrolü, metabolizma, nöroendokrin, immünolojik ve ısı regülasyonunu da sağlar. Adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden derive proteinlerin, otokrin, parakrin ve endokrin süreçler üzerinden lokal ve sistemik etkileri olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokudan, ADP, LPT, rezistin, visfatin, vaspin, retinol bağlayan protein-4 (RBP-4), TNF- $\alpha$ , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP), doku faktörü, transforming büyüme faktör- $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), renin anjiotensin sistemi proteini salınır. Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin vücut homeostazisinde, immün yanıtta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kitlesine paralel olarak artmakta ve obezite ile ilişkili morbiditeden sorumlu tutulmaktadır. Obezitede beyaz yağ dokusunun artışı, inflamasyonun histolojik ve biyokimyasal etkileri ile ilişkilidir. Obezitede, TNF- $\alpha$ , IL-6, PAI-1, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri, ICAM-1, platelet-endothelyal hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1), MCP-1 ve CRP salınımı artmıştır. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve rezistin artması obezitede gözlenen artmış insülin

direncinin gelişmesinde rol oynar. Tersine, ADP ve LPT gibi diğer adipokinler, kas dokusundaki yağ asitlerinin oksidasyonunu artırarak insülinin az kullanılmasını sağlarlar. İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon yağ hücresini etkileyen hormonlardır [110].

Yağ dokusunun, seks steroidlerinin düzeylerini ve aktivasyonunu kontrol ettiği saptanmıştır. Yağ dokusunda ayrıca glukoz, lipid ve steroid metabolizmasında görev yapan bir çok enzim ve peptid hormonları, aminler ve steroidler için reseptörler bulunmaktadır. Steroid sentezinde görev yapan 11 $\beta$ -hidroksi steroid dehidrogenaz-1 (11 $\beta$ -HSD-1) bazı enzim düzeylerindeki lokal değişiklikler, vücuttaki yağ dağılımı değişkenliğinin göstergesidir. Genç kadınlarda, subkutan beyaz yağ dokusu baskınken erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda abdominal/visseral beyaz yağ dokusu baskındır. Yağ dokusunun eksikliği ve fazlalığında metabolik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Subkutan yağ dokusunun artışı glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirir ve ateroskleroz gelişme riskini azaltır. Viseral yağ dokusunun artışı ise, kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Beyaz yağ dokusunda 11 $\beta$ -HSD-1 aktivitesinin artışı santral obezite, insülin direnci, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi ile ilişkilidir [110, 111].

Adipositlerin farklılaşması, nükleer transkriptör faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) ve peroksizom proliferasyonu aktive eden reseptör (PPAR) ile kontrol edilir. Enerji artışı olduğunda, TNF- $\alpha$ , ATN ve rezistin gibi adiposit kaynaklı faktörlerle yeni adiposit oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilir. Enerji açığı geliştiğinde ise adipositlerden salınan adiponektin ve leptin gibi protein düzeylerinde düşüş görülür [111]. Adipositokinlerin santral ve periferik etkilerinin anlaşılması obezite ve çeşitli metabolik hastalıkların patofizyolojisinde ve tedavisinde yararlı olacaktır.

## **2.10 Adipositokinler**

### **2.10.1 Adiponektin**

AdipoQ, Acrp30, GP28 olarak da adlandırılan adiponektin, adipositler tarafından üretilir. ADP, “N-terminal sinyal sekansı” (16 aa), “variable domain” (24aa), “kollajen domain” (70aa) ve “globular domain”‘den (138aa) oluşan 30 kDa ağırlığında 244 aa’lik protein yapıda bir hormondur [112]. ADP reseptörleri, 7 proteinli transmembran yerleşimli AdipoR1ve AdipoR2 reseptörleridir. AdipoR1

iskelet kasında, AdipoR2 ise karaciğerde baskındır [112, 113]. ADP'in metabolik, immünolojik, vasküler sistemlerde; antiinflamatuvar, antioksidatif, antiproliferatif, antitümöral etkileri vardır.

ADP'in etkileri [113, 114]:

- 
- İskelet kası ve karaciğerde glukoz-lipid metabolizmasını düzenleme
  - SYA oksidasyonunu artırma, plazma TG düzeyini azaltma
  - İnsülin duyarlılığını artırma
  - Hepatik glukoneogenezi baskılama, plazma glukoz düzeyini azaltma
  - Endotelial nitrik oksit (NO) salınımını artırma
  - Makrofajlardan TNF- $\alpha$  salınımını baskılama
  - Kan damarlarını ateroskerozdan koruma (bu etkisini düz kas hücrelerine monosit adezyonu, makrofaj transformasyonu, proliferasyonu ve migrasyonunu azaltarak gösterir.)
- 

İnsanlarda ve rodentlerde ADP'in azalması dislipidemi, ateroskeroz, glukoz intoleransı, insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir [115, 116].

ADP, ateroskerozu gerileyen antiinflamatuvar bir sitokindir. Antiinflamatuvar etkisini hücre içi adenil siklaz ve protein kinaz enzimlerini aktive ederek NF- $\kappa$ B'nin TNF- $\alpha$  tarafından uyarılmasını engelleyerek gösterir. Böylece E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 sentezini azaltır. Damar duvarını koruyarak koroner arter hastalığı (KAH) riskinde azalma sağlar [117]. ADP, erkeklerde kadınlardan, obezite, Tip 2 DM ve KAH'nda da sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Konsantrasyonu insülin duyarlılığı ile koreledir [114, 117-119].

### 2.10.2 Leptin

Vücuttaki yağ durumuna bağlı olarak adipositlerden üretilen 16 kDa ağırlığında protein yapısında bir hormondur. Beyaz yağ dokusu ve plazmadaki LPT düzeyleri enerji depolanmasıyla ilişkilidir. LPT reseptörleri, ekstraselüler ligand-bağlayan transmembran ve sitoplazmik sinyal domaini içeren sitokin reseptör sınıf 1 ailesinin üyesidir. Çeşitli LPT reseptör izoformları (LRa-LRe) vardır. LPT beyin ve periferel organlarda enerji dengesini, immün ve nöroendokrin sistemini regüle

etmektedir. LPT üretiminde yaş, cinsiyet, adipositlerin büyüklüğü, dağılımı, vücuttaki yağ miktarı, yağ dokusunun tipi ve yerleşimi etkilidir. Konjenital LPT eksikliğinde hiperfaji, bozulmuş termogenez, insülin direnci, hiperlipidemi, santral hipogonadizm görülmekte olup, bu bulgular LPT tedavisiyle gerilemektedir [110, 111, 120]. Açlıkta ve kilo kaybı olanlarda LPT düzeyleri azalır ve böylece tiroid ve büyüme hormonlarında, reproduktif hormonlarda baskılanma; iştah artışı, sempatik sinir sistemi, termogenez ve immünyetede inhibisyon meydana gelir. Obezitede ise LPT düzeyi artar [121].

LPT'in etkileri [110]:

---

- Beyin ve periferal dokularda glukoz-lipid metabolizmasının düzenlenmesi
  - İskelet kası, karaciğer ve pankreasta hücre içi lipid düzeyini düşürme
  - İnsülin duyarlılığını artırma
- 

### **2.10.3 İnterlökin-6**

IL-6, % 30 oranında adiposit dokudan salınan, rezistin ve TNF- $\alpha$  gibi İR'ne neden olan proinflamatuvar yapıda bir adipositokindir [120, 122]. Viseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna oranla daha yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Hipotalamusta IL-6 reseptörlerinin olduğu bilinmektedir ve ön hipofiz hormonlarının salınımını artırdığı düşünülmektedir. IL-6, vasküler sistemde endotel adezyon moleküllerinin salınımını artırdığından, KAHve ateroskleroz (ATS) ile ilişkili olduğu saptanmış, obezite ve İR'ni içeren metabolik hastalıklarla bağlantılı olduğu da gösterilmiştir [123].

IL-6, inflamatuvar ve immün yanıtta, özellikle akut faz yanıtında rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir [124]. İmmünolojik aktiviteleri arasında, B hücre aktivasyonu ve IgG salgılanmasının uyarılması, T hücre büyüme ve farklılaşması ve sitotoksik T hücre farklılaşması vardır. IL-6, monosit, makrofaj, endotel hücre, fibroblast, keratinosit ve T ve B lenfositlerinden salınır [125]. Pleotropik bir sitokin olan IL-6 diğer sitokinlerin ekspresyonunu düzenler, normal ve malign hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonunu tetikler, tümör büyümesini inhibe eder [126]. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ 'nın da, IL-6 salınımını tetikleyebileceği bilinmektedir.

## 2.11 Hücre Adezyon Molekülleri

Hücre adezyon molekülleri, hücre yüzeyinde yapısal olarak bulunabilen ya da bazı uyarılar sonucu hücre yüzeyinde beliren glikoprotein moleküllerinden oluşan bir gruptur. Hücrelerin, sıklıkla da lökositlerin, birbirlerine, endotel hücrelerine veya ekstraselüler matrikse bağlanmalarını sağlayan yüzey proteinleridirler.

Adezyon molekülleri 4 gruptan oluşmaktadır. Bunlar integrinler, kadherinler, selektinler ve immünglobulin (Ig) süperailisidir. Hücre yüzeyinden ayrıldıktan sonra, bazı hücre adezyon molekülleri, özellikle Ig süperailisi üyeleri, dolaşımda çözünür forma geçerler ve ELISA ile ölçülebilirler. Lökositlerin damar duvarı boyunca yuvarlanma hareketi selektinler, yapışma ve migrasyon ise integrinler ve immünglobulin süperailisi üyeleri aracılığıyla gerçekleşir.

Adezyon molekülleri: [127, 128].

---

Selektinler: Endotelial (E) selektin

Lökosit (L) selektin

Platelet (P) selektin

Kadherinler: Nöronal (N) kadherin

Plasental (P) kadherin

Epitelial (E) kadherin

İntegrinler:  $\alpha$  ve  $\beta$  subunitleri

İg süperailisi: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3

VCAM

PECAM

---

Yaralanma ve enfeksiyona yanıt sırasında oluşan özgül uyarılar bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve aktivasyonunu kontrol etmektedir.



Adezyon moleküllerinin bazı fonksiyonları: [127, 128].

---

Doku-organ gelişimi ve hücre proliferasyonu, embriyogenezis  
İmmün ve inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine migrasyonu,  
İmmün yanıtın başlatılması ve yayılması,  
Ekstraselüler matriksten hücreye bilgi akışı,  
Yara iyileşmesi,  
Kanser metastazı.

---

### **2.11.1 İnterselüler Adezyon Molekülü-1**

ICAM-1, ilk olarak Seth ve arkadaşları tarafından 1991 yılında serumda immunoblotting yöntemiyle gösterilmiş önemli adezyon molekülleri arasında yer almaktadır ve İg süperailisindedir [127-129]. ICAM-1 yapısal olarak endotel hücrelerinde eksprese olur ve ligandı olan lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1)'e bağlanarak hücre-hücre adezyonunun kurulmasında, inflamatuvar olaylarda lökosit göçü ve T lenfositlerin antijen sunucu hücreler ile yaptığı ilişkilerde önemli rol oynadığı bilinmektedir [127-130]. Adezyon molekülü, ayrıca antijen presentasyonu, T-hücre stimülasyonu ve T- hücre sitotoksitesinde rol alır. Hücre adezyon moleküllerinin patojen mikroorganizmaların organ ve dokulara girebilmesi ve immün sistemden kurtulmasında önemli rolleri bulunduğu gibi, bazı hastalıkların patogeneğinde de yer almaktadırlar. ICAM-1 düzeyleri inflamasyon, infeksiyon, kanser, HIV infeksiyonu ve pek çok tümörün karaciğer metastazında artar. Melanomada, hastalığın aktivitesinin göstergesidir [127].

## **2.12 Plazma Proteinleri, Akut Faz Reaktanları ve İnsülin Direnci**

### **2.12.1 Serüloplazmin**

Sp, alfa ( $\alpha$ ) 2-serum glikoprotein yapısında bir plazma proteindir [131]. Plazmadaki bazı proteinlerin düzeyleri akut inflamasyonda veya doku hasarında yükselmektedir. Bu proteinlere akut faz proteinleri adı verilmektedir. Bunlar arasında CRP, alfa 1-antitripsin, haptoglobin, Sp, alfa-1-asit glikoprotein ve fibrinojen bulunmaktadır. Sp, ferooksidaz aktivitesine sahiptir. Demir (Fe), hücrelerde ferröz ( $Fe^{2+}$ ) formdan ferri ( $Fe^{3+}$ ) formuna serüloplazmin tarafından dönüştürülerek transferrine bağlanır. Sp plazmadaki bakırın % 90-95'ini bağlayan bir

proteindir ve bu nedenle mavi renklidir. Sp'nin, plazma konsantrasyonu 14.6 ( $\pm$ 4.0 mg/dl)'dir [132]. Düşük Sp düzeyleri, pankreas, karaciğer, retina ve bazal ganglionlarda demirin anormal birikimine neden olmaktadır. Wilson's hastalığı, hemokromatozis, Menkes hastalığı ve aserüloplazminemi Sp ile ilgili hastalıklardır. Wilson's hastalığı ve karaciğer hastalıklarında Sp düzeyleri düşmektedir [133, 134]. Sp estrojen duyarlı bir protein olmakla birlikte estrojen içeren preparatların kullanımıyla serum düzeyleri artmaktadır [134]. Bu bilgi ışığında hiperandrojenemi durumlarında Sp serum düzeylerinde azalma görülürken [134], akut faz reaktanı olarak psoriasis vulgaris, Behçet hastalığı gibi bazı inflamatuvar deri hastalıklarında da artış gözlenmiştir [135, 136].

### 2.12.2 C-reaktif Protein

İlk kez pnömokokların C polisakaritlerine bağlanması ile tespit edildiğinden bu adı almıştır [137]. Karaciğerde IL-6'nın denetimi altında hepatositlerde sentezlenir ve akut faz yanıtının önemli bir mediyatörüdür. CRP, inflamasyonun nonspesifik göstergesi olmasının yanı sıra enfeksiyon, malinite ve otoimmün hastalıklarda seviyeleri artar [138, 139]. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve prostaglandinler, CRP yapımını stimüle ederler. CRP, kompleman sisteminin aktivasyonu, opsonizasyon üzerine etki, bazı bakterilerde kalsiyum bağımlı membran hasarı, proinflamatuvar sitokin indüksiyonu, L-selektin ekspresyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adezyonunu önleyerek ve IL-1R antagonistlerini stimüle ederek biyolojik etki gösterirler. Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1mg/L'dir. İnflamasyondan kısa bir süre sonra yükselir ve 6 saat sonra CRP düzeyi  $>$ 5 mg/L olur. Kırk sekiz saatte maksimum düzeyine ulaşır. Yarı ömrü 19 saat kadardır [110]. CRP, akut hücre ya da doku hasarı, enfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonları, inflamatuvar uyarı, nekroz, travma ve bazen de gebelik sürecinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır [140]. CRP'nin, inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerce sentezlendiği bilinmektedir [141].

### 2.12.3 Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' ne göre VKİ  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte  $>$ 0,9 kadında  $>$ 0,85 olan bireyler obez kabul edilmelidir [142]. VKİ kilogram

cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy ölçümünün karesine oranıdır. Metabolik sendromun temel bileşenlerinden olan obezite, günümüz gelişmiş toplumlarında epidemi olarak kabul edilmektedir [143]. Metabolik sendromun diğer komponentleri hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyondur. DM, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişimindeki artış, obezite insidansının yükselmesine bağlanmaktadır. Obezitenin, kardiyovasküler ve metabolik risklerini belirlemede VKİ'nin, bel çevresine göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi [143, 144], tersini savunan çalışmalar da vardır [145, 146]. En sık görülen obezite tipleri android (abdominal) ve gynoid (gluteal) tipte obezitedir [147, 148]. Çok merkezli INTERHEART çalışması verilerine göre obezite, özellikle de abdominal obezite akut myokard enfarktüsü gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür [149]. Abdominal bölgede kümelenmiş yağ dokusunun lipolitik hormonlara duyarlılığı, vücudun diğer bölgelerindeki yağ dokusundan daha fazladır. Bu nedenle, abdominal obezite durumunda, hem açlık hem de toklukta plazma SYA düzeyi, diğer obezite tiplerinden daha yüksektir. VKİ'nin inflamatuvar faktörlerle, özellikle de CRP ile ilişkili olduğu, kilo kaybının CRP düzeylerinde azalmaya yol açmadığı bilinmektedir [150, 151].

#### **2.12.4 İnsülin**

İnsülin, pankreasın Langerhans adacık hücrelerinde sentezlenen globüler yapıda proteindir [152]. 20 aminoasitli A ve 30 aminoasitli B zincirinden oluşan insülinin yapısında üç adet disülfid bağı bulunur [152]. İnsülin, çinko ve eşdeğer miktarda C-peptidi ile  $\beta$  hücrelerinden salgılanır [153, 154]. Pankreastan salgılandıktan sonra KC'den ilk geçişte hepatositlerde tutulur ve burada yıkılır. Hücre içindeki enzimatik yıkımında birçok enzim rol oynar. Plazma yarılanma ömrü 5-6 dakikadır.  $\beta$  hücrelerinden insülin salgılanması için çeşitli uyaranlar söz konusudur. Bu hücrelerin yüzeyinde, glikoza özgü glikoreseptörler, glikozun membranın dış yüzünden iç yüzüne taşınmasını sağlayan glikoz taşıyıcı-2 (GLUT-2) ve glikokinaz enzimi bulunur. İnsülin, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması üzerine etkilerini cAMP düzeyini azaltarak yapmaktadır [152]. Organizmada glikoz düzeyini azaltırken, lipogenezi artırır ve proteinlerde anabolizan etkiye sahiptir [152].

### **2.12.5 Hemoglobin A1c (HbA1c)**

Erişkinlerde total hemoglobinin % 97'si HbA'nın subtipi olan HbA1'dir. HbA1'in, HbA1a, HbA1b ve HbA1c olarak isimlendirilen minor alt tipleri vardır. HbA1c, glikoproteinlerin % 80'ini oluşturmaktadır. Glikozilasyon, proteinlerin amino grubuna bir glikoz rezidüsünün eklenmesi ile gerçekleşir. Kan glukoz ölçümlerine ek olarak, uzun dönem kan glikoz düzeyi izleminde ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. En sık kullanılanlar, HbA1c ve fruktozaminlerdir. Serum fruktozamin düzeyi, 2-3 haftalık glikoz kontrolünü yansıtırken, HbA1c 6-8 haftalık bir dönemi değerlendirmeye olanak sağlamakta, bu nedenle HbA1c daha çok tercih edilmektedir. HbA1c, özellikle DM'li vakalarda uzun dönemde kan glikozunun değerlendirilmesi ve komplikasyonların gelişimindeki riskin belirlenmesinde kullanılan bir indekstir. HbA1c düzeyi, eritrositlerin yaşam süresi ve glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. DM tedavisinde primer hedef, normale yakın kan glikoz düzeyi ile birlikte HbA1c düzeyinin en azından % 7 mg/dL'nin altında tutulması olmalıdır [155-157].

### **2.12.6 İnsülin Direnci ( IR)**

IR, insüline karşı bozulmuş biyolojik cevap olarak tanımlanmaktadır. İnsülinin dokulardaki etkisi, pankreas beta hücrelerinden salgılanmasına, karaciğer yoluyla dolaşıma katılmasına, dolaşımdan doku boşluklarına geçmesine ve hedef dokulara ulaşarak doku hücrelerinin reseptörleriyle birleşmesine bağlıdır. İnsülinin hücre yüzeyindeki reseptörlerle birleşmesi bir seri olayı başlatmaktadır. Buradaki aşamaların herhangi birinde oluşan aksama sonucunda insülin yanıtı bozulmaktadır. Glukoz, hemen hemen tüm dokularda insülin etkisiyle dokulara girmektedir. Pankreas beta hücrelerinden anormal insülin salgılanması, insülin antagonistleri ve hedef dokulardaki defektler IR'nın major nedenleridir. IR, bazı fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, sedanter yaşam, yağlı besinlerle beslenme), bazı metabolik bozukluklarda (Tip 2 DM, dislipidemi, obezite, esansiyel hipertansiyon), bazı endokrin hastalıklarda (hipotiroidi, tirotoksikoz, Cushing sendromu, akromegali), bazı ilaçların kullanımında (kortikosteroidler, OKS'ler) görülebilmektedir. Obezite IR'ni oluşturan en önemli neden olmakla birlikte Tip 2 DM ve vücut yağ dağılımı da diğer faktörlerdir. Viseral yağ dokusu artışı, IR'yi

belirgin düzeyde artırmaktadır. Kilo kaybı sonrasında insülinin etkisi artmaktadır. Adipoz dokudan salınan ADP ve LPT İD'nı artırırken TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler IR'ye neden olmaktadır. Serum ADP düzeyleri, obezite ve DM'de azalmaktadır. Bir sistemik RA olan İZT glukoz ve lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek IR'na neden olurken serum ADP düzeylerini artırmaktadır. IR çeşitli yöntemlerle hesaplanmaktadır.

### **2.12.7 Glukoz Metabolizma Bozukluğu ve İnsülin Direnci**

Metabolik sendromda glukoz metabolizma bozukluğunun sonuçları, Tip 2 DM, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak sınıflanabilir. Diğer tüm komponentler gibi glukoz metabolizması bozukluğu da, obezite ve İR zemininde gelişmektedir [43]. İR ve SYA'lerinin artması sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalır. Bu sırada çoğu kez DM tanısı konulamaz. Hasta genellikle bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı evresindedir, aşikar hiperglisemi metabolik sendromun daha ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır [28]. Obez bireylerin, kan glukozunu normal sınırlarda tutabilmek için normal bireylere göre daha fazla miktarda insuline ihtiyaçları vardır. Bu nedenle sürekli yüksek düzeyde insulini salgılamak zorunda kalan pankreas beta hücrelerinde zamanla yetmezlik gelişmektedir. İşte aşikar hiperglisemi genellikle bu dönemde tespit edilmektedir.

İR'nin gösterilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bunlar, oglisemik-hiperglisemik klemp metodu, OGTT, intravenoz glikoz tolerans testleri, açlık kan glikoz düzeyi ve açlık insulini düzeyleridir. Bunlar arasındaki "altın standart" yöntem oglisemik-hiperglisemik klemp metodudur. Bu yöntemde sabit miktarda parenteral insulini infuzyonu yapılır ve diğer koldan da yapılan glikoz infuzyonu ile de glikoz bazal düzeylerde tutulur. Bunun sonrasındaki glikoz kullanımına yol açan insulini miktarı belirlenerek insulini direnci doğrudan hesaplanmış olur. Bu yöntem İD'nı fizyolojik durumlarda gösterebilmesine karşın, karmaşık ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle geniş kitlelerde uygulaması güç bir yöntemdir [158, 159]. Bunun için İD'nı hesaplamamızı sağlayacak basit, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem araştırmaları devam etmektedir. Bu konuda çalışan araştırmacılar klemp metodu ile karşılaştırılabilir etkinlik ve duyarlılıkta birkaç yöntem tanımlamışlardır. Matsuda ve

De Fronzo OGTT sırasında glikoz ve insulin düzeylerine göre bir insulin indeksi hesaplamasını ortaya sürmüşlerdir ( $ISO_{GTT} = 10.000 / \sqrt{\text{açlık Plazma insulini (mIU/L)} \times \text{Açlık plazma glikozu (mmol/L)}}$  Ortalama glikoz x Ortalama insulin) [160]. Katz ve arkadaşları da, açlık insulini ve açlık glikoz düzeylerini kullanarak matematiksel bir formülasyon ile bir İD indeksi tanımlamışlardır ( $ISQUICKI = 1 / \log[\text{açlık Plazma insulini (mIU/L)}] + \log[\text{açlık plazma glikozu (mmol/L)}]$ ). Matthews ve arkadaşları ise, değerlendirmede “İnsulin Direnci Homeostatik Modeli” (HOMA-IR) olarak adlandırılan ve açlık insulin ve açlık glikoz düzeyi ile bir model geliştirmişlerdir ( $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Plazma insulini (mIU/L)} \times \text{açlık plazma glikozu (mmol/L)}}{405}$ ) [161]. Bu yöntemler klempleme yöntemiyle karşılaştırıldıklarında, birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır. HOMA-IR, beta hücrelerinden insulin salgısı ile karaciğer glikoz çıkışı arasındaki kararlı durumu doğrusal olarak göstermektedir. Bu yöntem hem beta hücrelerindeki insulin üretimini hem de periferik etkilerini yansıttığından daha global bir fikir verir. İlerlemiş Tip 2 DM’da ileri derecedeki İR durumlarında yöntemin duyarlılığı azalmaktadır [162].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği**

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 18.10.2008 tarihinde 84 numarası ile yazılı onay alınmıştır. Tez çalışması Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi tarafından 2008-9 numara ile desteklenmiştir.

#### **3.2 Çalışma Grubunun Seçimi**

Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra Ekim 2008– Ekim 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.D polikliniğinde yürütüldü. Çalışmanın hasta grubuna, klinik olarak AV tanısı alan 70 hasta ve kontrol grubuna aknesi olmayan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki olgulara, çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi. Gönüllü olan bireyler ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, boy ve kiloları, akne yakınmalarını artırabilecek etkenler (stres, diyet) ile aknenin alevlenip alevlenmediği, hormonal durumla ilişkili olabilecek bazı belirti ve bulguları sosyodemografik veri formuna kaydedildi. Hastalara klinik olarak akne tanısı koyduktan sonra, aknenin klinik şiddetinin belirlenmesi amacıyla Leeds sınıflaması kullanıldı [163, 164]. Tüm AV'li hastalarda dermatolojik incelemede, sınıflamadaki görüntü ile hasta lezyonları örtüştürülerek akne şiddeti tespit edildi. Leeds sınıflamasına göre komedojenik ve papülopüstüler (hafif şiddetli) aknesi olan olgulara topikal % 0,05 tretinoin krem, nodülökistik aknesi (orta şiddetli ve şiddetli) olan olgulara ise sistemik İZT tedavisi başlandı.

Hafif şiddetli olgulara topikal % 0,05 tretinoin kremin ilk ay haftada 2 gece, daha sonraki aylarda her gece kullanılması planlandı. % 0,05 tretinoin krem kullanan hastaların, 2 aylık aralarla dermatolojik incelemeleri yapıldı. İlacın olası yan etkileri (lokal irritasyon, kuruluk, yanma, kızarıklık gibi) açısından hastalar bilgilendirildi ve fotosensitivite riski nedeniyle, tedavi süresince olgulara güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerildi.

Sistemik İZT tedavisi, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili normal ve bayan hastalardan beta-HCG testi negatif olan olgulara başlandı. İZT tedavisine 0.5-

1.0 mg/kg/gün doz aralığında başlandı. Doz, akne kliniği şiddetine göre belirlendi. Orta şiddetli aknesi olan olgulara 0.5 mg/kg/gün, şiddetli akne kliniği olan olgulara 1 mg/kg/gün olacak şekilde başlandı. Tedaviye kümülatif doz 120-150 mg/kg/gün olana kadar devam edildi. İlacın olası yan etkileri (kuruluk, kızarıklık, keylitis, kontakt duyarlanma, konjuktivit, hepatotoksisite, teratojenite, hiperlipidemi, psödötümör serebri gibi) açısından hastalar bilgilendirildi. Tedavi süresince 1'er ay arayla olgular yan etkiler, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili açısından değerlendirildi. Olguların dermatolojik incelemesi de aylık olarak yapıldı. Bayan olgulara tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra en az üç ay süreyle etkin bir doğum kontrol yöntemini uygulamaları önerildi. Tedavi döneminde karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu gelişen olgular ve hiperlipidemi geliştiren olgular yakın izleme alındı. Fotosensitivite riski nedeniyle, tedavi süresince olgulara güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerildi.

#### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

---

Olguların 18 yaşından büyük, 45 yaşından küçük olması,

Klinik olarak AV tanısının saptanması,

Cinsiyet ayrımının gözetilmemesi,

Olguların akne vulgaris için son 4 ay içinde sistemik ya da son 1 ay içinde topikal tedavi almamış olması,

Hastaların lipid ve glukoz metabolizmasını bozan sistemik bir hastalığının olmaması,

Bilinen bir malinite ve otoimmün hastalığının olmaması,

Hastaların çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemesi

---



### **Çalışmaya dahil olmama kriterleri**

---

Gebe ve laktasyonda olan hastalar,

Önerilen ilaçlara karşı hipersensitivite ya da iritan reaksiyon geliştiren hastalar,

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hiperlipidemi veya aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olan hastalar,

İmmünespresif tedavi alan hastalar,

Otoimmün hastalık ve malinite tanısı olan hastalar,

A vitamini, A vitamini türevi tetrasiklin, minosiklin, asitretin, karbamazepin, etretinat ve dekzametazon kullanan hastalar.

---

### **3.3 Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analiz Yöntemleri**

Hasta gruplarından tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere toplam 2 kez, kontrol grubundan ise 1 kez olmak üzere; en az 8 saatlik açlık sonrasında kan alındı. Tam kan sayımı, total biyokimya, CPR, ESH, insülin, HbA1c, adiponektin, leptin, IL-6, ICAM-1 ve serüloplazmin düzeyleri incelenmek üzere oda sıcaklığında 3800 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve serumları ayrıldı. Serum örnekleri uygun şekilde etiketlenerek analize kadar -80 °C'de saklandı. İzotretinoin alan akneli olguların poliklinik kontrollerinde her ay rutin olarak açlık kan şekeri, böbrek (BUN, kreatinin) ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), lipid profili (serum trigliserit, total kolesterol (K), LDL-K, HDL-K) değerlendirmeleri yapıldı. Kan örnekleri Kırıkkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda incelendi.

Serum trigliserit (TG), kolesterol (K), HDL-K, LDL-K, insülin, HbA1c düzeyleri orijinal kitleri kullanılarak Olympus AU600 otoanalizör sisteminde çalışıldı. CRP düzeyleri, Olympus AU400 otoanalizör sistemi kullanılarak ölçüldü. ESR düzeyleri Micro TEST -1 ALIFAX, tam kan sayımı ise Beckman coulter BCHMX cihazı ile çalışıldı.

Serum adiponektin düzeyleri (BioVendor Research and Diagnostic Products), serum leptin düzeyleri (BioSource), serum IL-6 düzeyleri (BioSource), serum ICAM-1 düzeyleri (BioSource), serum serüloplazmin düzeyleri (Assaypro) enzim bağlı katı faz yöntemleri (Enzyme-Linked Immunosorbent Sandwich Assay (ELISA)) yöntemiyle mikroELISA spektrofotometre cihazında analiz edildi.

Referans aralığı değerleri adiponektin için erkeklerde VKİ değeri <25 kg/m<sup>2</sup> olanlar için 10.9 µg/ml, 25-30 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlar için 8,8 µg/ml ve >30 kg/m<sup>2</sup> olanlar için 8.3 µg/ml; kadınlarda VKİ değeri <25 kg/m<sup>2</sup> olanlar için 13.6 µg/ml, 25-30 kg/m<sup>2</sup> aralığında olanlar için 13.9 µg/ml ve >30 kg/m<sup>2</sup> olanlar için 11.4 µg/ml; leptin için erkeklerde VKİ değeri 14-18 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 0.5 ng/ml, 18-24 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 1.2 ng/ml, 25-29 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 4.2 ng/ml ve 30-56 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 10 ng/ml; kadınlarda VKİ değeri 14-18 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 0.6 ng/ml, 18-24 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 3.4 ng/ml, 25-29 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 8.8 ng/ml ve 30-56 kg/m<sup>2</sup> aralığında ise 23 ng/ml; IL-6 için 0-50 pg/ml, ICAM-1 için 0.006-1.862 ng/ml ve serüloplazmin için 14.6 (±4.0) mg/dl idi.

### 3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 13 kullanılarak analiz edildi.

Tüm veriler ortalama (ort) ± standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma), değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Tek Örneklem Testi ile değerlendirildi. İsimsel ve sıralı değişkenler, beklenen değer büyüklüğü ve frekansına uygun ki-kare testleri ile değerlendirildi (Fisher Exact, Yates, Pearson Ki-kare testleri). Grupların tedavi öncesi biyokimyasal, inflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili parametrelerine ait düzeyleri Tek Yönlü Varyans Analizi ile karşılaştırıldı. Grupların tedavi öncesi ile sonrası biyokimyasal, inflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili parametrelerinin düzeyleri bağımlı gruplarda T testi (Paired Samples T test) ile analiz edildi (Sürekli değişkenler). İnflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili parametreler VKİ'nin eş değişken olarak analize katıldığı kovaryansa analizi (ANCOVA) ile değerlendirildi. ANCOVA analizi sonuçları, ort±standart hata (SH) olarak ifade edildi. Post Hoc testler öncesinde, varyansları homojenliğini değerlendirmek amacıyla Levene testi kullanıldı. Varyansların homojen olup olmasına göre LSD veya Tamhane post hoc analizleri yapıldı.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız polikliniğimize başvuran ve klinik olarak AV tanısı alan 70 hasta ve 35 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

##### 4.1. Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri

Grupların yaş ve VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.071$  ve  $p=0.172$ ). Sistemik tedavi (ST) alan grubun ( $n=35$ ) % 45.7'si erkek, % 54.3'ü kadın; topikal tedavi (TT) alan grubun ( $n=35$ ) % 25.7'si erkek, % 74.3'ü kadın; kontrol grubunun ( $n=35$ ) % 40'ı erkek ve % 60'ı kadındı. Tedavi ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, anlamlı fark yoktu ( $p=0.204$ ) (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.1.** Grupların yaş, VKİ değerleri (ortalama $\pm$ SS) ve cinsiyet dağılımları (sayı (yüzde)).

	GRUPLAR			p
	Sistemik Tedavi Grubu	Topikal Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	
Yaş (yıl)	22.74 $\pm$ 6.33	22.11 $\pm$ 5.10	24.77 $\pm$ 6.86	0.071*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22.69 $\pm$ 1.93	21.82 $\pm$ 1.87	22.62 $\pm$ 1.37	0.172*
Cinsiyet [n (%)] Erkek/ Kadın	16 (45.7)/ 19 (54.3)	9 (25.7)/ 26 (74.3)	14 (40)/ 21 (60)	0.204**

\*One Way ANOVA

\*\*Pearson Ki-kare testi (2x3)

ST grubundaki bireylerin % 40'ında, TT grubundaki bireylerin % 31.4'ünde diyetle alevlenme öyküsü vardı. Diyet ile alevlenme öyküsü açısından, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.204$ ). (**Tablo 4.2**).

ST ve TT grubundaki bireylerin sırasıyla % 42.9 ve % 14.3'ünün stres faktörü ile alevlenme; % 54.3 ve % 32.4'ünün aile öyküsü vardı. ST grubunun stresle alevlenme öyküsü sıklığı TT grubununkinden yüksekti ( $p=0.017$ ). Ailede akne öyküsü açısından, ST grubu ile TT grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.111$ ) (**Tablo 4.2**).

ST grubundakilerin % 14.3'ünde adet düzensizliği ve % 14.3'ünde kıllanma artışı mevcut iken TT grubunun % 17.1'inde adet düzensizliği ve % 2.9'unda kıllanma artışı vardı. İki tedavi grubu arasında, hormonal belirti ve bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.577$ ) (**Tablo 4.2**).

**Tablo 4.2.** Tedavi gruplarında akne alevlenme nedenleri, hormonal belirti ve bulguların varlığı ve Leeds sınıflaması (sayı (yüzde)).

		GRUPLAR		p	
		Sistemik Tedavi Grubu	Topikal Tedavi Grubu		
Diyetle alevlenme	Var/ Yok	14 (40)/ 21 (60)	11 (31.4)/ 24 (68.6)	0.204*	
Stresle alevlenme	Var/ Yok	15 (42.9)/ 20 (57.1)	5 (14.3)/ 30 (85.7)	<b>0.017*</b>	
Aile öyküsü	Var/ Yok	19 (54.3)/ 16 (45.7)	11 (32.4)/ 23 (67.6)	0.111*	
<b>Hormonal Belirti ve Bulgular (Kadınlar)</b>	Var/ Yok	10 (28.6)/ 25 (71.4)	7 (20)/ 28 (80)	0.577*	
<b>LEEDS SINIFLAMASI</b>	Yüz †	Yok	0 (0)	1 (2.9)	<b>0.020**</b>
		Hafif-orta şiddetli	<b>15 (42.9)</b>	<b>34 (97.1)</b>	
		Şiddetli	<b>20 (57.1)</b>	<b>0 (0)</b>	
		Çok şiddetli	0 (0)	0 (0)	
	Sırt †	Yok	26 (74.3)	29 (82.9)	0.382** *
		Hafif-orta şiddetli	9 (25.7)	6 (17.1)	
		Şiddetli	0 (0)	0 (0)	
		Çok şiddetli	0 (0)	0 (0)	
	Göğüs †	Yok	33 (94.3)	33 (94.3)	1.000** *
		Hafif-orta şiddetli	2 (5.7)	2 (5.7)	
		Şiddetli	0 (0)	0 (0)	
		Çok şiddetli	0 (0)	0 (0)	
	Noninflame	Yok	0 (0)	0 (0)	<b>0.009**</b> *
		Hafif şiddetli	23 (65.7)	32 (91.4)	
		Orta şiddetli	12 (34.3)	3 (8.6)	
		Şiddetli	0 (0)	0 (0)	
Çok şiddetli		0 (0)	0 (0)		

\*Yates Ki-kare Testi (2x2)

\*\*Fisher Exact Test (2x2)

\*\*\*Pearson Ki-kare testi (2X2)

†Hafif ve orta şiddetli kategorileri birleştirildi.

Gruplar Leeds sınıflamasına göre akne lokalizasyonu ve şiddeti açısından değerlendirildiğinde; ST grubundaki bireylerin % 2.9'unda hafif şiddetli, % 40'ında orta şiddetli, % 57.1'inde şiddetli yüze lokalize akne lezyonları vardı. Gruptaki bireylerin % 74.3'ünde sırt tutulumu yokken, % 25.7'sinde sırtta orta şiddetli akne lezyonları vardı. Gruptaki bireylerin % 94.2'sinde göğüs tutulumu yokken, % 2.9'unda hafif şiddetli, % 2.9'unda orta şiddetli göğüs yerleşimli akne lezyonları vardı. ST alan grubun % 65.7'inde hafif şiddetli, % 34.3'ünde orta şiddetli

noninflame akne lezyonları vardı. ST grubundaki bireylerde sırt ve göğüste yerleşen, noninflame, şiddetli akne lezyonları yoktu (**Tablo 4.2**).

TT alan olguların % 82.9'unda hafif şiddetli, % 14.3'ünde orta şiddetli yüzde akne lezyonları varken, % 2.9'unda yüzde akne lezyonu yoktu. Aynı grupta olguların % 82.9'unda sırt tutulumu, % 94.3'ünde de göğüs tutulumu yokken, % 17.1'inde hafif şiddetli sırtta akne lezyonu, % 5.7'sinde hafif şiddetli göğüsde akne lezyonu vardı. Bireylerin % 91.4'ünde hafif şiddetli, % 8.6'sında orta şiddetli noninflame akne lezyonu tespit edildi (**Tablo 4.2**).

Yüzdeki akne lezyonlarının şiddet düzeyleri iki tedavi grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulundu. Bu anlamlı farkın, ST grubundaki bireylerin yüz yerleşimli, şiddetli akne sıklığının, topikal tedavi grubuna göre yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı ( $p=0.020$ ). Sırt ve göğüs lezyonları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Noninflame aknelerin şiddet frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ( $p=0.009$ ). Bu fark, ST grubundaki orta şiddetli noninflame hasta yüzdesinin TT grubundaki bireylerin yüzdesinden daha fazla olmasından kaynaklanmaktaydı (**Tablo 4.2**).

#### **4.2. Grupların; Adipokin, Akut Faz Reaktanları ve Karbonhidrat Metabolizması Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Üç grubun tedavi öncesi LPT düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. ST grubunun tedavi öncesi ile sonrası LPT düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. TT grubunda LPT düzeylerinde, tedavi ile anlamlı yükselme saptandı ( $p=0.003$ ). ST grubunun tedavi öncesi ADP düzeyleri, TT grubu ve kontrol grubunun tedavi öncesi düzeylerinden anlamlı oranda düşüktü (Levene Testi'ne göre varyanslar homojen değil). ST-TT grubu;  $p=0.007$ , ST-kontrol grubu;  $p=0.020$ , Tamhane<sub>post hoc</sub>). ST grubunda ADP düzeyleri tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı yükselme gösterirken ( $p<0.001$ ), TT grubunda anlamlı bir yükselme gözlenmedi ( $p=0.605$ ). Üç grubun tedavi sonrası LPT ve adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4.3, Şekil 4.1A ve Şekil 4.1B**).

**Tablo 4.3.** Gruplarda adipokin düzeylerinin (Ort±SS) karşılaştırılması.

	GRUPLAR									P***	
	Sistemik Tedavi Grubu			Topikal Tedavi Grubu			Kontrol Grubu	Tedavi Öncesi			
	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra	p*	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra	p*		p**	p†		p††
<b>Leptin</b> (ng/ml)	2.41±2.33	4.69±8.36	0.071	3.01±3.98	5.27±5.96	<b>0.003</b>	3.43±3.52	0.448			0.455
<b>Adiponektin</b> (µg/ml)	13.83±7.60	23.90±13.09	<b>&lt;0.001</b>	22.69±14.57	24.41±15.25	0.605	20.51±11.82	<b>0.006</b>	<b>0.007</b>	<b>0.020</b>	0.424

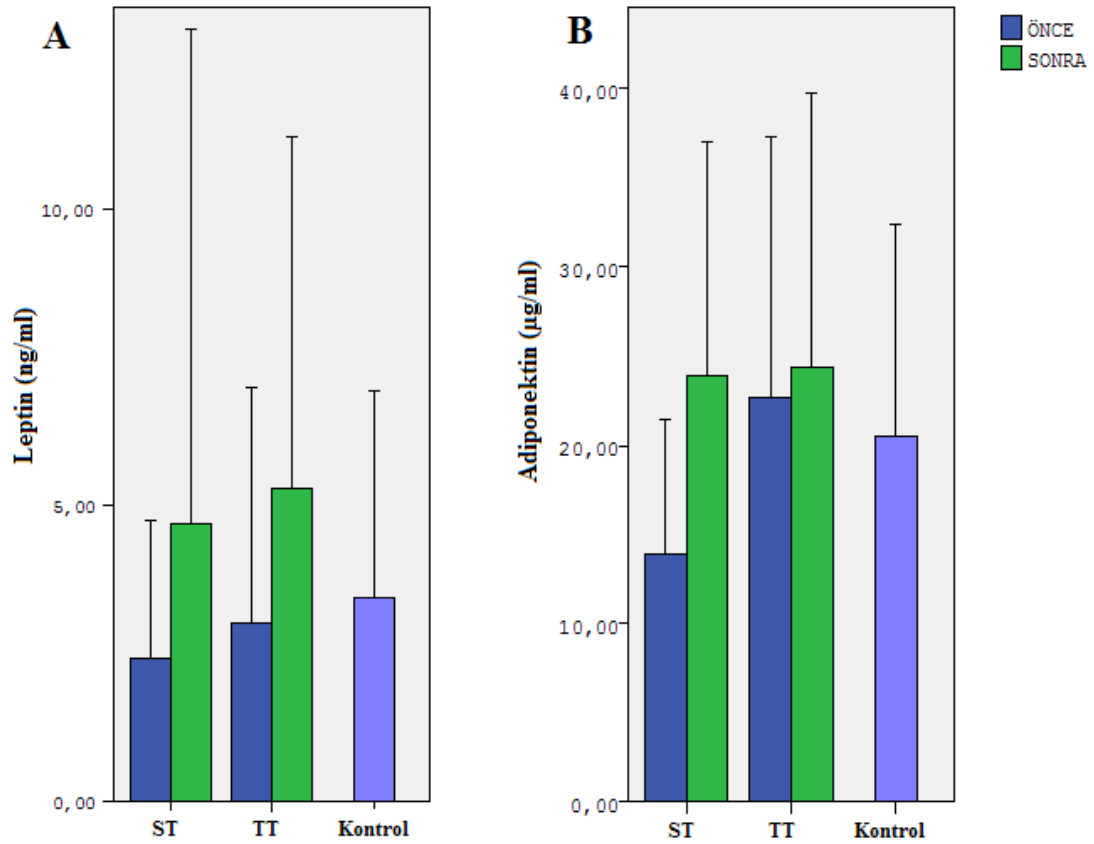
p\*; grupların tedavi öncesi ile sonrası değerlerinin karşılaştırılması (*Paired Samples t Test*)

p\*\*; üç grubun tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması (*One Way ANOVA*)

p\*\*\*; üç grubun tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması (*One Way ANOVA*)

†; ST grubu ile TT grubunun karşılaştırılması

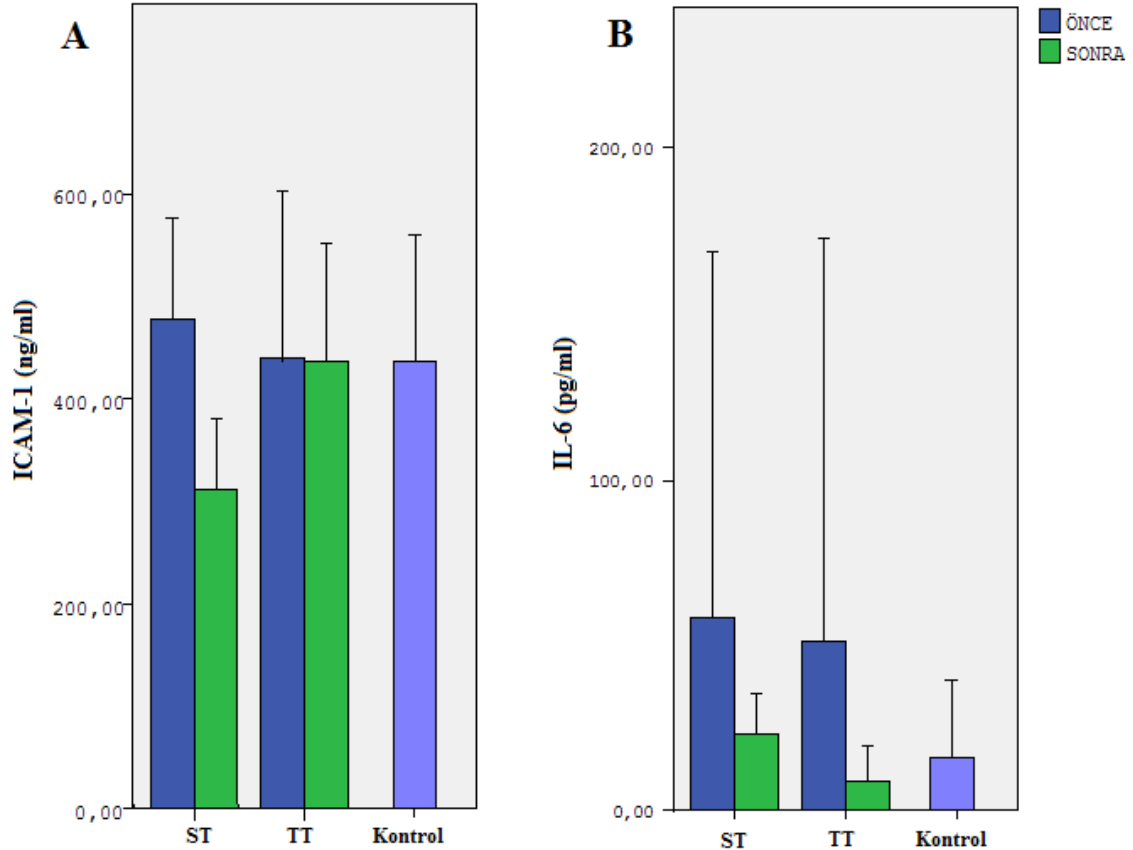
††; ST grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması



**Şekil 4.1.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası leptin (A) ve adiponektin (B) düzeylerinin çubuk grafiği.

Grupların tedavi öncesi ICAM-1 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.2A, Şekil 4.2B). Grupların tedavi öncesi serüloplazmin düzeyleri değerlendirildiğinde (“post hoc” değerlendirmeye alınan parametrelerin varyansları Levene Testi’ne göre homojen değildi); ST grubunun serüloplazmin düzeylerinin, TT grubu ve kontrol grubununkinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (sırasıyla p=0.037 ve p=0.032; Tamhane<sub>post</sub>

hoc). Grupların tedavi öncesi CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Üç grubun tedavi öncesi sedimentasyon ortalamaları arasındaki anlamlı farkın, ST grubunun sedimentasyon ortalamasının, TT grubunun sedimentasyon ortalamasından anlamlı yükseklik göstermesinden kaynaklandığı saptandı ( $p=0.002$ ; Tamhane<sub>post hoc</sub>) (Tablo 4.4, Şekil 4.3A, Şekil 4.3B ve Şekil 4.3C).

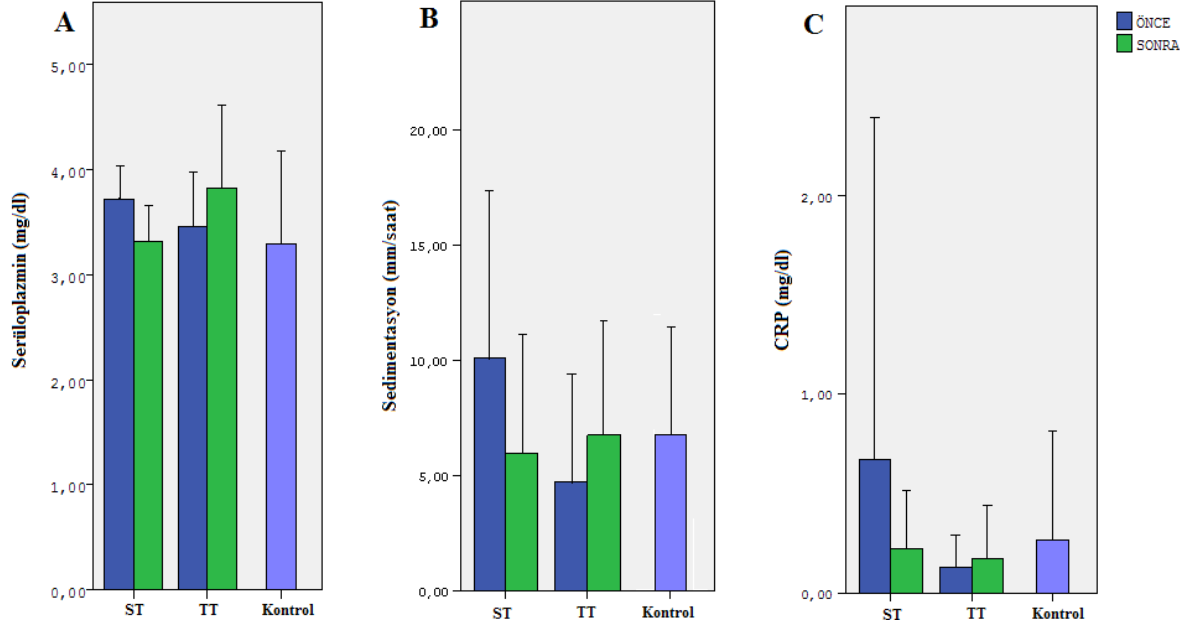


Şekil 4.2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ICAM-1 (A) ve IL-6 (B) düzeylerinin çubuk grafiği.

ST grubunun tedavi öncesi ICAM-1 düzeylerinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdiği saptandı ( $p<0.001$ ). Bu gruptaki bireylerin tedavi öncesi ile sonrası IL6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. TT grubundaki bireylerin ICAM-1 ve IL-6 düzeyleri tedavi ile anlamlı bir değişiklik göstermedi (Tablo 4.4, Şekil 4.2A ve Şekil 4.2B).

ST grubundaki bireylerin, tedavi öncesi serüloplazmin düzeyinin, tedavi sonrası düzeyden daha yüksek olduğu belirlendi ( $p<0.001$ ). TT grubundaki bireylerin tedavi sonrası serüloplazmin düzeylerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p=0.020$ ). ST ve TT grubunun tedavi

öncesi ile sonrası CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ST grubunun sedimentasyon düzeyleri tedavi ile düşerken ( $p<0.001$ ), TT grubunun sedimentasyon düzeylerinin tedavi sonrasında anlamlı derecede yükselmiş olduğu saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.4, Şekil 4.3A, Şekil 4.3B ve Şekil 4.3C).



Şekil 4.3. Grupların tedavi öncesi ve sonrası serüloplazmin (A), CRP (B) ve sedimentasyon (C) düzeylerinin çubuk grafiği.

Grupların tedavi sonrası serüloplazmin, ICAM-1 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı. Serüloplazmin, varyansların homojenliği varsayımını karşılamıyordu ( $p<0.001$ ). Diğer parametrelerin varyansları homojendi (Levene Testi). Yapılan “post hoc” değerlendirmede, TT grubunun serüloplazmin düzeylerinin, ST grubu ve kontrol grubunun düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0.004$  ve  $p=0.003$ ; Tamhane<sub>post hoc</sub>) (Tablo 4.4, Şekil 4.3A, Şekil 4.3B ve Şekil 4.3C).

ST grubunun tedavi sonrası ICAM-1 düzeyleri, hem TT grubunun hem de kontrol grubunun tedavi sonrası ICAM-1 düzeylerinden düşüktü (her bir karşılaştırma için  $p<0.001$ ; LSD<sub>post hoc</sub>). ST grubunun tedavi sonrası IL-6 düzeylerinin, TT grubunun tedavi sonrası IL-6 değerlerinden anlamlı yükseklik gösterdiği tespit edildi ( $p<0.001$ ; LSD<sub>post hoc</sub>). Üç grubun tedavi sonrası CRP ve ESH düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo 4.4, Şekil 4.2A ve Şekil 4.2B).



	GRUPLAR														
	Sistemik Tedavi Grubu				Topikal Tedavi Grubu				Kontrol Grubu	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra	p*	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra	p*	Kontrol Grubu	p**		pt	ptt	P***	pt	ptt	pttt
Serüloplazmin(mg/dl)	3.72±0.30	3.32±0.34	<0.001	3.46±0.51	3.82±0.79	0.020	3.30±0.88	0.018	0.037	0.032	0.003	0.004		0.003	
ICAM-1 (ng/ml)	478.21±98.73	312.64±74.83	<0.001	440.49±162.76	436.23±115.07	0.901	437.73±124.00	0.357			<0.001	<0.001		<0.001	
IL-6 (pg/ml)	58.06±110.55	22.89±12.41	0.058	50.96±121.60	8.54±10.89	0.051	15.88±23.17	0.148			0.002	<0.001			
CRP (mg/dl)	0.68±1.71	0.22±0.30	0.228	0.13±0.17	0.18±0.27	0.228	0.27±0.55	0.079			0.623				
Sedimentasyon	10.11±7.27	5.94±5.20	<0.001	4.74±4.66	6.74±5.00	0.001	6.74±4.69	0.001	0.002		0.739				

p\*: grupların tedavi öncesi ile sonrası değerlerinin karşılaştırılması (Paired Samples t Test)

p\*\*: üç grupun tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması (One Way ANOVA)

p\*\*\*: üç grupun tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması (One Way ANOVA)

t: ST grubu ile TT grubunun karşılaştırılması

tt: ST grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

ttt: TT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

**Tablo 4.4. Grupların inflamatuvar parametreleri ve akut faz reaktanlarının düzeylerinin (Ort±SS) karşılaştırılması.**

**Tablo 4.5.** Gruplarda karbonhidrat metabolizması ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması.

	GRUPLAR										
	Sistemik Tedavi Grubu			Topikal Tedavi Grubu			Kontrol Grubu	Tedavi Sonrası			
	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra	p*	Tedaviden Önce	Tedaviden Sonra	p*		p**	p***	p†	p††
<b>AKŞ</b>	85.74±8.40	90.46±8.72	<b>0.011</b>	86.06±7.83	86.11±6.52	0.970	83.77±7.56	0.429	<b>0.002</b>	<b>0.019</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>ASİ</b>	11.84±7.14	7.70±2.96	<b>&lt;0.001</b>	9.63±4.15	10.10±5.50	0.637	8.89±3.56	<b>0.051</b>	0.058		
<b>HOMA-IR</b>	2.51±1.53	1.74±0.73	<b>0.001</b>	2.06±0.97	2.15±1.19	0.699	1.85±0.80	<b>0.052</b>	0.163		
<b>HbA1c</b>	4.92±0.36	5.43±1.10	<b>0.008</b>	4.90±0.47	4.84±0.34	0.546	5.10±0.43	0.088	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>	

p\*; grupların tedavi öncesi ile sonrası değerlerinin karşılaştırılması (*Paired Samples t Test*)

p\*\*; üç grubun tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması (*One Way ANOVA*)

p\*\*\*; üç grubun tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması (*One Way ANOVA*)

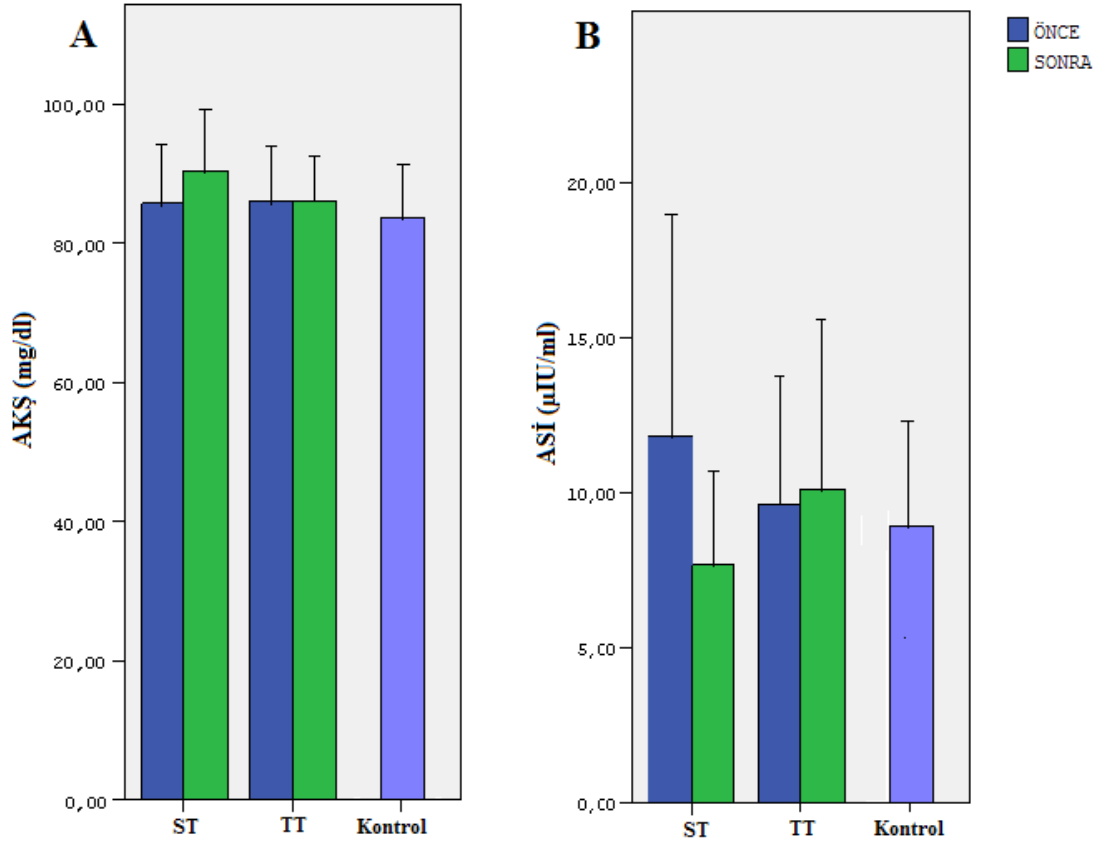
†; ST grubu ile TT grubunun karşılaştırılması

††; ST grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

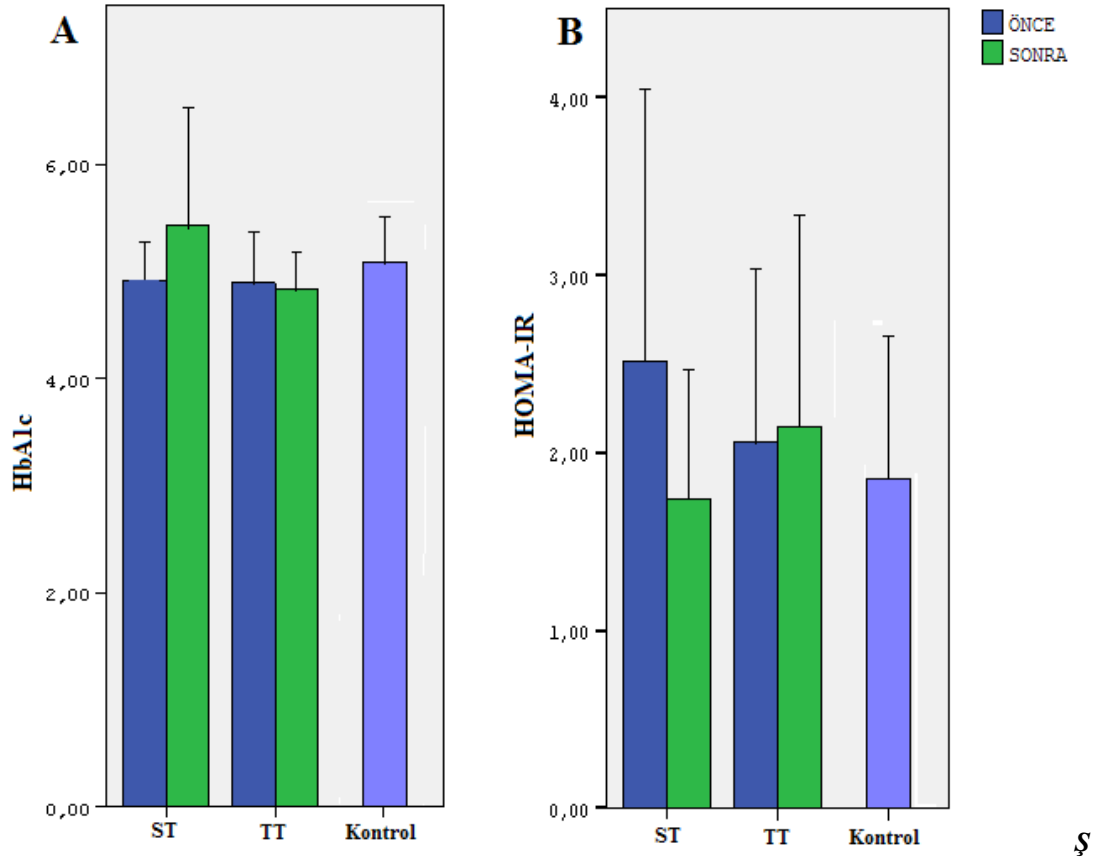
Üç grubun tedavi öncesi AKŞ, ASİ, HOMA-IR ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ST alan gruptaki bireylerin tedavi öncesi AKŞ ortalamalarının tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu ( $p=0.011$ ). Bu gruptaki bireylerin tedavi öncesi ASİ düzeylerinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ ) (**Tablo 4.5, Şekil 4.4A, Şekil 4.4B**).

ST alan gruptaki bireylerin tedavi öncesi HbA1c düzey ortalamalarının tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu ( $p=0.008$ ). Bu gruptaki bireylerin tedavi öncesi HOMA-IR düzeylerinin tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p=0.001$ ) (**Tablo 4.5, Şekil 4.5A, Şekil 4.5B**).

TT alan grubun tedavi öncesi ve sonrası AKŞ, ASİ, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ASİ parametresi için varyansların homojenliği varsayımı karşılanmıyordu. Diğer karbonhidrat parametreleri için varyansları homojendi (ASİ için  $p=0.008$ ; Levene Testi). Üç grubun tedavi sonrası ASİ ve HOMA-IR düzeyleri arasında fark yoktu. Tedavi sonrası AKŞ değerleri arasındaki farkın, ST grubunun AKŞ değerlerinin, TT grubu ve kontrol grubunun AKŞ değerlerinden yüksek olmasından kaynaklandığı bulundu ( $LSD_{post hoc}$ ; her bir karşılaştırma için sırasıyla  $p=0.019$  ve  $p<0.001$ ) (**Tablo 4.5, Şekil 4.4A, Şekil 4.4B**). ST grubunun tedavi sonrası HbA1c düzeylerinin, TT grubunun tedavi sonrası HbA1c düzeylerinden yüksek olduğu bulundu ( $LSD_{post hoc}$ ;  $p=0.001$ ) (**Tablo 4.5, Şekil 4.5A, Şekil 4.5B**).



*Şekil 4.4. Grupların tedavi öncesi ve sonrası AKŞ (A) ve ASİ (B) düzeylerinin çubuk grafiği.*



ekil 4.5. Grupların tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR (A) ve HbA1c (B) düzeylerinin çubuk grafiği.

#### 4.2. LPT, ADP, IL-6, ICAM-1, Sp, CRP ve ESH; AKŞ, ASİ ve HOMA-IR Düzeyleri ile Tedavi Yöntemlerinin İlişkileri (ANCOVA- VKİ eş değişken olarak alındığında) [3 (Sistemik, Topikal Tedavi Grupları ve Kontrol Grubu) X 2 (Tedavi Öncesi ve Sonrası)]

##### *Leptin*

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ ( $F(1,203)=3.661$ ,  $p=0.057$ ,  $\eta^2=0.018$ ), tedavi grubu ( $F(2,203)=0.854$ ,  $p=0.427$ ,  $\eta^2=0.008$ ) ve tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası etkileşiminin ( $F(2,203)=1.204$ ,  $p=0.302$ ,  $\eta^2=0.012$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi öncesi/sonrası değişkeni ( $F(1,203)=4.814$ ,  $p=0.029$ ,  $\eta^2=0.023$ ) model üzerine etkili tek değişkendi (Tablo 4.6, Şekil 4.1A).

**Tablo 4.6.** Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyleri (ng/ml).

TEDAVİ	Ort. ±S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Öncesi	2.951±0.487	1.991	3.911
Sonrası	4.462±0.487	3.502	5.422

Katılımcıların tedavi öncesi LPT düzeylerinin, tedavi sonrasına göre daha düşük olduğu saptandı (**Tablo 4.6**). Grup ile tedavi öncesi ve sonrası etkileşimine göre LPT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

### **Adiponektin**

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ (F(1,203)=3.235, p=0.074,  $\eta^2=0.016$ ), tedavi grubunun (F(2,203)=1.630, p=0.198,  $\eta^2=0.016$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi öncesi/sonrası faktörü (F(1,203)=5.157, p=0.024,  $\eta^2=0.024$ ) ve tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin (F(2,203)=3.228, p=0.042,  $\eta^2=0.031$ ) model üzerine etkileri olduğu bulundu (**Tablo 4.7 ve Tablo 4.8; Şekil 4.1B**).

**Tablo 4.7.** Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası adiponektin düzeyleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

TEDAVİ	Ort. ±S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Öncesi	19.011±1.224	16.599	21.424
Sonrası	22.941±1.224	20.528	25.353

Katılımcıların tedavi öncesi ADP düzeylerinin, tedavi sonrasına göre daha düşük olduğu saptandı (**Tablo 4.7**).

**Tablo 4.8.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre adiponektin düzeyleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

GRUP	TEDAVİ	Ort. ±S. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Sistemik</b>	Öncesi	14.115±2.125	9.925	18.306
	Sonrası	24.182±2.125	19.992	28.372
<b>Topikal</b>	Öncesi	22.181±2.138	17.966	26.396
	Sonrası	23.903±2.138	19.688	28.118
<b>Kontrol</b>		20.737±2.123	16.551	24.922

Grup ile tedavi öncesi ve sonrası etkileşimine göre, ST grubunun tedavi sonrası ADP düzeylerinin tedavi öncesi ADP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdiği bulundu (**Tablo 4.8**).

### **IL-6**

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ (F(1,203)=3.103, p=0.080,  $\eta^2=0.015$ ), tedavi grubu faktörünün (F(2,203)=2.357, p=0.097,  $\eta^2=0.023$ ) ve tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin (F(2,203)=1.926, p=0.148,  $\eta^2=0.019$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi öncesi/sonrası faktörün (F(1,203)=7.506, p=0.007,  $\eta^2=0.036$ ) model üzerine etkisi olduğu saptandı (**Tablo 4.9, Şekil 4.2B**).

**Tablo 4.9.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası IL-6 düzeyleri (pg/ml).

TEDAVİ	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Öncesi	41.632 $\pm$ 6.674	28.472	54.792
Sonrası	15.771 $\pm$ 6.674	2.611	28.931

Katılımcıların tedavi öncesi IL-6 düzeylerinin, tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu saptandı (**Tablo 4.9**). Grup ile tedavi öncesi ve sonrası etkileşimine göre, herhangi bir grubun tedavi öncesi ile sonrası IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

### **ICAM-1**

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ'nin (F(1,203)=0.547, p=0.460,  $\eta^2=0.003$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi grubu faktörünün (F(2,203)=3.147, p=0.045,  $\eta^2=0.030$ ), tedavi öncesi/sonrası faktörünün (F(1,203)=11.737, p=0.001,  $\eta^2=0.055$ ) ve tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin (F(2,203)=10.874, p<0.001,  $\eta^2=0.097$ ) model üzerine etkileri olduğu saptandı (**Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12; Şekil 4.2A**).

**Tablo 4.10.** Grupların ICAM-1 düzeyleri (ng/ml).

GRUP	Ort. ±S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	394.309±14.391	365.935	422.683
Topikal	440.350±14.562	411.637	469.062
Kontrol	436.857±14.360	408.543	465.171

Bağımlı değişkenin (ICAM-1) varyansı, tüm gruplarda homojendi (Levene testi;  $p=0.094$ ). Grup faktörü ile ilgili farkın, ST grubunun ICAM-1 düzeylerinin TT grubu ve kontrol grubunun ICAM-1 düzeylerinden daha düşük olmasından kaynaklandığı saptandı (LSD Post Hoc; sırasıyla  $p=0.035$  ve  $p=0.038$ ). (**Tablo 4.10**).

**Tablo 4.11.** Grupların tedavi öncesi ve sonrası ICAM-1 düzeyleri (ng/ml).

TEDAVİ	Ort. ±S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
ÖNCE	452.146±11.685	429.106	475.186
SONRA	395.531±11.685	372.491	418.571

Katılımcıların tedavi öncesi ICAM-1 düzeylerinin, tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu saptandı (**Tablo 4.11**).

**Tablo 4.12.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre ICAM-1 düzeyleri (ng/ml).

GRUP	TEDAVİ	Ort. ±S. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	Öncesi	477.096±20.296	437.079	517.113
	Sonrası	311.522±20.296	271.505	351.539
Topikal	Öncesi	442.484±20.417	402.227	482.742
	Sonrası	438.216±20.417	397.958	478.473
Kontrol		436.857±20.274	396.883	476.831

Tedavi grubu ile tedavi arasındaki etkileşimin anlamlılığının ST grubunun tedavi sonrası ICAM-1 düzeylerinin, aynı grubun, TT ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinden daha düşük olmasından kaynaklandığı bulundu (**Tablo 4.12**).

### CRP

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ'nin ( $F(1,203)=0.087$ ,  $p=0.768$ ,  $\eta^2<0.001$ ), tedavi grubu faktörünün ( $F(2,203)=2.543$ ,  $p=0.081$ ,  $\eta^2=0.024$ ), tedavi öncesi/sonrası faktörü ( $F(1,203)=1.530$ ,  $p=0.218$ ,

$\eta^2=0.007$ ) ve tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin ( $F(2,203)=2.143$ ,  $p=0.120$ ,  $\eta^2=0.021$ ) model üzerine etkisi yoktu (**Şekil 4.3C**).

### ***Serüloplazmin***

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ'nin ( $F(1,203)=0.083$ ,  $p=0.774$ ,  $\eta^2<0.001$ ) ve tedavi öncesi/sonrası faktörünün ( $F(1,203)=0.016$ ,  $p=0.901$ ,  $\eta^2<0.001$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi grubu faktörünün ( $F(2,203)=4.494$ ,  $p=0.012$ ,  $\eta^2=0.042$ ) ve tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin ( $F(2,203)=5.720$ ,  $p=0.004$ ,  $\eta^2=0.053$ ) model üzerine etkili olduğu bulundu (**Tablo 4.13 ve Tablo 4.14; Şekil 4.3A**).

**Tablo 4.13.** Grupların serüloplazmin düzeyleri (mg/dl).

GRUP	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	3.522 $\pm$ 0.080	3.365	3.679
Topikal	3.636 $\pm$ 0.081	3.477	3.795
Kontrol	3.301 $\pm$ 0.080	3.144	3.458

Bağımlı değişkenin Sp hata varyansı, homojen değildi (Levene testi;  $p<0.001$ ). Grup faktörü ile ilgili farkın, TT grubunun Sp düzeylerinin kontrol grubunun serüloplazmin düzeylerinden daha yüksek olmasından kaynaklandığı kabul edildi (Tamhane Post Hoc;  $p=0.033$ ). (**Tablo 4.13**).

**Tablo 4.14.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre serüloplazmin düzeyleri (mg/dl).

GRUP	TEDAVİ	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	Öncesi	3.720 $\pm$ 0.113	3.498	3.942
	Sonrası	3.324 $\pm$ 0.113	3.102	3.545
Topikal	Öncesi	3.455 $\pm$ 0.113	3.232	3.678
	Sonrası	3.817 $\pm$ 0.113	3.594	4.041
Kontrol		3.301 $\pm$ 0.112	3.079	3.523

Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerinin etkileşimine göre, Sp düzeyleri ile ilgili istatistiksel anlamlı fark, ST grubunun tedavi öncesi Sp düzeylerinin tedavi sonrası düzeylerden yüksek olmasına; TT grubunun tedavi öncesi Sp düzeylerinin tedavi sonrası düzeylerden düşük olmasına bağlı olduğu kabul edildi (**Tablo 4.14**).



### *Sedimentasyon*

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ'nin (F(1,203)=0.260, p=0.611,  $\eta^2<0.001$ ), tedavi öncesi/sonrası faktörü (F(1,203)=0.965, p=0.327,  $\eta^2=0.005$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi grubu faktörünün (F(2,203)=3.353, p=0.037,  $\eta^2=0.032$ ), ve tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin (F(2,203)=6.084, p=0.003,  $\eta^2=0.057$ ) model üzerine etkili olduğu bulundu (**Tablo 4.15 ve Tablo 4.16; Şekil 4.3B**).

*Tablo 4.15. Grupların sedimentasyon düzeyleri (mm/saat).*

GRUP	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	8.063 $\pm$ 0.642	6.797	9.328
Topikal	5.682 $\pm$ 0.649	4.401	6.962
Kontrol	6.770 $\pm$ 0.640	5.507	8.032

Bağımlı değişkenin (ESH) hata varyansı, tüm gruplar için homojen olarak bulundu (Levene testi; p=0.056). Grup faktörü ile ilgili farkın, ST grubunun ESH düzeylerinin TT grubunun ESH düzeylerinden daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünüldü (LSD Post Hoc; p=0.012). (**Tablo 4.15**).

*Tablo 4.16. Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre sedimentasyon düzeyleri (mm/saat).*

GRUP	TEDAVİ	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	Öncesi	10.149 $\pm$ 0.905	8.364	11.933
	Sonrası	5.977 $\pm$ 0.905	4.192	7.762
Topikal	Öncesi	4.682 $\pm$ 0.911	2.886	6.477
	Sonrası	6.682 $\pm$ 0.911	4.886	8.477
Kontrol		6.770 $\pm$ 0.904	4.987	8.553

Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre, ESH düzeyleri ile ilgili istatistiksel anlamlı fark, ST grubunun tedavi öncesi ESH düzeylerinin hem TT grubunun tedavi öncesi, hem de ST grubunun tedavi sonrası ESH düzeylerinden yüksek olmasına bağlı olduğu kabul edildi (**Tablo 4.16**).

### AKŞ

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ'nin (F(1,203)=9.788, p=0.002,  $\eta^2=0.046$ ) ve tedavi grubu faktörünün (F(2,203)=5.814, p=0.004,  $\eta^2=0.054$ ) model üzerine etkileri olduğu saptandı. Tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin (F(2,203)=2.198, p=0.114,  $\eta^2=0.021$ ) ve tedavi öncesi/sonrası faktörünün (F(1,203)=2.279, p=0.133,  $\eta^2=0.011$ ) model üzerine etkisi yoktu. (**Tablo 4.17; Şekil 4.4A**).

*Tablo 4.17. Grupların AKŞ düzeyleri (mg/dl).*

GRUP	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	87.799 $\pm$ 0.918	85.990	89.608
Topikal	86.622 $\pm$ 0.928	84.792	88.453
Kontrol	83.536 $\pm$ 0.916	81.730	85.341

Bağımlı değişkenin (AKŞ) hata varyansı, tüm gruplar için homojendi (Levene testi; p=0.737). Grup faktörü ile ilgili farkın, ST grubunun AKŞ düzeylerinin kontrol grubunun AKŞ düzeylerinden daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı (LSD Post Hoc; p=0.001) (**Tablo 4.17**). Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerinin etkileşimine göre grupların, AKŞ düzeyleri açısından farklılık göstermediği bulundu.

### ASİ

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ'nin (F(1,203)=1.990, p=0.160,  $\eta^2=0.010$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi grubu faktörünün (F(2,203)=1.175, p=0.311,  $\eta^2=0.011$ ) ve tedavi öncesi/sonrası faktörünün (F(1,203)=3.573, p=0.060,  $\eta^2=0.017$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin (F(2,203)=5.120, p=0.007,  $\eta^2=0.048$ ) model üzerine etkisi olduğu saptandı (**Tablo 4.18; Şekil 4.4B**).

**Tablo 4.18.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre ASİ düzeyleri ( $\mu\text{IU/ml}$ ).

GRUP	TEDAVİ	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	Öncesi	11.758 $\pm$ 0.795	10.190	13.326
	Sonrası	7.617 $\pm$ 0.795	6.050	9.185
Topikal	Öncesi	9.782 $\pm$ 0.800	8.205	11.359
	Sonrası	10.252 $\pm$ 0.800	8.674	11.829
Kontrol		8.826 $\pm$ 0.794	7.260	10.392

Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerinin etkileşimine göre anlamlılığının ST grubunun tedavi sonrası insülin düzeylerinin, aynı grubun tedavi öncesi değerlerinden daha düşük olmasından kaynaklandığı bulundu (**Tablo 4.18**).

### **HOMA-IR**

“Tek Değişkenli Kovaryans Analizi” sonuçlarına göre, VKİ'nin ( $F(1,203)=4.048$ ,  $p=0.046$ ,  $\eta^2=0.020$ ) model üzerine etkisi vardı. Tedavi grubu faktörünün ( $F(2,203)=1.893$ ,  $p=0.153$ ,  $\eta^2=0.018$ ) ve tedavi öncesi/sonrası faktörünün ( $F(1,203)=2.606$ ,  $p=0.108$ ,  $\eta^2=0.035$ ) model üzerine etkisi yoktu. Tedavi grubu ile tedavi öncesi/ sonrası faktörlerinin etkileşiminin ( $F(2,203)=10.874$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.097$ ) model üzerine etkisi olduğu saptandı (**Tablo 4.19**; **Şekil 4.5B**).

**Tablo 4.19.** Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerin etkileşimine göre HOMA-IR düzeyleri.

GRUP	TEDAVİ	Ort. $\pm$ S. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sistemik	Öncesi	2.487 $\pm$ 0.175	2.141	2.833
	Sonrası	1.709 $\pm$ 0.175	1.364	2.055
Topikal	Öncesi	2.110 $\pm$ 0.176	1.762	2.458
	Sonrası	2.196 $\pm$ 0.176	1.848	2.544
Kontrol		1.832 $\pm$ 0.175	1.487	2.178

Grup ile tedavi öncesi ve sonrası faktörlerinin etkileşimine göre istatistiksel anlamlılık, ST grubunun tedavi sonrası HOMA-IR düzeylerinin, aynı grubun tedavi öncesi değerlerinden daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünüldü (**Tablo 4.19**).

## 5. TARTIŞMA

AV, genellikle ergenlerde görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. AV, dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık % 15-20'sini oluşturmaktadır [165]. Hastalık en sık kadınlarda 14-17, erkeklerde 16-19 yaş grubunda görülmektedir [166, 167]. AV, klinik olarak en sık yüz olmak üzere daha az sıklıkla gövde ön yüzü ve sırtta yerleşmektedir [168]. Toplumda sık görülmesi ve yüzde yerleşmesi nedeniyle AV lezyonlarının tedavisi önemlidir. Günümüzde AV tedavisinde topikal, sistemik, hormonal, cerrahi ve kozmetik tedavi gibi pek çok yöntem vardır. Akne tedavisinde topikal ve sistemik tedavi ajanları sık olarak kullanılmaktadır. Topikal tedaviler sıklıkla hafif dereceli akne olgularında, sistemik tedaviler ise orta ve şiddetli akne olgularında tercih edilmektedir [169].

AV'e özgü inflamatuvar süreçler ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. AV ve oral İZT tedavisine bağlı sitokin/adipokinler ve inflamatuvar parametrelerin düzeylerinin, AV dışındaki hastalıklarda görülen seviyelerden farklı bir değişim paterni gösterdiği bilinmektedir [3]. Çalışmamızın sonuçları da, sitokin/adipokinlerin AV ve tedavisinde farklı paternlerin ortaya konduğunu göstermiştir.

LPT, *ob* geninin bir ürünüdür ve beyaz yağ dokusu tarafından eksprese edilmekte ve üretilmektedir [170]. LPT'in dolaşımdaki düzeyinin yağ dokusundaki mRNA ekspresyonu, VKİ ve yağ kitlesi ile güçlü bir ilişkisi vardır [5, 6]. LPT, santral sinir sistemi düzeyinde, beslenmenin düzenlenmesi ve enerji tüketiminde anahtar role sahip olmasının yanında, obezitedeki düşük dereceli inflamatuvar durumla da ilişkilidir [171]. LPT'in periferal biyolojik etkileri, bu molekülün sitokin benzeri yapısından kaynaklanmaktadır. LPT eksikliği olan fare veya insanlar, farklı bir immün sistem görünümü sergilerler. LPT reseptörleri sitokin sınıf I reseptör ailesindedir. Yapılan araştırmalarda, obezite dışındaki durumlarda bile, artmış inflamatuvar yanıt ile hiperleptinemi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. LPT düzeyindeki azalma, açlığın neden olduğu immünsüpresyondan sorumlu olabilir [12]. TNF- $\alpha$ 'nın makrofajlar tarafından üretilmesi ve aktive edilmesi, LPT tarafından kontrol edilmektedir.

Kaymak ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, akne grubu ile kontrol grubunun tedavi öncesi LPT düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı

bir fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada, iki grubun AKŞ, insülin ve HOMA-IR düzeyleri arasında da fark saptanmamıştır [121]. Çalışmamızda iki farklı tedavi grubunda tedavi öncesi LPT düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bulduk. ST grubunun tedavi öncesi AKŞ düzeylerini, kontrol grubundan daha yüksek gözlememize karşın, insülin düzeylerinde böyle bir farklılık saptamadık. Çalışmamızda ST grubunun tedavi öncesi AKŞ ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LPT ve insülin ile ilgili bulgularımız Kaymak ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluluk gösterirken HOMA-IR ile ilgili bulgularımız bu çalışmanın sonuçları ile uyumluluk göstermedi. Bunun nedeni, akne şiddeti dağılımının iki çalışmada farklılık göstermesinden dolayı olabilir. Stoll ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, İZT'in kısa dönem uygulanmasının sağlıklı bireylerde İD'ni etkilemeksizin plazma trigliserid düzeylerini yükselttiği bildirilmiştir [172]. Çalışmamızda ise İZT tedavisi alan ST grubunun İR'nde ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme saptandı. ST grubunun tedavi sonrası HbA1c düzeylerinin diğer grupların düzeylerinden anlamlı yükseklik göstermesi, ST'nin karbonhidrat metabolizması üzerine daha etkili olduğunu düşündürmektedir (**Şekil 5.1**).

Liu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kısa dönem İZT uygulanan ratlarda LPT düzeylerinin tedavi ile yükseldiği bildirilmiştir [15]. Bu sonuç, çalışmamızdaki ST grubunun LPT düzeylerinin tedavi ile yükselmesi bulgusu ile uyumludur. TT grubundaki yükselme ise, literatürde daha önce bildirilmemiş olmakla birlikte, ilacın sistemik dolaşıma geçmesinden veya ilacın etkisinden bağımsız olarak tedavinin inflamatuvar tabloda oluşturduğu değişiklikten kaynaklanıyor olabilir (**Şekil 5.1**).

ADP, yağ dokusunda yüksek miktarda eksprese edilmektedir. ADP düzeyleri, obez bireylerde, Tip 2 DM hastalarında ve KAH olanlarda düşük bulunmuştur [173-175]. Obezite özellikle de abdominal obezite ile adiponektinemi arasında ters korelasyon vardır [15]. ADP, ATS ve İR'ne karşı koruyucu bir rol oynarken, TNF- $\alpha$  ile indüklenen inflamatuvar yanıtı modüle ediyor olabilir [176]. ADP makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu azaltmakta, TNF- $\alpha$  ve IL-6 ise insan yağ hücresinde ADP'in mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır [12].

ADP serum konsantrasyonunun, İD ile pozitif ilişki içinde olduğu bilinmektedir [177]. Çalışmamızda olguların ADP düzeyleri ile İD'nin bir göstergesi olan HOMA-IR değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu bilgilere karşın İZT tedavisi, ADP düzeyini yükseltirken, İD'nı azaltmaktadır [3, 4]. Çalışmamızdaki ST grubunun tedavi sonrası ADP düzeyleri tedavi öncesine göre belirgin şekilde yükseldi. HOMA-IR değerlerinin de bu yükselmeye eşlik etmesi önceki çalışmaların bulguları ile uyumluydu. Hastaların HOMA-IR değerlerindeki artış klinik anlamlılık göstermiyordu. Grupların tedavi öncesi ADP düzeyleri değerlendirildiğinde; ST grubunda ADP düzeylerinin, diğer gruplardan daha düşük saptanması, AV'in immünopatoфизиолоjik mekanizmalarının ADP düzeyinin düşmesine neden olabileceğini düşündürmektedir (**Şekil 5.1**).

IL-6, fibroblastlar, endotel hücresi, monositler ve yağ dokusu gibi birçok dokuda üretilmektedir [178, 179]. Dolaşımdaki IL-6'nın % 10-35'i yağ dokusu kaynaklıdır ve stres altında olmayan sebosit kültürlerinin supernatanında da saptanmıştır [180]. Stres altındaki hücrelerden salınan IL-6 düzeylerindeki artış ise oldukça belirgindir. P.acnes ve lipopolisakkarit (LPS) eklenen sebosit kültürlerinde proinflamatuvar sitokinlerin miktarı belirgin şekilde artmıştır [16]. Sebace bezler dış deri yüzeyi için fiziksel bir kalkan oluştururken Gr (-) ve Gr (+) bakterilerin bazı bileşenlerine maruz kaldığında IL-6 ve bazı sitokinleri salgıladığı bilinmektedir [43]. Çalışmamızda tedavi gruplarındaki IL-6 düzeylerinin tedavi sürecinde düştüğü görüldü ve AV'e bağlı inflamatuvar sürecin etkisiyle yükselen IL-6 düzeylerinin, akne tedavisinin verilmesi ile anlamlı bir düşüş gösterdiği tespit edildi (**Şekil 5.1**).

ICAM-1 düzeyi ile HOMA-IR'nin arasında pozitif [10], ADP arasında negatif ilişki olduğu bilinmektedir [11]. Komedonlarda özellikle IL-1 $\alpha$  benzeri biyoaktivite saptanmış [181] ve aknenin *in vitro* olarak modellendiği bir çalışmada, IL-1 $\alpha$ 'ya maruz bırakılarak histolojik değişikliğe uğratılan izole insan infundibulumunun, komedonların infundibulumundan farksız olduğu görülmüştür [182]. IL-1 $\alpha$ 'nın infundibular keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonunu indüklediği gözlenmiştir [17]. Bu bulgu, IL-1 $\alpha$ 'nın non-inflamatuvar komedogenezisin *in vitro* modellenmesi için uygun bir molekül olduğunu desteklemektedir. İfundibula, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'ya maruz bırakıldığında ise, ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır. Bu iki sitokin, bu histolojik alanda proinflamatuvar olarak bulunuyor gibi görünmektedir

[17]. ICAM-1, inflamasyonla karakterize aknedeki süreçlerin fenomenolojik bir sonucu olabilir. Çalışmamızda, ST grubuna alınan akne hastalarının lezyonlarının daha şiddetli olması, ST grubuna seçilmelerinin de temel nedenidir. Bu gruptaki hastaların tedavi öncesi ICAM-1 düzeylerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, diğer iki grubun tedavi öncesi düzeylerinden yüksek olması ve yine ST grubunun ICAM-1 düzeylerinin tedavi ile anlamlı derecede düşmesi, şiddetli aknenin inflamatuvar doğası ile ilgili bulguları desteklemektedir (**Şekil 5.1**).

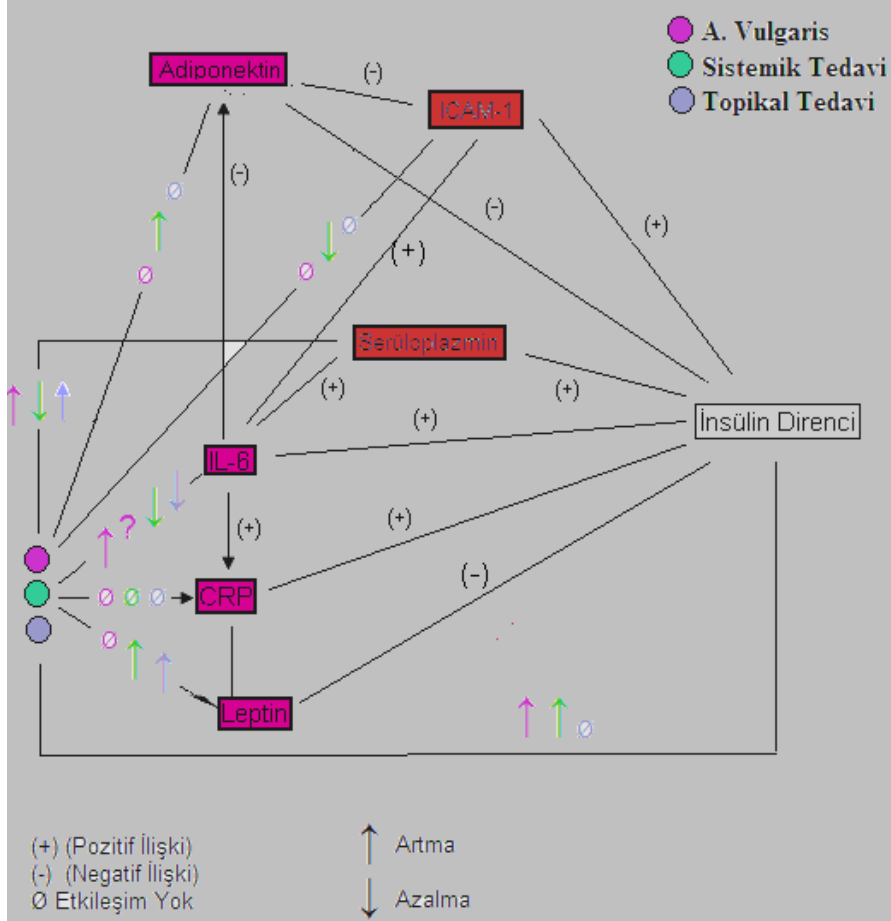
Çalışma verilerimiz, VKİ ile Sp düzeyi arasında bir ilişki olmadığını gösterdi. Warnberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aşırı kilolularda Sp düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır [183]. Bu çalışmanın sonuçları ile çalışmamızın sonuçları uyumluluk göstermedi. Uyumsuzluğun nedeni, çalışmamıza katılan bireylerin obez olmamalarına bağlı olabilir.

Yapılan başka bir çalışmada akneli hastalara oral İZT tedavisi verilmiş, Sp düzeylerinin 3 aylık tedavi sırasında anlamlı bir değişiklik göstermediği, tedavinin kesilmesinden bir ay sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdiği bildirilmiştir [3]. IL-6 düzeylerinin oral İZT tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gösterdiği [3] ve Sp'in ana indükleyicilerinin IL-1 ve IL-6 olduğu [184] tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise, ST grubunda Sp düzeylerinin, İZT tedavisi ile düşüş gösterdiği saptandı. Çalışmamızda saptanan Sp ile IL-6 düzeylerinin paralelliği ise beklenen bir sonuçtu (**Şekil 5.1**).

Tedavi gruplarının CRP düzeyleri arasında ve tek tek grupların tedavi öncesi ile sonrası CRP düzeyleri arasında bir fark saptanmadı. Bu bulgumuz, Heliövaara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bulguları ile uyumluluk gösterdi. CRP düzeylerinin, İZT tedavisi sırasında değişiklik göstermediğini bildiren diğer çalışmaların bulguları ile uyumluluk gösterdiği saptandı [3]. IL-6'nın önemli etkilerinden biri, hepatik CRP üretimidir [12]. ST grubundaki olguların CRP düzeylerinin, IL-6 düzeyleri ile paralellik göstermemesi ise beklenmeyen bir bulgudur (**Şekil 5.1**).

Çalışmamızda ST grubunun ESH düzeyleri, diğer iki grubun düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur. Bu veriyi destekleyen çalışmalara rastlanmamıştır. ST grubunda tespit edilen ESH yüksekliğinin bu grupta yer alan olguların şiddetli akneye sahip olmasına bağlı olabilir. Oral İZT tedavisi uygulanan hastaların ESH

düzeylerinin, tedavinin üçüncü ayında anlamlı bir değişiklik göstermediğini bildiren bir çalışmanın [3] sonuçları ile uyumsuz bir şekilde, çalışmamızdaki ST grubunun ESH düzeylerinin tedavi ile düştüğü gözlemlendi (Şekil 5.1).



**Şekil 5.1.** Çalışmamıza göre, akne vulgarisin kendisinin, sistemik ve topikal tedavinin adipokin/sitokoin, plazma proteinleri, insülin direnci etkileşiminin sonuçları ve bu parametrelerin önceki çalışmalara dayanan ilişkileri.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; sitokinlerin hem birbirleri ile hem de HOMA-IR değerleri ile korelasyonları genel olarak değerlendirildiğinde, ilişkilerin yeterince güçlü olmadığı görüldü. Çalışmaya alınan tüm bireyler birlikte değerlendirildiğinde; ilişkilerin gücü çok zayıf ve zayıf olarak ortaya çıktı. ST grubu



tek başına ele alındığında ise, IL-6 ile HOMA-IR ve IL-6 ile ICAM-1 arasındaki pozitif ilişkinin gücü daha belirgindi. IL-6'nın insülin direnci ile pozitif ilişki içinde olduğu bilinmektedir [7]. Bu bulgu, bizim çalışmamızda da saptanan IL-6 ile HOMA-IR arasındaki pozitif ilişki bulgusu ile uyumludur. TNF- $\alpha$ 'nın ICAM-1 ekspresyonunu artırdığı [17] ve IL-6 düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir [185]. Bu bağlamda, IL-6 ile ICAM-1 arasındaki pozitif ilişki olduğu bulgusunun literatürle çelişmediği söylenebilir. TT grubu ve kontrol grubu, bu ilişkiler açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde, korelasyonların zayıf ve çok zayıf kategorisinde olduğu saptandı.

Bu bulgular ışığında, ST alan gruptaki bireylerin akne şiddetlerine ve uygulanan oral izotretinoin tedavisine bağlı olarak inflamatuvar süreçlerin daha belirgin şekilde etkilendiği; inflamatuvar parametrelerin düzeyleri ile ilgili değişimlerin daha dramatik olduğu ve inflamatuvar parametrelerin bazılarının birbirleri ve HOMA-IR değerleri ile daha güçlü ilişkiler gösterdikleri söylenebilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Çalışmamızda iki farklı tedavi grubunda tedavi öncesi LPT düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bulduk. ST grubunun tedavi öncesi AKŞ düzeylerini kontrol grubundan daha yüksek gözlememize karşın, insülin düzeylerinde böyle bir farklılık saptamadık. ST grubunun LPT düzeylerinde tedavi ile anlamlı bir değişiklik olmazken, topikal tedavi ile LPT düzeylerinin yükseldiği gözlemlendi. Tüm gruplarda LPT düzeyleri değerlendirildiğinde, değişikliklerin, aknenin düzelmesine ya da ST'ye bağlı olabilir kanısındayız.

2- İZT tedavisinin, ADP düzeyini yükseltirken, insülin duyarlılığını azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda, ST tedavinin ADP düzeylerini ve HOMA-IR değerlerini yükselttiği bulundu. ST grubunun tedavi öncesi ADP düzeylerinin, diğer gruplardan daha düşük bulunması, ADP'nin aynı zamanda AV'in immüno patofizyolojik tablosunda bir neden ya da bir sonuç olabileceğini düşündürmektedir.

3- Sebace bezlerin, bakterilere maruz kaldıklarında IL-6 salgıladıkları bulgusu, çalışmamızda da akneli hastalarda IL-6 düzeylerinin tedavi sonucu düşmesi ile doğrulanmıştır.

4- Çalışmamızda ST alan grubun ICAM-1 düzeyinin diğer iki gruba göre anlamlı olmasa da yüksek olması, tedavi sonunda bu grupta ICAM-1 düzeylerinde anlamlı düşüş saptanması bu parametrenin akne vulgaristeki inflamasyonda etkili olduğunu akla getirmektedir.

5- Çalışmamızda, ST grubunun Sp düzeyleri İZT tedavisi ile düşerken, TT ile yükselmesi ve tedavi öncesi ve sonrası düzeylerin tutarlı değişkenlikler göstermemesi, Sp ile AV ve sistemik topikal tedavinin ilişkisine dair tutarlı bir yorum yapmamızı olanaksız kılmıştır.

6- Çalışmamızın sonuçları, hem AV ile ilgili inflamatuvar süreçler hem de tedavi ile bu inflamatuvar süreçlerde gözlenen değişimlerle kısmen uyumludur. Bu inflamatuvar parametrelerin, AV'den ve aknenin sistemik tedavisinden nasıl etkilendiği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olduğu ve literatür taraması sırasında, topikal akne tedavisinin bu parametreler üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulamamamız göz önüne alındığında; sonuçlarımızın temkinli olarak

değerlendirilmesi uygun olacaktır. Normal sınırlardaki durumlarda bile çok karmaşık olan inflamatuvar süreçlerin, AV’te nasıl işlediği ile ilgili bilgilerimizi sağlamlaştırmadan, sistemik ve topikal tedavi ile ortaya çıkan değişikliklerin yönünü belirlemeye çalışmak zor olacaktır. Bu bağlamda, çalışmamızda tedavi öncesinde AV’e özgü inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinin literatüre katkısı daha önemli gibi görünmektedir. Tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar parametre değişiklikleri ile ilgili bulgularımızın literatürle uyumlu olanları, akne vulgaris tedavisinin oluşturduğu bazı inflamatuvar değişikliklerle ilgili bilginizin kanıt düzeyini artırabilir. Bu konulardaki çalışma sayısının sınırlılığına dayanarak, öncelikli olarak AV’e bağlı inflamatuvar değişikliklerin saptanmasına yönelmek gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abulnaja, K.O., *Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris*. Braz J Med Biol Res, 2009. **42**(6): p. 501-5.
2. Jones, D.A., *The potential immunomodulatory effects of topical retinoids*. Dermatol Online J, 2005. **11**(1): p. 3.
3. Heliovaara, M.K., et al., *13-cis-Retinoic acid therapy induces insulin resistance, regulates inflammatory parameters, and paradoxically increases serum adiponectin concentration*. Metabolism, 2007. **56**(6): p. 786-91.
4. Koistinen, H.A., et al., *Paradoxical rise in serum adiponectin concentration in the face of acid-induced insulin resistance 13-cis-retinoic*. Diabetologia, 2006. **49**(2): p. 383-6.
5. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. N Engl J Med, 1996. **334**: p. 292.
6. Vidal, H., et al., *The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue*. J Clin Invest, 1996. **98**: p. 251.
7. Rabe K, et al., *Adipokines and insulin resistance*. Mol Med, 2008 Nov-Dec. **14**(11-12): p. 741-51.
8. Catalano PM, Hoegh M, and M. J, *Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism*. Diabetologia, 2006. **49**: p. 1677-1685.
9. Atègbo JM, et al., *Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia*. J Clin Endocrinol Metab, 2006 Oct. **91**(10): p. 4137-43.
10. Hsu, L.A., et al., *Association of soluble intercellular adhesion molecule-1 with insulin resistance and metabolic syndrome in Taiwanese*. Metabolism, 2009. **58**(7): p. 983-8.
11. Fargnoli, J.L., et al., *Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function*. Eur J Endocrinol. **162**(2): p. 281-8.
12. Bastard JP, et al., *Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance*. Eur Cytokine Netw, 2006 Mar. **17**(1): p. 4-12.
13. Park, H.S., J.Y. Park, and R. Yu, *Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6*. Diabetes Res Clin Pract, 2005. **69**(1): p. 29-35.
14. Kim, C.H., et al., *Elevated serum ceruloplasmin levels in subjects with metabolic syndrome: a population-based study*. Metabolism, 2002. **51**(7): p. 838-42.
15. Liu, J., et al., *[Relationship between adiponectin and beta-cell function in abdominal visceral obesity women]*. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2006. **35**(3): p. 260-4.
16. Nagy, I., et al., *Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory*

- cytokines/chemokines in human sebocytes*. *Microbes Infect*, 2006. **8**(8): p. 2195-205.
17. Guy, R. and T. Kealey, *The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum*. *J Invest Dermatol*, 1998. **110**(4): p. 410-5.
  18. Zaenglein, A.L. and D.M. Thiboutot, *Acne vulgaris*, in *Dermatology*, J.L. Bologna, et al., Editors. 2008, Mosby Elsevier: Philadelphia. p. 495-508.
  19. Braun-Falco, O., et al., *Dermatology*. 2nd ed. 2000, Berlin: Springer-Verlag.
  20. Odom, R.B., W.D. James, and T.G. Berger, *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology*. 2000, Saunders Company: Philadelphia, PA, USA. p. 284-307.
  21. Strauss, J.S., et al., *Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions*, in *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, K. Wolf, et al., Editors. 2008, McGraw-Hill Company: New York. p. 690-702.
  22. Toyoda, M. and M. Morohashi, *Pathogenesis of Acne*. *Med Electron Microsc*, 2001. **34**: p. 29-40.
  23. Uslu, G., et al., *Acne prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey*. *JEADV*, 2008. **22**: p. 462-9.
  24. Kaymak, Y. and B. Bakır, *Üniversite öğrencilerinde sık görülen deri hastalıkları*. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2005. **4**(6).
  25. Antoniou, C., et al., *Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update*. *Pediatr Dermatol*, 2009. **26**(4): p. 373-80.
  26. Hello, M., et al., *Infantile acne: a retrospective study of 16 cases*. *Pediatr Dermatol*, 2008. **25**(4): p. 434-8.
  27. Pinkus, H., *Sebaceous glands and acne vulgaris: unsolved problems*. *J Invest Dermatol*, 1974. **62**(3): p. 336-9.
  28. Tom, W.L. and S. Fallon Friedlander, *Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2008. **47**(7): p. 639-51.
  29. Gollnick, H., et al., *Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*. *J Am Acad Dermatol*, 2003. **49**(1 Suppl): p. S1-37.
  30. Leyden, J.J., *A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris*. *J Am Acad Dermatol*, 2003. **49**(3 Suppl): p. S200-10.
  31. Leyden, J.J., *New understandings of the pathogenesis of acne*. *J Am Acad Dermatol*, 1995. **32**: p. 15-25.
  32. White, G.M., *Recent findings in the epidemiologic evidence, classification and subtypes of acne vulgaris*. *J Am Acad Dermatol*, 1998. **39**: p. 34-37.
  33. Thiboutot, D., et al., *Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris*. *Dermatology*, 1998. **196**(1): p. 38-42.
  34. Thiboutot, D., et al., *Immunolocalization of 5alpha-reductase isozymes in acne lesions and normal skin*. *Arch Dermatol*, 2000. **136**(9): p. 1125-9.
  35. Thiboutot, D., *Acne: hormonal concepts and therapy*. *Clin Dermatol*, 2004. **22**(5): p. 419-28.
  36. Zouboulis, C.C., *Acne and sebaceous gland function*. *Clin Dermatol*, 2004. **22**(5): p. 360-6.
  37. Guy, R. and T. Kealey, *Modelling the infundibulum in acne*. *Dermatology*, 1998. **196**(1): p. 32-7.

38. Cotterill, J.A., et al., *Further observations on the pathogenesis of acne*. Br Med J, 1972. **3**(5824): p. 444-6.
39. Essah, P.A., et al., *Dermatology of androgen-related disorders*. Clin Dermatol, 2006. **24**(4): p. 289-98.
40. Nelson, A.M. and D.M. Thiboutot, *Biology of Sebaceous Glands*, in *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, K. Wolf, et al., Editors. 2008, McGraw-Hill Company: New York. p. 687-90.
41. Thiboutot, D., *Regulation of human sebaceous glands*. J Invest Dermatol, 2004. **123**(1): p. 1-12.
42. Schneider, M.R. and R. Paus, *Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion*. Int J Biochem Cell Biol, 2009.
43. Kurokawa, I., et al., *New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment*. Exp Dermatol, 2009. **18**(10): p. 821-32.
44. Thiboutot, D., et al., *Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne*. Arch Dermatol, 1999. **135**(9): p. 1041-5.
45. Bojar, R.A. and K.T. Holland, *Acne and Propionibacterium acnes*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 375-9.
46. Harper, J.C., *Hormonal therapy for acne using oral contraceptive pills*. Semin Cutan Med Surg, 2005. **24**(2): p. 103-6.
47. Farrar, M.D. and E. Ingham, *Acne: inflammation*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 380-4.
48. Holland, D.B. and A.H. Jeremy, *The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring*. Semin Cutan Med Surg, 2005. **24**(2): p. 79-83.
49. Jeremy, A.H., et al., *Inflammatory events are involved in acne lesion initiation*. J Invest Dermatol, 2003. **121**(1): p. 20-7.
50. Webster, G.F., et al., *Susceptibility of Propionibacterium acnes to killing and degradation by human neutrophils and monocytes in vitro*. Infect Immun, 1985. **49**(1): p. 116-21.
51. Basal, E., A. Jain, and G.P. Kaushal, *Antibody response to crude cell lysate of propionibacterium acnes and induction of pro-inflammatory cytokines in patients with acne and normal healthy subjects*. J Microbiol, 2004. **42**(2): p. 117-25.
52. Vowels, B.R., S. Yang, and J.J. Leyden, *Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne*. Infect Immun, 1995. **63**(8): p. 3158-65.
53. Webster, G.F., J.J. Leyden, and U.R. Nilsson, *Complement activation in acne vulgaris: consumption of complement by comedones*. Infect Immun, 1979. **26**(1): p. 183-6.
54. Kim, J., et al., *Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses*. J Immunol, 2002. **169**(3): p. 1535-41.
55. McInturff, J.E. and J. Kim, *The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne*. Semin Cutan Med Surg, 2005. **24**(2): p. 73-8.
56. Wolf, R., H. Matz, and E. Orion, *Acne and diet*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 387-93.
57. Danby, F.W., *Diet and acne*. Clin Dermatol, 2008. **26**(1): p. 93-6.
58. Shalita, A.R., *Acne: clinical presentations*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 385-6.

59. Cunliffe, W.J., D.B. Holland, and A. Jeremy, *Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 367-74.
60. Cunliffe, W.J., et al., *Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies*. Br J Dermatol, 2000. **142**(6): p. 1084-91.
61. Rivera, A.E., *Acne scarring: a review and current treatment modalities*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(4): p. 659-76.
62. Aktaş, A., *Aknede klinik tipler*. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006. **2**(30): p. 5-6.
63. Selden, S., *Pyoderma faciale*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(6): p. 1104-5;1105-6.
64. Iqbal, M. and M.S. Kolodney, *Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(5 Suppl 1): p. S118-20.
65. Stichweh, D.S., M. Punaro, and V. Pascual, *Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome*. Pediatr Dermatol, 2005. **22**(3): p. 262-5.
66. Patterson, W.M., M.D. Fox, and R.A. Schwartz, *Favre-Racouchot disease*. Int J Dermatol, 2004. **43**(3): p. 167-9.
67. Lucky, A.W., et al., *Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study*. J Pediatr, 1997. **130**(1): p. 30-9.
68. Herane, M.I. and I. Ando, *Acne in infancy and acne genetics*. Dermatology, 2003. **206**(1): p. 24-8.
69. Baldwin, H.E., *The interaction between acne vulgaris and the psyche*. Cutis, 2002. **70**(2): p. 133-9.
70. Mallon, E., et al., *The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires*. Br J Dermatol, 1999. **140**(4): p. 672-6.
71. Kerrigan, P.J., *Acne in a general practice*. J R Soc Med, 1985. **78 Suppl 10**: p. 4-6.
72. Kaminsky, A., *Less common methods to treat acne*. Dermatology, 2003. **206**(1): p. 68-73.
73. Krautheim, A. and H.P. Gollnick, *Acne: topical treatment*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 398-407.
74. Gollnick, H.P. and A. Krautheim, *Topical treatment in acne: current status and future aspects*. Dermatology, 2003. **206**(1): p. 29-36.
75. Gollnick, H. and M. Schramm, *Topical drug treatment in acne*. Dermatology, 1998. **196**(1): p. 119-25.
76. Gollnick, H. and K. Graupe, *Azelaic acid for the treatment of acne*. J Dermatol Treat, 1989. **1**(27).
77. Rigopoulos, D., et al., *Comparison of topical retinoids in the treatment of acne*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 408-11.
78. Thiboutot, D., 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**(5 Suppl): p. S1-50.
79. Krakowski, A.C., S. Stendardo, and L.F. Eichenfield, *Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy*. Pediatr Dermatol, 2008. **25 Suppl 1**: p. 1-14.

80. Haider, A. and J.C. Shaw, *Treatment of acne vulgaris*. JAMA, 2004. **292**(6): p. 726-35.
81. Brecher, A.R. and S.J. Orlow, *Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents*. J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(2): p. 171-82; quiz 183-6.
82. Fisher, G.J. and J.J. Voorhees, *Molecular mechanisms of retinoid actions in skin*. FASEB J, 1996. **10**(9): p. 1002-13.
83. Millikan, L.E., *The rationale for using a topical retinoid for inflammatory acne*. Am J Clin Dermatol, 2003. **4**(2): p. 75-80.
84. Thielitz, A., et al., *Topical retinoids in acne--an evidence-based overview*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(12): p. 1023-31.
85. Zaenglein, A.L., *Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris*. Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(3): p. 177-82.
86. Cunliffe, W.J., et al., *Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials*. J Am Acad Dermatol, 1997. **36**(6 Pt 2): p. S126-34.
87. Shalita, A., et al., *A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial*. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(3): p. 482-5.
88. Kakita, L., *Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris*. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(2 Pt 3): p. S51-4.
89. Gough, A., et al., *Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome*. BMJ, 1996. **312**(7024): p. 169-72.
90. Garner, S.E., et al., *Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD002086.
91. Fernandez-Obregon, A.C., *Azithromycin for the treatment of acne*. Int J Dermatol, 2000. **39**(1): p. 45-50.
92. Ross, J.I., et al., *Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe*. Br J Dermatol, 2003. **148**(3): p. 467-78.
93. George, R., S. Clarke, and D. Thiboutot, *Hormonal therapy for acne*. Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(3): p. 188-96.
94. Huber, J. and K. Walch, *Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses*. Contraception, 2006. **73**(1): p. 23-9.
95. Escobar-Morreale, H.F., et al., *Mild adrenal and ovarian steroidogenic abnormalities in hirsute women without hyperandrogenemia: does idiopathic hirsutism exist?* Metabolism, 1997. **46**(8): p. 902-7.
96. Farquhar, C., et al., *Spirolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD000194.
97. Ingram, J.R., D.J. Grindlay, and H.C. Williams, *Management of acne vulgaris: an evidence-based update*. Clin Exp Dermatol, 2009.
98. Cooper, A.J., *Treatment of acne with isotretinoin: recommendations based on Australian experience*. Australas J Dermatol, 2003. **44**(2): p. 97-105.
99. Jick, S.S., H.M. Kremers, and C. Vasilakis-Scaramozza, *Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide*. Arch Dermatol, 2000. **136**(10): p. 1231-6.



100. Wysowski, D.K., M. Pitts, and J. Beitz, *An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(4): p. 515-9.
101. Birmaher, B., et al., *Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(11): p. 1427-39.
102. Birmaher, B., et al., *Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(12): p. 1575-83.
103. DiGiovanna, J.J., et al., *Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne*. J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(5): p. 709-17.
104. Pittsley, R.A. and F.W. Yoder, *Retinoid hyperostosis. Skeletal toxicity associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis*. N Engl J Med, 1983. **308**(17): p. 1012-4.
105. Stern, R.S., F. Rosa, and C. Baum, *Isotretinoin and pregnancy*. J Am Acad Dermatol, 1984. **10**(5 Pt 1): p. 851-4.
106. Lammer, E.J., et al., *Retinoic acid embryopathy*. N Engl J Med, 1985. **313**(14): p. 837-41.
107. Akman, A., et al., *Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study*. Arch Dermatol Res, 2007. **299**(10): p. 467-73.
108. Dreno, B., *Acne: physical treatment*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 429-33.
109. Katsambas, A. and C. Dessinioti, *New and emerging treatments in dermatology: acne*. Dermatol Ther, 2008. **21**(2): p. 86-95.
110. Ergün, A., *Yağ hücreleri ve salgı ürünlerinin fonksiyonları*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2003. **56**(3): p. 179-188.
111. Ahima, R.S., *Adipose tissue as an endocrine organ*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14 Suppl 5**: p. 242S-249S.
112. Hu, E., P. Liang, and B.M. Spiegelman, *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. J Biol Chem, 1996. **271**(18): p. 10697-703.
113. Neumeier, M., et al., *Regulation of adiponectin receptor 1 in human hepatocytes by agonists of nuclear receptors*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **334**(3): p. 924-9.
114. Yamamoto, Y., et al., *Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 87-90.
115. Kadowaki, T. and T. Yamauchi, *Adiponectin and adiponectin receptors*. Endocr Rev, 2005. **26**(3): p. 439-51.
116. Ouchi, N., et al., *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin*. Circulation, 1999. **100**(25): p. 2473-6.
117. Whitehead, J.P., et al., *Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab, 2006. **8**(3): p. 264-80.
118. Hotta, K., et al., *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(6): p. 1595-9.

119. Arita, Y., et al., *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **257**(1): p. 79-83.
120. Bulucu A, B.Z. and E. Özbek, *Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ midir? Dicle Tıp Dergisi*, 2005. **32**(4): p. 211-217.
121. Kaymak, Y., et al., *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**(5): p. 819-23.
122. Papanicolaou, D.A. and A.N. Vgontzas, *Interleukin-6: the endocrine cytokine*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1331-3.
123. Heliövaara, M.K., et al., *Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute-phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects*. Diabetes Obes Metab, 2005. **7**(6): p. 729-36.
124. Sun, A., J.T. Wang, and J.S. Chia, *Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of oral lichen planus*. Br J Dermatol, 2005. **152**: p. 1187-92.
125. Gu, G.M., M.D. Martin, and R.P. Darveau, *Oral and serum IL-6 levels in oral lichen planus patients*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004. **98**: p. 673-8.
126. Zalewska, A., E. Glowacka, and J. Wyczolkowska, *Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis*. Mediators of Inflammation, 2006. **81767**: p. 1-6.
127. Güç, D., *Adhezyon molekülleri*. ANKEM Dergisi, 2004. **18**: p. 158-163.
128. Erdem, F. and D. Alper, *Adhezyon Molekülleri*. T Klin J Med Sci, 1997. **17**: p. 75-77.
129. Seth, R., et al., *ICAM-2 peptides mediate lymphocyte adhesion by binding to CD11a/CD18 and CD49d/CD29 integrins*. FEBS Lett, 1991. **282**(1): p. 193-6.
130. Seth, R., F.D. Raymond, and M.W. Makgoba, *Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders*. Lancet, 1991. **338**(8759): p. 83-4.
131. Harris, Z.L., et al., *Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(7): p. 2539-43.
132. Aliyazicioğlu, Y., et al., *Reference values of cord blood transferrin, ceruloplasmin, alpha-1 antitrypsin, prealbumin, and alpha-2 macroglobulin concentrations in healthy term newborns*. Turk J Pediatr, 2007. **49**(1): p. 52-4.
133. Czaja, M.J., et al., *Molecular studies of ceruloplasmin deficiency in Wilson's disease*. J Clin Invest, 1987. **80**(4): p. 1200-4.
134. Cullberg, G., et al., *Restovar--new low-dose, combined, oral contraceptive. Effects on serum proteins, free testosterone and clinical efficacy*. Contracept Deliv Syst, 1984. **5**(2): p. 97-104.
135. Karabudak, O., et al., *Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men*. Acta Derm Venereol, 2008. **88**(4): p. 337-40.
136. Isik, A., et al., *Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behcet's disease*. Tohoku Exp Med, 2007. **212**(2): p. 133-41.

137. Vigushin, D.M., M.B. Pepys, and P.N. Hawkins, *Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease*. J Clin Invest, 1993. **91**: p. 1351-1357.
138. Visser, M., et al., *Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults*. JAMA, 1999. **232**: p. 2131- 2135.
139. Hak, A.E., et al., *Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**: p. 1996- 1991.
140. Katsambas, A. and A. Papakonstantinou, *Acne: systemic treatment*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 412-8.
141. Dreno, B., et al., *An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations*. Eur J Dermatol, 2006. **16**(5): p. 565-71.
142. available:,W.H.O.F.S.N.O.a.o.and  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>.
143. Ryan, M.C., et al., *Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease*. Am J Cardiol, 2008. **102**(1): p. 40-6.
144. Rexrode, K.M., J.E. Buring, and J.E. Manson, *Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(7): p. 1047-56.
145. Sparrow, D., et al., *Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study*. Diabetes, 1986. **35**(4): p. 411-5.
146. Kissebah, A.H., et al., *Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. **54**(2): p. 254-60.
147. Allison, D.B. and S. Heshka, *Toward an empirically derived typology of obese persons*. Int J Obes, 1991. **15**(11): p. 741-54.
148. Walton, C., et al., *Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age*. Am J Med, 1995. **99**(5): p. 459-64.
149. Yusuf, S., et al., *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1640-9.
150. Hoekstra, T., et al., *Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005. **15**(4): p. 270-8.
151. Tchernof, A., et al., *Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women*. Circulation, 2002. **105**(5): p. 564-9.
152. Smith, E.L., et al., *Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry*. 1985, Singapore: McGraw Hill.
153. Janeway, C.A., et al., *Immuno Biology: The immune system in health and disease*. 6th ed. 2005, New York: Garland Science Publ.
154. Murray, R.K., et al., *Harpers Biochemistry*. 21st ed: Appleton and Lange.
155. Sacks, D.B. and F.R.C. Path, *Carbohydrates*, in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 2006, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 837-902.

156. Başkal, N., *Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması*, in *Temel ve Klinik Endokrinoloji* G. Erdoğan, Editor. 2005, MN Medikal and Nobel: Ankara. p. 342-348.
157. Association, A.D., *Report of The Expert Committee on The Diagnosis Classification of DM*. Diabetes Care, 2000. **23**(Supl): p. 4-9.
158. Bonora E, et al., *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. Diabetes Care, 2000 Jan. **23**(1): p. 57-63.
159. DeFronzo RA, Tobin JD, and Andres R, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 1979. **237**(3): p. G214-G223.
160. Katz A, et al., *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2000 Jul. **85**(7): p. 2402-10.
161. Matthews DR, *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**: p. 412-419.
162. Hanna, F.W.F., *Screening for gestational diabetes; past, present and future*. Diabetes Care, 2002. **19**: p. 351-358.
163. Witkowski, J.A. and L.C. Parish, *The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne*. Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 394-7.
164. Brien, S.C.O., J.B. Lewis, and W.J. Cunliffe, *The Leeds revised acne grading system*. J Dermatol Treat, 1998. **9**: p. 215-20.
165. Auffret, N., *What's new concerning the pathophysiology of acne?* Ann Dermatol Venerol, 2003. **130**: p. 5-10.
166. Purvis, D., E. Robinson, and P. Watson, *Acne prevalence in secondary school students and their perceived difficulty in accessing acne treatment*. N Z Med J, 2004. **117**(1200): p. U1018.
167. Cunliffe, W.J. and N.B. Simpson, *Disorders of the sebaceous glands*, in *Textbook of Dermatology*, R.H. Champion, et al., Editors. 1998, Blackwell Science. p. 1927-1984.
168. Brown, S.K. and A.R. Salita, *Acne vulgaris*. Lancet, 1998. **351**: p. 1871-6.
169. Erkin, G. and G. Boztepe, *Akne Vulgaris*. Hacettepe Tıp Dergisi, 2004. **35**: p. 207-211.
170. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature London, 1994. **372**: p. 425.
171. Ahima, R.S. and J.S. Flier, *Leptin*. Annu Rev Physiol, 2000. **62**: p. 413.
172. Stoll, D., et al., *Short-term administration of isotretinoin elevates plasma triglyceride concentrations without affecting insulin sensitivity in healthy humans*. Metabolism, 2004. **53**(1): p. 4-10.
173. Brennan, A.M. and C.S. Mantzoros, *Leptin and adiponectin: their role in diabetes*. Curr Diab Rep, 2007. **7**(1): p. 1-2.
174. Karakas, M., et al., *Leptin, adiponectin, their ratio and risk of coronary heart disease: Results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002*. Atherosclerosis, 2009.

175. Vendrell, J., et al., *Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity*. *Obes Res*, 2004. **12**(6): p. 962-71.
176. Yamaguchi, N., et al., *Adiponectin inhibits induction of TNF-alpha/RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling*. *FEBS Lett*, 2008. **582**(3): p. 451-6.
177. Stefan, N., et al., *Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans*. *Diabetes*, 2002. **51**(6): p. 1884-8.
178. Ahima, R.S. and M.A. Lazar, *Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance*. *Mol Endocrinol*, 2008 May. **22**(5): p. 1023-31.
179. Dragulev, B., et al., *Upregulation of IL-6, IL-8, CXCL1, and CXCL2 dominates gene expression in human fibroblast cells exposed to *Loxosceles reclusa* sphingomyelinase D: insights into spider venom dermonecrosis*. *J Invest Dermatol*, 2007. **127**(5): p. 1264-6.
180. Alestas, T., et al., *Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands*. *J Mol Med*, 2006. **84**(1): p. 75-87.
181. Ingham, E., et al., *Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris*. *J Invest Dermatol*, 1992. **98**(6): p. 895-901.
182. Guy, R., M.R. Green, and T. Kealey, *Modeling acne in vitro*. *J Invest Dermatol*, 1996. **106**(1): p. 176-82.
183. Warnberg, J., et al., *Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study*. *Am J Clin Nutr*, 2006. **84**(3): p. 505-12.
184. Lewis, E.J., A.D. Sedgwick, and T.H. Hanahoe, *In vivo changes in plasma acute phase protein levels in the rat induced by slow release of IL-1, IL-6 and TNF*. *Mediators Inflamm*, 1992. **1**(1): p. 39-44.
185. Forsythe LK, Wallace JM, and L. MB, *Obesity and inflammation: the effects of weight loss*. *Nutr Res Rev*, 2008 Dec. **21**(2): p. 117-33.