

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

sembol

**AKNELİ HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN
VE VDR (VİTAMİN D RESEPTÖR) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ada BOZKURT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İlgen ERTAM

İZMİR

2015

İÇ KAPAK

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

sembol

AKNELİ HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN VE VDR
(VİTAMİN D RESEPTÖR) GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ada BOZKURT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İlgen ERTAM
İZMİR
2015

ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında önerileri ve yardımlarıyla tezimin şekillenmesini ve oluşmasını sağlayan, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. İlgen Ertam'a,

Tez hazırlığımda emeği geçen hocalarım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ferda Özkınay, Doç. Dr. Hüseyin Onay ve Uzman Dr. Tahir Atik, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Endokrinoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Şükran Darcan, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cumhuriyet Gündüz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Timur Köse'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Günseli Öztürk, Prof. Dr. Fezal Özdemir, Prof. Dr. Tuğrul Dereli, Prof. Dr. İdil Ünal, Prof. Dr. Can Ceylan, Doç. Dr. Işıl Karaarslan, Doç. Dr. Bengü Gerçek Türk'e

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerimize, isimlerini sayamadığım üniversitemizin tüm çalışanlarına ve her zaman en büyük desteğim olan sevgili aileme sonsuz sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

İZMİR 2015

Dr. Ada BOZKURT

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akne tarihçesi.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Yaş ve cinsiyet	3
2.1.3. Pilosebace birim anatomi ve fizyolojisi	4
2.1.4. Etyopatogenez	6
2.1.4.1. Komedogenez.....	6
2.1.4.2. Artmış sebum üretimi ve sebace bez hiperplazisi	8
2.1.4.3. <i>Propionibacterium Acnes</i> hiperkolonizasyonu.....	11
2.1.4.4. İnflamasyon.....	12
2.1.4.5. Akne genetiği	14
2.1.4.6. Psikolojik stres	14
2.1.4.7. Oksidatif stres	15
2.1.4.8. Beslenme	15
2.1.5. Klinik bulgular	18
2.1.6. Akne varyantları.....	20
2.1.6.1. Akne konglobata	20
2.1.6.2. Akne fulminans	20
2.1.6.3. Akne neonatarum	21
2.1.6.4. Akne infantum.....	21
2.1.6.5. Çocukluk çağı aknesi	21
2.1.6.6. Prepubertal akne.....	22
2.1.6.7. Akne mekanika.....	22
2.1.6.8. Akne ekskoriye.....	22
2.1.6.9. İlaça bağlı akne	22

2.1.6.10. Mesleki akne ve klor akne	22
2.1.6.11. Kozmetik akne	23
2.1.6.12. Tropikal akne	23
2.1.7. Akneye eşlik eden sendromlar	23
2.1.7.1. SAPHO sendromu	23
2.1.7.2. PAPA sendromu	23
2.1.7.3. APERT sendromu	23
2.1.7.4. SAHA sendromu	23
2.1.8. Akne ile ilişkili endokrinolojik anormallikler	23
2.1.8.1. Konjenital adrenal hiperplazi	23
2.1.8.2. Polikistik over sendromu	23
2.1.8.3. HAİR-AN sendromu	23
2.1.9. Aknenin laboratuvar bulguları	23
2.1.10. Akne seyri ve komplikasyonları.....	24
2.2. D vitamini ve tarihçesi	25
2.2.1. D vitamini metabolizması	26
2.2.2. D vitamini eksikliği.....	29
2.2.3.Deri ve D vitamini.....	31
2.2.3.1.D vitamininin antiproliferatif özellikleri	31
2.2.3.2.D vitamininin sebace bez üzerine etkileri	32
2.2.3.3.D vitamininin antimikrobiyal ve immünmodulatuvar etkileri	32
2.2.4. D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi.....	35
2.3.Vitamin D reseptör geni ve vitamin D reseptör polimorfizmleri.....	36
2.3.1. Gen	36
2.3.2. Gen polimorfizmleri.....	36
2.3.3. Vitamin D reseptör geni	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.Hasta ve kontrol grubun seçimi.....	39
3.2.Örneklerin toplanması ve yapılan ölçümler	40
3.2.1.ELİSA yöntemiyle D vitamini düzeyi analizi	40
3.2.2.VDR geni Fok I ve Bsm I polimorfizm analizi.....	40
3.2.3. İstatiksel analiz.....	41
3.2.4. Araştırmanın tipi	44
4.BULGULAR	46

5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	77
ÖZET.....	
ABSTRACT.....	
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER.....	96
EK 1. Akneli hastalarda Serum D vitamini Düzeylerinin ve VDR Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması Olgu Grubu Kayıt Formu.....	98
EK 2. Akneli hastalarda Serum D vitamini Düzeylerinin ve VDR Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması Kontrol Grubu Kayıt Formu	100
EK 3. Olgu Grubu İçin Aydınlatılmış Onam Formu	102
EK 4.Kontrol Grubu için Aydınlatılmış Onam Formu	106

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AF-2	Activating function-2
AP-1	Aktivatör protein 1
AR	Androjen reseptör
AMP	Antimikrobiyal peptid
APC	Antijen sunan hücre
CRH	Kortikotropik releasing hormon
DDIT4	DNA-damage inducible transcript 4
DBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	Dihidrotestesteron
DNA	Deoksiribonükleik asit
1,25(OH)2D3	1,25-dihidroksikolekalsiferol, kalsitriol, 1,25 dihidroksivitamin D
25(OH)D33	25-hidroksikolekalsiferol, kalsidiol, 25 hidroksivitamin D
7-DHC	7-dehidrokolesterolden, provitamin D3
E-selektin	Endotelyal selektin
FOX01	Forkhead box transcription factor O1
FSH	Folikül uyarıcı hormon
HLA-DR	Human lökosit antijen-DR
3 β -HSD	3 β -hidroksistroid dehidrogenaz
17 β -HSD	17 β -hidroksistroid dehidrogenaz
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni situmule edici faktör
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekül-1
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	İnterlökin 1
IL-4	İnterlökin 4
IL-6	İnterlökin 6

IL-8	İnterlökin 8
IL-10	İnterlökin 10
IL-12	İnterlökin 12
IL-17	İnterlökin 17
IL-21	İnterlökin 21
IFN γ	İnterferon γ
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1 α	İnterlökin 1 alfa
KAH	Konjenital adreal hiperplazi
LD	Linkage disequilibrium
LH	Luteinleştirici hormon
LTB4	Lökotrien B4
ml	Mililitre
MSH	Melanosit uyarıcı hormon
MMP-9	Metalloproteinaz 9
mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex
NF κ B	Nükleer faktör kappa light chain-enhancer of activated B cell
ng	Nanogram
nm	Nanometre
P. acnes	Propionibacterium Acnes
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PKOS	Polikistik over sendromu
PGE2	Prostaglandin E2
PPAR	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
PRP	Patern Recognition Receptors, Patern Taniyan Reseptörler
ROS	Reaktif oksijen türleri
RXR	Retinoid X reseptör
SP	Substans P
SREBP-1	Sterol response binding protein
Th	T helper, CD4+ T hücre
Th1:	T helper-1

Th17	T helper-17
TLR-2	Toll like reseptör 2
TLR-4	Toll like reseptör 4
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
TNP	Tek nüklotid polimorfizm
Treg	T regulatuar
μm	Mikrometre
UVB	Ultraviyole B
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekül-1
Vitamin D3	Kolekalsiferol
Vitamin D2	Ergokalsiferol
VDR	Vitamin D reseptör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pilosebace birim anatomisi

Şekil 2.2. Komedogenezini tetikleyen faktörler

Şekil 2.3. Androjen metabolizması yolağı

Şekil 2.4. Araşidonik asit metabolizması

Şekil 2.5. *Propionibacterium Acnes*'in akne patogenezindeki rolü

Şekil 2.6. Gıda aracılı insülin/ IGF-1 sinyal yolağı

Şekil 2.7. Kapalı komedon ve eşlik eden yüzeyel papüler lezyonlar

Şekil 2.8. Yüz ve gövde yerleşimli derin papül ve nodüllerin izlendiğı akne lezyonlar

Şekil 2.9. D vitamini metabolizması

Şekil 2.10. D vitamini reseptörü

Şekil 2.11. Toll like reseptör-2 (TLR-2) ve D vitamini ilişkisi

Şekil 2.12. VDR geni

Şekil 2.13. VDR genindeki önemli polimorfizm yerleşim yerleri

Şekil 2.14. D vitamini- mTORC sinyal yolağı

Şekil 4.1. Akne lezyonlarının yerleşimi

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 3.1.** *Fok I* ve *Bsm I* primerleri
- Tablo 3.2.** PCR miks hazırlanışı
- Tablo 4.1.** Demografik veriler 1
- Tablo 4.2.** Demografik veriler 2
- Tablo 4.3.** Olgu ve kontrol grubunun cinsiyete göre demografik verilerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.4.** Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.5.** Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin 20 (ng/ml) altında olan ve olmayan gruptaki sıklıklarının karşılaştırılması
- Tablo 4.6.** Tüm katılımcıların 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin 20 (ng/ml) altında olan ve olmayan gruptaki sıklıklarının mevsim ve cinsiyetlere göre karşılaştırılması
- Tablo 4.7.** Olgu ve kontrol grubunun VKİ değerine göre 25(OH)D3 vitamini düzeyleri 20 (ng/ml) altında olan ve olmayan gruptaki sıklıklarının karşılaştırılması
- Tablo 4.8.** Olgu ve kontrol grubunun ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyinin cinsiyet ve mevsime göre karşılaştırılması
- Tablo 4.9.** Akne şiddeti farklı olan olgularda ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.10.** Aynı akne şiddetine sahip akne hastalarının ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeylerini cinsiyete göre karşılaştırılması
- Tablo 4.11.** Olgu ve kontrol grubunun *Fok I* polimorfizmi için genotip ve allel sıklıkları
- Tablo 4.12.** Olgu ve kontrol grubunun *Bsm I* polimorfizmi için genotip ve allel sıklıkları
- Tablo 4.13.** Hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olan grupla ciddi papülopüstüler akne/ılımlı nodüler aknesi olan grubun *Fok I* genotip ve allel sıklıklarının karşılaştırılması

Tablo 4.14. Hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olan grupla ciddi papülopüstüler akne/ılımlı nodüler aknesi olan grubun *Bsm I* polimorfizmi genotip ve allel sıklıklarının karşılaştırılması

Tablo 4.15. VKİ değerine göre *Fok I* ve *Bsm I* genotip sıklığının karşılaştırılması

Tablo 4.16. Olgu ve kontrol grubunun *Fok I* ve *Bsm I* genotiplerine göre ortalama 25(OH) D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (akne), pilosebace birimin polimorfik görünümlü rekürrens ve alevlenmelerle seyreden kronik bir inflamatuvar hastalıdır. Akne, her ne kadar ölümcül bir hastalık olmasa da, vücut imajının önemli olduğu genç yaşlarda görüldüğü için kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyebilmektedir.

Akne patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, hastalıkta temelde dört faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler; komedogenez, artmış sebace bez hiperplazisi ve sebum üretimi, *Propionibacterium acnes*'in hiperkolonizasyonu ve inflamasyondur (1).

D vitamini, klasik olarak kemik metabolizmasındaki ve kalsiyum-fosfor homeostazındaki etkileri ile bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda, D vitamininin deride birçok hücre tipinde immunomodülatuar, antiinflamatuvar, antiimikrobiyal, antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir (2, 4).

Günümüzde güneşe yeterince maruz kalmama ya da diyetle yetersiz alımı nedeniyle ortaya çıkan D vitamini eksikliğinin birçok enfeksiyöz, otoimmün, endokrin, kardiyovasküler hastalıkla ve birçok malignite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların artması D vitaminin potansiyel birçok biyolojik işlevinin olduğu bulgusunu desteklemektedir (5, 6).

Deri, D vitamininin sentezlendiği yer olduğu gibi aynı zamanda D vitamininin hedef organıdır. D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃'ün çoğu biyolojik etkisi, nükleer steroid hormon reseptörleri ailesinden olan vitamin D reseptörü (VDR) varlığını gerektirir (8). Yapılan çalışmalar keratinositlerin 1,25(OH)₂D₃ üretebildiğini ve VDR eksprese edebildiğini göstermiştir (4). Bununla birlikte T lenfositlerin, B lenfositlerin, antijen sunan hücrelerin (APC), monositlerin, makrofajların, sebositlerin de VDR proteini eksprese edebildikleri ve kendi ürettikleri D vitamini hüresel yanıt üretebildikleri bildirilmiştir (3, 7).

VDR proteinin yapısını ya da ekspresyonunu düzenleyen VDR geni, 12q13.1'de haritalanmış olan yaklaşık 100 kb DNA boyutunda büyük bir genidir. Bugüne kadar VDR geninde 470'ten fazla tek nükleotid polimorfizmi olduğu gösterilmiştir (9).

D vitamininin bu yeni keşfedilen özelliklerine rağmen akne patogenezi D vitamininin rolünü inceleyen çalışmalar oldukça azdır. Daha önce akneli hastalarda

serum D vitamini ilişkisini inceleyen çok az çalışma mevcutken, bilindiği kadarıyla akneli hastalarda VDR polimorfizmini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız Türk popülasyonunda akne hastalığına duyarlılığın serum D vitamini düzeyiyle ve VDR *Fok I* ve *Bsm I* gen polimorfizmleriyle ilişkisini ortaya koymaktır. Böylece hala birçok bilinmeyen olduğu akne hastalığının patofizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunulması planlanmaktadır.

Çalışmamız Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akne tarihçesi

Akne, insanlığın neredeyse yazıyı bulduğu dönemlerden beri bahsi geçmekte olan hastalıktır. Antik Mısır'da MÖ 1550 yıllarda en eski tıp bilgilerini içeren yazmalardan biri olan Eber papirüslerinde akne hastalığından 'çıban ya da herhangi bir inflamatuvar şişlik' olarak bahsedilmiş ve tedavisi için hayvan kökenli karışımlar ve bal önerilmiştir. Antik Roma'da Romalı ansiklopedist Cornelius Celsus'un (d. MÖ 25- ö. MS 50) De Medicina adlı eserinde bahsi geçen sülfür içeren mineral banyoları, akne hastalığına ilk tedavi yaklaşımlarından birini oluşturmuştur (10). Akne terimi ilk defa MS 6 yüzyılda Bizans İmparatoru Justinian'ın doktoru Aetius Amidenus tarafından 'zirve, uç' anlamında kullanılmış ve bu terim günümüze kadar kullanılagelmiştir (11).

2.1.1. Epidemiyoloji

Aknenin tüm dünya nüfusunun %9.4'ünü etkileyen bir hastalıktır (12). 1990–2010 yıllarını kapsayan bir sistematik analizde, aknenin dünyada en sık görülen sekizinci hastalık olduğu gösterilmiştir (13). Akne prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların metodolojisinde ve akne vakalarının tanımının standardizasyonunda farklılıklar olmasına rağmen küçük endemik topluluklar dışında, hastalık sıklığının tüm dünyada hemen hemen aynı olduğu izlenmiştir (14). Akne tüm ırklarda görülmekte ancak beyaz ırkta siyah ırka göre daha şiddetli seyretme eğiliminde olabilmektedir (11).

Türkiye'de 221 üniversite öğrencisi ile yapılan bir çalışmada, dermatoloji polikliniğe başvurunun en sık (%34) nedeninin akne hastalığı olduğu belirlenmiştir (15).

2.1.2. Yaş ve cinsiyet

Akne, esas olarak adolesan çağı hastalığıdır. Sıklıkla 8-12 yaş arasında başlar ve en yoğun olarak 16-20 yaşları arasında görülür (11, 16). Bununla beraber yenidoğanda, çocukluk çağında ve puberte öncesi dönemde daha az sıklıkta da olsa hastalık görülebilmektedir.

12-24 yaş arası gençlerin yaklaşık %85'inde akne hastalığı izlenmektedir. Hastaların % 20-40'sinde 25 yaşından sonra da akne lezyonlarının devam ettiği gösterilmiştir (11, 17). Bir çalışmada aknenin kadınların %12'sinde, erkeklerin ise %3'ünde 44 yaşına kadar görülmeye devam ettiği gözlemlenmiştir (210). Aydın'da yapılan bir çalışmada 13-19 yaş aralığındaki gençler arasında akne prevalansı %63,6 olarak bulunmuştur (18). Amerika'da 1013 kişiyi kapsayan başka bir çalışmada postadolesan akne sıklığı kadın ve erkeklerde sırasıyla 20-29 yaş arasında %50,9, %42,5; 30-39 yaş arasında %35,2, %20,1; 40-49 yaş arasında %26,3, %12,0 ve 50 yaş üzerinde %15,3, %7,3 olarak saptanmıştır (19).

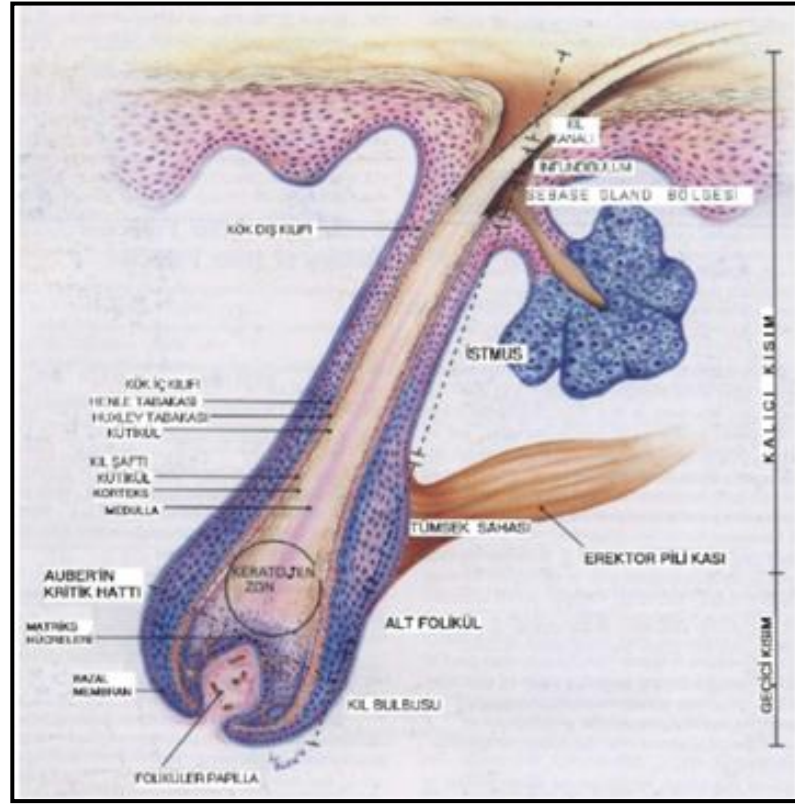
Akne, tüm yaşam boyunca her iki cinsiyette eşit ağırlıkta görüldüğünü gösteren çalışmalar olmakla beraber puberte öncesi dönemde kızlarda, puberte sonrası daha çok erkeklerde gözlenmektedir (20, 21, 196). Postadelosan dönemde akne insidansı tekrar kadınlarda artar (22).

2.1.3. Pilosebace birim anatomisi-fizyolojisi

Pilosebace birim (PBS); kıl folikülü, arrektör pili kası ve sebace bezden oluşan 10-70 µm çapında bir deri ekidir. Her PSB'nin büyük medullalı kılın olduğu terminal kıla ya da kılın daha çok vellus şeklinde görüldüğü sebace foliküle dönüşüm potansiyeli vardır. Puberte öncesinde kıllar daha çok vellus şeklinde ve sebace bezler küçük olarak görülür. Puberte ile birlikte androjenlerin etkisiyle PSB'ler vücudun sebaceöz bölgelerinde sebace foliküllere, androjen duyarlı alanlarda terminal kıl folikülüne dönüşme eğilimi gösterirler (24). Sebace foliküller akne kliniğinin de izlendiği yanak, burun, alın, gövde ve sırtta daha sıktır (25).

Kıl folikülünün üst kısmı infundibulum ve istmustan oluşurken, döngüyle yenilenen alt kısım ise kıl shaftı ve kıl bulbusundan oluşur. Sebace bezin foliküler boşluğa açıldığı kısmın üzerinde kalan kıl follikül bölümüne infundibulum denilmektedir. Arrektör pili kasının folliküle yapıştığı noktaya bulge denilmektedir. Burası aynı zamanda kıl folikülünün kök hücrelerinin bulunduğu yerdir. Sebace bez ile bulge arasında kalan bölüme istmus denilmektedir. İfundibulum, distalini oluşturan akroinfundibulum ile proksimalini oluşturan infrainfundibulum bölgelerinden oluşur. İfundibulumun alt sınırı, sebace bezin kıl folikülüne girişi ile belirlenmiştir. Akroinfundibulum stratum korneum ve granüler tabakadan oluşan yüzey epitelinin devamı iken akne patogenezinde esas rol oynayan infrainfundibulum bölgesinde stratum korneum tabakası incelmış, desmozom ve tonofilaman azalmasına bağlı

hücreler arası bağlar zayıflamış olduğundan keratinositler lümene dökülme eğilimindedir (26).



Şekil 2.1. Pilosebace birim anatomisi (23)

Sebase bezler, kıl folikülü etrafında çevrelenen, asiner ünite denilen multilobüler birimlerden oluşur. Sebosit olarak da adlandırılan sebase bez hücreleri, ürettikleri sebumu duktuslar aracılığıyla kıl folikülüne ve buradan deri yüzeyine aktarır. Sebase bezdeki yassı küboidal periferik sebositler çoğalarak merkeze doğru ilerlerken aynı zamanda hücre içi lipid sentezleyerek hücre boyutlarını artırırlar. Hücrelerin boyutu yaklaşık 100-150 kat kadar büyüdüğünde rüptüre olur ve sebase kanala boşalır. Sebase bezler holokrin bez sınıfında değerlendirilmektedir.

Sebase bezin ürettiği sebum içeriği her memeli türünde değişiklik gösterir, insan sebumunda yaklaşık %41 trigliserid, %26 balmumu esteri, %12 skualen ve %16 serbest yağ asidi içerir (27). Skualen, insan sebumuna özgüdür. Sebumdaki nötral ve polar olmayan özellikteki lipidler her 1-3 haftada bir yeniden sentezlenerek sekrete edilir. Sebumun esas görevi deriye hidrofobik bir koruma sağlamak, vücudun ısı dengesinin korunmasına yardımcı olmak, özellikle UVB'den olmak üzere

fotokoruma sağlamaktır. Bunun dışında sebace lipidlerin proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleri de gösterilmiştir (28).

2.1.4. Etyopatogenez

Akne, etyolojisinde hala birçok bilinmeyen olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Akne patogenezinde temelde 4 faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar komedogenez, artmış sebace hiperplazisi ve sebum üretimi, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) ile hiperkolonizasyon ve inflamasyondur (1). Akne patogenezindeki bu dört temel mekanizmanın sırası ve birbirleriyle olan ilişkisi halen tam olarak bilinmemektedir. Aknedeki patolojik süreçler o kadar iç içe geçmiştir ki; pilosebace birimde görülen ilk değişikliğin foliküler hiperkeratinizasyonun yaptığı obstrüksiyon mu yoksa perifoliküler bölgeye inflamatuvar hücrelerin göçü mü olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır (30). Bunlara ek olarak kalıtımın, beslenmenin, oksidatif stresin ve psikolojik stresin de akne kliniğinin oluşmasındaki potansiyel tetikleyiciler olduğu düşünülmektedir (29).

2.1.4.1. Komedogenez

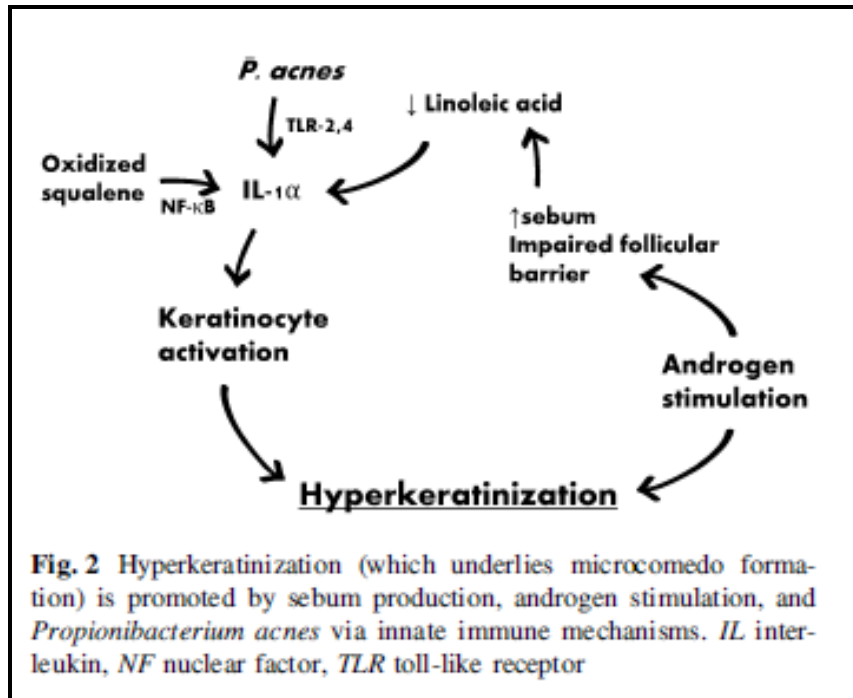
Komedon, infundibular keratinositlerin proliferasyonu ve adezyonundaki artışa bağlı olarak foliküler kanalın oblitere olması ve sebum ile keratinöz materyalden oluşan içeriğin folikülü genişletmesi ile oluşan kistik bir oluşumdur (25, 35).

Aknenin subklinik lezyonu ve komedon öncüsü olarak kabul edilen mikrokomedon, keratinositlerin proliferasyonu ve hücreler arası tonofilaman ile desmozomların artışıyla gelişir. Bunun sonucunda infrainfundibuler bölgede şişe boynu görünümü oluşur. Oblitere olmuş komedonda sebum ve keratinöz skuam içeriğinin birikimi artmasıyla, folikül duvarı gerginleşerek rüptüre olması kolaylaşır. Bu durumun akne patogenezinde önemli bir basamak olan inflamasyonun başlamasına veya mevcut inflamasyonun artmasına sebep olduğu düşünülmektedir (11).

Akne patogenezinin ilk basamağında komedogenezin mi yoksa inflamasyonun mu yer aldığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak aknenin erken lezyonlarında bile komedojenik etkili bir sitokin olan interlökin 1-alfa'nın (IL-1 α) bulunduğu gösterilmesi, hastalık sürecinin başından beri inflamatuvar sürecin olduğunu düşündürmektedir (30). Azalmış linoleik asit düzeyinin, *P. acnes*'in Toll like reseptör-2'yi (TLR-2) ve Toll like reseptör-4'ü (TLR-4) aktive etmesinin ve artmış skualen oksitin interlökin 1-alfa (IL-1 α)'yı stimüle ettiği düşünülmektedir.

Komedojenik bir sitokin olan IL-1 α , aynı zamanda endotelial-selektin (E-selektin), vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve human lökosit antijen-DR (HLA-DR) gibi özgül olmayan inflamatuvar belirteçlerin bölgeye toplanmasına yol açmaktadır (30, 36).

P. acnes'in lipaz enzimiyle trigliseridleri parçalanması ile oluşan serbest yağ asitlerinin irritatif etkisi, esansiyel yağ asitlerinden linoleik asitin azalmasıyla deri bariyerini bozması, artmış skualen ve skualen oksit ve foliküler infrainfundibulumda artmış aktiviteli tip 1 5 α -redüktaz enzimine bağlanan dihidrotestesteron (DHT) bilinen diğer komedogenez yol açan faktörlerdir (25, 31, 32, 33, 34, 35).



Şekil 2.2. Komedogenez tetikleyen faktörler (36)

2.1.4.2. Artmış sebum üretimi ve sebace bez hiperplazisi

Akne patogenezindeki en önemli basamaklardan birini artmış sebace bez hiperplazisi ve sebum üretimi oluşturmaktadır (25).

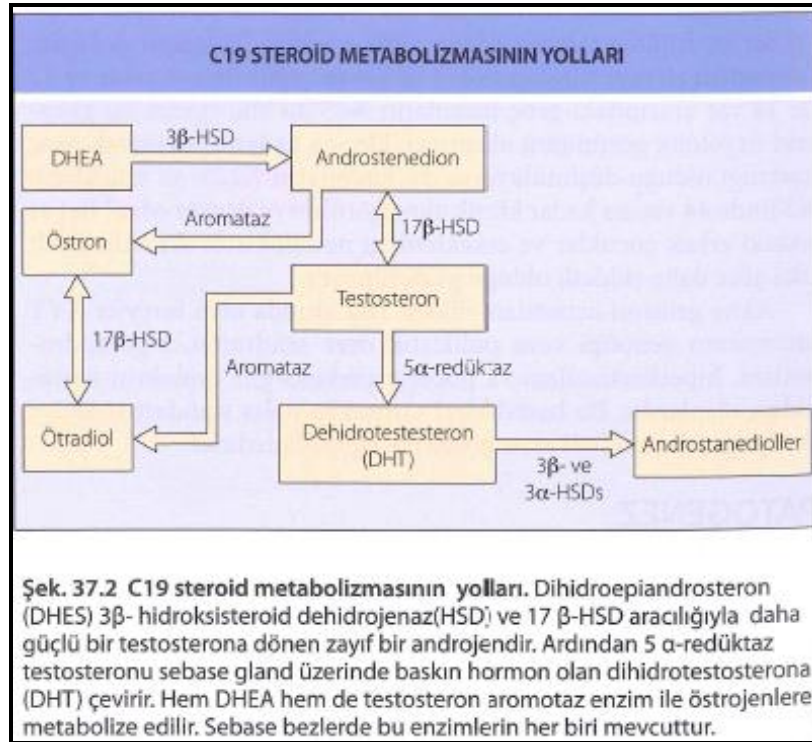
Sebace bez aktivitesinin artışını belirleyen en önemli faktör, adrenal ve gonadal kaynaklı androjenlerdir. Her iki kaynak androjenin de düzenleyicisi hipofiz bezidir (25, 37, 38). Yapılan çalışmalarda sebace bezlerin androjen metabolizması yolağında önemli enzimler olan 3 β -hidroksistteroid dehidrogenaz (3 β -HSD), 17 β -hidroksistteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) ve 5- α redüktaz enzimlerine sahip olduğu

ve bu açıdan bir diğer androjenlerin kaynağını oluşturduğu göstermektedir (11). Sebace bezlerin androjene duyarlılığı yüksekken östrojene daha düşüktür (25).

Akne hastalarının sebace bezinde, en potent androjen olan DHT'nun sentezleyen tip 1 5- α redüktaz enzim aktivitesi daha fazla arttığı gösterilmiştir (33, 39). Testesteron ve DHT, sebace bezin bazal tabaka hücrelerinde bulunan androjen reseptörlerine (AR) bağlanarak yanıt oluşturur. DHT'nin AR'ye affinitesi testesterondan 5-10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (11).

Androjenin sebace bezlerde bilinen bu etkilerine rağmen, akne hastalığı ile serum androjen düzeyleri arasında ilişki çoğunlukla gösterilememektedir. Bu da androjene bağlı akne gelişiminde hiperandrojenizm yaratacak önemli bir endokrin bozukluk olmasından ziyade, var olan androjene sebace bezin duyarlılığındaki artışın sebep olduğunu düşündürmektedir (198). Bununla beraber şiddetli aknesi olan hastalarda androjen seviyesinin yüksek seyrettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (40, 41).

Puberteden hemen önce görülen prepubertal akne, adrenarşla artan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyiyle ilişkilidir. DHEAS hormonu etkisini DHT'ye dönüşerek gösterir (42).



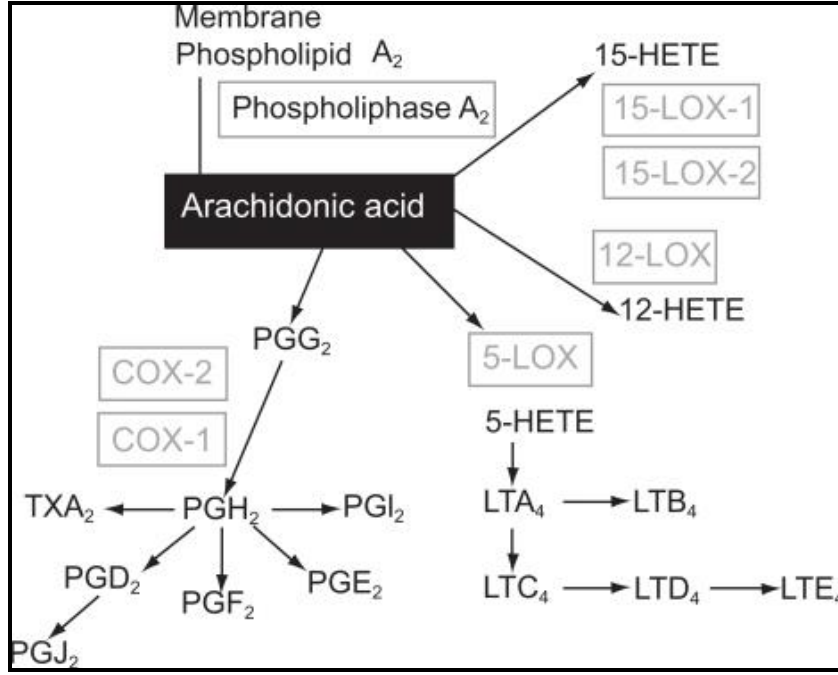
Şekil 2.3. Androjen metabolizması yolağı (11)

Androjenler dışında insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) indüklediği sterol response binding protein (SREBP-1), stresle tetiklenen melanokortinler olan melanosit uyarıcı hormonun (MSH) ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) sebace bezde kendi reseptörlerine bağlanarak sebum üretiminde arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (43, 45). Peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR), nükleer hormon reseptör ailesinden retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimerize olduktan sonra çeşitli genlerin transkripsiyonunda yer alan steroid süper ailesinden bir transkripsiyon faktörüdür. PPAR aktivasyonunun, aktivatör protein 1 (AP-1) ve NFκB (nükleer faktör kappa light chain-enhancer of activated B cell) aracılı transkripsiyon ile sebum üretimini arttırdığı ve T hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir (46, 47). Östrojenin ve all trans ve 13-cis retinoik asitin sebace bezde lipogenezi baskıladığı bildirilmiştir (222, 234).

Sebun etkilerini birkaç yolla gösterir. Bunlardan en önemlisi, sebunun *P. acnes* için uygun anerobik üreme ortamı sağlamasıdır. Sebun foliküler kanala geçince *P. acnes*'in lipaz enzimi tarafından trigliseridlerin proinflamatuvar özellikte serbest yağ asitlerine dönüşümü artar ve inflamasyon gerçekleşir (36). Sebunun keratin ile beraber oblitere olmuş komedonda birikimi arttıkça folikül duvarı gerginleşir. Gerginlik arttıkça folikül duvarının rüptüre olması kolaylaşarak inflamasyon tetiklenmektedir (11).

Yapılan çalışmalarda sebun sekresyonun düzeyinin çoğunlukla akne lezyonlarının şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (48).

Sebun üretimi kadar sebun içeriğindeki değişiminde akne patogenezindeki etkili olduğu düşünülmektedir. Artmış serbest yağ asitlerinin, azalmış linoleik asit oranının, artmış skualen ve skualen peroksite inflamatuvar süreci arttırıcı etkisi bulunmaktadır (28). Akne hastalarında artan skualen peroksit, aynı zamanda keratinosit proliferasyonunu ve 5-lipoksijenaz aktivitesini arttırmaktadır (49). 5-lipoksijenaz, araşidonik asitten (AA) en potent lökositik kemotaktik mediatör olan lökotrien B4 (LTB4) dönüşümünü arttırarak PPAR aktivasyonuna sebep olur (50). AA'den COX-2 enzimi ile oluşan Prostaglandin E2'nin (PGE2) inflamasyonda ve sebace bez hiperplazisinde rolleri gösterilmiştir (164). AA'dan LTB4 ve PGE2 oluşumuna yol açan enzimlerin sebace bezlerde daha aktif olduğu gösterilmiştir (165).

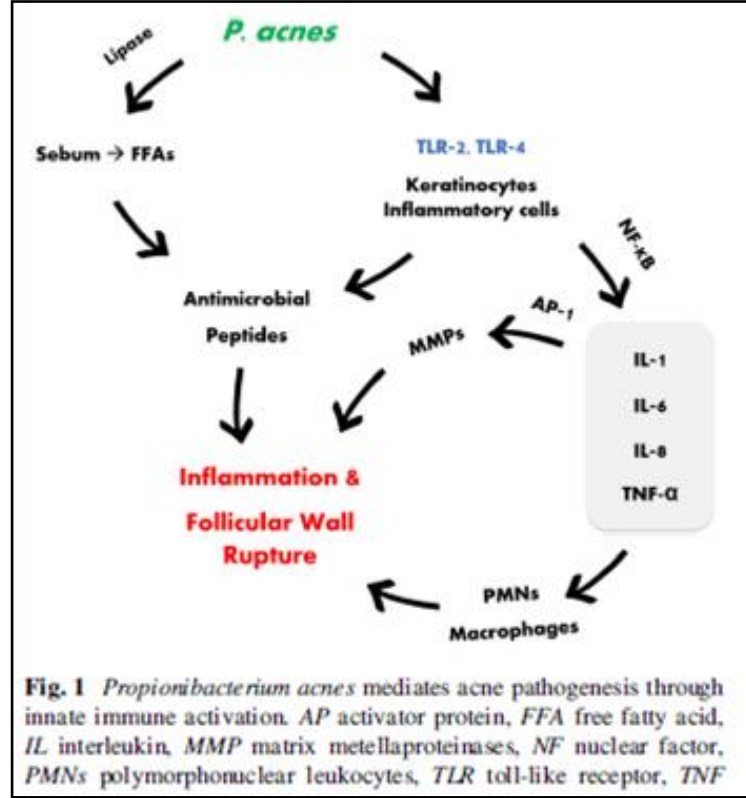


Şekil 2.4. Araşidonik asit metabolizması (166)

2.1.4.3. *Propionibacterium Acnes* hiperkolonizasyonu

Propionibacterium Acnes (*P. acnes*) gram pozitif hareketsiz aneorobik özellikleri olan ve sebace bezlerin olduğu deri bölgelerinde yerleşim gösteren bir flora bakterisidir (51). Eni 0.4 µm-0.7 µm, boyu 3 µm-5 µm arasında bir basil olan *P. acnes*'in ribozomdan zengin sitoplazması ve peptidoglikandan zengin hücre duvarı bulunmaktadır (25). Pilosebace birimin derinlerinde bazen diğer *Propionibacterium* alttipleri *P. granulosum* ve *P. parvum* ile beraber bulunur (11). *P. acnes*, anaerobik koşulların olduğu sebum ile dolu komedonlarda daha kolay çoğalmaktadır (25).

Akne bir infeksiyon hastalığı olarak değerlendirilmemektedir. Her ne kadar günümüzde *P. acnes* 'in akne patogenezinde rolü olduğu birçok otör tarafından bir önkabul gibiyse de aslında *P. acnes*'in inflamasyonu başlatıcı ya da arttırıcı etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bunun sebeplerinden biri *P. acnes*'in aynı zamanda flora elemanı olması ve bazı akneli hastaların pilosebace birimlerinde *P. acnes*'in kolonize olduğunun gösterilememiş olması yatmaktadır (52, 54).



Şekil 2.5. *P. acnes*'in akne patogenezindeki rolü (36)

Akne hastalarında sağlıklı kişilere göre pilosebace birimde alan başına daha yüksek oranda *P. acnes* miktarı olduğu gösterilmiştir (57). Ancak *P. acnes*'in birim alandaki miktarının akne görülen inflamasyonun şiddeti ile korelasyonu gösterilememiştir. Bu da hastalık patogenezindeki esas faktörün, *P. acnes*'in yoğunluğundan ziyade, *P. acnes*'e konağın verdiği immün yanıtın derecesi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir (55, 56).

P. acnes'in aynı zamanda folikül duvarını hasarlandırıp çevre dermiste inflamasyonu tetikleyen proteinaz, hyalürinidaz, nörominidaz enzimleri ile epidermal permeabiliteyi bozduğu ve böylece inflamatuvar sürecin başlattığı düşünülmektedir (58).

P. acnes'in salgıladığı lipazın proinflamatuvar özellikte serbest yağ asitlerini ortaya çıkararak antimikrobiyal peptid (AMP) salınımını arttırdığı gösterilmiştir (36).

P. acnes'in keratinositlerde aynı zamanda IL-1α, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) ve granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir (59).

P. acnes aynı zamanda, TLR-2 ve olasılıkla TLR-4'e bağlanarak aşağıda daha detaylı anlatılacak olan proinflamatuvar sitokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin açığa çıkmasına neden olur (36).

2.1.4.4. İnflamasyon

İnflamasyon, akne patogenezinde en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır. Aknedeki inflamasyonu başlatıcı faktör henüz tam olarak bilinmemektedir. Akne de görülen inflamasyonda makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler, keratinositler, sebosit hücreleri rol almaktadır (30).

Bir çalışmada akneli hastaların klinik olarak normal görülen, hatta mikrokomedon oluşumu dahi görülmeyen 'normal' deri bölgesinde bile perifoliküler IL-1 ve CD3+ ve CD4+ T lenfositlerin ve makrofajların sağlıklı kişilere göre daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir. Bu da akne hastalığında foliküler epitelin hiperproliferasyonundan önce bile inflamatuvar sürecin olduğu varsayımını desteklemektedir (11, 30). Akne lezyonlarının histopatolojisinde ilk görülen değişiklik perivasküler lenfosit infiltrasyonu iken geç dönemde lezyonlarda püstül oluşumundan sorumlu nötrofil infiltrasyonu dikkat çeker (49).

Aknedeki inflamasyonda hem doğal immun yanıt hem edinsel immun yanıt rol oynar (29).

Doğal immun yanıt, özgül olmayan ancak hızlı yanıtta sorumludur. Akne patogenezinde doğal immün yanıtta rolü olduğu düşünülen faktörler; Toll like reseptör (TLR), komplemanlar, antimikrobiyal peptidler, kemokin, sitokinlerdir (36).

P. acnes keratinositlerdeki TLR-2 ve TLR-4'lerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (66). Ancak 2012'de yapılan başka bir çalışmada akneli hastaların monositlerinde TLR-4 ekspresyonunun normal kontrole göre azaldığını belirtilmiştir (61). Bununla beraber akne lezyonlarının biyopsi incelemelerinde keratinositlerde, sebositlerde, makrofajlarda TLR-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (11, 62, 63). Dispoenza ve ark. tarafından akneli hastaların periferik kanındaki monositlerde TLR-2 ekspresyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (61). TLR-2 sinyal yolağıyla interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10), interlökin 12 (IL-12) ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımının artırdığı gösterilmiştir (63, 64). TLR-2 aynı zamanda aktivatör protein-1 (AP-1) aracılığıyla inflamasyonda, dermal matriks destruksiyonunda ve skar oluşumunda rol alan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) salınımını arttırmaktadır. *P. acnes*'ten

salgılanan C5-nötrofil kemotaktik faktör, IL-8 ve IL-12 nötrofilik lizozomal enzimleri aktive ederek foliküler rüptüre yol açtığı ve inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (11, 25, 65).

Toll like reseptörler aynı zamanda, doğal immün yanıtta önemli bir savunma mekanizması olan antimikrobiyal peptid (AMP) sekresyonunun artmasına neden olmaktadır (36, 66).

İnsan AMP'leri deride keratinosit, nötrofil, sebosit gibi birçok hücre tarafından eksprese edilebilirler (67). Akneli hastalarda katelisidin, β defensin-1, β -defensin-2, laktoferrin, lizozim gibi bazı AMP'lerin ekspresyonunun arttığı, α -defensin-1'in ise ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (68). Sebositler tarafından üretilen lipidlerin pilosebase ünitede β defensin aktivitesi dışında β defensin ile sinerjistik etkisi bulunan katelisidin eksprese ettikleri saptanmıştır. β defensin-2'yi, *P. acnes* ve serbest yağ asitlerinin indüklendiği gösterilmiştir (69, 70, 71, 72). β defensin-2 olgunlaşmamış dendritik hücrelerde ve nötrofillerde kemotaktik etki ile hafıza T hücrelerinin göçünde rol aldığı, katelisidinin ise sitokin ve kemokin üretimi, yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (11, 69).

Keratinositler ve sebositler, *P. acnes* tarafından artmış serbest yağ asitleri gibi değişmiş sebum içeriğini tanıyarak proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine sebep olurlar. *P. acnes*'in aynı zamanda sebosit ve monositlerde IL-1 β sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (73, 74).

Akne patogenezinin inflamasyon basamağında Th1 ve Th17'nin rolü olduğu gösterilmiştir (75, 76, 232).

Hastalığın erken döneminden itibaren *P. acnes* 'in indüklemesiyle Th1 hücrelerinin akne hastalarının lezyonlarında olduğu gösterilmiştir (232).

Bir çalışmada akne lezyonlarında Th1 ile ilişkili interferon γ 'nın (IFN- γ) ve Th17 ile ölçülen interlökin 17'nin (IL-17) daha yüksek bulunmuş ve bu çalışma Th17 diferansiasyonunda rol oynayan IL-21'in akne lezyonlarında arttığını gösteren başka bir çalışmayla desteklenmiştir (75, 76). 2015 yılında Kistowska ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada IFN- γ ve IL-17'nin birlikte arttığı Th1/Th17 altgrup varlığı tespit edilmiştir (77). IL-17, etkisini keratinositleri stimüle ederek ve proinflamatuvar sitokin salınımını arttırarak göstermektedir (78).

P. acnes, ayrıca inflamasyona lipaz enzimleri ile oluşturdukları serbest yağ asitlerinin sitotoksik etki göstermesi ve keratinosit, sebosit ve lökositlerden IL-1 α ,

IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve GM-CSF, TNF- α ve IFN- γ salınımına yol açması ile katkıda bulunur (79, 80).

Akne hastalarının sebumunda saptanan linoleik asit düşüklüğü, proinflatuar mediatörler PGE2 ve LTB4'ün damardan geçirgenliğini artırma yoluyla inflamasyona yol açmaktadır (81).

2.1.4.5. Akne Genetiği

Akne, poligenik kalıtım gösterdiği düşünülen hastalıklar içerisinde yer almaktadır (29). Anne veya babasında akne öyküsü olan kişilerde daha erken yaşlarda akne geliştiği ve bu hastaların tedavisinde daha fazla zorluk yaşandığı bilinmektedir (82, 83, 84). Erişkin yaşlarda akne hastalığı devam eden kişilerde, sıklıkla güçlü bir aile öyküsü olmaktadır (85). XXY genotipine sahip Klinefelter sendromlu kişilerde akne daha şiddetli seyretmektedir (86). CYP1A1 gen polimorfizminin ve TIMP2 genotipinin artmış akne riski ile ilişkili bulunmuştur (87, 88).

2.1.4.6. Psikolojik stres

Akne ile psikolojik stresin ilişkisi olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Bir nöropeptid olan ve psikolojik stresle ilişkili olabileceği düşünülen substans P (SP)'nin kültüre edilmiş sebese bezlerdeki germinatif hücreleri uyararak ve sebum vakuollerinin sayısını artırarak lipogenezi tetiklediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada SP'nin; IL-1, IL-6, TNF- α and PPAR- γ 'nın üretimini arttırdığı gösterilmiştir (90).

Bunların dışında, psikolojik stres durumları ile ilişkili hormonlar olan MSH, ACTH ve CRH'nin sebese bezlerdeki reseptörleri aracılığıyla sebum üretimini arttırdığı gösterilmiştir (91, 92).

2.1.4.7. Oksidatif stres

Son çalışmalarda akne hastalığının oksidatif stresle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. Akne hastalarında daha fazla oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), oluşturdukları irritasyon ile foliküler duvarda hasar yaratarak inflamasyona katkıda bulunmaktadır (167). Bir çalışmada aktif nötrofillerden salgılanan ROS'ların normal dokuda kimyasal hasara sebep olduğu ve hücre membran lipidlerine saldırdığı gösterilmiştir (93).

Akne hastalarında serum lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit seviyesi daha yüksek, bir antioksidan olan glutatyon seviyesi ise daha düşük olduğu

gösterilmiştir (94). Kanda süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan düzeylerinin akne hastalarında daha düşük olduğu gösterilmiştir (95). Nötrofillerden salgılanan süperoksit radikal, hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikali ürünlerin zararlı etkilerini inhibe eden linoleik asitin akne hastalarında daha düşük olduğu gözlenmiştir (94).

2.1.4.8. Beslenme

Akne hastalığının gıdalarla ilişkisi bugüne kadar tartışmalı olan konulardan birini oluşturmuştur. Tahıl, süt, süt ürünleri ve şeker tüketiminin olmadığı topluluklarda akne hastalığının daha az görüldüğünün gözlenmesi, akne hastalığında bazı gıdaların etkisinin olabileceğini dair görüşleri son zamanlarda tekrar güçlendirmiştir (96).

Yüksek glisemik indeksli gıdaların; artmış serum glukoz, insulin ve karaciğer kaynaklı insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığı ile hücre büyüme-gelişmesi, lipid sentezinden sorumlu nükleer mTORC'u (mammalian target of rapamycin complex) aktive ederek akne gelişimini arttırdığı belirtilmektedir (97).

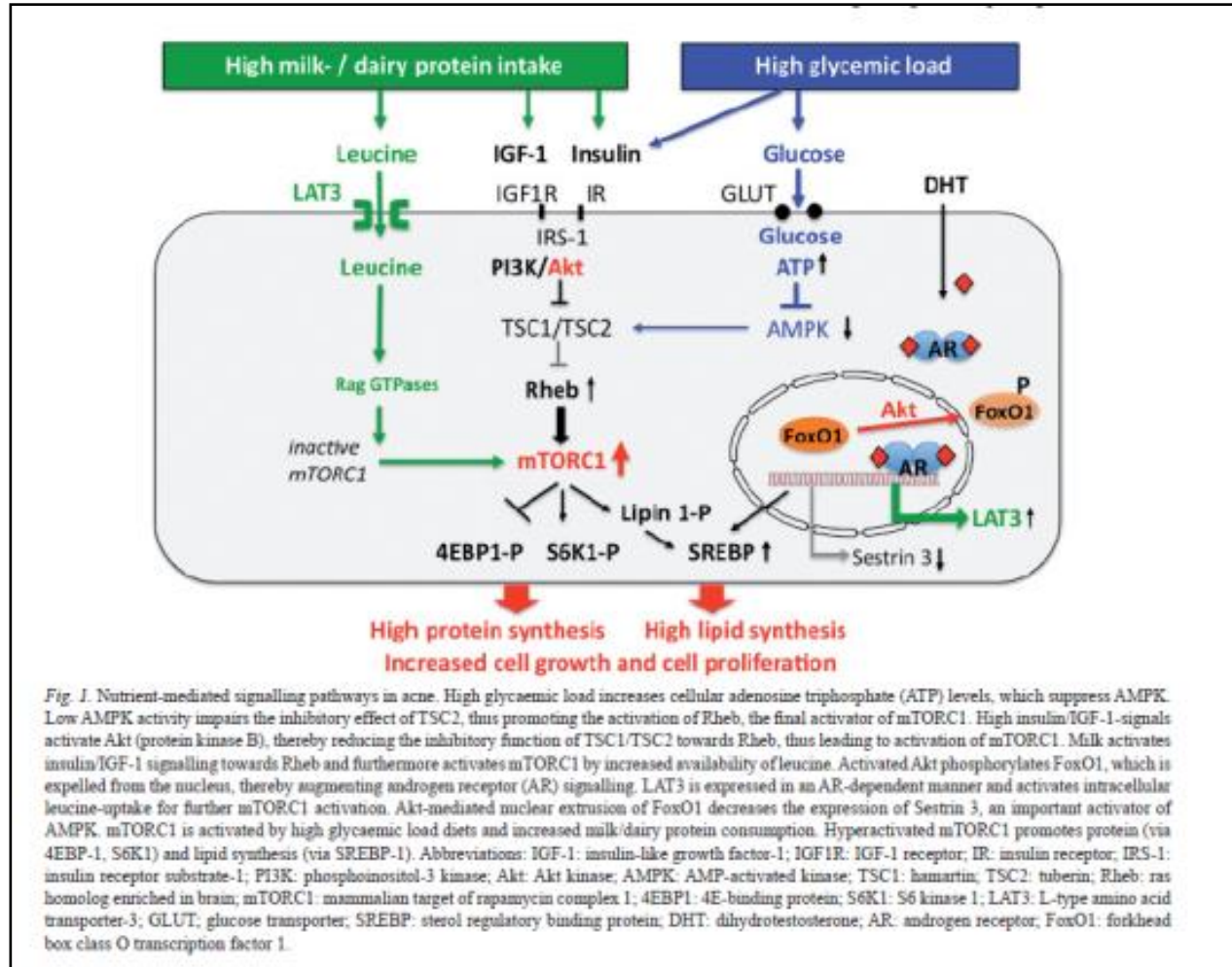
Lösin, izolösin, valin gibi dallanmış zincirli aminoasit içeren süt ve süt ürünleri, sporcu takviyesi olarak kullanılan whey protein tozları, yumurta proteini, kas proteini gibi gıdalar mTORC'u aktive etmektedir. Özellikle süt ve fermente süt ürünleri insülini ve IGF-1'i yükselterek ve zengin lösin içeriğiyle mTORC'u uyararak akne gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (104).

mTORC'un lipojenik transkripsiyon faktörü olan T hücre diferansiyasyonunu, komedogenezdeki anahtar faktör olan infundibular keratinosit proliferasyonunu, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23, androjen sekresyonunu ve SREBP-1'i uyararak sebosit proliferasyonunu arttırarak akne gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (99). Artmış insülin ve IGF-1 sinyalinin etkin olduğu düşünülen bir diğer olası mekanizma ise fosfoinozitol-3 kinaz/Akt yolağıyla nükleer FoxO1 (Forkhead Box O1) düzeyinin düşmesidir. FoxO1'in nükleustan sitoplazmaya geçmesi ile androjen reseptör aktivasyonunun, komedogenezin, lipogenezin indüklendiği düşünülmektedir (100).

İnsan deri eklerinde en yüksek IGF-1 ekspresyonunun suprabazal sebace duktusta ve olgunlaşmış sebositlerde olduğu gösterilmiştir (101). IGF-1; keratinosit proliferasyonunu, sebosit proliferasyonunu ve lipogenezi arttırmaktadır. Bunun dışında hem insülin hem IGF-1 gonadal ve adrenal androjen sentezini arttırırken, seks hormon binding globülin (SHBG) sentezini azaltma yoluyla androjenin

biyoyararlanımını artırır (102). IGF-1 bunun dışında, 5- α redüktaz aktivitesini artırarak testesterondan DHT sentezini artırır. DHT'nun aynı zamanda, mTORC'u stimüle ederek, sebese beze l \ddot{o} sin alımını artırarak lipogenezi tetiklediği d \ddot{u} ş \ddot{u} n \ddot{u} lmektedir (103).

Gıdaların akneyi arttırabildiği durumlara \ddot{u} rn \ddot{e} k \ddot{c} alışmalar vardır. Sporcuların kas yapmak ve kilo almak ama \ddot{c} lı kullandıkları whey protein tozlarının tedaviye diren \ddot{c} li akne alevlemelerine neden olduğu bildirilmiştir (105). Kwon ve ark. tarafından yapılan bir \ddot{c} alışmaya g \ddot{u} re 10 hafta d \ddot{u} ř \ddot{u} k glisemik indeksli gıdalarla beslenen hastaların inflamatuar ve inflamatuar olmayan akne lezyonlarının sayısında sırasıyla %27.6 ve %29.1 oranında azalma izlenmiştir (106). G \ddot{u} ney Kore'de 783 hasta ve 502 kontrol grubunda yapılan başka bir \ddot{c} alışmada sebze ve balık t \ddot{u} ketenlerde, noodle gibi y \ddot{u} ksek glisemik indeksli karbonhidratlar, işlenmiş peynir, domuz eti, tavuk eti t \ddot{u} ketenlere g \ddot{u} re daha az akne insidansı ve daha d \ddot{u} ř \ddot{u} k serum IGF-1 d \ddot{u} zeyleri saptanmıştır (107).



şekil 2.6. Gıda aracılı ins \ddot{u} lin/ IGF-1 sinyal yolağı (98)

Esansiyel, uzun zincirli proinflamatuvar özellikleri olan omega 6 yağ asidi olan AA'nın, IL-6 ve IL-8'i indükleyerek sebace lipid üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda AA, inflamatuvar mediatörler olan PGE2 ve LTB4 dönüşümünü arttırmaktadır. Balık, balık yağı gibi gıdalarda yüksek oranda bulunan omega-3, AA'nın yarışmalı inhibitörüdür. Omega 3'ün, aknedeki inflamatuvar lezyonları azaltabildiği gösterilmiştir (163).

Batı tipi beslenme çoğu kez daha düşük omega-3 yağ asidi içerirken daha yüksek oranda omega-6 ve trans yağ içermektedir. Omega 6/omega 3 oranının fazla hazır gıdalardaki oranı yaklaşık 20:1 iken daha az işlenmiş gıda tüketen geleneksel beslenme biçimindeki toplumlardaki gıdalardaki oranı yaklaşık 1:1 olması, batı toplumlarında aknenin daha sık görülmesinin bir diğer sebebini oluşturduğu düşünülmektedir (108).

2.1.5. Klinik bulgular

Akne hastalığının tanısında laboratuvar bulguların önemli bir yeri olmaması nedeniyle iyi bir fizik muayene önem kazanmaktadır. Erken ve küçük lezyonların doğru değerlendirilebilmesi için, hastalar aydınlık bir odada titiz bir şekilde muayene edilmelidir.

Akne hastalarında inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar sıklıkla birarada görülür (11). İnflamatuvar olmayan lezyonların prototipi olan komedonlar, aknenin subklinik başlangıç lezyonu olarak kabul edilen mikrokomedonların sebum ve keratinize materyal ile birikip klinik olarak belirgin hale gelmiş halidir. Komedonların, açık ve kapalı komedon olmak üzere iki tipi bulunur (11).

Kapalı komedon (beyaz nokta), foliküler açıklığı belirgin olmayan deri renginde ve beyaz renkte papüllere denilmektedir. Bu lezyonların genellikle 1 mm boyutlarında ve deri renginde olmaları nedeniyle çoğu kez deri bölgesinin gerilmesiyle farkedilirler (35).



Şekil 2.7. Kapalı komedon ve eşlik eden yüzeysel papüler lezyonlar (Klinik arşivinden)

Açık komedon (siyah nokta), belirgin foliküler açıklığı olan kubbe şeklinde papüllerdir. Kapalı komedondan gelişir. Siyah nokta görünümünün debris içinde melanin birikimi ile oluştuğu düşünülmektedir (109). Komedonların boyutları yaklaşık 1 mm'dir. 1 mm'den büyük komedonlara makrokomedon adı verilir (33). Komedonlar çok küçük ve birleşme eğilimindeyse deride zımpara kağıdı görünümü verirler (35).

Akne, sıklıkla 8-12 yaşlarında ve komedon olarak başlar. Komedonlar genellikle yüzün orta hattında bulunmaktadır. Komedonlar, ne kadar erken yaşta görülürse aknenin o kadar şiddetli olabileceğini gösterdiği belirtilmektedir (110).

Akne hastalığındaki inflamatuvar lezyonlar temelde papül, püstül, nodül ve kistlerden oluşur. Bazen sadece inflamatuvar makül şeklinde görülebilir, yaygınsa yüzde genel bir eritemli görünümle klinik inflamatuvar görünümün belirgin hale gelmesine sebep olabilirler. Komedonlardan gelişebileceği gibi önceden doğrudan mikrokomedonlardan da gelişebilir. Papül ve püstüller, genellikle 1- 5 mm çap arasındadır. Püstüller, steril ve beyaz püyle doludur (11, 111). Yüzeysel papül ve püstüler lezyonlar, inflamasyon arttıkça derinleşerek daha inflame, endüre ve hassas derin püstül ve nodüllere dönüşmektedir.

Aknede görülen 'kistler' epitel ile örtülü olmadığı için gerçek kist değildir, daha derin yerleşimli püyle ya da seroanjinöz sıvı ile dolu nodülleri belirtmek için kullanılan

bir terimdir (11, 111). Derin püstüller, nodüler ve kistler, sinüs traktüsleri içeren ve kanlı seröz sıvı veya sarımsı püvy boşaltan plaklar oluşturabilecek şekilde birleşebilirler (111).

Akne en sık olarak yüzde (%99) sırtta (%60), gövdede (%15) görülür. 25 yaşından sonra görülen aknelerde çene, mandibuler bölgede, boynun üst kısmında tutulum artar (11).



Şekil 2.8. Yüz ve gövde yerleşimli derin papül ve nodüllerin izlendiği akne lezyonları (Klinik arşivinden)

2.1.6. Akne varyantları

2.1.6.1. Akne konglobata

Sistemik belirti göstermeyen şiddetli nodül ve kistiklerle giden ('nodülökistik') akne lezyonları adlandırmak için kullanılmaktadır. Genç erkek hastalarda daha sık görülür. Hastalarda abseler, drene olan sinüsler, çok sayıda komedon görülür. Süpürasyon görülmesi tipiktir. Sırt, göğüs hatta kalça tutulumu yüz tutulumu kadar sık görülür. Kalın, sarımsı, yapışkan, kanla karışmış bir kist içeriği bulunur. Akne konglobata; kafa derisinin dissekan selülit, hidradenitis suppurativa, pilonidal sinüs ile beraber foliküler oklüzyon tetradının bir parçası olarak görülebilmektedir (109).

2.1.6.2. Akne fulminans (Akut febril ülseratif akne konglobata, malign akne)

Şiddetli nodülökistik akneye sistemik bulguların eşlik ettiği tablodur. Genç erkeklerde daha sık görülür. Ateş, nötrofil ağırlıklı lökositoz, sedimentasyonda artış sıklıkla hastalığa eşlik etmektedir.

Hastalarda artralji, myalji, hepatosplenomegali, eritema nodosum gelişebilir. Özellikle sternoklavikular eklemde olmak üzere destrüktif artrit, litik kemik odakları görülebilir (109).

2.1.6.3. Akne neonatarum

Yenidoğanda doğumdan hemen sonra ya da 2-4 haftalıkken yanak ve alında görülen komedon, papül ve püstüllerdir. Yenidoğanların yaklaşık %20'sinde görülür (112). Erkeklerde 5kat daha sık görülür (113). Etiyolojisinde hem transplasental geçen maternal androjenlerin hem neonatal androjenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Yenidoğanda zona retikularis bölgesi daha büyüktür ve bu bölgeden üretilen dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) hormonu yaklaşık 1 yaşına kadar yüksek seyreder (112). Akne neonatarum lezyonları, genellikle tedaviye gerek kalmadan genellikle 1-3 ay içinde spontan geriler. Skar oluşumu beklenmez.

2.1.6.4. Akne infantum

Neonatal aknenin devamı şeklinde görülen aknedir. Genellikle 3-16 ay arasında görülür (114). Çocukluk çağına, puberteye hatta erişkinlik çağına kadar devam edebilir. Erkeklerde daha sıktır. 1 yaşına kadar devam eden DHEAS yüksekliğinin sebep olduğu düşünülmektedir (114). *P. orbiculare* ve *P. ovale* etiyojide suçlanan faktörlerdendir (115). Çoğu infantil akne olgusunda hormonal bir bozukluk yoktur. Klinik olarak komedonal lezyonlar ve skar bırakma eğiliminde inflamatuvar lezyonlar görülür (116). Pubertal dönemdeki akneye yatkınlığın göstergesi olabilmektedir (117).

2.1.6.5. Çocukluk çağı aknesi

1-7 yaş arasında görülür. Çok nadirdir. Genellikle yüze sınırlıdır. Akne infantumda olduğu gibi süresi değişkendir. Birkaç hafta ya da yıl süreceği gibi puberteye kadar devam eden olgular da mevcuttur. Akne infantumdaki gibi pubertede ciddi akneye yatkınlığın göstergesi olabilmektedir (116).

Akne, 1 yaşından önce ve 7 yaş civarında görülen adrenarştan sonra fizyolojik karşılanabilir. Bu açıdan 1 ile 7 yaş arasındaki akne hastakarı hiperandrojenizme yol açacak durumlar açısından araştırılmalı ve gerektiğinde pediatrik endokrinoloğa yönlendirilmelidir (116, 118).

2.1.6.6. Prepubertal akne

Puberteden önce başlayan aknenin, adrenarş ile yani adrenal zona retikularisten DHEAS üretiminin başlaması ile oluştuğu düşünülmektedir (116). Hastalarda genellikle yüzün orta hatta inflamatuvar lezyonların eşlik edebildiği komedonlar görülür (119).

2.1.6.7. Akne mekanika

Pilosebase birime tekrarlayan mekanik travmalara bağlı lokal irritasyonun neden olduğu akne tipidir. Kaskın teması, kemanın lateral boyun bölgesine sürtünmesi, yakanın sürtünmesi akne mekanikaya yol açan durumlara örnek olarak verilebilir (11).

2.1.6.8. Akne ekskoriye

Depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk veya kişilik bozukluğu olanlarda varolan aknelerin koparılmasına bağlı gelişir. En sık görüldüğü profil genç kadınlardır. Nörotik olarak ekskoriye edilen komedonlar ve inflamatuvar papüllerin bıraktığı lineer kabuklu erode lezyonlar izlenir (11).

2.1.6.9. İlaça bağlı akne

Danazol ve testosteron gibi anabolik steroidler, kortikosteroidler, fenitoin, lityum, izoniyazid, bromimler ve Epidermal growth faktör reseptör inhibitörleri, azotiyopürin, siklosporin, vitamin B1, B6 ve B12, radyopak kontrast maddeler, etambutol, halaton anestezisi, fenobarbital, PUVA, propiltiourasil, aktinomisin D, kinidin gibi birçok ilaca bağlı görülmektedir (11). Lezyonlar ani başlar ve klasik AV

lezyonlarının aksine monomorfik görünümde, komedon gelişimi genellikle izlenmez (11).

2.1.6.10. Mesleki akne ve klor akne

Mesleki akne, folikül tıkaçıcı özelliğe sahip olan petrole dayalı ürünler, klorlu aromatik hidrokarbonlar, çözünmeyen yağlara uzun süre maruz kalan mesleklere sahip olan kişilerde görülen aknedir. Klor aknesi özel bir tabir olarak klorlu aromatik hidrokarbonlara maruz kalanlarda görülen akneyi tanımlamak için kullanılır.

2.1.6.11. Kozmetik akne

Yağlı ve okluzif kozmetikler ürünlere bağlı gelişen aknedir.

2.1.6.12. Tropikal akne

Sıcak iklimi olan yer veya mesleki nedenlerle aşırı ısıya maruz kalma sonucu ortaya çıkan akne tipidir.

2.1.7. Aknenin eşlik ettiği sendromlar

2.1.7.1. SAPHO sendromu

İlk kez 1987 yılında, Fransada, Chamot ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Sinovit, akne, püsülöz, hiperosteozis ve osteit kliniği görülür (120).

2.1.7.2. PAPA sendromu

Steril pyojenik artrit, akne ve pyoderma gangrenozumun görüldüğü bir sendromdur. PSTPIP1 geninde oluşan mutasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir (121).

2.1.7.3. Apert sendromu (Akrocefalosindaktili)

Kranium, vertebralar ve ekstremitelerde sinostozlar, el ve ayak parmaklarında sindaktillilerin görüldüğü otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Akne lezyonlarını tipik bir dağılım göstermemekte, önkola kadar uzanabilmektedir (122).

2.1.7.4. SAHA sendromu

Akne, sebore, hirsutizmin beraber görüldüğü tabloyu tanımlar. Serum androjen seviyesinde yükseklik ya da PSB'nin androjen duyarlılığının artışına bağlı geliştiği düşünülmektedir (122).

2.1.8. Akne ile ilişkili önemli endokrinolojik anormallikler

2.1.8.1. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

Konjenital adrenal hiperplazi, kortizol ve aldosteron biyosentez yolağındaki enzimatik defektlerle karakterize otozomal resesif geçişli hastalık grubunu temsil eder. En sık 21-hidroksilaz genindeki mutasyon dolayısıyla 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı gelişir (123).

2.1.8.2. Polikistik over sendromu (PKOS)

Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, oligo-anovulasyon, ultrasonografik olarak polikistik overlerin görüldüğü bir klinik tablodur. PKOS hastalarının %23-35'inde akne lezyonu gözlenmektedir (122).

2.1.8.2. HAİR-AN sendromu

Akne lezyonlarının yanısıra insülin rezistansı ve akantosiz nigrikansın hiperandrojenemiye eşlik ettiği tablodur.

2.1.9. Akne hastalarında laboratuvar bulguları

Akne tanısı konulmasında laboratuvar testleri çoğu kez gerekmemektedir. Özellikle kadınlarda ileri yaşta ortaya çıkan tedaviye dirençli aknelerde adrenal veya over kaynaklı bozukluklar açısından menstrual düzensizliğin, hirsutismusun, androjenetik alopesinin sorgulanması ve klinik şüphe halinde DHEAS, total ve serbest testosteron düzeyleri ve LH (Luteinleştirici hormon)/FSH (Folikül uyarıcı hormon) düzeylerinin incelenmesi gerekir. Akne fulminans tablosunda lökositoz, akut faz reaktanlarında artış ve eritrosit sedimentasyon hızında yükselme beklenir (11).

2.1.10. Akne seyri ve komplikasyonları

Akne günümüzde kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (124). Kişinin akne lezyonlarının tamamen gerilemesi aylarca hatta yıllarca sürebilir. Aknenin, çoğu hastada 2 yıldan daha uzun sürdüğü gözlenmektedir (125).

Açık tenli hastalarda akne belli bir süre kırmızımsı morumsu bir leke bırakarak kaybolabilir. Daha koyu tenli kişilerde lezyonun derinliğine göre daha uzun süren rezidüel hiperpigmentasyon görülebilir.

İnflamatuvar akne lezyonları iyileşirken skar gelişebilmektedir. Eğer iyileşme fazında kollajen üretimi fazla olursa hipertrofik skar ya da keloid oluşur. Kollajen kaybı şeklinde görülen atrofik skarlar ise tüm akne skarlarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. *İcepick*, *boxcar* ve *rolling* alttıpleri görülmektedir (126, 127). Hastalık geçse de akne skarlarının gerilememesi nedeniyle ile kişinin duygusal duygu durumunu ve hayat kalitesini çoğu kez büyük ölçüde etkilemektedir.

Solid fasial ödem (Morbihan hastalığı), uzun süren şiddetli akne lezyonları sonrası lenfatik drenajın bozulmasına bağlı olarak gelişebilmektedir (11).

Ciddi ve inatçı akne hastalığı geçirmiş kişilerin hayatlarının ileri dönemlerinde prostat kanseri, melanom, kolorektal, meme kanseri gibi birçok kansere daha çok yakalandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (128, 129, 130, 131).

Akneli hastalarında depresyon, anksiyete, intihar düşüncesi, sosyal geri çekilme, özgüven kaybı daha sıktır (132). Üstelik aknesi olan hastalar, toplum tarafından da daha utangaç, sosyal olmayan kişiler olarak değerlendirilme eğiliminde olup hastaların kendileri ile ilgili olumsuz algıları böylece pekiştirilmektedir (133).

2.2. D vitamini tarihçesi ve tanımı

20. yüzyıl başlarında İngiliz hekim Edward Mellan'ın kafeste yulafla beslenen köpeklerde raşitizmin daha sık olduğunu farketmesiyle D vitamininin keşfine giden yolun ilk adımını atmıştır (134). Edward Mellan daha sonraki çalışmalarında Morina balığı karaciğeri ile raşitizmin gerileyebildiğini göstermiş ancak buna A vitaminin veya ona benzer özellikli bir maddenin sebep olduğunu düşünmüştür. Daha sonraları McCollum ve ark. tarafından yapılan araştırmalar buna D vitamini adlı farklı bir molekülün sebep olduğunu ortaya çıkarmıştır (135).

D vitamini, uygun biyolojik ortamda vücutta sentezlenebilen yapısı steroid hormon ve hormon prekürsörlerine benzeyen bir molekül olduğu artık bilinse de tarihsel sebeplerle halen vitamin olarak adlandırılmaktadır (139).

D vitamininin klasik olarak bilinen en önemli etkisi, kemik mineralizasyonu ve kalsiyum-fosfor homeostazı üzerinedir. D vitamininin 500 milyon yıldan beri fitoplankton ve zooplanktonlar tarafından üretilebildiğinin gösterilmesi D vitamininin birçok işlevinin olduğunu düşündüren ve evrimsel önemini gösteren bir bulguyken, D vitamininin kemik metabolizmasındaki klasik etkileri dışında özellikleri olabileceği ilk defa 1979 yılında memedeki neoplastik hücrelerde vitamin D (VDR) reseptörünün keşfedilmesiyle farkedilmeye başlanmıştır (136, 137). Daha

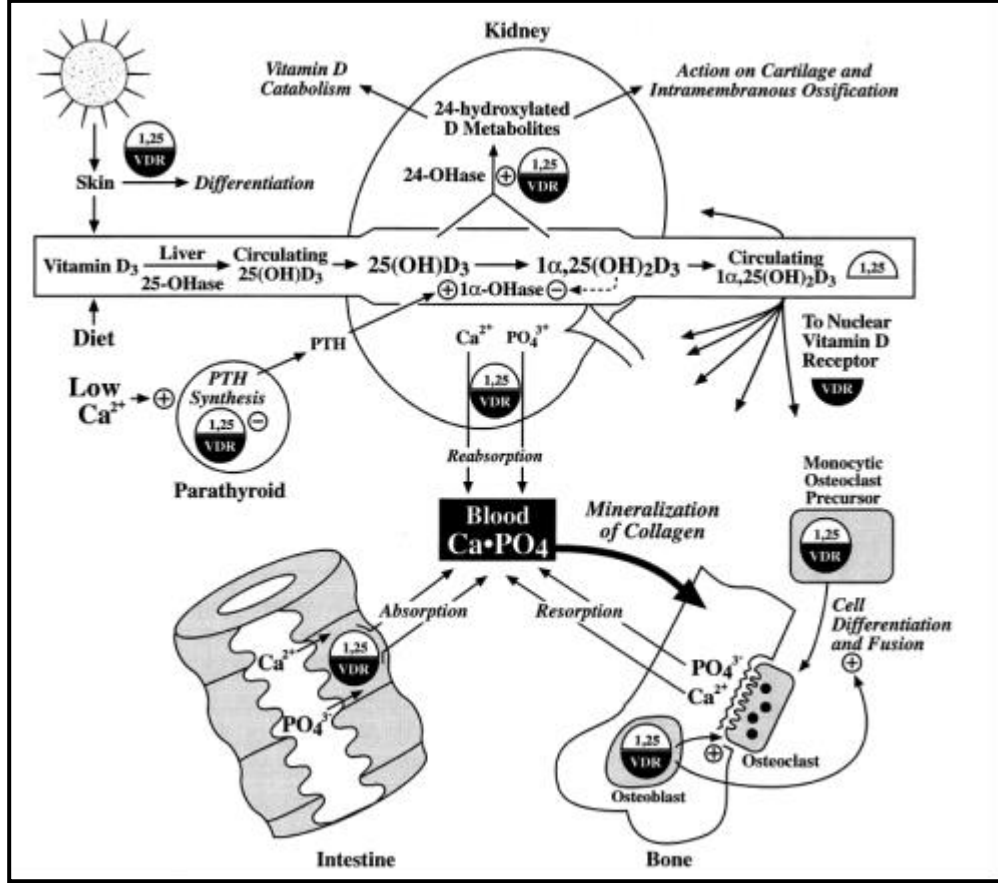
sonra yürütülen araştırmalar, D vitamininin 470'ten fazla geni kontrol ettiğini ve hücre farklılaşması, çoğalması, apoptozis, anjiogenez, immünmodülasyon üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde D vitamini eksikliğinin; birçok enfeksiyonla, otoimmün hastalıkla, maligniteyle, diyabetes mellitus gibi endokrin bozuklukla, artmış kan basıncıyla, bozulmuş lipid profili ile, metabolik sendromla, birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabileceği ortaya çıkmaktadır (138, 139, 140).

D2'den D7'ye toplam 6 çeşit D vitamini bulunmaktadır. Pratikte D vitamini terimi, D2 vitamininin insandaki metabolizması ve biyolojik aktivitesi D3 vitaminine benzediği için, D2 ve D3 vitaminini beraber belirtmek için kullanılmaktadır. Bu nedenle 2 ve 3 takısı genellikle D vitamini ve metabolitlerinden çıkarılmış olup sadece D2 ve D3 ayırımı özellikle önemli ise kullanılabilir. D2 ve D3 ayırımı özellikle önemli ise kullanılabilir.

D3 vitamini (kolekalsiferol), hayvansal kökenli D vitamini formudur. 7-dehidrokolesterolden (7-DHC, provitamin D3) insan vücudunda sentezlenerek ya da hayvansal gıdalardan doğrudan alımıyla elde edilir. D3 vitamini somon, sardalya, uskumru, tonbalığı bazı balık türlerinde, balık yağında, yumurta sarısı, tereyağı, morina balığı karaciğerinde en yüksek oranda bulunur. D2 vitamini (ergokalsiferol) ise sadece bitkisel gıdalar ile elde edilir. D2 vitamini ultraviyole (UV) ışınlar aracılığı ile yapraklarda ergosterolden sentezlenir ve bitkisel ürünlerden gıda olarak ince bağırsak yoluyla insan vücuduna girer. Hem D2 vitamini hem D3 vitamini ilaç olarak kullanılabilir.

2.2.1. D vitamini metabolizması

Karaciğerde sentezlenen kolesterol, burada 7-DHC'ye çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin stratum granulosum tabakasına gelir. 290-315 nm boyutundaki UVB radyasyon epidermisi geçerek 7-DHC'deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Bunun sonucunda, inaktif provitamin D3 (7-DHC) provitamin D3'e dönüşür. Provitamin D3 stabil olmayan bir moleküldür vücut sıcaklığında hızlı bir şekilde D3 vitaminine dönüşür. Epidermisteki bu süreçler enzimatik olmayan termal ve fotokimyasal reaksiyonlar şeklinde gerçekleşir. Provitamin D3'in D3 vitaminine terminal izomerizasyonu 2-3 günde gerçekleşen yavaş bir süreçtir. Oluşan D3 vitamini, derinin bazal tabakasından diffuzyonla dolaşıma geçer (2).



Şekil 2.9. D vitamini metabolizması (141)

D vitamini dolaşımına bir α -1 globulin olan D vitamini Bağlayıcı Proteine (DBP) bağlanarak karaciğere geçer. Hepatosit mitokondri veya mikrozomlarında bulunan CYP27A1, CYP2R1 ve diğer olası enzimler ('25-hidroksilaz enzimleri') ile 25(OH)D3'e (25-hidroksikolekalsiferol, kalsidiol) dönüşerek dolaşıma katılır.

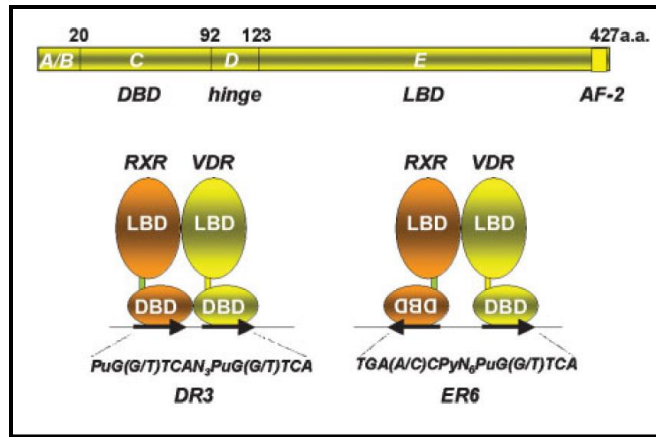
25(OH)D3'ün 2-3 haftalık yarı ömrü olması nedeniyle D vitamininin dolaşımdaki major formunu oluşturur. 25(OH)D3, D vitamininin hem dışarıdan alımını hem endojen yapımını göstermesi nedeniyle vücuttaki total D vitamini düzeyini en iyi gösteren formudur (143, 144).

25(OH)D3, DBP'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübül hücrelerinde mitokondrial CYP27B1 ('25- hidroksikolekalsiferol 1- α hidroksilaz') enzimi ile aktif formu olan 1,25(OH)2D'e (1,25-dihidroksikolekalsiferol, kalsitriol) çevrilerek metabolize olur.

D vitamini metabolitleri lipofilik moleküllerdir, dolaşımdaki DBP 25(OH)D₃, 24-(OH)2D, 1,25(OH)D₃ ve diğer D vitamini formlarına yüksek bağlanma özelliği gösterirler (236).

D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)2D₃'dir. Plazma yarı ömrü 4-6 saattir. Dolaşımdaki düzeyleri 25-(OH)D₃'ten bin kat daha azdır (143). 1,25(OH)D₃ lipofilik olması nedeniyle membrandan hızla geçip nükleustaki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır.

VDR reseptörü; steroid, retinoid ve tiroid hormon reseptörlerin dahil olduğu ligandla aktive olan nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Nükleer reseptörler, ligandla aktive olarak gen transkripsiyonunu düzenlerler (144). VDR, ligand bağlayıcı bölge (Ligand binding domain, LBD) ve DNA bağlayıcı bölge (DBD, DNA binding domain) kısımlarından oluşur. LBD, ligandla regüle edilen AF-2 (activating function-2) parçası içerir. 1,25(OH)2D'nin etkinliği ilk olarak, VDR'nin LBD kısmına bağlanması ile başlar.



Şekil 2.10. Vitamin D reseptörü (193)

1,25(OH)2D₃, RXR-VDR heterodimerizasyonunu ve bu kompleksin nükleusa translokasyonunu indükler. 1,25(OH)2D₃'nin VDR'ye bağlanması ile VDR'de yapısal değişiklik oluşur. 1,25(OH)2D₃-VDR kodpleksi başka bir reseptöre, 9-*cis* retinoik asit RXR'ye bağlanarak 1,25(OH)D₃-VDR-RXR kompleksini oluşturur. Bu heterodimerizasyon, DNA'ya ligand-bağımlı yüksek affiniteli bağlanma ve transkripsiyon başlangıç faktörlerinin biraraya toplanma için gereken bir komplekstir. VDR'nin DBD kısmı, D vitamini ilişkili genlerin promoter bölgelerinde bulunan PuG(G/T)TCA motifinin tekrarlarından oluşan özgül DNA dizisi olan VDRE bölgesine bağlanmasıyla transkripsiyon düzenlenir (146). VDR,

VDRE'yi 3 farklı yolla düzenler. Bunlar; hedef genlerin promotör bölgelerinde olan VDRE'ye bağlanıp gen ekspresyonunu düzenlenmesi, 'negatif' VDRE'ye bağlanarak gen transkripsiyonunu engellenmesi ya da nükleer faktör (NF)-AT ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerini antagonize ederek bazı genlerin ekspresyonunun inhibe edilmesi şeklinde olur (147).

D vitamininin kısıtlı sayıda hücrede, VDR'den bağımsız 'genomik olmayan sinyal yolağını' kullandığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir ancak bu genomik olmayan yolağın mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Olasılıkla bu yolağın intrasellüler Ca⁺⁺ mobilizasyonu ile ilişkili bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (208).

2.2.1. D vitamini eksikliği

D vitamini eksikliğinin raşitizm hastalığı ile ilişkisinin bulunmasından sonra D vitamini içeren gıdaların daha fazla tüketilmeye başlanması D vitamini eksikliği sorunun çözümünde maalesef yeterli olamamıştır. Günümüzde raşitizm 100 yıl öncesine göre daha az rastlanılan bir olgu olsa da, D vitamini eksikliği tüm coğrafi bölgelerde tüm yaş gruplarında dünya nüfusunun neredeyse %50'sinde görülmeye devam eden bir sorundur (144). D vitamini eksikliğinin büyüme gelişme geriliği, iskelet deformiteleri, erişkinlerde osteomalazi, osteoporoz, kas zayıflığı gibi klasik bilinen etkilerine ek olarak son 30 yılda otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğunun keşfedilmesi bu sorunun önemini daha da arttırmıştır (144).

Gıdalarla alınan D vitamini, tüm D vitamini kaynaklarının yaklaşık %10'unu oluşturur (149). Bu sebeple D vitamini eksikliğinin esas olarak güneşe yeterince maruz kalmama ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Güneş ile enfeksiyöz hastalıklar arasındaki ilişki tüberkülozun güneş ile düzelebildiğinin farkedildiği Hipokrat dönemine kadar uzansa da D vitamininin güneş ışınlarına yeterince maruz kalmamakla ilişkisi henüz 20 yüzyılın başında anlaşılabilmiştir (148). Özellikle batı ülkelerinin endüstriyel toplumlarında iç mekanlarda geçirilen sürenin uzaması, dünya nüfusunun giderek yaşlanması, hava kirliliğinin, güneş koruyucu kullanımının, obezitenin, D vitaminininin fakir hazır gıda tüketiminin artmasının D vitamini eksikliği prevalansının tekrar artmasında rol oynadığı düşünülmektedir (150, 151). Yapılan bir çalışmada sonbahar, yaz ve ilkbahar aylarında 42° enlem boyunda deri tipi 2 olan kişilerde vücut yüzey alanının yaklaşık %18'ini haftada 2-3 kez 5 dakika güneşle temasının bile D vitamini sentezlemesi için yeterli olduğu gösterilmiştir. Bu süreden

daha fazla güneşe maruz kalınacaksa, güneşin zararlı etkilerinden korunmak amacıyla kişilerin güneşten koruyucu önlem alması önerilmektedir (153).

D vitamini eksikliğine yol açan sebepler 7 alt başlıkta incelenmektedir.

1) Deride azalmış sentez

a) Güneş koruyucu kullanımı, kapalı kıyafet kullanımı: UVB'nin güneş koruyucu veya kıyafet tarafından absorbe edilmesi nedeniyledir.

b) Deri pigmentasyonu: Koyu tenli kişilerde melanin UVB'nin tarafından absorbe edilerek daha az D vitamini sentezlenmesi nedeniyledir.

c) Yaşlılık, deri grefti olanlar: 7-dehidrokolesterolün derideki miktarının azalması nedeniyledir.

d) Mevsim, enlem, günün hangi saati UVB'ye maruz kalındığı: Güneşin yeryüzüne açısı arttıkça birim yüzeye ulaşan UVB foton sayısı artması nedeniyledir.

e) Dışarıda geçirilen zaman (Modern Batılı yaşam tarzı kişilerin çalışma koşulları gereği iç mekanda geçirdikleri zamanı arttırabildiği gibi muhafazakar toplumlarda da özellikle kadınların iç mekanlarda geçirdiği süre fazla olabilmektedir.)

2) Azalmış biyoyararlanım

a) Malabsorbsiyon durumları: İnflamatuvar barsak hastalıkları gibi hastalıkların D vitamininin bağırsaklardan emilimini azalması nedeniyledir.

b) Obezite: D vitaminin yağ dokusuna sekestre olması ve böylece biyoyararlanımını düşürmesi nedeniyledir.

3) Katabolizmayı arttıran ilaçlar: Antikonvülzanlar, glukokortikoidler, HAART rejimi gibi medikasyonlar D vitamini katabolizmasını arttırması nedeniyledir.

4) Anne sütü ile beslenme: Anne sütünde D vitamini içeriğinin düşük olması nedeniyledir.

5) Azalmış 25-(OH)D sentezi: Karaciğer yetmezliği gibi hastalıkların 25-(OH)D sentezini azaltması nedeniyledir.

6) Artmış üriner 25-(OH)D D kaybı: Ö; Nefrotik sendrom

7) Azalmış 1,25 dihidroksivitamin D sentezi: Aktif D vitamini üretiminin esas kaynağı olan böbreklerin kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklar nedeniyle bu işlevini yitirmesi nedeniyledir (144, 154, 155).

D vitamininin ideal seviyesi ile ilgili tam bir uzlaşma olmasa da 30 ng/ml üzeri normal, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, 20 ng/ml altı seviyesi D vitamini eksikliği olarak kabul görmektedir. Bu yaklaşımla dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini yetersizliği ya da eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (144, 152).

2.2.3. Deri ve D vitamini

Deri, D vitamininin sentezlenebildiği yer olduğu kadar birçok biyolojik işlevinin gerçekleştirdiği hedef organdır. Deneysel ve klinik çalışmalar dolaşımdaki DBG ile bağlanmamış olan ve keratinosit membranından penetre olacak serbest 25(OH)D3 konsantrasyonunun D vitamininin derideki VDR aracılı etki etkilerini göstermesi için çok düşük kaldığını göstermektedir. Kısacası D vitamini deri gibi ekstrarenal dokularda daha çok otokrin ve parakrin faktör olarak etki ettiği düşünülmektedir. Bu da D vitamininin derideki etkilerini, ancak deri hücrelerinin de D vitamini metabolizmasında aktif rol oynayarak gösterdiğini düşündürmektedir (156).

Yapılan çalışmalarda keratinositlerde, 25(OH)2D3 ve 1,25(OH)D3 üretebilme yeteneği olduğu bildirilmiştir. Keratinositler aynı zamanda, VDR proteini eksprese ederek kendi ürettikleri D vitaminine hücre sel yanıt da üretirler. VDR deride en çok stratum bazalede olsa da tüm epidermise dağılım gösterir. Keratinositlerde üretilen 1,25(OH)D3 hücrede intakrin ve otokrin etkilere ve çevre dokuda parakrin etkilere yol açmaktadır (4, 157). Keratinositler dışında B ve T lenfosit hücrelerinin, monositlerin, makrofajların, nötrofillerin, antijen sunan hücrelerin (APC) de VDR reseptörleri olduğu gösterilmiştir (7, 158). Yapılan PCR çalışmaları ile sebositlerde de VDR, vitamin D-25-hidroksilaz, 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilaz enzimleri yoğun bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir (3).

2.2.3.1. D vitamininin antiproliferatif etkileri

Yapılan çalışmalar D vitamininin keratinositlerin diferansiyasyonunda ve proliferasyonunun düzenlenmesinde etkilerinin olabileceğini göstermektedir (2). D vitamininin ilk defa 1981 yılında Sudo ve ark. tarafından myelositik lösemi hücre dizisinde büyümeyi inhibe edici, diferansiyasyonu stimüle edici özellikleri gösterilmiştir (210). Yaklaşık 2 yıl sonra, Kuroki ve ark. tarafından bu etkiler keratinositlerde de keşfedilmiştir (211). D vitamini bu antiproliferatif etkilerini c-myc, siklin D1 ekspresyonunu azaltarak, hücre siklus inhibitörleri p21 ve p27 arttırarak yaptığı düşünülmektedir (213). D vitamini involukrin, transglutaminaz aktivitesi, lorikrin, filagrin, fosfolipaz C ve vitamin D ile sinerjistik etki eden kalsiyum reseptörlerini arttırarak hücre diferansiyasyonunu düzenlemektedir (213). D vitamininin hücre kültürlerinde gösterilen potansiyel hücre büyümesini engelleyici

etkisi özellikle meme kanseri, prostat kanseri, kolon kanseri gibi kanserlerin önlenmesinde etkili olabileceğini vurgulanmaktadır (159, 209).

2.2.3.2. D vitamininin sebese bezlerdeki etkileri

2008 yılında yapılan bir in vitro çalışmada D vitamininin yüksek farmakolojik konsantrasyonda hızlı proliferasyon gösteren SZ95 sebosit hücrelerini G1 fazında durdurarak inhibe ettiğini, fakat yavaş çoğalan SZ95 sebosit hücrelerini ise stimüle ettiğini gösterilmiştir. Aynı çalışmada ek olarak, D vitamininin sebositlerden IL-6 ve IL-8 salınımını azalttığı tespit edilmiştir (2).

2.2.3.3. D vitamininin immümodülatuar ve antimikrobiyal etkileri

Yapılan birçok araştırma D vitamininin hem doğal immün yanıtın hem de edinsel immün yanıtın düzenlenmesinde etkilerinin olduğunu göstermektedir (4).

1983 yılında periferik kan mononükleer hücrelerinde VDR ekspresyonunun tespit edilmesiyle, ilk defa immün sistem düzenlenmesinde D vitamininin rolü olabileceği ortaya çıkmıştır (228).

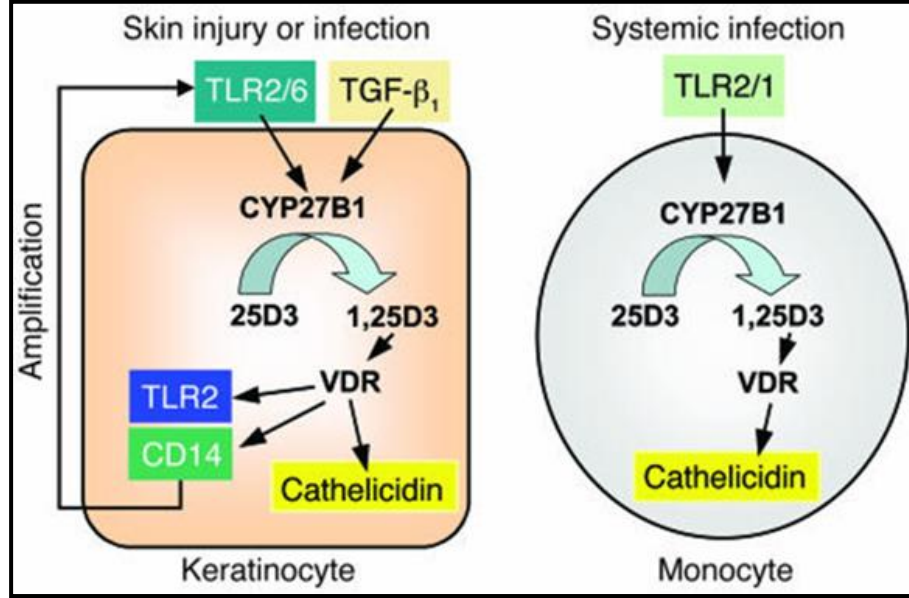
D vitamininin edinilmiş immün yanıtta etkisini T hücre aktivasyonunda azaltarak, regülasyon T (Treg) hücrelerinin indükleyerek, APC hücrelerinin olgunlaşmasını ve göçünü düzenleyerek yaparken, doğal immün yanıtta etkisini AMP salınımını ve TLR ekspresyonunu artırarak yaptığı bildirilmektedir (160, 161).

D vitamininin doğal immunitiyi artırıcı etkisi ilk defa morina balığı karaciğer yağının tüberküloz tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi ile farkedilmiştir (162).

Yapılan çalışmalar mikroorganizmaların 1,25(OH)D₃ vitamini üretimini uyardığını göstermektedir. Örneğin *Mycobacterium tuberculosis*'in (*M. tuberculosis*) makrofajlardaki TLR2/1'yi aktive ettikten sonra VDR'yi ve 1,25(OH)D₃'ü aktive eden vitamin 1- α -hidroksilaz genlerinin ekspresyonunu upregüle ettiği saptanmıştır (163).

TLR'nin aktivasyonu ile aktive olan D vitamini nötrofil, monosit, doğal öldürücü hücrelerden AMP salınımını artırır. Aynı çalışmada artmış tüberküloz yatkınlığına sahip olduğu bilinen Afroamerikalıların daha düşük 25(OH)D₃ serum düzeyi ve katelisin mRNA indüksiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (168). Başka bir çalışmada gram pozitif bakteri duvarında bulunan peptidoglikanların TLR2 agonist etkisi göstererek 1,25(OH)D₃ üretimini arttırdığını belirtilmektedir (169). D

vitamininin aynı zamanda sebosit hücrelerinden katelisinidin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (183).



Şekil 2.11. TLR-2 ile D vitamini ilişkisi (161)

Bir çalışmada enfeksiyon ya da deride hasarlanma sonrası 1,25(OH)2D₃'ün TLR-2 ve koreseptörü olan CD14 ekspresyonunu artırırken TLR-1, TLR-4 ve TLR-6 ekspresyonunda değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (161, 171).

1,25(OH)D₃ VDRE aracılığı ile katelisinidin daha güçlü, β₂ defensini daha zayıf olmak üzere stimüle etmektedir (172). 1,25(OH)D₃'nin gram pozitif bakterilerin lizozomal yan ürünü olan muramil peptid varlığında monositlerde ve epitel hücrelerde HBD2 ve CAMP genlerini sinerjistik olarak veya doğrudan eksprese ettiği gösterilmiştir (173, 174). İnsan katelisinidin ailesinden LL-37'ye dönüşen hCAP-18'in 1,25(OH)D₃ile indüklendiği gösterilmiş ve ek olarak serum D vitamini düzeyi ile LL-37'nin korele gittiği gösterilmiştir (175, 176).

D vitamini APC hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek CD4 + T (Th) hücre aracılı immün yanıtı bozmaktadır. Bunu antijenleri Th lenfositlere sunulmasında rol oynayan APC hücrelerinin kostimülasyon molekülleri olan CD80 ve CD86, HLA-DR ile ve maturasyon belirteci olan CD83 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

APC aktivitesinin bu yolla azalmasıyla inflamasyonda rol oynayan Th hücre yanıtını bozulduğu belirtilmektedir (177).

D vitamininin T hücre büyüme faktörü olan sitokin IL-2'yi inhibe ederek, CD4+ T hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (177). VDR ekspresyonu ayrıca, IL-2 gen transkripsiyonunu inhibe ederek Th1 hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir (182). Başka bir çalışmada D vitamininin Th1 proliferasyonunu inhibe etmesi ve böylece IL-1, TNF α ve interferon- γ (IFN- γ) salınımını azalttığı saptanmıştır (178). D vitamininin IL-17 salgılayan Th17 hücrelerini baskılaması bir başka antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği alandır. 1,25 (OH)₂ D verilen farelerde serum IL-17 düzeyleri daha düşük bulunması bu çalışmayı desteklemektedir (179). 1,25(OH)D₃'ün IL-17 gen ekspresyonunu azaltarak Th17'yi baskıladığı gösterilmiştir (180).

1,25(OH)₂D₃, regülatuar T (Treg) hücrelerinin aktivitelerini düzenleyerek abartılı ve kontrolsüz immun cevabı baskılamaktadır. Bu etkinliğini, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10, TGF- β salınımı artırarak, inhibitör hücre yüzey ligandı olan CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen) ve PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1) düzenlemesi yaparak sağlamaktadır (181).

D vitamininin; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve diğer bakteriler üzerinde inhibitör etkisi gösterilmiştir. Serum D vitamini düzeyi düşük olanlarda pnömokok hastalığı, meningokok hastalığı ve grup A streptokoklara bağlı hastalıkların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (183).

D vitamininin, MHC class II molekülü ekspresyonunu baskılayarak IL-10 üretimini arttırmaktadır. D vitaminini bu immunmodülatör etkisi, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde ve bu hastalıklardan korunmada etkili olabileceğini akla getirmektedir (184).

2.2.4. D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi

Plazma 25(OH)D₃ düzeyini ölçmenin birçok metodu bulunmaktadır. İlk defa D vitamini ölçme 1970'lerde Dr. John Haddad tarafından yarışmalı protein bağlama yönteminin (Competitive protein binding assay, CPBA) keşfi ile olmuştur. Her ne kadar günümüzde uygulama zorlukları nedeniyle bu yöntem klinik laboratuvarlarda

tercih edilmese de, 'Haddad CPBA' yöntemi tüm dünyada D vitamini metabolizmasının ve etkilerinin anlaşılmasında önemli katkıları olmuştur (171).

D vitamini ölçüm yöntemleri; yarışmalı protein bağlama yöntemi (Competitive protein binding assay, CPBA), Radyoimmunoassay (RIA), Enzim bağlayıcı immunoassay (ELISA), Yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC), Sıvı kromatografi-kitle spektrometre (LC-MS), kemilüminesans teknolojisi ile rastgele girişli otomatik yöntemdir (Random access automated assay using chemiluminescence technology, RAAA). 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ ayrı ayrı değerlendirilebilmesi nedeniyle HPLC altın standart yöntem kabul edilse de uygulama zorlukları nedeniyle klinik pratikte çoğu kez kullanılamamaktadır. Hangi metodun seçileceği çoğu kez eldeki ekipmana ve klinik deneyime dayanmaktadır (171).

Bizim çalışmamızda da kullanılan ELİSA yöntemi, 1960 yılında uygulamaya konulan antijen ve antikorların radyoaktif olarak işaretlenmesine dayanan radyoimmunoassay yöntemlerine alternatif olarak bulunmuştur.

1971 yılında, İsviçre'den Peter Perlmann ve Eva Engvall, Danimarka'dan Anton Schuurs ve Bauke van Weemen birbirlerinden bağımsız olarak ELİSA metodu hakkında yayınlar yapmışlardır (173, 174). Çalışma prensibi, örnek antijenin yüzeye tutunması ve enzim ile bağlı antikorun bu antijene bağlanmasına dayanır. Son basamakta kromojen substrat eklenerek renk değişikliği şeklinde sinyal değişikliğine yol açacak ürün oluşturulur.

2.3.Vitamin D reseptör geni ve D vitamini reseptör polimorfizmleri

2.3.1.Gen

Kromozom bir çift DNA (deoksiribonükleik asit) zincirinin kısalıp kondanase olmuş halidir. İnsanda 23'ü anneden 23'ü babadan 46 kromozom gelmektedir.

DNA'nın yapısında adenin (A) ve guaninden (G) oluşan pürin ile timin (T) ve sitozeninden (C) oluşan pirimidin bazları vardır. Gen, kalıtımın temel birimi olup, özel bir polipeptid zincirin aminoasit sırasını şifreleyen DNA kesimidir. Genin kromozom üzerindeki yerine lokus denir. Kromozomların kısa kolu "p", uzun kolu "q" işareti ile gösterilir. Her bir genin biri anneden biri babadan gelen 2 alleli bulunmaktadır.

Gen, ekzon ve intronlar içerir. Protein kodlayan nükleotid diziyi içeren kısım ekzon, kodlamayan kısım ise intron olarak adlandırılır. Genetik kodlamada önce DNA'dan

mRNA (mesajcı ribonükleik asit) oluşur. Daha sonra mRNA'ın işlenmesi ile intron (kodlamayan kısımlar) aradan çıkartılır ve proteinin yapı taşı olan aminoasitler kodlanır. Protein kodlanmasına ya da mRNA oluşumuna direkt katılmayan, genin proksimal kısmında bulunan ve kodlama işlemini başlatan RNA Polimeraz enzimi ile etkileşime giren bölge promotör bölgedir. Her hücrede 46 kromozom ve dolayısı ile tüm genler bulunsada bu genlerin hepsi aktif değildir. Genin aktif olması, kodunu taşıdığı proteini oluşturmasıdır. Buna ekspresivite denir. Genin yapısındaki değişiklikler genin ekspresivitesini azaltabilir ya da arttırabilir.

2.3.2. Gen polimorfizmi

Aynı gendeki DNA dizisinde değişiklikler olmasıdır. Polimorfizm bir genin popülasyonda %1 veya daha fazla sıklıkla rastlanan çeşidinin (allellerinin) bulunmasını tanımlamak için kullanılır. Eğer %1'den daha az sıklıkta bulunuyorsa mutasyon olarak isimlendirilir (189).

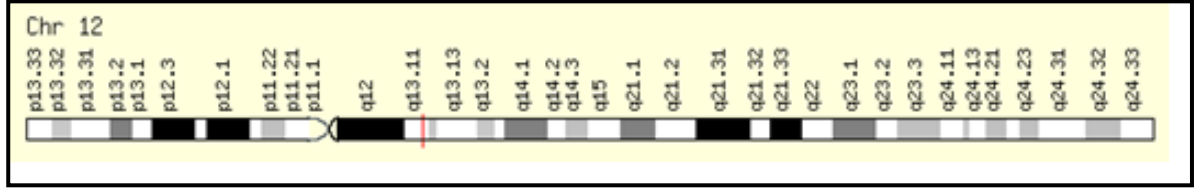
Polimorfizmler, tek nükleotid polimorfizmi (TNP) ve değişen sayıda DNA dizilerinin tekrarı (Variable number tandem repeat: VNTR) olmak iki ana gruba ayrılır. İnsan genomunda en çok görülen polimorfizmler TNP'dir. 3 şekilde olur. İnversiyon, bir veya daha fazla bazın diziyeye katılması, delesyon diziden baz eksilmesi ve substitüsyon bir bazın diğeri ile yer değiştirmesidir. Birçok gen lokusunda bir ya da daha fazla allel yer alabilir, genetik polimorfizm, bir popülasyonda farklı allelere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha çok fenotipin görülmesidir.

Polimorfizm, genin kodlanan bölgesinde meydana gelen farklılıklar yapması nedeniyle protein dizisini etkiler. Bu da protein yapısının ya da fonksiyonunun değişmesine yol açabilir. SNP ve hastalık ilişkisini araştıran polimorfizm çalışmalarında, hastalığı olan kişilerde TNP'in genotip ya da allel düzeyinde kontrol grubundan fazla sıklıkta saptanması; hastalığa yatkınlık olarak yorumlanır. Tam tersi olarak kontrol grubunda fazla çıkması ise hastalıktan koruyucu genotip ya da allel varyantı olarak yorumlanır (190).

2.3.3. Vitamin D reseptör geni

VDR geni, 12q13.1'de haritalanmış olan yaklaşık 100 kb DNA boyutunda büyük bir gendir. 11 ekzondan oluşmaktadır. Kodlama yapmayan 5' ucunda 1A, 1B, 1C

ekzonları bulunur. Gen ürünü 2-9 ekzonlar tarafından kodlanır (191). Bugüne kadar VDR geninde 470’den fazla TNP gösterilmiştir (10).



Şekil 2.12. VDR geni

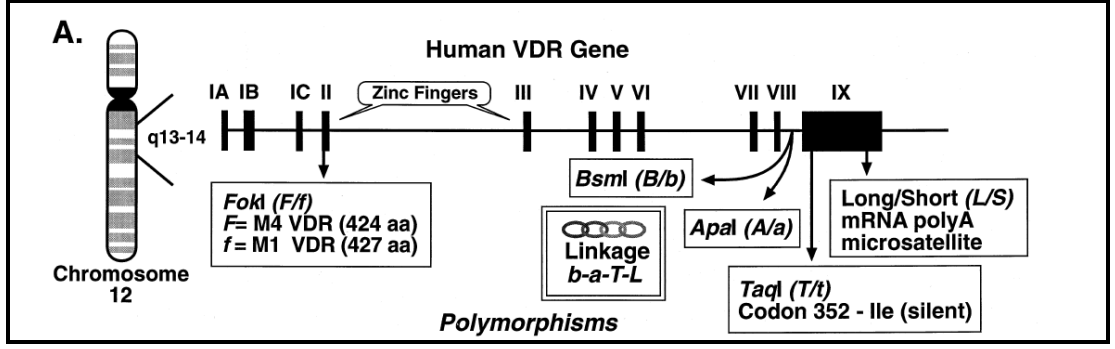
VDR genindeki TNP’lerin saptanması polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragment length polimorfizm (PCR-RFLP) metodu ile yapılabilmektedir.

Allelde ilgili restriksiyon enzimi (restriksiyon endonükleazı) ile kesilebilen alan varsa enzimin ilk harfinin küçüğü ile, restriksiyonun işleminin olmaması enzimin ilk büyük harfi sembolü ile gösterilir. Örneğin X restriksiyon enzimi ile kesim yapılan allel kesim durumuna göre bireyin genotipi xx, Xx, XX olabilir.

VDR geni içindeki polimorfizmlerden özellikle beşi sık rastlanılan ve çeşitli metabolik düzenlenmelerle ilişkisi gösterilen polimorfizmlerdir. Bunlar *Fok I*, *Bsm I*, *Cdx 2*, *Apa I* ve *Taq I* polimorfizmleridir. *Fok I* ekzon 2 de, *Bsm I* intron 8’de yer almaktadır.

Bunlardan ilki VDR geninin 5’ ucunda 2. ekzonda bulunan *Fok I* (başlangıç kodon) polimorfizmidir. Bu polimorfizmi belirlemek için *FokI* restriksiyon enzimi kullanılmaktadır. Başlangıç kodonu olan ATG’de T→C değişimi olmadığı durumda, endonükleaz enzimi ile kesim olur ve translasyon ilk ATG’den başlar ve 427 aminoasitlik VDR proteini sentezlenir ve f allelini oluşturur. Ancak T→C değişimi olursa ATG, ACG’ye dönüşür ve translasyon ikinci ATG’den başlarsa ve bunun sonucunda 424 aminoasit uzunluğunda yine fonksiyonel olan ancak daha kısa başka bir VDR proteini sentezlenir ve F allelini oluşturur. Kısa formu uzun formundan fonksiyonel olarak daha aktif olduğu düşünülmektedir (191). Bu polimorfizme başlangıç kodon polimorfizmi de denilmektedir (191).

Bsm I polimorfizmi, 3’ ucunda ekzon 8 ve 9 arasında yer alan introndadır. *Bsm I* polimorfizminin VDR yapısını etkilemediği düşünülmektedir. Fakat *Bsm I* 3’ translate edilmeyen bölgede bulunan 3 tekrarlı polya ile kuvvetle ilişkilidir ve VDR mRNA kararlılığını azaltabilir. Bu da hedef hücrede daha az VDR ekspresyonu ve D vitaminine daha az yanıt verilmesi anlamına gelebilir (191).



Şekil 2.13. VDR genindeki önemli polimorfizmlerin yerleri (191)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve kontrol grubunun seçimi

Tez Çalışması için 07. 10. 2013 tarihinde 83045809/5856 sayılı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 13-9/ 3 karar no'lu onayı alındı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından desteklendi. (Proje no: 2014-TIP-015)

Çalışmaya Aralık 2013 ile Ocak 2015 ayları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne akne vulgaris yakınması ile başvuran 80 olgu (40 kadın/40 erkek) ve 100 sağlıklı kontrol (49 kadın/51 erkek) dahil edildi.

Araştırmaya öyküsünde ve fizik muayenesinde kronik hastalığı olanlar, son bir ayda D vitamini preparatı kullananlar, 18 yaş altı ya da 45 yaş üstü hastalar dahil edilmedi. Olgu grubunda ek olarak son bir ayda akne hastalığı için sistemik ya da topikal tedavi almış alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubunda ise ek olarak, geçmişinde de akne hastalığı öyküsü olanlar dahil edildi.

Tüm katılımcılar araştırmanın amaçları ve konusu hakkında bilgilendirildi. 'Aydınlatılmış Gönüllü Onam Formu' okutulup imzalatıldı. Tüm katılımcılar aynı hekim tarafından muayene edildi. Olgu ve kontrol grubuna yaşı, cinsiyeti, kronik hastalığı olup olmadığı, boyu ve kilosu, ilaç kullanımı, son 1 ay içinde D vitamini preparatı kullanımı ile ilgili sorular yöneltilerek kayıtları tutuldu. Katılımcılardaki vücut kitle indeksi (VKI) kg/m^2 formülüyle hesaplandı. Olgu grubunun fizik muayene ile akne lezyonlarının yerleşimi ve derecesi belirlendi. Akne yerleşimi bölgeleri yüz, gövde ve üst ekstremiteler olarak gruplandı. Akne derecesi, *Avrupa Kanıtı dayalı (S3) rehberine* göre 1) Komedonal akne 2) Hafif-ılımlı papülopüstüller akne 3) Ciddi papülopüstüller akne, ılımlı nodüller akne 4) Ciddi nodüller akne, konglobat akne olarak sınıflandırıldı (192).

3.2. Örneklerin Toplanması ve Yapılan Ölçümler

3.2.1. ELİSA yöntemi ile Serum D vitamini analizi

Tüm katılımcılardan D vitamini analizi 2 cc venöz kanlar kırmızı tüplere alınan kanlar en geç 2 saat içinde 10 dk santrifüj edilerek ependorf tüplere alındı. Ege

Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi İmmunoloji Laboratuvarında toplu olarak çalışılmak üzere -20 °C' de buzdolabında saklandı.

Tüm katılımcılarda serum D vitamini düzeyi ELİSA yöntemi ile üretici firmanın önerdiği protokol uyarınca belirlendi (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika A G- Luebeck, Almanya)

Gerekli alet ve kimyasal listesi:

Kuyucuklar

Kalibratör ve kontroller

Biotin

Sample Buffer

Enzim konjugat

Yıkama tamponu

Kromajen/substrat solüsyonu

Durdurma solüsyonu

Kalibratör ve kontrol

Kalibrasyon miktarları, nanogram/mililitre (ng/ml).

Kalibratör 1: 0 ng/ml

Kalibratör 2: 4 ng/ml

Kalibratör 3: 10 ng/ml

Kalibratör 4: 25 ng/ml

Kalibratör 5: 60 ng/ml

Kalibratör: 120 ng/ml

1) Biotin, sample buffer ile 1:100 oranında dilüe edildi.

2) Serum Dilüsyonu: İlk 6 boş tüpe 20 mikrolitre kalibratör, 7. ve 8. tüpe 20 mikrolitre Kontrol 1 ve Kontrol 2, hasta sayısı kadar boş tüpe 20 mikrolitre serum pipetlendi.

5 dakika içerisinde biotin + sample buffer karışımı tüm tüplere (kalibratör-kontrol-serum) pipetlendikten sonra tüm tüpler vortekslendi. Tüm dilüsyon işlemi bittikten sonra 10 dakika oda ısısında inkübasyona geçmek için beklenildi.

3) Yıkama tamponu hazırlama: Yıkama tamponu, distile su ile 1:10 oranında hazırlandı.

4) İnkübasyon: Serum inkübasyonu Elisa plaklarına sırasıyla önceden dilüe edilmiş kalibratör, kontrol 1, kontrol 2 ve hasta serumlarından 200 mikrolitre pipetlenip Elisa plağının üzeri 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

- 5) Yıkama: Serum dolu plaklar hızla ters çevrilerek sert bir şekilde zemine peçete üzerinde içerisinde sıvı kalmayana dek vurularak lavoboya döküldü. Daha sonra Elisa plağında tüm kuyucuklara 300 mikrolitre hazırlanan yıkama tamponundan pipetlendi. Ortalama 30 saniye bekletildikten sonra aynı şekilde lavoboya döküldü. Aynı işlem toplamda 3 yıkama olacak şekilde yapıldı
- 6) Konjugat inkübasyonu: 100 mikrolitre konjugat tüm kuyucuklara pipetlenir. 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 7) Yıkama: Serum dolu plaklar hızla ters çevrilerek sert bir şekilde zemine peçete üzerinde içerisinde sıvı kalmayana dek vurularak lavoboya döküldü. Elisa plağındaki tüm kuyucuklara 300 mikrolitre hazırlanan yıkama tamponundan pipetlendi. Ortalama 30 saniye bekletildikten sonra aynı şekilde lavoboya dökülmüş olup aynı işlem toplam 3 kez tekrarlandı.
- 8) Substrat inkübasyonu: 100 mikrolitre substrat her kuyucuğa pipetlenip 15 dk oda ısısında inkübe edildi.
- 6) Stop solüsyonu: İçi substrat dolu kuyucuklara 100 mikrolitre stop solüsyonu pipetlenip 30 dk içinde ölçüm yapıldı.

3.2.2. VDR Geni *Bsm I* ve *Fok I* Polimorfizmlerinin Genotiplenmesi:

Her hastadan 2 cc EDTA' lı kan alındı. Daha sonra alınan kanlardan uygun protokol ile DNA izole edildi. Elde edilen DNA'ların kalitatif ve kantitatif kontrolleri yapıldıktan sonra uygun DNA' lar genotiplendirme işlemine kadar -20 °C'de toplu olarak çalışılmak üzere bekletildi. Analizler, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Laboratuvarı'nda yapıldı.

Araştırılacak olan polimorfizmlerle ilgili öncelikli olarak istenilen gen bölgesi PCR ile çoğaltıldı.

Primerlerin Sulandırılması:

Polimorfizmleri içeren gen bölgeleri aşağıda belirtilen primerlerle çoğaltıldı. Primerler aşağıda belirtildiği gibi sulandırıldı.

Tablo 3.1. *Bsm I* ve *Fok I* primerleri

Polimorfizm	Reverse Primer	Forward Primer
<i>Bsm I</i>	AGTGTGCAGGCGATTCGTAG	ATAGGCAGAACCATCTCTCAG
<i>Fok I</i>	CCCTGGCACTGACTCTGGCTC	GGAAACACCTTGCTTCTTCTC

Liyofilize durumdaki primerlere kullanma talimatında belirtilen miktarda ddH₂O eklenerek, 100 pikodol/mikrolitrelik stok çözeltiler hazırlandı.

PCR işleminde kullanılmak üzere stoktan 10 pikodol/mikrolitrelik konsantrasyonlu 100 mikrolitrelik sulandırılmış primerler hazırlandı.

PCR Reaksiyon Karışımı: Her bir örnek için hazırlanan total PCR reaksiyon karışımı 25 mikrolitre oldu. ddH₂O, 10X buffer, MgCl₂ (25Mm), dNTP, primerler ve Taq Polimerazdan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son DNA örnekleri eklendi.

Tablo 3.2. PCR miks hazırlanışı

H₂O	12.5 µl
10X buffer	2.5 µl
MgCl₂ (25Mm)	2.5 µl
dNTP (10 mM)	1 µl
Primerler	F: 1 µl R: 1 µl
Taq Polimeraz	0.5 µl
DNA	100 ng
Toplam	25 µl

İzlenecek PCR Programı:

Denatürasyon 94 °C 5 dakika

Denatürasyon 94 °C 30 saniye

Bağlanma 60 °C 30 saniye

Uzama 72 °C 45 saniye

Final Uzama 72 °C 5 dakika

Bekleme 4 °C ∞

35 döngü

PCR işlemi sonucunda BsmI polimorfizmi için 191 bç' lik, FokI polimorfizmi içinse 259 bç' lik ürün elde edildi. Amplifikasyon ürünleri PCR programı bittikten sonra +40C' de saklandı.

Agaroz jel elektroforezi: PCR ürünüde amplifikasyon olup olmadığının kontrolü için, %2'lik agaroz jelde PCR ürünleri yürütüldü. 100 ml'lik erlen içine, 2 gr agaroz ve 100 ml 0.5XTBE konulup mikrodalga fırında ısıtılarak eritildi. Berrak görünüm sağlanınca, 16 mikrolitre etidyum bromür eklenip karıştırılıp hazırlanan tabağa döküldü. Jel, donması için beklendi. Jel donduktan sonra örnekler jele yüklenirken, bir parça parafilm üzerine 5 mikrolitre orange G ve 5 mikrolitre PCR ürünü karıştırılıp, jeldeki kuyucuklara yüklendi. Elde edilen PCR ürünlerinin doğru amplifiye olup olmadığını kontrol etmek için, her jele marker yüklendi. 120 volt akımda yürüdüktan sonra jel görüntüleme sistemi ile incelendi.

Restriksiyon Enzimleri ile Kesim: Bu çalışmada VDR genine ait BsmI, FokI polimorfizmlerini araştırmak için RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) yöntemi kullanıldı. Kullanılan enzimler ve kesim kuralları aşağıdaki gibidir:

BsmI Kesimi: Elde edilen PCR ürünüde 5 U BsmI enzimi ile 650C' de 8 saat enzim kesimi gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar %3' lük agaroz jelde görüntülenmiştir. B alleli kesilmemiş olarak gözlenirken (191 bç), b alleli 115 bç ve 76 bç kesilmiş olarak gözlenmiştir.

FokI Kesimi: Elde edilen PCR ürünüde 5 U FokI enzimi ile 650C' de 8 saat enzim kesimi gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar %3' lük agaroz jelde görüntülenmiştir. F alleli kesilmemiş olarak gözlenirken (259 bç), f alleli 195 bç ve 64 bç kesilmiş olarak gözlenmiştir.

3.2.3. İstatiksel analiz

Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Numerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılması için Bağımsız iki grup arası farkların T testi kullanıldı. Genetik değişkenlerin grupla beraber D vitamini düzeyine etkisi iki yönlü ANOVA ile değerlendirildi. Bütün hipotez kontrolleri $\alpha=0.05$ önem seviyesinde gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kabul edildi. Sonuçlar SPSS Statistics 20 Programı ile değerlendirildi.

3.2.4. Araştırmanın tipi

Çalışma olgu-kontrol tipinde tasarlandı.

4.BULGULAR

Çalışma Aralık 2013-Mayıs 2014 ve Aralık 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya 80 akneli olgu ve 100 sağlıklı kontrol alındı.

Olgu grubunun 40'ı (%50,0) kadın, 40'ı (%50,0) erkekti. Kontrol grubumuzun ise 49'ı (%49,0) kadın, 51'i (%51,0) erkekti. Olgu ile kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=1,00$) (Tablo 4.1.). Olgu grubunun yaşı 18 ile 38 yaş arasında değişmekte olup ortalaması $25,15 \pm 3,88$ idi. Kontrol grubunun yaşı 19 ile 38 yaş arasında değişmekte olup ortalaması $25,71 \pm 4,77$ idi. Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,397$). Olgu grubunun VKİ değeri $17,18 \text{ kg/m}^2$ ile $38,27 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup ortalaması $23,03 \pm 3,60 \text{ kg/m}^2$ idi. Kontrol grubunun VKİ değeri $17,36 \text{ kg/m}^2$ ile $37,20 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup ortalaması $23,83 \pm 3,70 \text{ kg/m}^2$ idi. Olgu ve kontrol grubunun ortalama VKİ değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,149$) (Tablo 4.2.).

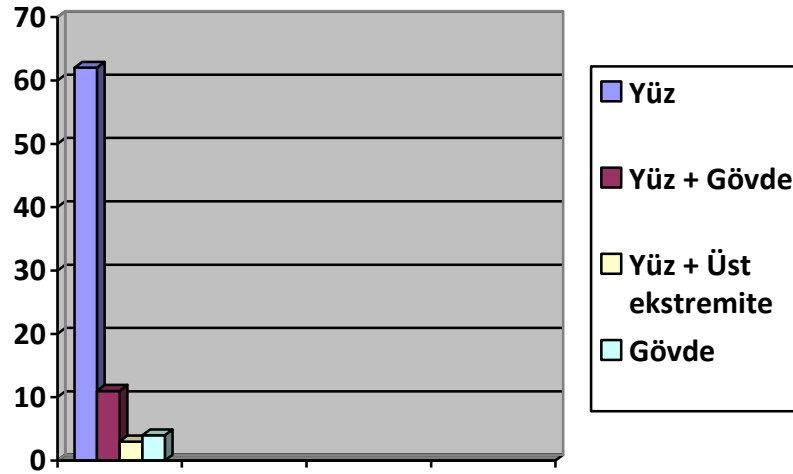
Tablo 4.1. Demografik veriler 1

		Olgu (n=80)		Kontrol (n=100)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	40	50	51	51	1,00
	Kadın	40	50	49	49	

Tablo 4.2. Demografik veriler 2

	Olgu (n=80)	Kontrol (n=100)	p
Yaş	25,15 ± 3,88	25,71 ± 4,77	0,397
VKİ (kg/m²)	23.03± 3.60	23,83 ± 3,70	0,149

Akne lezyonlarının yerleşimi olguların 62'sinde (%77,5) sadece yüzde, 11'inde (%13,75) yüz ve gövdede, 3'ünde (%3,75) yüz ve üst ekstremitede, 4'ünde (%5) sadece gövdesindeydi (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Olgu grubunda akne lezyonlarının dağılımı

Olgu ve kontrol grubunun kendi içinde cinsiyetlere göre yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (erkeklerde $p=0,057$; kadınlarda $p=0,746$). Olgu grubunda VKİ değeri erkeklerde kadınlara göre anlamlı daha yüksekti ($p=0,05$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Olgu ve kontrol grubunun cinsiyete göre demografik verilerinin karşılaştırılması

		Olgu (n=80)		Kontrol (n=100)		p
		Ortalama	p	Ortalama	p	
Yaş	Erkek (n=40)	24,33 ± 3,62	0,057	25,86 ± 4,66	0,746	0,089
	Kadın (n=40)	25,98 ± 4,01		25,55 ± 4,92		
VKİ (kg/m²)	Erkek (n=51)	24,14 ± 3,83	0,05	24,58 ± 3,38	0,035	0,559
	Kadın (n=49)	21,92 ± 3,00		23,03 ± 3,87		

Olgu grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyi 6,65 ng/ml ile 45,25 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama değeri $19,62 \pm 7,66$ ng/ml idi. Kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyi 9,18 ng/ml ile 38,68 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama değeri $20,39 \pm 7,11$ ng/ml idi. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,484$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Olgu ve kontrol grubunun ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

	Olgu (n=80)	Kontrol (n=100)	p
25(OH)D3 vitamini (ng/ml)	$19,62 \pm 7,66$	$20,39 \pm 7,11$	0,484

Olgu grubunda 25(OH)D3 düzeyleri 20 ng/ml'nin altında olanlar 46 (%57,5) kişi iken, 20 ng/ml üzerinde olanlar 34 (%42,5) kişi idi. Kontrol grubunda 20 ng/ml'nin altında olanlar 58 (%58,0) kişi, 20 ng/ml üzerinde olanlar 42 (%42,0) kişi idi. Her iki grupta da 25(OH)D3 düzeyleri 20 ng/ml'nin altında olanların oranı olmayanlara göre daha fazla olmakla beraber gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (p=0,533) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin 20 (ng/ml) altında olan ve olmayan gruptaki sıklıklarının karşılaştırılması

D vitamini düzeyi (ng/ml)	Olgu (n=80)		Kontrol (n=100)		p
	n	%	n	%	
<20 ng/ml	46	57,5	58	58	0,533
>20 ng/ml	34	42,5	42	42	

Tüm katılımcılarda hem kış hem bahar ayında 25(OH)D3 vitamini 20 ng/dl altında olanların oranı kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti, ancak aradaki fark anlamlı değildi (kış ayında p=0,08, bahar ayında p=0,272) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Tüm katılımcılarda 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin 20 (ng/ml) altında olan ve olmayan gruptaki sıklıklarının mevsim ve cinsiyetlere göre karşılaştırılması

25(OH)D3 vitamini	Kış (n=72)						Bahar (n=108)						p
	Erkek		Kadın		Toplam		Erkek		Kadın		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<20 ng/dl	16	44,4	27	75	43	59,7	29	52,7	32	60,4	61	56,5	0,391
>20 ng/dl	20	55,6	9	25	29	40,3	26	47,3	21	39,6	47	43,5	
	p= 0,08						p= 0,272						

Olgularda vücut kitle indeksi arttıkça 25(OH) D vitamini düzeyi 20 ng/dl altında olanların oranı anlamlı olarak artmaktaydı (p=0,008) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Olgu ve kontrol grubunda VKİ değerine göre 25(OH)D3 vitamini düzeyleri 20 (ng/ml) altında olan ve olmayan gruptaki sıklıklarının karşılaştırılması

		Olgu (n=80)						Kontrol (n=100)						p
VKİ (kg/m ²)		<25		25-30		>30		<25		25-30		>30		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
25(OH) D3 (ng/dl)	<20	37	55,2	17	58,6	4	100	34	55,7	10	62,5	2	66,7	0,538
	>20	30	44,8	12	41,4	0	0	27	44,3	6	37,5	1	33,3	0,310
		p= 0,008						p= 0,272						

Erkek ve kadın olguların 25(OH)D3 vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup erkek olguların ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi $21,51 \pm 7,31$ ng/ml bulunurken kadın olguların ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi $17,74 \pm 7,62$ ng/ml idi (p= 0,027). Olgu ve kontrol grubunun kendi içinde 25(OH)D3 vitamini düzeyi ile mevsimler arası fark saptanmadı (sırasıyla p=0,477; p=0,16). Olgu ve kontrol grubunun kendi cinsiyetindekiler ile ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyini karşılaştırdığımızda arada anlamlı fark saptanmadı (erkeklerde p=0,733, kadınlarda p=0,184). Aynı mevsimde olgu ve kontrollerin ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (kış mevsiminde p=0,352, bahar mevsiminde p=0,193) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Olgu ve kontrol grubunun ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin cinsiyet ve mevsimlere göre karşılaştırılması

		Olgu (n=80)	p	Kontrol (n=100)	p	Toplam	p
Ortalama 25(OH)D3 vitamini (ng/ml)	Erkek	21,51 ± 7,31	0.027	20.97 ± 7.37	0,409	21,20 ± 7,31	0,733
	Kadın	17,74 ± 7,62		19.79 ± 6.85		18,86 ± 7,23	0,184
	Kış	20,17 ± 7,62	0.484	18.61 ± 5.71	0,16	19,64 ± 6,61	0,352
	Bahar	18,81 ± 8,59		20,95 ± 7,44		20,32 ± 7,82	0,193

Olgu grubumuzun 8'si (%10,0) komedonal akne, 44'ü (%55,0) hafif-ılımlı papülopüstüler akne, 22'si (%27,5) ciddi papülopüstüler akne- ılımlı nodüler akne ve 6'sı (%7,5) ciddi nodüler akne-konglobat akne grubunda idi. Ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi komedonal aknesi olanlarda $17,45 \pm 7,12$ ng/ml, hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olanlarda $18,78 \pm 6,67$ ng/ml, ciddi papülopüstüler akne, ılımlı nodüler aknesi olanlarda $22,00 \pm 9,77$ ng/ml ciddi nodüler akne-konglobat aknesi olanlarda $19,92 \pm 5,85$ ng/ml idi. Akne şiddetiyle ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,351$). Ek olarak yapılan Post Hoc Tukey analizine göre grupların tek tek birbiriyle 25(OH)D3 vitamini düzeyleri karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Olgularda akne şiddetine göre ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Akne şiddeti	n	%	25(OH)D3 vitamini düzeyi (ng/ml)	p
Komedonal akne	8	10,0	17,45 ± 7,12	0,351
Hafif-ılımlı papülopüstüler akne	44	55,0	18,78 ± 6,67	
Ciddi papülopüstüler akne veya ılımlı nodüler akne	22	27,5	22,00 ± 9,77	
Ciddi nodüler akne veya konglobat akne	6	7,5	19,92 ± 5,85	

Aynı akne şiddetine sahip kadın ve erkek olguların ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Aynı şiddetine sahip olguların ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

Akne şiddeti	Erkek (n=40)		Kadın (n=40)		p
	n	25(OH)D3	n	25(OH)D3	
Komedonal akne	3	22,80 ± 6,12	5	14,23 ± 5,95	0,099
Hafif-ılımlı papülopüstüler akne	22	19,96 ± 7,15	22	17,61 ± 6,08	0,248
Ciddi papülopüstüler akne veya ılımlı nodüler akne	10	24,46 ± 8,90	12	19,97 ± 10,36	0,294
Ciddi nodüler akne veya konglobat akne	5	21,64 ± 5,59	1	11,28	0,105

Olgu grubunda *Fok* I polimorfizminde FF genotipinde 35 (%43,8), Ff genotipinde 38 (%47,5), ff genotipinde 7 (%8,8) kişi vardı. Kontrol grubunda FF genotipinde 41 (%41,0), Ff genotipinde 49 (%49,0), ff genotipinde 10 (%10,0) kişi vardı. Genotip sıklığı açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,917). *Fok* I alleli analizinde olgu grubunda F alleli 108 (%67,5), f alleli 52 (%32,5) sıklığında saptandı. Kontrol grubunda F alleli 131 (%65,5), f alleli 69 (%34,5) sıklığında saptandı. *Fok* I allel sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı (p=0,388). *Fok* I polimorfizmi için Hardy Weinberg eşitliği (HWE)=0,709 normal popülasyonu yansıtmaktaydı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Olgu ve kontrol grubunda *Fok I* polimorfizmi genotip ve allel sıklıkları

							%95 Güven Aralığı		
		Olgu	Kontrol	Toplam	p	OR	Alt	Üst	p
Genotip									
FF	n	35	41	76	0,917	1,00	-	-	-
	%	43,8	41,0	42,2					
Ff	n	38	49	87		0,908	0,489	1,687	0,761
	%	47,5	49,0	48,3					
ff	n	7	10	17		-	0,282	2,381	0,715
	%	8,8	10,0	9,5					
Toplam	n	80	100	180					
	%	100	100						
Allel					0,388	0,914	0,586	0,421	0,388
F	n	108	131	273					
	%	67,5	65,5	66,6					
f	n	52	69	137					
	%	32,5	34,5	33,4					
Toplam	n	160	200	410					
	%	100	100	100					

Olgu grubunda *Bsm* I polimorfizminde, BB genotipinde 9 (%11,3), Bb genotipinde 42 (%51,4), bb genotipinde 37 (%36,3) kişi vardı. Kontrol grubunda ise BB genotipinde 13 (%13,0), Bb genotipinde 53 (%53,0), bb genotipinde 34 (%34,0) kişi vardı. Olgu ve kontrol gruplarını *Bsm* I genotip sıklığı açısından karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,915$). Olgu ve kontrol grubunu *Bsm* I allel yönünden değerlendirildiğinde olgu grubunda B alleli 60 (%37,5), b alleli 100 (%62,5) sıklığında saptandı. Kontrol grubunda ise B alleli 79 (%49,1), b alleli 121 (%48,6) sıklığında saptandı. *Bsm* I allel sıklığı açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p=0,391$). Ancak kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmadı. *Bsm* I polimorfizmi için Hardy Weinberg eşitliği (HWE)=1,19 normal popülasyonu yansıtmaktaydı (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Olgu ve kontrol grubunda *Bsm I* polimorfizmi genotip ve allel sıklıkları

							% 95 Güven Aralığı		
		Olgu	Kontrol	Toplam	p	OR	alt	üst	p
Genotip									
BB	n	9	13	22	0,915	0,812	0,303	2,171	0,678
	%	11,3	13,0	12,2					
Bb	n	42	53	95					
	%	51,4	53,0	52,8					
bb	n	29	34	63					
	%	36,3	34,0	35,0					
Toplam	n	80	100	180					
	%	100	100	100					
Allel									
B	n	60	79	139	0,391	1,088	0,710	1,669	0,391
	%	37,5	39,5	38,6					
b	n	100	121	221					
	%	62,5	60,5	61,4					
Toplam	n	160	200	360					
	%	100	100	100					

Fok I polimorfizmi için hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olan grupla ciddi papülopüstüler akne-ılımlı nodüler aknesi olan grubun genotip ve allel sıklıkları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (genotip dağılımı için $p=0,658$, allel dağılımı için $p=0,326$) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olan grupla ciddi papülopüstüler akne/ılımlı nodüler aknesi olan grubun *Fok I* genotip ve allel sıklıklarının karşılaştırılması

					% 95 Güven Aralığı				
		Hafif-ılımlı papülopüstüler akne	Ciddi papülopüstüler akne/ılımlı nodüler akne	Total		OR	alt	üst	P
Genotip					0,658				
FF	n	17	11	28		1	-	-	-
	%	38,6	50	42,4					
Ff	n	23	9	32		0,605	0,205	1,783	0,362
	%	52,3	40,9	48,5					
ff	n	4	2	6		0,773	0,120	4,959	0,786
	%	9,1	9,1	9,1					
Toplam	n	44	22	66					
	%	100	100	100					
Allel					0,326				
F	n	57	31	88		1,297	0,595	2,833	0,326
	%	70,3	70,4	25,0					
f	n	31	13	44					
	%	29,7	29,6	75,0					
Toplam	n	88	44	132					
	%	100	100	100					

Bsm I polimorfizmi için hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olan olgu grubuyla ciddi papülopüstüler akne-ılımlı nodüler aknesi olan grubun genotip ve allel sıklığı

arasında anlamlı farklılık bulunmadı (genotip dağılımı için $p=0,658$, allel dağılımı için $p=0,328$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olanlarla ciddi papülopüstüler akne/ılımlı nodüler aknesi olan grubun *Bsm I* polimorfizmi için genotip ve allel sıklıklarının karşılaştırılması

							% 95 Güven Aralığı		
		Hafif-ılımlı papülopüstüler akne	Ciddi papülopüstüler akne/ılımlı nodüler akne	Toplam	p	OR	alt	üst	p
Genotip									
BB	n	4	2	6	0,658	0,750	0,115	4,898	0,764
	%	9,1	9,0	9,1					
Bb	n	25	10	35		0,600	0,302	1,776	0,356
	%	56,8	45,5	53					
bb	n	15	10	25		1	-	-	-
	%	34,1	45,5	37,9					
Toplam	n	44	22	66					
	%	100	100	100					
Allel									
B	n	33	14	47	0,328	0,778	0,361	1,675	0,328
	%	37,5	31,8	35,6					
b	n	55	30	85					
	%	62,5	68,2	64,4					
Toplam	n	88	44	132					
	%	100	100	100					

Olgu ve kontrol grubu ortalama VKİ değeri 25 kg/m^2 altında olanlar, $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ aralığında olanlar ve 30 kg/m^2 üzerinde olanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Olgu ve kontrollerde her üç VKİ grubunda da *Fok I* ve *Bsm I* genotip dağılımında anlamlı

fark saptanmadı (*Fok I* için sırasıyla $p=0,332$; $p=0,925$; *Bsm I* için sırasıyla $p=0,272$, $p=0,633$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. VKİ değerlerine göre *Fok I* ve *Bsm I* genotip sıklığının karşılaştırılması

			Olgu				Kontrol			
VKİ (kg/m ²)			<25	25-30	>30	p	<25	25-30	>30	p
<i>Fok I</i>	FF	n	27	7	1	0,332	29	10	2	0,925
		%	44,3	43,8	33,3		43,3	34,5	50,0	
	Ff	n	29	7	2		30	18	1	
		%	47,5	43,8	33,3		44,8	62,1	25,0	
	ff	n	5	2	0		8	1	1	
		%	8,2	12,5	0		11,9	3,4	25,0	
<i>Bsm I</i>	BB	n	5	4	0	0,272	11	2	0	0,633
		%	8,2	25,0	0		16,4	6,9	0	
	Bb	n	33	8	1		35	16	2	
		%	54,1	50,0	33,3		52,2	55,2	50,0	
	bb	n	23	4	2		21	11	2	
		%	37,7	25,0	66,7		31,3	37,9	50,0	

Olgu ve kontrol grubunun *Fok I* ve *Bsm I* genotip dağılımı ile ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeylerini karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı fark bulunmadı (*Fok I* için $p=0,484$, *Bsm I* için $p=0,484$) (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Olgu ve kontrol grubunun *Fok I* ve *Bsm I* genotip dağılımının ortalama 25(OH) D vitamini düzeyleriyle karşılaştırılması

		Olgu		n	Kontrol	p
		n	25(OH) D3 vitamini (ng/ml)			
<i>Fok I</i>	FF	35	18,97 ± 7,71	41	19.47 ± 5,83	0,484
	Ff	38	20,60 ± 8,13	49	22.11 ± 8,15	
	ff	7	17,56 ± 3,89	10	15,72 ± 2,50	
<i>Bsm I</i>	BB	9	17,42 ± 7,51	13	19.87 ± 8,97	0,484
	Bb	42	19,71 ± 6,41	53	20.45 ± 7,61	
	bb	29	20,17 ± 9,34	34	20.50 ± 5,56	

5.TARTIŞMA

Akne, pilosebase birimin polimorfik görünümlü rekürrens ve alevlenmelerle seyreden inflamatuvar bir hastalığı olup insanlığın neredeyse yazıyı bulduğu dönemlerden tıp kitaplarında bahsi geçmektedir (11). Akne ölümcül bir hastalık olmamasına rağmen, kişinin dış görünümünü etkilemesi nedeniyle oluşturduğu psikososyal sekeller hayat kalitesini ciddi derecede etkileyebilmektedir. Akne hastalarında depresyon, genel toplum ortalamasından ortalama 3 kat daha fazla görülür (223). Hatta aknenin diyabet, epilepsi gibi birçok kronik hastalığa göre kişinin zihinsel sağlığında daha fazla bozulmaya sebep olduğu belirtilmektedir (224). Günümüzde artık kronik hastalıklar arasında kabul edilmekte ve yıllarca sürebilen bir seyir izlemekte olan aknenin düşük şiddette bile olsa kişilerin günlük emosyonel, sosyal ve psikolojik fonksiyonlarını etkileyebilen bir hastalık olduğunun dikkate alınması gerekmektedir.

Dermatoloji polikliniklerinde en çok karşılaşılan hastalıklardan biri olan aknenin, 1990-2010 yıllarını kapsayan bir analizde tüm dünyada en sık görülen sekizinci hastalığı oluşturduğu belirtilmiştir (7).

Akne hastalığı esas olarak adolesan dönem hastalığıdır. En sık 16-20 yaş arasında görülmektedir (12, 17). Güney Hindistan'da 309 hastada yapılan bir çalışmada akne hastalarının yaş ortalaması 19,78 olarak bulunmuştur (198). Çalışmamızda akne hastalarının yaşları 18 ile 38 arasında değişmekte olup ortalaması $24,33 \pm 3,62$ idi. Bunun sebebi çalışmamızın toplum bazlı bir çalışma olmaması, hasta profilinin esas olarak tıp fakültesi öğrenci ve asistanlarından oluşması ve çalışmaya 18 yaşının altındaki hastaların dahil edilmemesi olabilir. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,397$).

Akne hastalığı tüm yaşam boyunca her iki cinsiyeti eşit oranda etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (196). Bununla birlikte postadölesan dönemde akne sıklığının kadınlarda arttığı gösteren çalışmalar vardır (23). Bizim çalışmamızda çalışmaya katılanların hastaların 40'ı (%50,0) kadın, 40'ı (%50,0) erkek olup her iki cinsiyette dağılımı eşit olarak izlendi.

Literatürde yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin, artmış periferik androjen dolaşımı ve aşırı aktive olmuş mTORC1 sinyali ile ilişkili olarak akne hastalığında risk faktör olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (225, 227). Çalışmamızda olgu

grubunun VKİ değeri 17,18 kg/m² ile 38,27 kg/m² arasında değişmekte olup ortalaması 22.45 ± 3.49 kg/m² idi ve bu açıdan her iki cinsiyette de ortalama VKİ değeri normal değer olarak kabul edilen 18.5-24.9 kg/m² aralığında bulundu. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubunun ortalama VKİ değeri arasındaki fark anlamlı fark gözlenmedi (p=0,149).

Çalışmamızda erkekler hastalarda ortalama VKİ değeri 24,14 ± 3,83 kg/m², kadınlarda 21,92 ± 3,00 kg /m² olarak saptandı. Erkeklerde kadınlara göre ortalama VKİ değeri anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,05). Her iki cinsiyette de ortalama VKİ değeri normal değer olarak kabul edilen 18.5-24.9 kg/m² aralığına girmektedir. Benzer yaş aralığındaki erkeklerde VKİ değerinin kadınlara göre daha yüksek olması literatür ile uyumlu idi (200).

Akne kliniği açık ve kapalı komedon, papül, püstül, nodül ve kist lezyonlarından oluşan geniş klinik spektrumlu bir hastalıktır (12). Çalışmamızda hastalarımıza *S3 European guideline*' de belirtilen akne derecelendirilme sistemi uygulandı (192). Hastalar; 1) komedonal akne, 2) hafif-ılımlı papülopüstüler akne,3) ciddi papülopüstüler akne veya ılımlı nodüler akne, 4) ciddi nodüler akne-konglobat akne olmak üzere dört gruba ayrılarak incelendi. Yapılan fizik muayenede hastaların 8'i (%10,0) komedonal akne, 44'ü (%55,0) hafif-ılımlı papülopüstüler akne, 22'si (%27,5) ciddi papülopüstüler akne- ılımlı nodüler akne ve 6'sı (%7,5) ciddi nodüler akne- konglobat akne grubunda değerlendirildi. Olgularımızda en sık görülen grup hafif-ılımlı papülopüstüler akne grubu idi. Brezilya'da 452 ortaokul ve lise öğrencisinde yapılan bir çalışmada komedonal akne %61,0, hafif papülopüstüler akne % 30,6, ılımlı papülopüstüler akne % 7,6 oranlarında bildirilmiştir (212). Bizim çalışmamızda inflamatuvar akne lezyonlarının komedonal aknesi olanlardan daha fazla görülme sebebi sebebi çalışmamızın tarama çalışması olmaması, polikliniğimize gelen akne hastalarının tedavi almak amacıyla başvurmuş kişilerden oluşması, bu açıdan daha az kozmetik yakınma oluşturan komedonal akne olgularının polikliniğimize daha az başvurmuş olması olabilir.

Akne, etyogenezinde hala birçok bilinmeyen olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Akne patogenezinde temelde rol oynadığı düşünülen faktörler; komedogenez, artmış sebace bez hiperplazisi ve sebum üretimi, *P. acnes* hiperkolonizasyonu ve inflamasyondur (1). Bunların dışında genetik yatkınlığın, beslenmenin, oksidatif stresin, psikolojik stresin akne kliniğinin oluşmasında diğer önemli faktörler olabileceği düşünülmektedir (29).

D vitamini, tarihsel olarak yağda eriyen vitaminler arasında sınıflandırılrsa da aslında insan vücudunda sentezlenebilen hormon ve hormon prekürsörü olan bir grup steroldür. D vitamininin kemik metabolizması ve kalsiyum-fosfor homeostazındaki bilinen etkileri dışında bugüne kadar 470'ten fazla geni kontrol ettiği belirlenmiştir (9).

Hücrelerde biyolojik işlev gösteren aktif D vitamininin sentezi vücutta birkaç basamakta olmaktadır. Karaciğerde sentezlenen kolesterol, burada 7-DHC'ye çevrildikten sonra periferik dolaşıma geçerek derinin stratum granulosum tabakasına gelir. 290-315 nm boyutundaki UVB radyasyon epidermisi geçerek 7- DHC'deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Bunun sonucunda, inaktif provitamin D3 (7-DHC) previtamin D3'e dönüşür. Previtamin D3 stabil olmayan bir moleküldür vücut sıcaklığında hızlı bir şekilde D3 vitamini dönüşür (2). D3 vitamini dolaşımla karaciğere geçer. Karaciğer hücrelerinin mitokondrilerinde veya mikrozomlarında bulunan CYP27A1, CYP2R1 ve diğer olası enzimler ('25-hidroksilaz enzimleri') ile 25(OH)D3'e (25-hidroksikolekalsiferol, kalsidiol) çevrilerek dolaşıma katılır. 25(OH)D3, periferik dolaşım yoluyla böbreğe gelir ve böbreğin proksimal tübül hücrelerinde mitokondrial CYP27B1 ('25- hidroksikolekalsiferol 1- α hidroksilaz') enzimi ile aktif formu olan 1,25(OH)2D'eye çevrilerek metabolize olur.

D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)2D'dir. 1,25(OH)2D lipofilik olması nedeniyle membrandan hızla geçip nükleustaki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır.

D vitamininin bugüne kadar yapılan çalışmalarda hücre farklılaşması, proliferasyonu, immünmodulasyon, antimikrobiyal etkinlik, antiseptik etkinlik gibi birçok biyolojik işlevinin olduğu gösterilmiştir (2, 3,173, 174, 182).

Bu açıdan çalışmamızda D vitamininin akne patogenezinin bazı basamaklarında immünmoduluar, antimikrobiyal ve antiseptik etkileriyle rol oynayabileceği olabileceği düşünülmüştür.

Günümüzde D vitamini eksikliği tüm coğrafi bölgelerde ve tüm yaş gruplarında dünya nüfusunun neredeyse %50'sinde görülmeye devam etmektedir (144). Gıdalarla alınan D vitamini tüm D vitamini kaynaklarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (149). Bu sebeple D vitamini eksikliğinin esas sebebinin güneşe yeterince maruz kalmamak olduğu düşünülmektedir. Özellikle batının endüstriyel toplumlarında iç mekanlarda geçirilen sürenin uzaması, hava kirliliği ve güneş koruyucu kullanımının artması, dünya nüfusunun giderek yaşlanması, obezitenin

artması, D vitaminininin fakir hazır gıda tüketiminin artması D vitamini eksikliği prevelansının tekrar artmasında rol oynadığı düşünülen faktörlerdir (150, 151).

ABD gibi gelişmiş ülkelerde dahi D vitamini eksikliği prevelansı %25 ile %57 arasında değiştiğini gösterilmektedir (238). Van der Wielen ve ark. 1995 yılında 11 Avrupa ülkesinde yaptığı bir çalışmada, kış aylarında erkeklerin %36'sında, kadınların %47'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Beklenmedik bir biçimde İtalya, İspanya ve Yunanistan gibi ülkelerde D vitamini eksikliği Kuzey Avrupa ülkelerine göre daha fazla rastlanmıştır, bunun sebebinin Kuzey Avrupa ülkelerinde daha fazla balık ve D vitamini ile güçlendirilmiş gıdaların tüketiminin fazla olmasına bağlanmıştır (240). İstanbul'da Ağustos ayında 15-44 yaş arasındaki kadınlarda yapılan bir çalışmada tamamen kapalı giyinen kadınların hepsinde, batı tipi giyinen kadınların %44'ünde serum D vitamini düzeylerinin normalin altında bulunması Türkiye gibi güneşli bir ülkede dahi ciddi sıklıkta D vitamini eksikliği olduğunun bir göstergesidir (239).

Yapılan bir çalışmada 42° enlemdeki coğrafi bölgelerde sonbahar, yaz, ilkbahar aylarında deri tipi 2 olan bir kişinin vücut yüzey alanının yaklaşık %18'inin haftada 2-3 kez 5 dakika güneşle temasının bile D vitamini sentezi için yeterli olduğu gösterilmiştir. Bu süreden daha fazla güneşte kalma durumunda deri kanseri riski nedeniyle güneşten korunma önerilmektedir (153). **Katılımcılarımızın verdikleri adres bilgilerinde 38° enlemde yer alan ve hemen hemen her mevsim açık hava ve güneş görülen İzmir ve çevre bölgelerde yaşadıkları saptandı. Bu açıdan katılımcılarımızda da 5 dakikadan daha fazlayı geçmeyen güneş temasının vücutta D vitamini sentezi için yeterli olabileceği düşünüldü.**

Türkiye'de D vitamini düzeyini popülasyon bazlı ölçen fazla çalışma bulunmamaktadır. Türk toplumdaki ortalama D vitamini düzeyini saptamak amacıyla yapılan ilk çalışma Hekimsoy ve ark. tarafından Manisa'da yapılmıştır. 209 katılımcı ile yapılan çalışmada, olgularda kış ayı ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi $20,70 \pm 15,50$ ng/ml olarak saptanmıştır (241). Bizim çalışmamızda da kış ayında tüm katılımcılarda ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi $19,64 \pm 6,61$ ng/ml bulunarak Hekimsoy ve ark.nın çalışması ile benzer bir sonuç elde edilmiştir.

2014 yılında Yıldızören ve ark.nın 43 nodülökistik akneli ve 46 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, her iki grupta da 25(OH)D3 vitamini eksikliği saptanmış olmakla beraber akneli hastalarda ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı derece daha düşük olduğu gözlenmiştir. Çalışmalarında

nodülokistik aknesi bulunanlarda ortalama 25 (OH)D3 düzeyi $11,2 \pm 5,9$ ng/ml, sağlıklı grupta ise $19,7 \pm 8,1$ ng/ml olarak gelmiştir (201). Rusya’da 2014 yılında yapılan bir çalışmada erkeklerde şiddetli akne ile D vitamini eksikliğinin ilişkili olabileceği destekleyen çalışma mevcuttur (202). Bizim çalışmamızda akne grubunun ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi $19,62 \pm 7,66$ ng/ml, kontrol grubunun ise $20,39 \pm 7,11$ ng/ml olarak saptandı. Akne grubunda çalışmamızda beklendiği gibi D vitamini daha düşük saptanmasına rağmen kontrol grubu ile aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,484$). Çalışma sonucumuzun Yıldızören ve ark. tarafından yapılan çalışmadan farklı olmasının sebebi Yıldızören ve ark.nın yaptığı çalışmada tüm olguların şiddetli akneli hastalarından oluşmasıyken bizim çalışmamızda nodülokistik aknesi olanlar sadece 6 kişi (%7,5) olması nedeniyle istatistiksel anlamlı sonuç çıkmaması olabilir.

Çalışmamızda hastalarda 25 (OH)D3 vitamini düzeyi ortalaması komedonal aknesi olanlarda $18,26 \pm 6,79$ ng/ml, hafif-ılımlı papülopüstüler aknesi olanlarda $18,42 \pm 6,79$ ng/ml, ciddi papülopüstüler akne- ılımlı nodüler aknesi olanlarda $20,64 \pm 9,05$ ng/ml, ciddi nodüler akne-konglobat aknesi olanlarda $19,91 \pm 5,85$ ng/ml olarak saptandı. Hastalarda akne lezyonlarının şiddetiyle 25 (OH)D3 vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi ($p=0,789$).

Yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyinin sıklıkla kadınlarda erkeklere oranla daha düşük gelmektedir (241). Bunun sebebinin erkeklerin daha fazla güneş ışığına maruz kalacak sosyal aktivitelerde bulunması ve kadınlara oranla kıyafetle kapalı vücut alanlarının daha az olması olduğu düşünülmektedir (241). Manisa’da Şubat ayında Hekimsoy ve ark.nın yaptığı çalışmada 25(OH)D3 vitamini eksikliği erkeklerin %66,4’ü, kadınların %78,7’sinde saptanmıştır (241). Bizim çalışmamızda ise kış ayında D vitamini eksikliği erkeklerin %44,4’ü, kadınların %75’inde izlendi. Bu açıdan yapılan çalışma Hekimsoy ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdi. Hekimsoy ve ark.nın yaptığı aynı çalışmada erkeklerin ortalama ortalama 25 (OH)D düzeyi $16,91 \pm 13,09$ ng/ml, kadınların ortalama $15,25 \pm 11,53$ 25 (OH)D düzeyi ise ng/ml olarak gelmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızda erkeklerde ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi $21,51 \pm 7,31$ ng/ml, kadınlarda ise $17,74 \pm 7,62$ ng/ml olarak saptanmış olup aralarında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,027$).

Kış aylarında güneş ışınlarının yeryüzüne düşen açısı azalmasıyla birim yüzeye ulaşan foton sayısının azalmasına bağlı olarak deride daha az miktarda D vitamini sentezlenmesi beklenmektedir (144, 229). Ancak yapılan çalışmalarda D vitamini

eksikliğinin yaz dahil her mevsimde görülebildiğini, hatta artan güneş koruyucu krem kullanımı gibi faktörler nedeniyle mevsimsel farklılığın anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (230, 231). Bizim çalışmamızda tüm katılımcılarda kış ayında ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi $19,64 \pm 6,61$ ng/ml iken bahar ayında $20,32 \pm 7,82$ ng/ml olarak saptandı. Bahar ayında katılımcılardaki ortalama 25(OH)D3 vitamini düzeyi beklendiği gibi kış ayına göre daha yüksek gelmekle beraber mevsimler arası anlamlı fark yoktu ($p=0,484$). Çalışmamızda mevsimin D vitamini düzeyine anlamlı etkisi olmamasının bir sebebi de çalışmaya yaz ayında katılımcı dahil edilmemesi, sadece bahar ve kış ayı gibi birbirini takip eden iki mevsimde çalışmanın yürütülmesinden dolayı olabilir.

Endojen üretilen total 1,25(OH)2D3'nin dolaşımdaki 1,25(OH)D3 düzeyi ile ilişkisi henüz aydınlık kazanmamıştır (213). Bir varsayıma göre, dolaşımdaki DBG ile bağlanmamış ve keratinosit membranından penetre olacak serbest 25(OH)D3 konsantrasyonunun derideki VDR aracılı etkilerini göstermesi için çok düşük kalmaktadır. Bu da D vitamininin derideki etkilerinin serum düzeyinden primer olarak etkilenmeden esas olarak keratinositlerin kendi ürettikleri D vitamininin otokrin, intakrin ve parakrin yollarla etki etmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir (156). Çalışmamızda akne hastalığı ile D vitamini düzeyi ilişkisinin serum D vitamini düzeyine istenilen düzeyde yansımaması bununla ilişkili bir durum olabilir.

Akne hastalığının patogenezindeki önemli basamaklarından biri olan komedogenez, kıl folikülünün infundibular bölgesindeki keratinositlerin proliferasyon ve adezyonundaki artış olarak tanımlanır (25). Yapılan çalışmalar, D vitamininin keratinositler üzerinde antiproliferatif etkileri olabileceğini göstermektedir (2). D vitamininin bu özellikleri ilk defa 1981 yılında Sudo ve ark. tarafından myelositik lösemi hücre dizisinde D vitamininin büyümeyi inhibe, diferansiyasyonu stimüle edici etkisi olduğunun gösterilmesi ile keşfedilmiştir (210). Yaklaşık 2 yıl sonra, Kuroki ve ark. tarafından benzer özellik keratinositlerde de gösterilmiştir (211). D vitamininin bu özelliğinden hem topikal hem oral tedavi olarak psöriasis gibi epidermal proliferasyonun görüldüğü hastalıkların tedavisinde yararlanılsa da, D vitamininin sağlıklı deriye uygulamalarında ilginç bir şekilde keratinosit proliferasyonu ve epidermal hiperplazide artış da görülebilmektedir (229, 217). Bir çalışmada, 1,25(OH)D3 uygulanan farelerin derisinde beklenenin aksine keratolitik aktivite görülmediği gibi komedon alanında ve epidermal kalınlıkta ılımlı bir artış

tespit edilmiştir (218). Bu bilgiler ışığında D vitamininin aknenin komedogenez basamağında etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Akne hastalığının patogenezindeki bir diğer önemli basamak artmış sebace bez hiperplazisi ve sebum sekresyonudur (25). Yapılan çalışmalar hastalardaki sebum sekresyonunun genellikle akne lezyonlarının şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir (48). Sebace bezlerdeki sebositler, hücre içi lipid sentezleyerek hücre boyutlarını arttırırlar ve sebace kanala holokrin salgı şeklinde sebum şeklinde boşalırlar. Sebum akne patogenezindeki etkilerini birkaç yolla gösterir. Bunlardan en önemlisi sebumun *P. acnes* için uygun anerobik üreme ortamı oluşturmaktır. Sebum foliküler kanala geçince içeriğindeki trigliserid *P. acnes*'in lipaz enzimi tarafından parçalanır ve ortamdaki proinflamatuvar özellikte serbest yağ asidi düzeyi artar (36). Komedogenezin etkisiyle infundibuler keratositlerdeki proliferasyon ve adezyon artışına bağlı kıl folikülü şişe boynu görünüm alır. Daralan folikül kanal nedeniyle sebum ve keratinöz materyal ile dolu komedon folikül duvarını gerginleştirir ve foliküler duvarı rüptüre eder. Gerçekleşen bu foliküler rüptürün akne patogenezinde önemli bir basamak olan inflamasyonu başlattığı ya da var olan inflamasyonu şiddetlendirdiği düşünülmektedir (58).

2008 yılında Krämer ve ark. tarafından yapılan bir in vitro çalışma, yüksek farmakolojik konsantrasyonda D vitamininin hızlı proliferasyon özelliği olan SZ95 sebosit hücrelerini G1 fazında durdurarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 1,25 (OH)2D3 ile inkübasyondan sonra SZ95 sebositlerde nötral ve polar lipid düzeylerinde düşme, IL-6 ve IL-8 sekresyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (3). 2001 yılında Sato ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada insan sebace bezlerine benzer yapıda olduğu bilinen hamster sebace bezleri 1,25 (OH)2D3 ile tedavi edildiğinde intraselüler lipid damlacıklarının miktarının azaldığı gösterilmiştir (215).

Akne hastalarında sağlıklı kişilere göre artmış sebace bez hücre proliferasyonunun ve sebum üretiminin arttığı dikkate alındığında D vitamininin akne patogenezindeki artmış sebace hiperplazisi ve sebum üretimi basamağında inhibe edici etkisi olabileceği düşünülmüştür.

Akne hastalığında görülen inflamasyonda doğal immun yanıtın ve edinsel immun yanıtın beraber rol aldığı düşünülmektedir (29). Doğal immun yanıt, özgül olmayan ancak hızlı yanıtta sorumludur. Akne patogenezinde doğal immun yanıtta komplemanlar, antimikrobiyal peptidler, kemokinler ve sitokinlerin dahil olduğu

humoral faktörler, patern tanıma reseptörleri (Patern Recognition Receptors, PRP) alttipinden olan Toll like reseptör (TLR) ve makrofajlar, nötrofiller rol oynamaktadır. Edinsel immün yanıt ise sitokin ve kemokinlerden ve T lenfositlerden oluşmaktadır (36).

Toll like reseptörler, ekstraselüler ve intraselüler parçaları olan bir transmembran proteinidir. Patojen ilişkili moleküler paterni (PAMP) tanınmasıyla transkripsiyon faktör NFkB'nın nükleer translokasyonu gerçekleşir ve birçok immun cevaba yol açacak genin ekspresyonu artar (44, 203). TLR-2 gram pozitif bakterilerdeki lipoproteinleri, lipomannanları ve lipoteikoik asitleri tanırken, TLR-4 gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkaridleri tanır. PAMP'lar, TLR reseptörünün ekstraselüler bölgesindeki lösinden zengin bölgesi tarafından tanınır, intraselüler IL-1 reseptör benzeri parçası tarafından sinyal transdüksiyon kaskatını başlatarak antimikrobiyal peptidler, oksijen türevleri ve bazı sitokinlerin salınımını gerçekleştirir (204).

Yapılan birçok araştırma D vitamininin hem doğal immün yanıtta hem edinsel immün yanıtın düzenlenmesinde etkilerinin olduğunu göstermektedir (205).

İnsan keratinositlerinde, T lenfositlerinde, monositlerde, makrofajlarda, antijen sunan hücrelerde ve sebositlerde de 25(OH)2D ve 1,25(OH)D3 üretebilme yeteneği ve VDR ekspresyonu yapabildikleri bildirilmiştir (3, 7, 157).

D vitamininin akne patogenezinde rol oynayan edinilmiş immun sistemdeki etkisi T hücre aktivasyonunu azaltarak, regülatuar T hücreleri indükleyerek, APC hücrelerinin maturasyonu azaltarak yaparken; doğal immün sistemdeki etkisini ise, AMP salınımını ve TLR ekspresyonunu yapmaktadır (160, 161). Yapılan çalışmalarda β defensin 2'nin olgunlaşmamış dendritik hücrelerde ve nötrofillerde kemotaktik etki ile hafıza T hücrelerinin göçünde rol aldığı, katelisidinin ise sitokin ve kemokin üretimi ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (11, 69).

Bir çalışmada, 1,25(OH)2D3'ün enfeksiyon ya da deri hasarı sonrası TLR-2 ve TLR-4'lerin koreseptörü olarak görev yapan CD14 ekspresyonunu arttırarak doğal immün sistemi aktive ettiği gösterilmiştir (161, 171). TLR-2 ve CD14 aktivasyonu 1,25(OH)D3 üreten 1- α hidroksilaz enzimini stimüle ederken aynı zamanda AMP ekspresyonunu da arttırır (213). 1,25(OH)D3'nin katelisidini daha güçlü, β 2 defensini daha az olmak üzere her ikisini de stimüle ettiği gösterilmiştir (172). 1,25(OH)D3'nin gram pozitif bakterilerin lizozomal yan ürünü olan muramil peptid varlığında monositlerde ve epitel hücrelerde HBD2 (İnsan β defensin 2 geni) ve CAMP (İnsan katelisidin antimikrobiyal peptid geni) genlerini sinerjistik olarak

doğrudan eksprese gösterilmiştir (173, 174). İnsan katelisinin ailesinden LL-37'ye dönüşen hCAP-18'in, 1,25(OH)D3 ile indüklendiği gösterilmiş ve başka bir çalışmada serum D vitamini düzeyi ile LL-37'nin korele olduğu gösterilmiştir (175, 176).

Bununla birlikte akne hastalarında katelisinin, β defensin-1, β -defensin-2, laktoferrin, lizozim gibi AMP'lerin ekspresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (54). β defensin-1 ve β defensin-2 nin kontrollere göre akne vulgaris lezyonlarında daha yüksek görülmesi β defensinin akne vulgaris patogenezinde rolünü gösteren başka bir çalışmadır (66). Bir çalışmada yılan venomundan elde edilen bir AMP olan Katelisin-BF *P. acnes* 'in tedavisinde etkili olduğu gösterilmesi akne tedavisinde katelisinlerin ilaç olarak kullanılabilmesi düşündürmüştür (206). Bununla beraber akne hastalarında sağlıklı kişilere göre pilosebace birimde daha yüksek oranda *P. acnes* yoğunluğu olduğu bilinmektedir (57). Bu bilgiler ışında D vitamininin derinin doğal immün yanıtı özellikle TLR-2 aracılığıyla ya da doğrudan katelisin ve β -defensin-2'yi arttırarak *P. acnes* 'e karşı antimikrobiyal etkinliği güçlendirebileceği düşünülmüştür.

Akne patogenezinin inflamasyon basamağında edinsel immün sistemin de doğal immün sistem kadar önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle Th1 ve Th17'nin aknenin inflamasyon basamağında etkin rolü yapılan çalışmalarda gösterilmektedir.

Mouser ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada hastalığın erken döneminden itibaren *P.acnes* 'in indüklemesiyle Th1 hücrelerinin akne lezyonlarında arttığı gösterilmiştir (232). Başka bir çalışmada akne lezyonlarında Th1 ile ilişkili IFN- γ ve Th17 ile ilişkili IL-17 daha yüksek bulunmuştur. Bir başka bulgu da Th17 diferansiyasyonunda rol oynayan IL-21'in akne lezyonlarında arttığı gösterilmesidir (75, 76). 2015 yılında Kistowska ve ark. tarafından yapılan çalışmada IFN- γ ve IL-17'nin birlikte arttığı farklı bir Th1/Th17 altgrup varlığı tespit edilmiştir (77). IL-17, etkisini keratinositleri stimüle ederek ve proinflamatuvar sitokin salınımını arttırarak göstermektedir (78). Yapılan çalışmalar, D vitamininin hem Th1 hem Th 17 lenfosit hücrelerini baskılayabildiğini göstermektedir. Bir çalışmada D vitamininin Th1 proliferasyonunu inhibe ederek IL-1, TNF α ve interferon- γ (IFN- γ) salınımını azalttığı saptanmıştır (178). Penna ve ark. 2011 yılında yaptığı bir çalışmada 1,25(OH)2D3 verilen farelerde serum IL-17 düzeylerini daha düşük bulmuştur (179). Aynı yıl Joshi ve ark. tarafından, 1,25(OH)D3'ün Th17'yi IL-17 gen ekspresyonunu azaltarak baskıladığı gösterilmiştir (180).

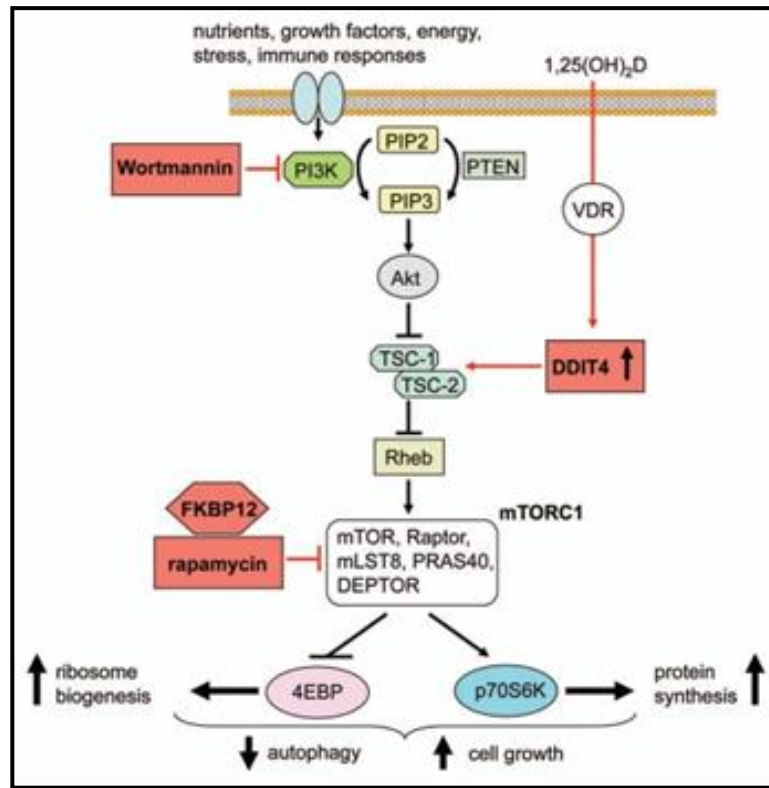
Tüm bu bilgiler akne patogenezinin inflamasyon basamağında önemli rolü olduğu gösterilmiş olan Th1 ve Th17'nin D vitamini tarafından inhibe edildiğini göstermektedir. Bu da bize, D vitamininin aknede antinflamatuar etkinlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Antijenlerin büyük çoğunluğu, özelliklede protein yapısındaki antijenlerin immun yanıtı uyarabilmeleri için zorunlu olarak immun sistem hücreleri tarafından algılanabilecek düzeye indirgenmeleri gerekmektedir. Antijenleri küçük peptit parçalarına ayırarak işleyen ve sunan hücrelere ise ortak olarak antijen sunan hücreler (APC) denilmektedir. Epidermiste yerleşmiş APC'lere dendritik hücreler/ Langerhans hücreleri (LH) denilmektedir. Bakteriyel patojenler LH'leri aktive eder. Aktivasyon sonrası sekonder lenf nodlarına giden LH'leri, burada T hücrelerini antijene özgül olarak aktive ederler. APC'lerin CD4+ T (Th) hücre yanıtını başlatmada kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir. Antijen sunumu, dendritik hücrelerin MHC (doku uygunluk kompleksi proteinleri) molekülleri ile birlikte CD4+ T lenfosit reseptörlerini aktive etmesi yalnızca kostimulatör etkileşimi ile olur. Dendritik hücreler ile Th hücreler arasında eğer bu kostimulasyon oluşmazsa Th hücreler anerjik olarak kalır. Kostimülasyon sırasıyla T hücrelerdeki CD28 ve CD154 ile dendritik hücrelerdeki CD80/CD86 ve CD40 arasında bağlanma ile gerçekleşmektedir (177).

Akne hastalığında rol oynadığı düşünülen *P. acnes* 'in hücre duvarındaki polisakkaritleri ile APC'leri doğrudan stimüle ettiği gösterilmiştir (214). D vitamininin APC diferansiyasyonunu, olgunlaşmasını, aktivasyonunu azaltıp apoptozisini arttırarak Th yanıtı azalttığı gösterilmiştir. D vitamininin Th hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisinin doğrudan olduğu gibi, APC'ler üzerinden dolaylı olarak da olabileceği düşünülmektedir (177). Bu da bize, D vitamininin aynı zamanda epidermisteki APC'lerin aktivitesini düşürüp Th yanıtını azaltarak aknenin inflamasyon basamağında inhibe edici etkisi olabileceği düşündürülmüştür.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, özellikle yüksek glisemik indeksli gıdaların, glikozun ve süt gibi lösün içeriği zengin gıdaların hücre büyüme-gelişmesinden ve lipid sentezinden sorumlu nükleer mTORC'u aktive ederek veya FoxO1'in nükleustaki düzeyini düşürerek akne patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (97, 98, 99, 100, 102). mTORC'un lipojenik transkripsiyon faktörü olan SREBP-1'i indükleyip sebosit proliferasyonunu, T hücre diferansiyasyonunu, komedogenezde

anahtar faktör olan infundibular keratinositlerin proliferasyonunu, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23 ve androjen sekresyonunu arttırarak akne gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (99). Artmış insülin ve IGF-1 sinyalinin etkin olduğu düşünülen bir diğer olası mekanizma ise, fosfoinozitol-3 kinaz/Akt yoluyla nükleer FoxO1 düzeyinin düşürmesidir. FoxO1'in nükleustan sitoplazmaya geçmesi ile androjen reseptör aktivasyonunun, komedogenezin, lipogenezin indüklendiği bildirilmektedir (100). Aynı şekilde, akne tedavisinde kullanılan benzoil peroksit, tetrasiklin, eritromisin, izotretinoin gibi birçok ilacın bir etki mekanizmasının da FoxO1 transkripsiyonel aktivitesini arttırması ve mTORC1 sinyalini azaltması olduğu düşünülmektedir (220).



Şekil 2.14. D vitamini- mTORC sinyal yolu (219)

Yapılan bir çalışmada D vitamininin FOX sinyalini arttırırken, DNA damage inducible transcript 4'ü (DDIT4) stimüle ederek mTORC1'i inhibe ettiği saptanmıştır. Bunu destekleyen bulgulardan biri DDI4 *knock out* farelerde 1.25(OH)2D3'ün beklenen antiproliferatif etkinliğinin görülemediğinin gözlenmesidir (214, 219). Tüm bunlar, D vitamininin mTORC1 inhibe ederek veya FoxO1'yi aktive ederek de kene patogenezinde etki edebileceğini düşündürmüştür.

1,25(OH)D₃ etkilerini VDR reseptörü aracılığıyla yapmaktadır. VDR, ligandla aktive edilen bir transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon gösterir. VDR ise, tiroid ve retinoid reseptörlerinin de dahil olduğu nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir (146). Bu reseptörlerin DNA bağlanma bölgesi oldukça korunmuştur, yaklaşık %40 oranında benzerlik gösterir. 1,25(OH)D₃'ün etkinliği ilk olarak, VDR'nin LBD kısmına bağlanması ile başlar. 1,25(OH)D₃'ün VDR'ye bağlanması ile VDR'de yapısal değişiklik oluşur. Böylece 1,25(OH)D₃-VDR kompleksi başka bir reseptöre, RXR'ye bağlanabilir duruma gelerek 1,25(OH)D₃-VDR-RXR kompleksini oluşturur. Bu heterodimerizasyon, DNA'ya ligand-bağımlı yüksek affiniteli bağlanma için gereklidir. VDR'nin DBD kısmı, D vitamini ilişkili genlerin promoter bölgelerinde bulunan VDRE bölgesine bağlanmasıyla belirli genlerin ekspresyonu ve transpresyonu düzenlenir (146).

Kromozomal 12q13.1 bölgesine yerleşmiş olan VDR geni ilk defa 1988 yılında izole edilmiş, ancak VDR geninin genomik yapısı yaklaşık 10 yıl sonra anlaşılmaya başlanmıştır (8). Bugüne kadar en az 470 polimorfizmin saptandığı VDR, yüksek polimorfizme sahip bir yaklaşık 100 kb boyutlarında büyük bir genidir. VDR geni, 11 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır (9).

Toplumda %1 sıklıkla görülen DNA baz değişimleri polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. VDR geninde bugüne kadar birçok polimorfizm tespit edilmesine rağmen, polimorfizmlerin çoğu anonim RFLP (*Restriction fragment length polymorphism*) şeklindedir ve çoğunlukla proteindeki aminoasit dizisini değiştirmedikleri için işlevsel etkileri bilinmemektedir (8).

VDR polimorfizmleri bugüne kadar vitamin D dirençli raşitizm, hiperparatiroidizm, psoriasis, insülin bağımlı diyabet, prostat kanseri, meme kanseri, primer bilier siroz, inflamatuvar barsak hastalığı gibi birçok hastalıkta çalışılmıştır (233).

VDR genindeki, TNP'lerin saptanması çalışmamızda olduğu gibi restriksiyon enzimi veya restriksiyon endonükleazı) PCR-RFLP metodu ile yapılabilmektedir.

VDR geni içindeki en sık *Cdx 2*, *Fok I*, *Bsm I*, *Apa I* ve *Taq I* polimorfizmleri görülür.

Çalışmamızda en sık görülen VDR gen polimorfizmlerinden olan *Bsm I* ve *Fok I* polimorfizmleri çalışılmıştır.

Fok I, genin 5' ucunda 2. ekzonda bulunan başlangıç kodon içinde bir polimorfizmdir. *Fok I* polimorfizmini belirlemek için *Fok I* restriksiyon enzimi kullanılmaktadır. Başlangıç kodonu olan ATG'de T→C değişimi olmadığı durumda,

endonükleaz enzimi ile kesim olur ve translasyon ilk ATG'den başlar ve 427 aminoasitlik VDR proteini sentezlenir ve f allelini oluşturur. Ancak T→C değişimi olursa ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon ikinci ATG'den başlarsa ve bunun sonucunda 424 aminoasit uzunluğunda yine fonksiyonel olan ancak daha kısa başka bir VDR proteini sentezlenir ve F allelini oluşturur. Kısa formunun uzun formundan fonksiyonel olarak daha aktif olduğu düşünülmektedir (191). Bu polimorfizme başlangıç kodon polimorfizmi de denilmektedir. *Fok I* polimorfizmi bugüne kadar VDR'de fonksiyonel olduğu öğrenilebilmiş tek VDR protein polimorfizmidir (191). *Bsm I* polimorfizmi, genin 3' ucunda ekzon 8 ve 9 arasında yer alan intronda gerçekleşir. *Bsm I* polimorfizminin VDR yapısını etkilemediği düşünülmektedir yani bilinen fonksiyonel bir etkisi yoktur. Fakat *Bsm I* 3' ucunda bulunan 3 tekrarlı polya ile kuvvetle ilişkilidir ve VDR mRNA kararlılığını azaltabildiği bunun da hedef hücrede daha az VDR ekspresyonu ve D vitaminine daha az yanıt verilmesi anlamına gelebileceği düşünülmektedir (191).

Evrimsel olarak kromozom üzerinde birbirine yakın olan alleller beraber kalırlır. Bu duruma bağlantı dengesizliği (LD, linkage disequilibrium) denilir. Bunun anlamı bir bölgedeki bir polimorfizmin komşu allellerle ilgili bilgi verebilmesidir (9). Bunun VDR geni açısından önemi VDR'nin doğrudan doğruyan belli bir hastalığa yol açan bir gen olmasa da hastalığa neden olan esas genle bağlantı dengesizliği ile ilişkili etki edebileceğidir. Kısacası henüz bilinmeyen bir alleldeki bir genle VDR ilişkide olabilir ve bu lokus VDR ile beraber kalırlıyor olabilir. *Bsm I* polimorfizminin LD gösterdiği düşünülmektedir (237).

Aknenin çoğu kez güçlü aile anamnezi ile beraber görülmesi poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (29, 82, 83, 84, 85) Bunlara örnek olarak XXY genotipine sahip Kleinfelter sendromlu kişilerde, CYP1A1 gen polimorfizminin ve TIMP2 genotipi taşıyanlarda artmış akne hastalığı riski olması örnek olarak verilebilir (86, 87, 88).

Literatürde bildiğimiz kadarıyla akne hastalığı ile VDR polimorfizmlerinin ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda incelediğimiz *Fok I* ve *Bsm I* polimorfizmlerinin Hardy-Weinberg eşitliğine uygun dağılım gösterdiği saptandı (sırasıyla $p=0,400$; $p=0,276$). Bu da, çalışmamızın normal popülasyonu yansıttığını göstermekteydi.

Çalışmamızda *Fok I* polimorfizminin olgu grubunda FF %43,8, Ff %47,5, ff % 8,8; kontrol grubunda FF %41, Ff %49, ff %10 genotip sıklığında bulundu. *Fok I* genotip

sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,917$). *Fok* I polimorfizmi için olgu grubunda F alleli sıklığı %67,5, f alleli sıklığı %32,5 iken; kontrol grubunda F alleli sıklığı %65,5, f alleli sıklığı %34,5 idi. Allel sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,388$).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda *Fok* I polimorfizmi ile akne arasında bir ilişki gözlenmedi.

Diğer çalışılan polimorfizm olan *Bsm* I polimorfizminin olgu grubunda BB %11,3, Bb % 51,4, bb %36,3; kontrol grubunda BB % 13,0, Bb %53,0, bb %34,0 genotip sıklığı saptandı. *Bsm* I genotip sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,915$). *Bsm* I polimorfizmi için olgu grubunda B alleli sıklığı %39,0, b alleli sıklığı %61,0; kontrol grubunda B alleli sıklığı %39,5, B alleli sıklığı %60,5 idi. Allel sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,391$).

Tüm bu sonuçlarla çalışmamızda *Bsm* I polimorfizmi ile akne arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda aynı zamanda hastaların akne şiddetine göre *Bsm* I ve *Fok* I genotip ve allel dağılımı belirlendi. Çalışmamızda lezyonların esas olarak hafif-ılımlı papülopüstüler akneli grubuyla (%55), ciddi papülopüstüler ve ılımlı nodüler akne grubunda (%27,5) olması nedeniyle sadece bu iki grubun genotip ve allel frekansı çalışılması uygun görüldü. Gruplar arası genotip ve allel sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (*Bsm* I polimorfizmi için genotip sıklığı $p=0,658$, allel sıklığı $p=0,328$, *Fok* I polimorfizmi için genotip sıklığı $p=0,658$, allel sıklığı $p=0,326$).

Obezite, günümüzde birçok hastalığın morbidite ve mortalitesini arttırmasından dolayı tüm dünyada en önemli sağlık probleminin başında gelmektedir. Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin vücut yağ dokularında sekestre olarak biyoyaralanımının azalması nedeniyle, obez kişilerde D vitamini eksikliği daha fazla görülmektedir. Bunun dışında obez kişilerin genel topluma oranla daha az sosyal aktivitede bulunmalarından dolayı daha az güneş ışığına maruz kalmaları ve D vitamini içeriği düşük fast-food gıdalar tüketmeleri de olası obezlerdeki D vitamini eksikliğini diğer nedenlerini oluşturduğu düşünülmektedir (144, 242). Yapılan çalışmalar VKİ'nin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak vücut yağ oranını gösteren en önemli belirteçlerinden biri olduğunu göstermektedir (243). Bizim çalışmamızda da hastalarda VKİ değeri arttıkça 25(OH)D3 vitamini eksikliği oranının anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0,008$).

Akne, üzerine oldukça fazla çalışma yapılmasına rağmen hala etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış multifaktöriyel bir hastalıktır ve bu açıdan hala dikkati üzerine çekmektedir.

D vitamininin patogeneizde rol oynadığı bilinen hastalıklarda serum D vitaminini arttırmaya yönelik tedaviler kullanılmaya başlanmış ve ucuz bir tedavi olan D vitamini kullanımı sonrası bu hastalıklarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (244, 245)

Toplumda çok sık görülen akne, kişilerin yaşam kalitesini oldukça bozabilen bir hastalıktır. Akne ile D vitamini arasında eğer ilişki bulunması halinde hastalarda kolaylıkla çalışılabilen tek bir kan örneğiyle serum D vitamini düzeyi bakılabilecek, eksikliği bulunması halinde hastalara D vitamini takviyesi verilmesi veya günlük yaklaşık 5 dakika güneşlenilmesi, D vitamininden zengin diyet önerilmesi gibi hastaların kolaylıkla uygulanabilecekleri basit günlük önerilerde bulunulabilecektir. Bu da başka hastalıklardaki faydaları zaten bilinmekte olan D vitamininin akne hastalığının önlenmesinde veya tedavisine yardımcı olunmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, tüm katılımcıların aynı mevsimde çalışmaya alınamaması, yeterli yüksek şiddette akne olgusunun çalışmaya dahil edilememesi, kaynak yetersizliği nedeniyle dokularda D vitamini ve VDR düzeyine bakılamaması olarak sıralanabilir.

Bu çalışmada, akne hastalığının D vitamini ile ilişkisinin bilinmesi ve varsa hastalığın genetik temelini ve polimorfizmlerinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Ancak bu konudaki çalışmaların yetersizliği, akne hastalığının multifaktöriyel doğası göz önüne alındığında daha geniş katılımcı sayısı ile daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına gerektiği ortaya çıkmaktadır. Böylece, akne hastalığının patogenezinin anlaşılmasında bir adım daha atılacak, hastalığın tedavisinde ve koruyucu hekimlik alanında yeni yaklaşımlar ortaya konabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Serum D vitamini düzeyi ile hastalık arasında bir ilişki gözlenemedi.

Kadın olgularda erkek olgulara göre D vitamini düzeyi anlamlı düşük saptandı.

Olgularda akne şiddeti ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Olgularda VKİ arttıkça D vitamini eksikliğinin arttığı saptandı.

Bsm I ve *Fok I* polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubu arasında bir ilişki gözlenemedi.

Akne şiddeti ile *Bsm I* ve *Fok I* polimorfizmi genotip dağılımı açısından ilişki saptanamadı.

VKİ değerleri ile *Fok I* ve *Bsm I* polimorfizmi genotip dağılımı açısından ilişki saptanamadı.

Fok I ve *Bsm I* polimorfizmleri ile VKİ arasında ilişki saptanamadı.

D vitamininin akne patogenezinde rolü olabileceğini düşündüren çalışmalara son zamanlarda daha sık rastlanmaktadır. Bilindiği kadarıyla Türk popülasyonunda akne ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olabileceğini düşündüren sadece bir çalışma bulunmaktayken, VDR gen polimorfizmleri ile akne ilişkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. D vitaminin giderek daha iyi anlaşılmasına başlanan antimikrobiyal, immunmodülatuar ve antiseboreik etkileri göz önüne alındığında D vitamini ve VDR polimorfizmleri ile akne arasında neden-sonuç ilişkisini belirleyecek daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

BOZKURT A. Akneli hastalarda D vitamini düzeylerinin ve VDR (Vitamin D Reseptör) Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. İzmir, 2015.

Amaç: Akne vulgaris, deride pilosebace birimin polimorfik görünümlü rekürrens ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Aknenin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamakla beraber hastalıkta temelde dört faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler; komedogenez, artmış sebace bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artış, *Propionibacterium acnes*'in hiperkolonizasyonu ve inflamasyondur. D vitamini, besinlerle alınan veya vücutta sentez edilen, kalsiyum-fosfor homeostazı rolü ile bilinen steroid türevi bir hormondur. Günümüzde D vitamininin klasik olarak kemik metabolizmasındaki işlevleri dışında derideki birçok hücre tipinde farklı biyolojik işlevleri olduğu saptanmıştır. Yapılan son çalışmalarda D vitamininin Vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla deride immunmodülatör, antiinflamatuvar, antiimikrobiyal özellikleri ve sebace bez hücrelerinde düzenleyici etkileri olduğu gösterilmektedir. D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D'nin çoğu biyolojik etkisi, yüksek afiniteli vitamin D reseptör (VDR) varlığını gerektirir. VDR proteinin yapısını ya da ekspresyonunu düzenleyen VDR geni, 12q13.1'de'de haritalanmış olan yaklaşık 100 kb DNA boyutunda olan bir gendir. Bugüne kadar 470'ten fazla tek nükleotid polimorfizmi gösterilen VDR geninde *Bsm I* ve *Fok I* en sık görülen polimorfizmler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda akne vulgaris tanılı bireyler ile sağlıklı bireyler arasındaki serum D vitamini düzeylerinde ve VDR geninin *Fok I* ve *Bsm I* gen polimorfizmlerinde farklılık olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2013 ve Ocak 2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, yaşları 18-45 arasında değişen, kronik sistemik hastalığı olmayan her iki cinsiyetten akne vulgaris tanılı olgu ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Demografik ve klinik özellikler takip formuna kaydedildi. Tüm katılımcılardan kan örnekleri toplandı. ELİSA yöntemi ile serum D vitamini düzeyi, PCR ve elektroforez yöntemi ile VDR

Fok I ve *Bsm I* polimorfizmleri incelendi. Araştırma, olgu-kontrol çalışması olarak planlandı.

Bulgular: Çalışmaya 80 (40 kadın/40 erkek) akne vulgarisli olgu ve 100 (49 kadın/51 erkek) sağlıklı kontrol alındı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmada olgu grubunun D vitamini düzeyi $19,62 \pm 7,66$ ng/ml iken, kontrol grubunun $20,39 \pm 7,11$ ng/ml idi. Yapılan analizlerde D vitamini düzeyi arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,484$). *Fok I* polimorfizmi olgu grubunda FF %43,8, Ff %47,5, ff %8,8; kontrol grubunda FF %41,0, Ff %49,0, ff %10,0 genotip sıklığında bulundu. *Fok I* genotip sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,917$). *Fok I* polimorfizmi için olgu grubunda F alleli sıklığı %67,5, f alleli sıklığı %32,5; kontrol grubunda F alleli sıklığı %65,5, f alleli sıklığı %34,5 olarak bulundu. *Fok I* polimorfizmi allel sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,388$). *Bsm I* polimorfizmi olgu grubunda BB %11,3, Bb % 51,4, bb %36,3; kontrol grubunda BB %13,0, Bb %53,0, bb %34,0 genotip sıklığında bulundu. *Bsm I* genotip sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,915$). *Bsm I* polimorfizmi için olgu grubunda B alleli sıklığı %37,5, b alleli sıklığı %62,5; kontrol grubunda B alleli sıklığı %39,5, B alleli sıklığı %60,5 olarak bulundu. *Bsm I* allel sıklığı açısından olgu ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,391$).

Sonuç ve tartışma: Akne vulgarisli olguların ve sağlıklı kontrollerin serum D vitamini seviyesinde ve VDR geninin *Fok I* ve *Bsm I* polimorfizmleri genotip ve allel sıklıklarında farklılık izlenmemiştir. Çalışmamız D vitamini serum düzeyi ve *Bsm I* ve *Fok I* gen polimorfizmlerinin akne patogenezinde rol oynamadığını göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Akne vulgaris, D vitamin, VDR polimorfizmi, *Fok I*, *Bsm I*.

ABSTRACT

BOZKURT A. Investigation of serum Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. Ege University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology. Thesis of Specialty, İzmir, 2015.

Aim: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of pilosebaceous unite. It's characterized by wide range of clinical pictures showing recurrence and aggravation. Pathogenesis of acne has not been clearly elucidated but four main factors are considered to play major roles in etiology. These factors are; comedogenesis, increased sebaceous gland hyperplasia and sebum production, hypercolonisation of the follicle by *Propionibacterium acnes* and induction of inflammatory response. Vitamin D is a steroid-derived hormone which is known classically for its role in bone mineralisation and calcium-phosphate homeostasis. Recently it has been discovered that vitamin D has some additional immunomodulatory, antiinflammatory, antimicrobial effects in skin cells and regulatory effects in sebaceous glands. Most biologic effects of vitamin D is occurred by means of vitamin D receptor (VDR). VDR gene is located 12q13.1 region and sized about 100 kb. Until today more than 470 polymorphisms has been discovered in VDR gene. *Bsm I* ve *Fok I* are one of the most common polymorphisms of VDR gene. In our study we aimed to show if there is a significant difference in serum levels of vitamin D and VDR gene *Fok I* and *Bsm I* polymorphisms in acne patients.

Materials and Methods: Patients diagnosed with acne vulgaris and healthy subjects aged between 18 and 45 years with no chronic systemic disease administered at Ege University Medical Faculty Hospital Dermatology outpatient clinics from December 2013 to January 2015 were included in the study. Blood samples were collected. PCR and gel electrophoresis is used to detect VDR gene for *Fok I* and *Bsm I* polymorphisms. ELISA method is used for measurement of blood vitamin D level. We performed a case-control study.

Results: We evaluated 80 patients (40 female/40 male) diagnosed with acne vulgaris and 100 healthy volunteers (49 female/51 male) as a control group. There were no

significant differences between the study groups in relation to age, body mass index and sex distribution. Demographic and clinical features of the patients were recorded. Median serum vitamin D levels of patient group and control group were $19,62 \pm 7,66$ ng/ml and $20,39 \pm 7,11$ ng/ml, respectively. There was no significant difference between patient group and control group for serum vitamin D level ($p=0,484$). FF 43,8%, Ff 47,5%, ff 8,8% genotype percents were found in patients and FF 41,0%, Ff 49,0%, ff 10,0% in control group that has *Fok I* polymorphism. There was no significant difference in genotypic frequencies between patient and control group according to the *Fok I* polymorphism ($p=0,917$). F 67,5%, f 32,5% allele percents were found in patients and F 65,5%, f 34,5% in control group that has *Fok I* polymorphism. There was no significant difference in allelic frequencies between patient and control group according to the *Fok I* polymorphism ($p=0,388$). BB 13,3%, Bb 51,4%, bb 35,2% genotype percents were found in patients and BB 13,0%, Bb 53,0%; bb 34,0% in control group that has *Bsm I* polymorphism. There was no significant difference in genotypic frequencies between patient and control group according to the *Bsm I* polymorphism ($p=0,915$). B 39,0%, b 61,0% allele percents were in found in patients and B 39,5%, b 60,5% in control group that has *Bsm I* polymorphism. There was no significant difference in allelic frequencies between patient and control group according to the *Bsm I* polymorphism ($p=0,391$).

Conclusion: We couldn't find significant difference in serum vitamin D levels and VDR gene *Fok I* ve *Bsm I* polymorphisms between patients diagnosed with acne vulgaris and control group. We failed to show the role of vitamin D and *Bsm I* ve *Fok I* polymorphisms in acne pathogenesis.

Key words: Acne vulgaris, Vitamin D, VDR polymorphism, *Fok I*, *Bsm I*

7.KAYNAKLAR

- 1) Berson DS, Shalita AR (1995) The treatment of acne: the role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 32:S31-S41.
- 2) Kira, Masahiro, Teruaki Kobayashi, and Kunihiro Yoshikawa. Vitamin D and the skin. *The Journal of dermatology* 30.6 (2003): 429-437.
- 3) Krämer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrat h J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009 Jan;113(1-2):9-16.
- 4) Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol* 2004; 13 (Suppl. 4): 11–15.
- 5) Holick MF. McCollum award lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:619–630.
- 6) Bartley J. Vitamin D: Emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:1359-69.
- 7) Veldman CM, Cantorna MT, Deluca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-8.
- 8) Uitterlinden AG, Fang y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin d reseptör polymorphisms. *Gene* 2004;338:143-56.
- 9) Slattery, Martha L. Vitamin D receptor gene (VDR) associations with cancer. *Nutrition reviews* 65.s2 (2007): S102-S104.
- 10) Grant RNR. The Section of the History of Medicine: The History of Acne. *Proceedings of Royal Society of Medicine.* 1951. 44; 649-52.
- 11) Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 2. baskı. *Nobel Tıp Kitabevi*, 2012
- 12) Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2163–96.
- 13) Hay RJ, Johns NE, Williams HC et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2013; 134:1527–34.
- 14) Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015 Jan 17. doi: 10.1111/bjd.13462.

- 15) Kaymak Y, Bakır B. Üniversite öğrencilerinde sık görülen deri hastalıkları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2005.
- 16) Shen Y, Wang T, Zhou C et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:40–4.
- 17) Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Apr 25;111(17):301-12.
- 18) Uslu G, Sendur N, Uslu M et al. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:462–9.
- 19) Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):874.
- 20) Aksu AEK, Metintas S, Saracoglu ZN et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:1503–9.
- 21) Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. Acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998; 139:840–5.
- 22) Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136:66.
- 23) Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25(1):2-10.
- 24) Deplewski, Dianne, and Robert L. Rosenfield. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine reviews* 21.4 (2000): 363-392.
- 25) Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of Acne. *Med Electron Microsc*, 2001. 34: p. 29-40.
- 26) Knutson DD (1974) Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 62:288-307.
- 27) Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev.* 1989 Apr;69(2):383-416.
- 28) Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid Mediators in Acne. *Mediators of Inflammation.* 2010;2010.

- 29) Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol.* 2015 Jan 24.
- 30) Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121:20.
- 31) Kligman AM, Katz AC (1968) Pathogenesis of acne vulgaris. Comedogenesis properties of human sebum in external ear canal of the rabbit. *Arch Dermatol* 98:53–57.
- 32) Alan R Shalita. Genesis of Free Fatty Acids. *Journal of Investigative Dermatology* (1974) 62, 332–335), IL-1 α (Guy R, Green M, Kealey T. *Invest Dermatol* 1996: 106:176-182.
- 33) Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 α -reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 166±71.
- 34) Morohashi M. An electron microscopic study of the sebaceous glands, with special reference to the effect of sexual hormones. *Jpn J Dermatol Ser B* 78:133–152.
- 35) Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol.* 2000 Jun; 142(6):1084-91.
- 36) Das S1, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2014 Dec;15(6):479-88.
- 37) Kligman AM. An overview of acne. *J Invest Dermatol.* 1974 Mar;62(3):268-87.
- 38) Pochi PE, Strauss JS. Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne. *J Invest Dermatol* 1964; 43:383-8.
- 39) Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S (1995) Activity of the type 5- α -reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 105:209–214.
- 40) Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol.* 2000 Aug;143(2):399-404.
- 41) Marynick SP, Chakmajian ZH, McCaffree ML, Herdon JH. Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med.* 1983 Apr 28;308(17):981-6.

- 42) Zouboulis, Christos C. Acne and sebaceous gland function. *Clinics in dermatology* 22.5 (2004): 360-366.
- 43) Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1286–93.
- 44) Thiboutot D, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells. *J Invest Dermatol.* 2000;115(4):614–9.
- 45) Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(10):7148–53.
- 46) Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1691–9.
- 47) Trivedi, Nishit R., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *Journal of investigative dermatology* 126.9 (2006): 2002-2009.
- 48) Burton JL, Shuster S. The relationship between seborrhoea and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1971; 84:600-1.
- 49) Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Sep;6(9):27-35.
- 50) Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 169:453–459.
- 51) Kearney JN, Harnby D, Gowland G, et al. The follicular distribution and abundance of resident bacteria on human skin. *J Gen Microbiol* 1984;130:797–801.
- 52) Bojar, R.A. and K.T. Holland, Acne and *Propionibacterium acnes*. *Clin Dermatol*, 2004. 22(5): p. 375-9.
- 53) The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. Leeming JP1, Holland KT, Cuncliffe WJ. *Br J Dermatol.* 1988 Feb;118(2):203-8.

- 54) Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM: Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face. *J Invest Dermatol* 65:379-381, 1975
- 55) Leyden JJ, McGinley KJ, Vowels B. Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. *Dermatology*. 1998;196:55-58.
- 56) Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, et al. Increased interferon- γ , interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci*. 2009;55:47-52.
- 57) Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1975;65:382-384.
- 58) Noble WC. Skin microbiology: coming of age. *Journal of Medical Microbiology*. 1984;17:1-12.
- 59) Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. *Dermatology*. 196: 86-88, 1998.
- 60) Jugeau, S., et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. *British Journal of Dermatology* 153.6 (2005): 1105-1113.
- 61) Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2012; 132:2198-205.
- 62) McInturff JE, Momlin RL, Kim J. The Role of Toll-like Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Dermatological Disease. *J Invest Dermatol*. 2005 Jul;125(1):1-8.
- 63) Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol*. 2013 Sep 6;13:10.
- 64) Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169:1535-41.
- 65) Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 Feb;31(1):21-8.

- 66) Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, Cunliffe WJ, McKay IA, Philpott MP, Müller-Röver S. Human β defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol*. 2001 Nov;117(5):1120-5.
- 67) Schitteck B, Paulmann M, Senyürek I, Steffen H. The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. *Infect Disord Drug Targets*. 2008 Sep;8(3):135-43.
- 68) Borovaya A, Dombrowski Y, Zwicker S, Olisova O, Ruzicka T, Wolf R, Schaubert J, Sárdy M. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2014 Oct;306(8):689-700.
- 69) Nagy I, Pivarcsi A, Kis K. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8: 2195–2205.
- 70) Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang C-M. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β -defensin-2 expression. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):985-94.
- 71) Lee, Dong-Youn, et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill Propionibacterium acnes. *The Journal of investigative dermatology* 128.7 (2008): 1863.
- 72) Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β -defensin-2 expression. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):985-94. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):985-94.
- 73) Qin M, Pirouz A, Kim MH, et al. Propionibacterium acnes Induces IL-1 β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol* 2014; 134:381.
- 74) Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D et al. IL-1 β drives inflammatory responses to Propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2014; 134:677–85.
- 75) Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, Elashoff D, Garbán HJ1, Kim J. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in

- Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb;134(2):366-73.
- 76) Korn T, Bettelli E, Gao W et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory Th17 cells. *Nature* 448:484–7.
 - 77) Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, Contassot E, French LE. *Propionibacterium acnes* Promotes Th17 and Th17/Th1 Responses in Acne Patients. *Journal of Investigative Dermatology* (2015) 135, 110–118.
 - 78) Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R et al. Interleukin-17 and interferon- γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111:645–9.
 - 79) Nicolaides N, Wells GC. On the biogenesis of the free fatty acids in human skin surface fat. *J Invest Dermatol* 1957; 29: 423–433.
 - 80) Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: A Review of Its Anti-inflammatory Properties in the Treatment of Acne. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2011;4(11):22-29.
 - 81) Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 33: 247-253, 1995.
 - 82) Ballanger F, Baudry P, Guyen JM, Kahmmari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne, *Dermatology*, 212(2): 145- 149.
 - 83) Walton S, Wyatt E, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne. A twin study. *Br J Dermatol* 1988;18:393-6.
 - 84) Cho, Eun Byul, et al. Heredity of acne in Korean patients. *The Journal of dermatology* 41.10 (2014): 915-917.
 - 85) Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70.
 - 86) Wollenberg A, Wolff H, Jansen T, Schmid MH, Röcken M, Plewig G. Acne conglobata and Klinefelter's syndrome. *Br J Dermatol*. 1997 Mar;136(3):421-3.
 - 87) Anis IA, Indropo A, Muh N et al. The immunogenetic analysis of acne vulgaris. *Sci J Clin Med* 2013 2:58–63.
 - 88) Yaykasli KO, Turan H, Kaya E, Hatipoglu OF. Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6:967–72.

- 89) Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology*. 2003;206(1):17-23.
- 90) Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ, Kim do W. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2008 Jul;300(6):311-6.
- 91) Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li W-H, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;994:154–61.
- 92) Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):345–52.
- 93) Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol* 2003; 42:366-9.
- 94) Sahib AS, Al-Anbari HH, Raghif ARA. Oxidative stress in acne vulgaris: an important therapeutic target. *J Mol Pathophysiol* 2013; 2:27–31.
- 95) Basak PY, Gultekin F, Kilinc I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol* 2001; 28:123–7.
- 96) Lindeberg S, Eliasson M, Lindahl B, Ahrén B. Low serum insulin in traditional Pacific Islanders - the Kitava study. *Metabolism* 1999; 48: 1216–1219.
- 97) Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002; 138:1584-90.
- 98) Melnik BC. Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol*. 2012 May;92(3):228-31.
- 99) Pierdominici M, Vacirca D, Delunardo F, Ortona E. mTOR signaling and metabolic regulation of T cells: new potential therapeutic targets in autoimmune diseases. *Curr Pharm Des* 2011; 17:3888-97.
- 100) Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jan 1;4(1):20-32.
- 101) Rudman SM, Philpott MP, Thomas GA, Kealey T. The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well as mitogen? *J Invest Dermatol*. 1997 Dec;109(6):770-7.
- 102) Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth-factor 1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18:833-41.

- 103) Horton R, Pasupuletti V, Antonipillai I. Androgen induction of steroid 5 α -reductase may be mediated via insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1993;133:447-51.
- 104) Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol.* 2013 Nov;93(6):644-9.
- 105) Simonart T. Acne and whey protein supplementation among bodybuilders. *Dermatology.* 2012;225(3):256-8.
- 106) Kwon HH, Yoon JY, Hong JS et al. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:241–6.
- 107) Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol* 2010; 20:768-72.
- 108) Jung JY, Kwon HH, Hong JS et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and γ -linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2014; 94:521–5.
- 109) Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. (eds) (2008) Braun-Falco's *Dermatology*, 3rd edition. Springer Verlag, Berlin & Heidelberg.
- 110) Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994; 130: 308–314.
- 111) James, W. D., Elston, D. M., Berger, T. G., & Andrews, G. C. (2011). *Andrews' Diseases of the skin: Clinical dermatology*. London: Saunders/ Elsevier.
- 112) Katsambas AD, Katoulis AC, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *Int J Dermatol* 1999;38:128 –30.
- 113) Yonkosky DM, Pochi PE. Acne vulgaris in childhood: pathogenesis and management. *Dermatol Clin* 1986; 4:127–136.
- 114) Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003;206:24–28.
- 115) Kang SK, Jee MS, Choi JH et al. A case of infantile acne due to *Pityrosporum*. *Pediatr Dermatol* 2003;20:68–70.
- 116) Antoniou, C., et al. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatric dermatology* 26.4 (2009): 373-380.
- 117) Chew EW, Bingham A, Burrows D. Incidence of acne vulgaris in patients with infantile acne. *Clin Exp Dermatol* 1990;13:376–377.

- 118) Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther* 2006;19:202–209.
- 119) Lucky, Anne W., et al. "Acne vulgaris in premenarchal girls: an early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone." *Archives of dermatology* 130.3 (1994): 308-314.
- 120) Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54:187–96.
- 121) Cortesio, Christa L., et al. Impaired podosome formation and invasive migration of macrophages from patients with a PSTPIP1 mutation and PAPA syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 62.8 (2010): 2556-2558.
- 122) Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014 May-Jun;32(3):389-96.
- 123) E. Trakakis, G. Basios, P. Trompoukis, et al. An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Gynecol Endocrinol*, 26 (2010), pp. 63–71.
- 124) Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.) *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(5):279-84.
- 125) Tan JKL. The Canadian acne epidemiological survey baseline demographics and interim analysis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (3 Suppl.):P15.
- 126) Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010; 2010:893080.
- 127) Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:9–17.
- 128) Sutcliffe S, Giovannucci E, Isaacs W B, Willett W C, Platz E A. Acne and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2007; 121: 2688–2692.
- 129) Zhang, Mingfeng, et al. Teenage acne and cancer risk in US women: A prospective cohort study. *Cancer* (2015).
- 130) Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin- like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:11–24.

- 131) Guevara-Aguirre, Jaime, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Science translational medicine* 3.70 (2011): 70ra13-70ra13.
- 132) Tan, J. K. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett* 9.7 (2004): 1-3.
- 133) Ritvo, Eva, et al. Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne vulgaris: A blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations. *BioPsychoSocial medicine* 5.1 (2011): 1-15.
- 134) Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *The Journal of nutrition* 134.6 (2004): 1299-1302.
- 135) Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 196:407-412.
- 136) Holick M F. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164: 3–28.
- 137) Eisman JA, Martin TJ, MacIntyre I, et al. 1,25-dihydroxyvitamin-D-receptor in breast cancer cells. *Lancet* 1979;2:1335.
- 138) Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662-87.
- 139) DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl:1689S1696S.
- 140) Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and Metabolic Syndrome at 45 Years of Age A Cross-Sectional Study in the 1958 British Birth Cohort Diabetes. 2008 Feb;57(2):298-305.
- 141) Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res.* 1998 Mar;13(3):325-49.
- 142) William J. Cunliffe, Harold P.M. Gollnick. *Acne: Diagnosis and management.* CRC Press, London, England, 02/2001.
- 143) Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-78.
- 144) Holick, Michael F. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 357.3 (2007): 266-281.
- 145) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Rev* 1998;78:1193–1231.

- 146) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-F28.
- 147) Mora JR, Iwata M, von Andrian UH: Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008:685–698.
- 148) White, John H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 13.1 (2012): 21-29.
- 149) Holick, Michael F. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 9.1 (2002): 87-98.
- 150) Ginde, Adit A., Mark C. Liu, and Carlos A. Camargo. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of internal medicine* 169.6 (2009): 626-632.
- 151) Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296–307.
- 152) Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- 153) Reichrath J. Protecting against adverse effects of sunprotection? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (6): 1204–1206.
- 154) Holick MF. McCollum award lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:619–630.
- 155) Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jul;88(7):720-55.
- 156) Matsumoto K, Azuma Y, Kiyoki M, Okumura H, Hashimoto K, Yoshikawa K. Involvement of endogenous produced 1,25-dihydroxyvitamin D-3 in the growth and differentiation of human keratinocytes. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1092: 311–318.
- 157) Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. *Steroids* 2001;66:399-408.
- 158) Manolagas, S. C., et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 108.6 (1986): 596-600.

- 159) Colston K, Mackay AG, James AY, Binderup L. Eb1089: a new vitamin D3 analog that inhibits the growth of breast cancer cells in vivo and in vitro. *BioChem Pharmacol* 1992;44:2273-2280.
- 160) Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol*. 2007 Jul;16(7):618-25.
- 161) D Schaubert J., Dorschner R.A., Coda A.B., Buchau A.S., Liu P.T., Kiken D., Helfrich Y.R., Kang S., Elalieh H.Z., Steinmeyer A., Zugel U., Bikle D.D., Momlin R.L., Gallo R.L. (2007): Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 803–811.
- 162) Grad, R. Cod and consumptive. A brief history of cod liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharm Hist* 46, 106-120.
- 163) Logan, Alan C. Omega-3 fatty acids and acne. *Archives of dermatology* 139.7 (2003): 941.
- 164) Neufang G, Furstenberger G, Heidt M, Marks F, Müller-Decker K. Abnormal differentiation of epidermis in transgenic mice constitutively expressing cyclooxygenase-2 in skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:7629–7634.
- 165) Alestas T1, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl)*. 2006 Jan;84(1):75-87. Epub 2005 Dec 31.
- 166) Matsuyama M, Yoshimura R. The target of arachidonic acid pathway is a new anticancer strategy for human prostate cancer. *Biologics : Targets & Therapy*. 2008;2(4):725-732.
- 167) Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology*. 1998;196(1):82-5.
- 168) Liu PT1, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen ML, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Momlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3.
- 169) Agrawal S, Agrawal A, Doughty B, Gerwitz A, Blenis J, Van Dyke T, Pulendran B. Cutting edge: different Toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular

- signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos. *J Immunol.* 2003 Nov 15;171(10):4984-9.
- 170) Lee WJ, Cha HW, Sohn MY, Lee SJ, Kim do W. Vitamin D increases expression of cathelicidin in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res.* 2012 Oct;304(8):627-32.
- 171) Heilborn JD1, Nilsson MF, Kratz G, Weber G, Sørensen O, Borregaard N, Ståhle-Bäckdahl M. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol.* 2003 Mar;120(3):379-89.
- 172) Liu PT, Stenger S, Tang DH, Momlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 2007 Aug 15;179(4):2060-3.
- 173) Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, Dionne S, Servant MJ, Bitton A, Seidman EG, Mader S, Behr MA, White JH. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin β 2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem.* 2010 Jan 22;285(4):2227-31.
- 174) Wang TT1, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, White JH. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression *The Journal of Immunology* 173.5 (2004): 2909-2912.
- 175) Weber G., Heilborn J.D., Chamorro Jimenez C.I., Hammarsjo A., Torma H., Stahle M. (2005): Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 124, 1080–1082.
- 176) Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009 Apr 23;7:28.
- 177) Penna, Giuseppe, and Luciano Adorini. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *The Journal of Immunology* 164.5 (2000): 2405-2411.
- 178) Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:348-52.

- 179) Penna, Giuseppe, et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol *The Journal of Immunology* 177. 12 (2006) Mol Cell Biol. 2011 Sep;31(17):3653-69.
- 180) Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, Ichiyama K, Yoshimura A, Steinman L, Christakos S, Youssef S. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol*. 2011 Sep;31(17):3653-69.
- 181) Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Feb;11(1):29-36.
- 182) Lucas RM, Gorman S, Geldenhuys S, Hart PH. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep*. 2014 Dec 1;6:118.
- 183) Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13:6-20.
- 184) Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002;32:3395-404.
- 185) Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135(2): 317–322.
- 186) Hollis BW, Horst RL. The Assessment of Circulating 25(OH)D₃ and 1,25(OH)₂D: Where We Are and Where We Are Going. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3-5):473-476.
- 187) Engvall E, Perlman P (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* 8 (9): 871–4.
- 188) Van Weemen BK, Schuurs AH (1971). Immunoassay using antigen-enzyme conjugates. *FEBS Letters* 15 (3): 232–236.
- 189) Abbas, A.K. and Lichtman, A.H., 2005, *Innate immunity. Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. Philadelphia, 283p.
- 190) Nussbaum R. L, McInnes,R.H, Willard F. Thompson & Thompson *Genetics in Medicine, Revised Reprint, 6th Edition,2004*.
- 191) Uitterlinden AG, Fang y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004;338:143-56.

- 192) Nast, A., et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 26.s1 (2012): 1-29.
- 193) Lin, Roberto, and John H. White. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 26.1 (2004): 21-28.
- 195) Adityan B, Thappa DM. Profile of acne vulgaris--a hospital-based study from South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 May-Jun;75(3):272-8. 205
- 196) Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:241-8.
- 197) Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006 Sep;371(1-2):1-12.
- 198) Cunliffe WJ. The sebaceous gland and acne- 40 years on. *Dermatology (Basel)* 196:9-15.
- 199) Fryar, Cheryl D., Qiuping Gu, and Cynthia L. Ogden. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. *Vital and health statistics. Series 11, Data from the national health survey* 252 (2012): 1-48.
- 200) Reas, Deborah L., et al. Changes) in body mass index by age, gender, and socio-economic status among a cohort of Norwegian men and women (1990–2001). *BMC Public Health* 7.1 (2007): 269.
- 201) Yıldızören MT, Togral AK Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermato -Endocrinology* 6:1, e983687.
- 202) Siniavskiï IuA, Tsoï NO. Influence of nutritional patterns on the severity of acne in young adults. *Vopr Pitan.* 2014;83(1):41-7,abstract.
- 203) Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21:335–376.
- 204) Akira S, Takeda K: Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004, 4:499-511.
- 205) Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol* 2004; 13 (Suppl. 4): 11–15.
- 206) Wang Y, Zhang Z, Chen L, Guang H, Li Z, Yang H, Li J, You D, Yu H, Lai R. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for acne vulgaris. *PLoS One.* 2011;6(7):e22120.

- 207) De Luca, H.E, Zierold, C., 1998, Mechanism and function of vitamin D, *Nutr Rev* 56, 4-10pp.
- 208) Norman AW1, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, Collins ED, Taoka T, Sergeev I, Farach-Carson MC. 1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992 Mar;41(3-8):231-40.
- 209) Skowronski, ROMAN J., Donna M. Peehl, and David Feldman. "Vitamin D and prostate cancer: 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ receptors and actions in human prostate cancer cell lines." *Endocrinology* 132.5 (1993): 1952-1960.
- 210) Abe E, Miyaura C, Sakagami H, et al. Differentiation of Mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃, *Proc Natl Acad Sci USA*,78:4990-4994,1981.
- 211) Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T: Regulation of terminal differentiation of cultured Mouse epidermal cells by alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃, *Endocrinology*, 113: 1950-1957,1983.
- 212) Bagatin E, Timpano ML, Guadanhim LR dos S, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo, Brazil . *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2014;89(3):428-435.
- 213) Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012 Mar;13(1):3-19.
- 214) Carla Cristina Squaiella-Baptistão, Daniela Teixeira, Juliana Sekeres Mussalem, Mayari Eika Ishimura, and Ieda Maria Longo-Maugéri. Modulation of Th1/Th2 Immune Responses by Killed Propionibacterium acnes and Its Soluble Polysaccharide Fraction in a Type I Hypersensitivity Murine Model: Induction of Different Activation Status of Antigen-Presenting Cells. *Journal of Immunology Research*, vol. 2015, Article ID 132083, 14.
- 215) Sato T, Imai N, Akimoto N, Sakiguchi T, Kitamura K, Ito A. Epidermal growth factor and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ suppress lipogenesis in hamster sebaceous gland cells in vitro. *J Invest Dermatol* 2001; 117, 965–970
- 216) Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, et al. An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. *BrJ Dermatol* 1986; 115: 421–429.
- 217) Levy J, Gassmuller J, Schroder G et al. (1994) Comparison of the effects of calcipotriol, prednicarbate and cloßsol 17-propionate on normal skin assessed by ultrasound measurement of skin thickness. *Skin Pharmacol* 7:231–6.

- 218) Nieves NJ1, Ahrens JM, Plum LA, DeLuca HF, Clagett-Dame M J. Identification of a unique subset of 2-methylene-19-nor analogs of vitamin D with comedolytic activity in the rhino mouse. *Invest Dermatol*. 2010 Oct;130(10):2359-67.
- 219) Lisse TS, Hewison M. Vitamin D: A new player in the world of mTOR signaling. *Cell Cycle*. 2011;10(12):1888-1889.
- 220) Melnik BC, Schmitz G. Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of FoxO1 and inhibition of mTORC1? *Exp Dermatol*. 2013 Jul;22(7):502-4.
- 221) Strauss JS, Kligman AM, Pochi PE: Effects of androgens and estrogens on human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 39:139±155, 1962.
- 222) Zouboulis ChC, Korge B, Akamatsu H, Xia L, Schiller S, Gollnick H, Orfanos CE: Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 96:792±797, 1991.
- 223) Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol*. 2010;9:59–63.
- 224) Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140:672–6.
- 225) Tsai MC, Chen W, Cheng YW, Wang CY, Chen GY, Hsu TJ. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren. *Eur J Dermatol*. 2006 May-Jun;16(3):251-3.
- 226) Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol*. 2013 Nov;93(6):644-9.
- 227) Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, Cutri FT, Musumeci ML, Zinetti C, Pezzarossa E, Bettoli V, Caproni M, Lo Scocco G, Bonci A, Bencini P, Naldi L. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1129-35.
- 228) Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Dec;57(6):1308-10.

- 229) Oleson CV, Patel PH, Wuermsler LA. Influence of season, ethnicity, and chronicity on vitamin D deficiency in traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2010;33(3):202-13.
- 230) Rajakumar K, Holick MF, Jeong K, et al. Impact of season and diet on vitamin D status of African American and Caucasian children. *Clinical Pediatrics.* 2011;50(6):493-502.
- 231) Kashi Z, Saeedian F, Akha O, et al. Vitamin D deficiency prevalence in summer compared to winter in a city with high humidity and a sultry climate. *Endokrynol Pol.* 2011;62:249–51.
- 232) Mouser PE, Baker BS, Seaton ED, Chu AC. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2003 Nov;121(5):1226-8.
- 233) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998 Oct;78(4):1193-231.
- 234) Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Zuo C, Qin J, Wang H, Wang J, Yu Y. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *J Biol Chem.* 2014 Apr 25;289(17):11681-94.
- 234) Aparna R, Subhashini J, Roy KR, Reddy GS, Robinson M, Uskokovic MR, Venkateswara Reddy G, Reddanna P. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) by 1 α ,25-dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D₃, a less calcemic vitamin D analog. *J Cell Biochem.* 2008 Aug 1;104(5):1832-42.
- 236) Speeckaert M., Huang G., Delanghe J.R., Taes Y.E., Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism, *Clin Chim Acta.*, 372, 1-2, 33-42, (2006).
- 237) Morrison N.A., Yeoman R., Kelly P.J., Eisman J.A., Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 89, 15, 6665-9.
- 238) Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002, 30:771-777.

- 239) Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000 Mar;23(3):173-7.
- 240) Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995, 346:207-210.
- 241) Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Özmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health.* 2010 Dec 23;10:782.
- 242) Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3.
- 243) Gallagher, Dymna, et al. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups?. *American journal of epidemiology* 143.3 (1996): 228-239.
- 244) Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing.* 2004 Nov;33(6):589-95.)
- 245) Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007 Apr;30(4):980-6. Epub 2007 Feb 2.

8.EKLER

EK 1. Akneli hastalarda Serum D vitamini Düzeylerinin ve VDR (Vitamin D Reseptör) Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması Olgu Kayıt Formu

**AKNELİ HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN VE VDR
(VİTAMİN D RESEPTÖR) GEN POLİMORFİZMLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

OLGU KAYIT FORMU

HASTA PROTOKOL NO: :

HASTA AD VE SOYAD BAŞ HARFLERİ: :

ARAŞTIRICI ADI: :

1	Yaş/cinsiyet/.....
2	Örneğin alındığı tarih / /

3	Hasta dahil olma kriterlerini (18-45 yaş arası olmak, akne hastalığı bulunmak) ve dışlama kriterlerini (son 1 ay içinde akneye yönelik topikal veya sistemik herhangi bir tedavi almış olmak, son 1 ay içerisinde topikal veya sistemik D vitamini tedavisi almış olmak, kronik sistemik hastalığı bulunmak) karşılıyor mu?	1. Evet 2. Hayır
4	Hasta gönüllü onam formu imzalandı mı?	1. Evet 2. Hayır
6	Örnek alındığı zaman kullanılan ilaç	1. Var : Lütfen belirtiniz 2. Yok
7	Akne lezyonlarının tipi	1. Komedonal akne 2. Hafif-ılımlı papülopüstüler akne 3. Ciddi papülopüstüler akne veya ılımlı nodüler akne 4. Ciddi nodüler akne, konglobat akne
8	Akne lezyonlarının lokalizasyonu	1. Yüz 2. Gövde 3. Üst ekstremitte 4. Diğer:
9	Boy/kilo:

	Vücut kitle indeksi:	
--	----------------------	--

EK 2. Akneli hastalarda Serum D vitamini Düzeylerinin ve VDR (Vitamin D Reseptör) Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması Kontrol Kayıt Formu

**AKNELİ HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN VE VDR
(VİTAMİN D RESEPTÖR) GEN POLİMORFİZMLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

KONTROL KAYIT FORMU

HASTA PROTOKOL NO:

HASTA AD VE SOYAD BAŞ HARFLERİ:

ARAŞTIRICI ADI:

1	Cinsiyeti / Yaş/.....
2	Örneğin alındığı tarih / /
3	Hasta dahil olma kriterlerini (18-45 yaş arası olmak, akne hastalığı bulunmak) ve dışlama kriterlerini (son 1 ay içinde akneye yönelik topikal veya sistemik herhangi bir tedavi almış olmak, son 1 ay içerisinde topikal veya sistemik D vitamini tedavisi almış olmak, kronik sistemik hastalığı bulunmak) karşılıyor mu?	1. Evet 2. Hayır
4	Sağlıklı gönüllü onam formu imzalandı mı?	1. Evet 2. Hayır
5	Daha önce akne hastalığı öyküsü:	1. Var Lütfen belirtiniz 2. Yok
6	Örnek alındığı zaman hikaye ve fizik muayenede herhangi bir hastalık durumu:	1. Var : Lütfen belirtiniz 2. Yok
7	Örnek alındığı zaman kullanılan ilaç:	1. Var : Lütfen belirtiniz 2. Yok
8	Boy/kilo: Vücut kitle indeksi:

EK 3. Olgu Grubu İçin Bilgilendirilmiş Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (OLGU GRUBU İÇİN)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışma; akneli (sivilceli) hastalarda kan örneğinde çalışılan D vitamini düzeylerinin ve VDR Bsm1 ve Fok1 gen polimorfizmleri (bir nüfusta aynı genin farklı görünümüne bağlı farklı dış görünümün oluşması) değerlendirilerek akne hastalığının oluşmasında veyahut akne hastalığının şiddetli geçirilmesinde kan D vitamini düzeylerinin ya da D vitamini reseptörlerinde (D vitamini vücut hücrelerine bağlayan almaç protein) genetik değişikliklerin etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için akne tanısı almış olmanız, 18-45 yaş aralığında olmanız ve tanı konulmuş başka bir kronik hastalığınızın olmaması, son 1 aydır aknenizi tedavi edici ağızdan ya da sürme ilaç kullanmamış olmanız ve son 1 aydır ağızdan ya da sürme olarak D vitamini kullanmamış olmanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu çalışmada sizden bir defaya mahsus olmak üzere üç tüp kan alınması planlanmaktadır. Bu çalışmaya katılıp katılmamak kararı sizin izlem ve tedaviniz konusunda herhangi bir değişikliğe sebep olmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak hastalığınızın seyri hakkında daha fazla fikir sahibi olmak için ilave bir miktar kan vermeyi kabul etmek sizin sorumluluğunuzdur. İlave kan alımı dışında sizden başka bir şey istenmeyecektir. Bu çalışmaya katılıp katılmamak kararı sizin izlem ve tedaviniz konusunda herhangi bir değişikliğe sebep olmayacaktır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak hasta gönüllülerin sayısı hastalığın farklı aşamalarındaki her grup için 100 hasta ve 100 sağlıklı gönüllüden oluşmak üzere toplam 200 kişidir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu çalışmada yer almanız için öngörülen belirli süre yoktur. Sizden sadece ilave kan örneği alınacak ve herhangi bir şey sizden istenmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Sizin için beklenen yarar; sizden ek olarak alınan kan örneğinde, çalışacağımız tetkiklerle yapacağımız bu çalışmanın sonucu eğer anlamlı çıkarsa, akne hastalığının oluşturan ya da şiddetlendiren sebepler arasında D vitamininin eksikliğinin olup olmadığı saptanacaktır. Ayrıca bu çalışmada, D vitamini reseptörünü düzenleyen genlerdeki değişmelerin akne oluşumunda ya da akne lezyonlarının şiddetinde rolü olup olmadığı gösterilmiş olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu çalışma için sizden alınacak kan alma işleminin daha önce başka nedenlerle verdiğiniz kan alma işleminden uygulama ve olabilecek riskler açısından hiçbir farkı yoktur. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

GEBELİK

Çalışmanın gebelikle herhangi bir ilgisi yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Sadece ilave kan vermeyi istemediğiniz durumda doktorunuz sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar sadece normal kan verme sırasında karşılaşılabilecek risklerdir. Bu durumum söz konusu olduğunda, bu durumun tedbiri ve olası riskli durumlarda tedaviden sorumlu olan hastanedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Araştırma süresince çıkabilecek sorunlar için 05337410388 numaralı telefonda Dr. Ada Bozkurt'u arayabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDİR ?

Bu araştırmayı destekleyen kurum Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kodisyonudur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDİR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları sizinle aynı hastalığa sahip hastalarda bilimsel amaçla kullanılacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTIĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK 4. Kontrol Grubu İçin Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (KONTROL GRUBU)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışma; akneli (sivilceli) hastalarda kan örneğinde çalışılan D vitamini düzeylerinin ve VDR Bsm1 ve Fok1 gen polimorfizmleri (bir nüfusta aynı genin farklı görünümüne bağlı farklı dış görünümün oluşması) değerlendirilerek akne hastalığının oluşmasında veyahut akne hastalığının şiddetli geçirilmesinde kan D vitamini düzeylerinin ya da D vitamini reseptörlerinde (D vitamini vücut hücrelerine bağlayan almaç protein) genetik değişikliklerin etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18-45 yaş aralığında olmanız, tanı konulmuş veya şikayet ve fizik muayene ile bir kronik bir hastalık şüphesinin olmaması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Sizden çalışmanın amacına uygun olarak 3 tüp kan örneği alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Kan örneği alımı dışında sizden başka bir şey istenmeyecek.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100'dur.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen belirli süre yoktur. Sizden sadece ilave kan örneği alınacak ve herhangi bir şey sizden istenmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen tıbbi yarar söz konusu değildir. Ancak bu çalışmadan çıkarılacak sonuçlar başka insanların yararına kullanılacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu çalışma için sizden alınacak kan alma işleminin daha önce başka nedenlerle verdiğiniz kan alma işleminden uygulama ve olabilecek riskler açısından hiçbir farkı yoktur. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

GEBELİK Çalışmanın gebelikle herhangi bir ilgisi yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Sadece ilave kan vermeyi istemediğiniz durumda doktorunuz sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar sadece normal kan verme sırasında karşılaşılabilecek risklerdir. Bu durumum söz konusu olduğunda, bu durumun tedbiri ve olası riskli durumlarda tedaviden sorumlu olan hastanedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Araştırma süresince çıkabilecek sorunlar için 05337410388 numaralı telefonda Dr. Ada Bozkurt'u arayabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Bu araştırmayı destekleyen kurum Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kodisyonudur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK Mİ DİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTIĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		