



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

**AKNELİ HASTALARDAKİ BEL ÇEVRESİ, BEL/KALÇA
ORANI ÖLÇÜMLERİ İLE ADİPOZ DOKU
HORMONLARINDAN CHEMERİN, VİSFATİN VE OMENTİN-1
KAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Z. Ayça TUĞRUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**Danışman
Yrd.Doç.Dr. Özlem BİLGİÇ**

KONYA-2015

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

**AKNELİ HASTALARDAKİ BEL ÇEVRESİ, BEL/KALÇA
ORANI ÖLÇÜMLERİ İLE ADİPOZ DOKU
HORMONLARINDAN CHEMERİN, VİSFATİN VE OMENTİN-1
KAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Z. Ayça TUĞRUL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman
Yrd.Doç.Dr. Özlem BİLGİÇ

KONYA-2015

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Hilmi Cevdet ALTINYAZAR'a, tez danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr. Özlem BİLGİÇ'e ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Fatma TUNÇEZ AKYÜREK'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk aylarında kısa süre çalışma imkanı bulduğum değerli hocam Sayın Doç.Dr. Mustafa Özdemir'e,

Tez ile ilgili biyokimya analizlerinin yapılmasında laboratuvar imkanlarını açan ve yardımda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali ÜNLÜ'ye, Uzm.Dr. Fikret AKYÜREK'e ve Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına,

Ayrıca; rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd.Doç.Dr. Pınar KARABAĞLI'ya, öğretim üyelerinden Sayın Yrd.Doç.Dr. Ceyhan UĞURLUOĞLU'na, ve Anabilim Dalı asistanlarına,

Vaktimin büyük çoğunluğunu birlikte geçirdiğim ve çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum Anabilim Dalımızdaki değerli asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Hayattaki en büyük destekçilerim sevgili eşim, annem, babam, kardeşim ve sevgili oğlumuz Arel'e,

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Z. Ayça TUĞRUL
2015, KONYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akne Vulgaris	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	4
2.1.3.1. Anormal foliküler keratinizasyon	4
2.1.3.2. Sebum Üretiminde Artma	7
2.1.3.3. P.acnes Kolonizasyonu	10
2.1.3.4. İnflamasyon	11
2.1.3.5. Akne Patogenezinde Rol Oynayan Diğer Faktörler	16
2.1.3.5.1. Hormonlar	16
2.1.3.5.2. Diyet	18
2.1.3.5.3. BMI	20
2.1.3.5.4. Premenstrüel Alevlenme	20
2.1.3.5.5. Hiperhidroz	21
2.1.3.5.6. Stres	21
2.1.3.5.7. İlaçlar	21
2.1.3.5.8. Genetik	21
2.1.3.5.9. Travma	22
2.1.3.5.10. Kozmetik ve Nemlendiriciler	22
2.1.3.5.11. Ultraviyole	22
2.1.3.5.12. Sigara	22
2.1.4. Klinik Özellikler	23
2.1.5. Akne Varyantları	24

2.1.5.1. Akne Fulminans	24
2.1.5.2. Akne Konglobata	25
2.1.5.3. Solid Fasiyal Ödem	25
2.1.5.4. Akne Mekanika	26
2.1.5.5. Akne Ekskoriye	26
2.1.5.6. İlaça Bağlı Akne	26
2.1.5.7. Meslek Aknesi	26
2.1.5.8. Klorakne	27
2.1.5.9. Kozmetik ve Pomad Akne	27
2.1.5.10. Neonatal Akne	27
2.1.5.11. İnfantil Akne	27
2.1.5.12. SAPHO Sendromu	28
2.1.5.13. PAPA Sendromu	28
2.1.5.14. Apert Sendromu	28
2.1.5.15. Endokrinolojik Anormallikler	28
2.1.5.16. Radyasyon Aknesi	29
2.1.5.17. Tropikal Akne	29
2.1.5.18. Gram Negatif Folikülit	29
2.1.5.19. Nazal Katlantının Psödoaknesi	30
2.1.5.20. İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom	30
2.1.5.21. Akne Aestivalis	30
2.1.6. Komplikasyonlar	30
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	30
2.1.8. Histopatoloji	31
2.1.9. Ayırıcı Tanı	32
2.1.10. Prognoz ve Klinik Seyir	32
2.1.11. Tedavi	33
2.1.11.1. Topikal Tedaviler	33
2.1.11.2. Sistemik Tedaviler	38
2.1.11.2.1. Sistemik antibiyotikler	38
2.1.11.2.2. Hormonal tedavi	40
2.1.11.2.3. Glukokortikoidler	41
2.1.11.2.4. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) agonistleri	42

2.1.11.2.5. Oral İzotretinoin	42
2.1.11.3 Kozmetik ve yardımcı akne tedavileri	44
2.1.11.4. Akne cerrahisi	45
2.1.11.5. Kortikosteroidler	45
2.1.11.6. Çinko	45
2.1.11.7. Lazer ve fotodinamik tedavi	45
2.1.11.8. Akne Skarlarının Tedavisi	46
2.2. Adipoz Doku; İmmunolojik Ve İnflamatuar Fonksiyonları	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Denek Seçimi	51
3.2. Çalışma Planı ve Kullanılan Yöntemler	51
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	66
ÖZET	82
SUMMARY	84
ÖZGEÇMİŞ	85

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Akne ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	55
Tablo 2. Akne ve kontrol gruplarının toplam glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, insülin, HOMA-IR, bel çevresi, bel/kalça oranı, visfatin, omentin-1, chemerin, TNF- α ve IL-6 değerleri	56
Tablo 3. Adipositokinler, HOMA-IR ve antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.Süt ve ürünleri ile yüksek glisemik indeksli gıdaların akne gelişimine etkisi	19
Şekil 2.2.İnsülin direncinde adipoz dokunun rolü	50

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının chemerin, omentin, visfatin IL-6 ve TNF- α değerlerinin karşılaştırılması	57
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AGA	: Androjenetik alopesi
Akt	: Protein kinaz B
α	: Alfa
AMPs	: Antimikrobiyal peptidleri
atRA	: All trans retinoik asit
β	: Beta
BMI	: Vücut kitle indeksi
CAG	: Cystein-adenine-guanine
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRHR	: Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü
CRP	: C reaktif protein
DAMP	: Tehlike ilişkili moleküler motifler
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FGFR2	: Fibroblast büyüme faktör reseptör 2
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FoxO1	: Forkhead box transcription factor O1
FFA	: Serbest yağ asidi
γ	: Gamma
GH	: Büyüme hormonu
GI	: Glisemik indeks
GLUT4	: Glukoz transporter tip 4
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HAIR-AN	: Hiperandrojenizm- insülin rezistansı-akantozis nigrikans
HC	: Kafa çevresi (head circumference)
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment: insülin resistance
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz

ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekül-1
IFN-γ	: İnterferon gamma
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı Protein
IL	: İnterlökin
IL-1R	: İnterlökin-1 reseptör
JNK1	: c-Jun N-terminal kinaz 1
LTB4	: Lökotrien B4
LXR	: Liver-X reseptör ligandları
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MIF	: Makrofaj göçünü baskılayıcı faktör
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MSH	: Melanosit stimüle edici hormon
mTORC-1	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi-1 (mammalian target of rapamycin complex 1)
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NK	: Doğal öldürücü (natural killer-)
OKS	: Oral kontraseptifler
P. acnes	: Propionibacterium acnes
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PAMPs	: Patojen ilişkili moleküler motifler
PAR-2	: Proteaz aktive edici reseptör-2
PGE2	: Prostaglandin E2
PI3K	: Fosfatidil Inositol 3
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin
PUVA	: Psoralen ultraviyole A
RAR	: Retinoik asit reseptörleri
RARRES2	: Retinoik asit responder protein 2
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
RXR	: Retinoid X reseptörleri

SAA	: Serum Amiloid A
SAD	: Sagittal abdominal çap (sagittal abdominal diameter)
SAHA	: Sebore-akne-hirsutismus-androjenik alopesi
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SPA	: Siproteron asetat
SREBP-1	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı Protein -1
TAD	: Transvers abdominal ap (Transverse Abdominal Diameter)
TGF-β	: Dnstrc büyüme faktörü-beta
TLR	: Toll-like receptor
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
UV	: Ultraviyole
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
W/H	: Bel/boy oranı (Waist/height ratio)
WC	: Bel evresi (Waist Circumference)
13cRA	: 13-cis retinoik asit
15-HETE	: 15-Hidroksieikozatetraenoik asit
5-LOX	: 5-lipooksijenaz
9cRA	: 9-cis retinoik asit

1.GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin multifaktöriyel bir hastalıdır. Klinik hafif komedonal akneden, fulminant sistemik hastalığa kadar büyük farklılıklar gösterebilir. Primer olarak akne bir adolesan hastalıdır. 12-24 yaş arasındaki genç insanların %85'ini etkilerken, kadınların %12'si ve erkeklerin %3'ünde 44 yaşına kadar akne görülmeye devam eder (1).

Akne patogeneğinde rol oynayan faktörler, artmış sebun üretimi, foliküler oklüzyon, bakteriyel kolonizasyon ve inflamasyondur. Artmış sebun üretimi ve foliküler hücre proliferasyonu sonucu foliküler oklüzyon ve komedon formasyonu gelişir (2). Foliküler oklüzyon, sebundan zengin ve oksijenden fakir, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) için ideal bir ortam oluşturur ve inflamasyona sebep olan immun yanıt başlar. Patogeneindeki sekonder faktörler ise: mekanik obstrüksiyon, artmış hormonal aktivite, stres, kozmetik ve emolyentler ile bazı ilaçlardır.

Başta androjenler olmak üzere hormonlar akne oluşumunda sebun sekresyonu ve inflamasyon üzerindeki etkileri ile anahtar rol oynarlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)'in de sebun üretimini etkilediği ve akne gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir (1,3,4). Ek olarak insülin, Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG), Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein -1 (SREBP-1) ve inflamatuvar mediatörler de akne gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (1). Yüksek glisemik indeks (GI)'li diyet ile sık süt ve süt ürünleri tüketiminin, hiperinsülinemi ve IGF-1'de artışa, İnsülin Benzeri Büyüme Faktör Bağlayıcı Protein (IGFBP)-3, Retinol Bağlayıcı Protein (RBP) ve IGFBP-1'de ise azalmaya neden olarak androjenlerde, sebun üretimi ve hücrenel büyümede artış sonucunda akne oluşumunu artırdığı saptanmıştır (1,3-5). Yine Melnik ve ark. (6) yaptıkları çalışmada artmış vücut kitle indeksi (BMI) ile insülin direncinin akne üzerindeki etkisini vurgulamışlardır. Bu etki, yüksek GI ve sık insülinotropik süt ve süt ürünleri tüketimi sonucu insülin, IGF-1 ve aynı zamanda hücrenel düzeyde çeşitli yollar ile Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi 1 (mammalian target of rapamycin complex 1; mTORC-1) salınımında artış sonucunda artmış insülin direnci ve BMI ile akne arasındaki pozitif ilişkiye bağlanmıştır. Ben-Amitai ve Laron (4),

Laron sendromlu 21 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada IGF-1 ile tedavi sonrası akne oluşumunu gözlemişler ve sonuçta akne gelişimini, IGF-1 varlığına, artmış insülin direncine ve IGF ile androjenlerin yakın ilişkisine bağlamışlardır. Yapılan bir diğer çalışmada da insülin direncinin akne oluşumunu artırdığı tespit edilmiştir (7).

Çağımızın en büyük sağlık problemlerinden biri olan obezite ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda adipoz dokunun insülin direncinde artışa neden olarak birçok metabolik hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. Uzun yıllar adipoz doku fazla enerjiyi depolayan etkisiz bir organ olarak bilinirken son zamanlarda adipoz dokunun enerji ve glukoz homeostazisini sağlayan çok yüksek oranda aktif endokrin ve metabolik bir organ olduğu tespit edilmiştir. Kahverengi adipoz doku termoregülasyon ve enerji kaybının önlenmesi üzerinde rol oynarken, beyaz adipoz doku (subkutanöz veya visseral) adipokin adı verilen hormonlar, sex steroidleri ile bazı sitokin ve kemokinlerin salınımından sorumlu tutulmuştur (8). Birçok çalışmada adipoz dokunun artmış BMI, artmış bel çevresi, inflamasyon ve artmış insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişki artmış lipoliz ve genişlemiş adipoz dokudan salınan serbest yağ asitleri (FFA) ile inflamatuvar sitokin ve spesifik adipokinlerin sekresyonu sonucu karaciğer glukoz üretiminin (glukojenoliz ve glukoneogenez yolu ile) ve insülin direncinin artması ile gösterilmiştir (2,5,8-14). Ayrıca abdominal obezitenin göstergesi olarak bel çevresi ölçümünün artmış insülin direnci ile ilişkisini açıklayan çalışmalar da yapılmıştır (15-17). Leptin, adinopektin, resistin, visfatin, vaspin, chemerin ve omentin-1 gibi bazı adipoz doku hormonlarının ve İnterlökin (IL)-6 ve Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) gibi bazı sitokinlerin insülin direnci ile daha yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8-10,12,14,18-21).

Bu çalışmada, artmış insülin direncinin akne oluşumu üzerine etkisi ile abdominal obezite ve adipoz doku hormon ve sitokinlerinin insülin direnci ile olan pozitif ilişkisine dayanarak; global akne derecelendirme sistemi (22) ile şiddeti belirlenen akneli hastalardaki bel çevresi ölçümü (23), bel/kalça oranı ile adipoz doku hormonlarından chemerin, visfatin ve omentin-1 kan düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca insülin, Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance (HOMA-IR) (24), adipoz doku sitokinlerinden IL-6 ve TNF- α ile rutin biyokimyasal değerlerden lipid profili ve glukoz düzeylerine de bakılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Genellikle adolesan dönemde görülen hastalık klinikte hafif komedonal akneden, fulminan sistemik hastalığa kadar farklılıklar gösterebilir. Her ne kadar lezyonların kendini sınırlama özelliği olsa da oluşabilecek skarlar nedeni ile kalıcı sekellere yol açabilmektedir (25). Akne kişinin hayat kalitesini olumsuz yönde en çok etkileyen hastalıklardan birisidir ve diğer kronik hastalıklar kadar psikososyal ve emosyonel bozukluklara yol açmaktadır. Bu hastalarda utanç, depresyon, anksiyete, sosyal soyutlanma ve intihar girişimi daha fazla görülmektedir (26).

2.1.1. Tarihçe

İlk olarak MS 6. Yüzyılda İmparator Justinian'ın hekimi Aetius Amidenus tarafından kullanılan "Akne" terimi, daha sonra Yunanca'dan Latince'ye çevrilmiş ve bu çeviriler orijinal anlamda karışıklığa yol açmıştır (27). Akne, orijinal bir terim midir yoksa Yunanca uç anlamına gelen *acme* 'den mi köken aldığı konusu hala tartışılmaktadır. 1800'lü yıllara kadar kullanılmayan bu terim, bu tarihten sonra tekrar tıbbi sözlüklerde yerini almıştır (28).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dermatolojide sık karşılaşılan bir hastalık olan akne vulgaris, daha çok adolesan ve erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir (29). 12-24 yaş arası genç nüfusun %85'ini etkileyen akne vulgarisin kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir; ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı kadınlarda 11, erkeklerde 12'dir. Görülme sıklığı ise kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır (1,30,31). Çoğu hastada bu

dönemden sonra akne insidansı azalırken, kadınların %12'sinde erkeklerin ise %3'ünde 44 yaşına kadar devam edebilmektedir (29).

Akne dünyanın her yerinde ve bütün ırklarda görülebilmektedir. Ancak beyaz ırkta zencilere göre daha sık rastlanmaktadır ve beyaz erkeklerde şiddetli nodülökistik hastalık görülme olasılığının siyahlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (1,32). XYY kromozomal genotipe sahip bireylerde ve polikistik over sendromu (PKOS), hiperandrojenizm, hiperkortizolizm gibi endokrin hastalığı olanlarda akne gelişme riskinin arttığı ve kliniğinin daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (1,25). Aile öyküsü olması durumunda da yine aknenin hem görülme riski hem de şiddeti artmaktadır (33,34).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Aknede hedef organ pilosebase folikül olup hastalık gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (1,35).

Yakın zamana kadar bu faktörlerden foliküler keratinizasyondaki anormallik ve hipersebore, mikrokomedon oluşumundan sorumlu tutulurken, son yıllarda yapılan çalışmalarda sebase lipidlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin üzerinde durulmuş ve akne başlangıcında, duktal hiperproliferasyon gelişmeden önce immün değişikliklerin ve inflamatuvar yanıtların oluştuğu gösterilmiştir (1,35).

2.1.3.1. Anormal foliküler keratinizasyon

Anormal foliküler keratinizasyon klinikte mikrokomedon olarak kendini gösterir. Komedogenezis, duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışı ile oluşur. Komedogenez sırasında ilk değişiklikler, üst kıl folikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelir. İfundibulum keratinositlerinin artmış kohezyonu nedeniyle hiperkeratotik hale gelmektedir. Hücre sayısı ve yapışıklığın artması foliküler ağızda bir tıkaç oluşumu ile sonuçlanır. Oluşan bu tıkaç keratin, sebum ve bakterilerin folikül içinde aşağı doğru birikmesine

ve follikül içinde biriken bu katı madde de üst kıl folikülünün dilatasyonuna neden olarak akne vulgarisin prekürsör lezyonu olarak kabul edilen mikrokomedon ile sonuçlanır (1,36,37).

Yapılan çalışmalarda komedonlarda gösterilen duktal hiperproliferasyon, ayrıca akneli hastaların normal görünümlü derisinden alınan biyopsilerinde de tespit edilmiştir. Androjenler sebum üretiminde olduğu gibi hiperproliferasyonda da rol oynamaktadır ki antiandrojen tedavi ile komedonların azalması da bunu desteklemektedir. Sebumun lipid kompozisyonundaki değişiklikler de duktal keratinosit hiperproliferasyonu ve komedon oluşumunda etkilidir. Serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksitte artma, sebace linoleik asitte azalma duktal hiperproliferasyonu artırır (35,38,39). Linoleik asitin normalin altındaki değerleri aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin de üretimine neden olur (40). Topikal linoleik asitin 5 α -redüktaz inhibisyonunu artırarak etki gösterdiği; ancak bu etkinin linolenik asitle birlikte daha az olduğu ve yapılan çalışmalarda oral ve topikal gamma(γ) linolenik asidin akne gelişiminde önemli rolü olan Prostaglandin E2 (PGE2) ile Lökotrien B4 (LTB4) üretimini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (41,42).

Skualenin komedojenik etkisi az olmakla birlikte, sebum içerisinde *P.acnes* tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseritleri parçalaması sonucu oluşan skualen peroksitlerin foliküler infundibulumda epitelyal hiperkeratozu uyarıcı niteliği vardır.

Akneli hastalarda seramid düzeylerinin daha az olduğu ve bu azalmanın derinin su bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açarak komedon oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca stratum korneumdaki sfingolipid düzeylerinin de akne patogenezinde önemli olduğu bildirilmiştir (40).

Androjenik hormonların da foliküler keratinizasyon üzerine etkileri bilinmektedir. Akne oluşumundaki en önemli androjen, Dihidrotestosteron (DHT)'dur. Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS), 17 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz (HSD) ve 5 α -redüktaz aracılığıyla, DHT'ye dönüştürülebilir. Epidermal keratinositlere göre foliküler keratinositlerde bu enzim aktivitelerinin

artmış olduğu ve böylece DHT üretiminin de daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca komplet androjen duyarsızlığı olan bireylerde akne görülmemesi de androjenlerin akne oluşumundaki rolünü desteklemektedir (25).

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1 α 'nın lokal irritasyona cevap olarak foliküler keratinositlerden eksprese edildiği ve keratinosit hiperproliferasyonu ile mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca akneli hastalarda, hem akne lezyonu içermeyen normal görünümlü deride hem de komedonlarda IL-1 α seviyelerinin belirgin oranda yüksek olduğu saptanmıştır. IL-1 α 'nın IL-1 α reseptörleri ile endotelial büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımını uyararak infundibuler keratinositleri etkilediği düşünülmektedir (36,37,43-46).

Aknenin komedogenez evresinin başlangıcında *P.acnes* henüz yoktur, ancak antibakteriyel tedavi ile komedon sayısında azalma görülmesi mikroorganizmaların özellikle de *P.acnes*'in geç dönem komedogenezde rol oynadığını düşündürmektedir (47,48). Sebum ve korneositleri içeren mikroçevre *P. acnes*'in kolonizasyonuna yol açar. *P. acnes* aracılı deskuamasyon artışı birkaç yolla oluşabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P.acnes*'in keratinositlerden IL-1 α , TNF- α ve Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir (43,49). *P. acnes* tarafından indüklenen IL-1 α anormal foliküler keratinizasyona yol açmaktadır. Ayrıca *P.acnes* tarafından salgılanan hücre dışı lipazlar serbest yağ asidi oluşumuna neden olur ve komedogenezisi indükler (50). *P. acnes* biofilmi keratinositlerin adezyonunu artıran bir biyolojik yapışkandır. Yine *P. acnes* porfirin üretimi yolu ile skualen oksidasyonunda görev alır ve okside skualen de komedojeniktir (35,51,52).

Antibakteriyel tedavi ile komedon sayısındaki azalmanın sebebi bu sayılan *P. acnes* komedogenezis ilişkisi olabilir. Ancak Jeremy ve arkadaşları (53), antibakteriyel tedavinin komedon sayısını folikül çevresinde bulunan CD3 ve CD4 (+) T hücreler, makrofajlar gibi inflamatuvar hücreleri baskılayarak azalttığını ileri sürmüşlerdir.

2.1.3.2. Sebun Üretiminde Artma

Akne patogenezinde rol oynayan bir diğer faktör aşırı sebun üretimidir. Özellikle yüz, saçlı deri, omuz, sırtın üst kısmı ve göğüs ön yüzde yoğun olarak bulunan sebun bezlerden salgılanan sebunun büyük bir kısmını (%57,5) trigliserit ve yağ asitleri, %26'sını balmumu esterleri, %12'sini skualen, %4.5'ini de kolesterol ve kolesterol esterleri oluşturmaktadır (54-57).

Sebun üretimindeki artış ile birlikte lipid kompozisyonu ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranı da akne oluşumunda önemlidir (58).

Sebun bileşenlerinden olan trigliseritler, pilosebun ünitenin normal florasında yer alan *P.acnes* tarafından üretilen mikrobiyal lipaz ile serbest yağ asitlerine yıkılır. Oluşan bu serbest yağ asitleri, *P.acnes* kolonizasyonuna, inflamasyon artışı ve komedon oluşumuna neden olur (25). Akne oluşumunda sebun miktarı kadar sebunı oluşturan lipid bileşenleri de büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmada (59), aknesi olan ikiz hastalarla aknesi olmayan ikiz hastalar karşılaştırıldığında aknesi olan grupta esansiyel yağ asitleri (özellikle linoleik asit) miktarında azalma olduğu saptanmıştır. Yine son yıllarda doymuş ve doymamış yağ asidi oranlarında da önemli derecede farklılık olduğu ve akneli hastalarda deri yüzey trigliseritleri ile balmumu esterlerinde monosatüre yağ asidi oranının arttığı bildirilmiştir (60).

Sebun akne oluşumu üzerindeki bir diğer etkisini özellikle skualenin peroksidasyonu ve major sebun antioksidanı olan vitamin E'nin azalmasına bağlı lipoperoksit oluşumu ile gösterir (61). Lipoperoksitler ve monosatüre yağ asitleri keratinosit proliferasyon ve diferansiyasyonunu artırmaktadır. Aynı zamanda okside skualen komedojenik etki göstermekte ve sebun bez hiperplazisine neden olmaktadır (62).

Bunların yanında lipoperoksitler, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptörlerin (PPAR) aktivasyonuna neden olurlar (60,61). Nükleer transkripsiyon faktörleri olan PPAR'lar lipid metabolizması ve inflamasyon kontrolünde rol alırlar. PPAR- α ve PPAR- γ sebun biyolojisinde

etkili olan izoformlar olup, PPAR- α yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve lipid katabolizmasıyla, PPAR- γ ise lipidogenezle ilişkilidir. PPAR- α ve PPAR- γ ligantları olan LTB₄ ve 15-Hidroksieikozatetraenoik Asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin oluşumunda rol oynayan 5-Lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir (63,64).

PPAR'lar kolesterol ve serbest yağ asitleri tarafından indüklenir, sebositler ile keratinositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını düzenlerler (38,65-67).

Prostaglandinlerin de sebosit biyolojisinde önemli rol oynadığı, Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve PGE₂ düzeyleri artmış olan farelerde sebace bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artış olduğu bildirilmiştir (62). Yapılan invitro çalışmalarda insan sebositlerinde nükleer reseptör olan Liver-X Reseptör Ligandları (LXR)'nın kolesterol homeostazı ve lipid metabolizmasında önemli rol oynadığı saptanmıştır. Oluşan ligand reseptör kompleksleri hücre proliferasyonu, diferansiasyon, lipogenez, hormon metabolizması ve sitokin salınımını sağlayan yolları aktive ederek sebosit biyolojisi üzerinde etki göstermektedir (68-70).

Histamin ve antihistaminikler de sebace bezler üzerinde etkilidir. Yapılan bir çalışmada (54), sebace bezlerde histamin-1 reseptörleri tanımlanmış ve bir histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebace bezlerdeki skualen düzeylerini azalttığı bildirilmiştir.

Retinoidler ve vitamin D sebace bezler üzerine etkili diğer faktörlerdendir. Retinoidler sebositlerde eksprese edilen Retinoik Asit Reseptörleri (RAR) ve Retinoid X Reseptörleri (RXR) aracılığı ile etki gösterir. RAR ve RXR doğal ligandları olan all trans Retinoik Asit (atRA), 9-cis Retinoik Asit (9cRA) ve 13-cis Retinoik Asit (13cRA) izoformları antiproliferatif etki ile sebosit diferansiasyonunu ve lipid sentezini inhibe etmektedir (71-73). Sebositlerde 1,25 dihidroksivitamin D₃'ün de doz bağımlı olarak hücre proliferasyonu, lipid içeriği, IL-6 ve IL-8 sekresyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (74).

Sebase bezler endokrin kontrol altındadırlar. Androjenler hem adrenal bez ve gonadlar tarafından hem de sebase bezlerde, lokal olarak bulunan 3β -HSD, 17β -HSD ve 5α -redüktaz tip 1 enzimleriyle üretilir. 3β -HSD ve 17β -HSD enzimleri DHEAS'den testosteron oluşumunda, 5α -redüktaz ise testosterondan DHT oluşumunda görev alır. Androjen reseptörleri çoğunlukla sebase bezlerin bazal tabaka hücreleri ile kıl folikülünün dış kök kılıfında bulunup potent androjenler olan testosteron ve reseptör afinitesi testosterona göre 5-10 kat daha fazla olan DHT'ye duyarlıdır (74-76).

Testosteronun daha potent olan DHT'ye dönüşümünü sağlayan 5α -redüktaz enzimin yüz, göğüs ve sırt gibi akne oluşumuna yatkın bölgelerde maksimum seviyede olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca akneli hastalarda deride sentezlenen testosteron ve DHT miktarının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (77). Artmış androjen üretimine ek olarak akneli hastaların sebase bezlerinde androjen etkisine karşı genetik olarak bir duyarlılık artışı olduğu da bildirilmektedir (78).

Sebum üretimi üzerinde rolü olan bir diğer androjen DHEAS; prepubertal dönemde temel androjen olup adrenarşla birlikte adrenal bezden salınımı artar. DHEAS sebase bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artışa neden olarak komedon oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Prepubertal dönemde komedonal aknenin şiddeti serum DHEAS düzeyi ile korelasyon göstermektedir (1,25).

Artmış serum DHEAS seviyesi ile prepubertal dönem akne gelişimi arasındaki ilişki, sistemik testosteron ve DHEAS verilmesi ile sebase bez büyüklüğü ve sebum üretiminde artış olması, adrenal bez ve overde androjen üreten tümör varlığında akne oluşumunun sık görülmesi, androjen duyarsızlığı olan bireylerde sebum üretimi olmaması ve akne gelişmemesi, androjenlerin sebum üretiminde önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamaktadır (79,80).

Östrojenlerin sebum üzerine etkisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da yeterli doz östrojenin sistemik olarak verilmesinin sebum üretimini azalttığı bildirilmiştir. Sebum üretimini baskılamak için gereken östrojen dozu, ovulasyonun baskılanması

için verilen dozdan daha yüksektir. Akneli hastaların bazılarında 0,035-0,050 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle lezyonlarda gerileme görülürken, sebun salgınının azalması için daha yüksek doz östrojen gerekmektedir (1). Östrojenlerin sebun üzerine etkisinin, negatif feedback yolu ile hipofizden gonadotropin salgınını azaltarak androjenlerin üretimini inhibe etme, androjenlerin sebun bez üzerindeki lokal etkilerini tersine çevirme ve sebun bez hiperplazisi ile lipid üretimini negatif etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir (81).

Son yıllarda sebun bezlerde sebun üretimini uyaran, IGF-1, nöropeptid reseptörleri ve PPAR gibi farklı reseptörler de tanımlanmıştır. Ayrıca Büyüme Hormonu (GH), Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) ve melanokortin gibi hormonların da etkili olduğu ileri sürülmüştür (58). Akromegalili hastalarda serum GH seviyesindeki artışın sebun sekresyonundaki artış ile ilişkili olması, akneli hastalarda sebun sekresyonunun en fazla olduğu dönem ile serum GH ve IGF-1 seviyelerinin en yüksek olduğu dönemin aynı olması, bu hormonların sebun üretimi üzerinde etkili olduklarını düşündürmektedir (82,83). Ayrıca IGF-1 reseptörlerinin akne ile diyet arasındaki ilişkide de rol oynadığı ve süt ile Batı tipi glisemik indeksi yüksek gıdalar ile beslenmenin hiperinsülinemiye neden olarak, IGF-1 düzeylerini artırdığı, bunun da sebun üretimini Fosfatidil İnositol 3 (PI3)/Protein Kinaz B (Akt) yolu üzerinden uyardığı bildirilmiştir (3,6). Nöropeptid reseptörleri sebun bezlerinde proinflamatuar sitokin üretimini, proliferasyon ve farklılaşmayı, lipogenezi ve androjen metabolizmasını düzenler. Nöropeptid reseptörleri aynı zamanda stres ile akne lezyonlarının alevlenmesi açısından önemlidir (38,65-67). Strese karşı nöroendokrin ve davranışsal cevabın merkezi koordinatörü olarak görev yapan CRH ise; sebun bezlerde lipid üretimini, IL-6 ve IL-8 sentezi ile 3 β -HSD mRNA düzeylerini artırmaktadır. Bu nedenle aknenin stres ile alevlenmesinden sorumlu tutulmaktadır (84-86).

2.1.3.3. *P.acnes* Kolonizasyonu

Akneli hastalarda antibakteriyel tedavilerle lezyonlarda gerileme olması, etyolojide mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir (25,87-89). Foliküler mikroflorada bulunan ve akne patogeneğinde rol oynayan başlıca

mikroorganizmalar; *P.acnes*, *Plasmodium ovale* ve *Staphylococcus epidermidis* olup ayrıca *Propionibacterium avidum* ve *Propionibacterium granulosum* da izole edilmiştir (89-91).

P.acnes, foliküler mikroflorada en fazla bulunan, normal koşullarda patojenik olmayan bir mikroorganizmadır. Gram pozitif, anaerob/mikroaerofil, hareketsiz bir bakteri olan *P. acnes* sebace bezlerden yoğun bölgelerde daha fazla bulunur. *P. acnes* infantlarda bulunurken prepubertal dönemde nadiren saptanır. Puberteyle birlikte sebace bez fonksiyonlarının maturasyonu sonrası deride görülmeye başlar. Sebum üretimiyle *P.acnes* seviyesi arasında yüksek oranda korelasyon varken (bu, sebumun *P. acnes* büyümesi için bir substrat olduğunu gösterir), *P. acnes* miktarı ile akne şiddeti arasında korelasyon gösterilememiştir (25). *P.acnes* akne patogenezinde hem komedogenezis hem de inflamasyon basamaklarında etki göstermektedir. *P.acnes* hücre duvarında karbonhidrat yapısında bulunan bir antijene karşı gelişen antikor titresinin şiddetli aknesi olan hastalarda maksimum düzeyde olduğu saptanmıştır (92). Oluşan bu antikorlar komplemanı aktive ederek inflamatuvar yanıtı artırmaktadır (25). Aynı zamanda *P.acnes* proteaz, lipaz, hyaluronidaz ve nötrofil kemotaktik faktörler üreterek gecikmiş tip hipersensitivite cevabına neden olmakta ve inflamasyonu artırmaktadır (93). Bunun yanı sıra *P.acnes* inflamasyon üzerindeki etkilerini; pilosebace ünitedeki keratinosit ve sebositleri aktifleştirerek (94), keratinositlerde Toll-like receptor (TLR)-2, TLR-4 ve Matriks Metalloproteinaz (MMP)-9 ekspresyonunu artırarak (95), TLR-2 üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 α , IL-8, IL-12, TNF- α) üretimini uyararak ve keratinositlerden antimikrobiyal peptidlerin ve sitokinlerin salınımına yol açarak (52,96) gösterdiği belirtilmiştir. Yine *P. acnes* hücre duvarında bulunan ve bir ısı şok proteini olan GroEL'in keratinositlerden proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığı ve *P. acnes* biyofilminin korneositlerde artmış kohezyona neden olabileceği bildirilmiştir (43,97).

2.1.3.4. İnflamasyon

Akne patogenezinde immünolojik ve inflamatuvar faktörler çeşitli mekanizmalarla rol almaktadır. Komedon keratin, sebum ve bakteri birikimi ile genişler. Distansiyon arttıkça immunojenik keratin ve sebumun itmesi ile komedon duvarı rüptüre olur, dermis içinde açığa çıkan keratin, sebum ve bakteriler

inflamasyonu başlatır. Komedon rüptüründen sonraki ilk 24 saatte baskın hücre tipi lenfositlerdir; pilosebace ünite çevresinde CD4 (+) lenfositler hakimken, perivasküler alanda CD8 (+) lenfositler toplanır. Ayrıca erken dönem akne lezyonlarında CD4 ve CD8 (+) T lenfositlerden yoğun infiltrasyon saptanmıştır ve bu nedenle inflamasyon başlangıcında özellikle CD4 (+) T lenfositlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Komedon rüptüründen sonraki birkaç gün içinde ise nötrofiller baskın hale gelmektedir (29,98).

İnflamasyonun sadece komedon rüptürü sonucu oluşmadığı, aynı zamanda akne lezyonu oluşumunun erken döneminde de görüldüğü bildirilmiştir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda immün değişiklikler ile inflamatuvar yanıtın keratinosit hiperproliferasyonundan önce ortaya çıktığı gösterilmiş ve *P.acnes*'in kendisine veya hücre duvarındaki karbonhidratlara karşı tip IV hipersensitivite reaksiyonuna benzediği bildirilmiştir (53,99).

Akneli hastalarda epidermis İnterlökin-1 Reseptör (IL-1R)'lerindeki upregülasyondan (100) yola çıkılarak lenfositler ve keratinositler tarafından üretilen bir sitokin olan IL-1 seviyesinin serolojik olarak artışının immün proinflamatuvar cevabı başlattığı düşünülebilir. Aknenin başlangıç aşamasında, klinik olarak inflamasyon bulgusu göstermeyen komedonlu hastalarda serum IL-1 düzeyinin arttığı belirtilmiştir (44,46,101). IL-1 aynı zamanda lökosit migrasyonu ile ilişkili olan İnterselüler Adezyon Molekül-1 (ICAM-1)'in artmış salınımına neden olmaktadır (102). Vasküler İnflamatuvar Mediatorlerden ICAM-1, Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'in inflamatuvar akne lezyonlarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında özellikle dermisteki vasküler alanlarda belirgin olmak üzere ekspresyonlarında artış saptanmıştır. Yine yapılan invitro çalışmalar kültüre DHT eklendiğinde sebositler tarafından artmış IL-6 ve TNF- α üretimini göstermektedir (53,103,104). Sebosit ve keratinositlerde androjen reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler üzerinden androjenler; hiperkeratinizasyon, sebace bez gelişimi ve sebum içeriği oluşumunu düzenlemektedir (105,106).

GH tarafından uyarılan IGF-1'in akne ilişkili inflamasyonda büyük rol oynadığı bildirilmiştir (107). Sebositler tarafından salınan IGF-1 reseptörleri IGF-1

sinyal iletimine ve sebace bez gelişiminin uyarılmasına neden olur (108). Aynı zamanda deride propiomelanokortin, CRH ve Kortikotropin Salgılatıcı Hormon Resptörü (CRHR) genlerinin olduğu bildirilmiştir (109). CRH'nın lipogenezisi uyardığı ve sebositlerde dehidroepiandrosteronu testosterona dönüştüren enzimin aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (85). Bunun yanı sıra sebace bezler substant-p için de resptörler içermektedir ki bu reseptörler sebositlerden inflamatuvar sitokin salınımını düzenlerler (58,110). Bütün bu reseptörlerin ve fonksiyonlarının keşfi deri ile hipotalamik-adrenal aks ilişkisini ve stres anında aknenin inflamatuvar yönünü açıklamaktadır.

Seborenin de inflamatuvar değişikliklerde rolü olduğu bildirilmiştir (111). Sebum bileşenlerinden olan yağ asitlerinin üretimi bakteri varlığı olmaksızın IL-1 artışı ile karakterize bazı intrinsik mekanizmalarla akne lezyonu oluşumunu uymaktadır. Hakikaten sebace bezler tarafından salgılanan lipidlerin çok güçlü proinflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir (106). Akne gelişimi sırasında oluşan lipid kompozisyonundaki farklılık ve lipid peroksitlerin çoğalması komedonlardaki inflamatuvar değişikliğin sebebi olarak gösterilebilir (112). Lipid peroksitler proinflamatuvar sitokin üretimini düzenler ve PPAR aktivasyonu yaparlar (111). PPAR'lar lipid metabolizması ve inflamasyonda çok önemli rolü olan nükleer hormon reseptörleridir. Yağ asitleri PPAR ligandı olarak rol alırlar (62). Bilhassa okside skualen komedojeniktir ve proinflamatuvar aktiviteyi gösterir (111). Ayrıca sebositlerdeki 4-lipoksijenaz ve sikloksijenaz-2 yolakları da derideki proinflamatuvar lipidlerin artışına yol açarlar (113-115). Bu nedenle androjenler sebosit ve keratinositleri hücrel diferansiyasyon, proliferasyon, lipogenez ve komedogenez yönünde kompleks yollarla etkilerler (66).

İnflamatuvar sitokinler kısmen hiperkeratinizasyonu başlatırlar. Foliküler keratinositler apopitozis ile ayırt edilemezler ve geçirgen olmayan bir deri katmanına benzer hipergranulozis oluşumuna neden olarak mikrokomedon formasyonu ile sonuçlanırlar (104).

Akneli hastaların normal, henüz etkilenmemiş deri alanlarında mikrokomedon oluşumundan önce bellek ve efektör T hücrelerden (CD3+ ve CD4+) oluşan perifoliküler inflamatuvar infiltrat olduğu bildirilmiştir (53). Yeni çalışmalar

erken infiltre CD4+ T hücrelerin *P.acnes* tarafından salgılanan Th17 ve Th1 hücrelerini temsil ettiğini tartışmaktadır. Aknenin bugüne kadar Th1 aracılı hastalık olduğu göz önüne alınırsa bu bilginin ek önemi olacaktır. Akne lezyonlarında çoğalan T hücreleri Th1 yanıtı ile bağıntılı olan İnterferon Gamma (IFN- γ) ekprese ederler (66). Son zamanlarda *P. acnes* indüksiyonu ile T hücrelerinin %4,5 Th1 ve %1,4 IL-17 ekprese eden Th17 hücrelerine dönüştüğü gösterilmiştir (116,117).

Yapılan birçok çalışma *P.acnes*'in proinflamatuvar rolünü doğrulamıştır. *P.acnes*'in akneli hastaların sağlıklı derisine zerki ile püstül gelişimi olduğu, inflamatuvar reaksiyonun tetiklendiği gösterilmiştir (118,119). Akne gelişiminde inflamatuvar olayları başlatan staphylococcus gibi diğer mikroorganizmaları da gözden kaçırmamak gerekir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı tipteki mikroorganizmaların immun sistemi TLR olarak bilinen membran reseptörlerine bağlanarak aktive ettiği gösterilmiştir. Bu reseptörler vücut immunitesi için büyük önemi olan Patojen İlişkili Moleküler Motifler (PAMPs)'leri tanır (95). TLR'ler keratinosit, monosit, makrofaj, langerhans hücreleri, T ve B lenfositler, mast hücreleri ile endotelyal hücreler gibi hücrelerin büyük çoğunluğunda bulunur. Bir transmembran proteini olarak gösterilen TLR'nin yapısında lösinden zengin ekstraselüler alan ile IL-1 reseptörünün stoplazmasına benzer intraselüler alan vardır (95). Aknede *P.acnes* varlığı TLR2 ve TLR4 salınımını artırır. In vitro çalışmalar *P.acnes*'de de bulunan peptidoglikan ve membran lipopolisakkaritleri gibi substantların keratinositlerden bu reseptörlerin salınımını artırdığını göstermiştir (120). Bunların aktivasyonu özellikle IL-8 ve IL-12 olmak üzere sitokinlerin üretimini artırarak inflamatuvar yanıtı düzenleyen genlerin salınımını uyaran nükleer faktörlerin aktivasyonuna (Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B)) neden olur (95). IL-8, inflamasyon alanına nötrofil kemotaksisinde önemli rol oynar. Nötrofiller tarafından salınan lizozomal enzimler foliküler epitelin rüptürüne ve inflamasyona neden olur. IL-12 ise gram pozitif bakteri invazyonuna karşılık monositlerden salınır (121,122). Bu interlökinlere ek olarak akne lezyonlarında Antimikrobiyal Peptidlerin (AMPs) sekresyonunda da artış vardır. Bu peptitler hem direkt mikrobiyal toksisite hem de doğal ve kazanılmış immun sistem komponentlerini düzenleyerek derinin immun sisteminde tamamlayıcı rol oynarlar. AMP'ler keratinosit, monosit, mast hücreleri, sebositler, nötrofiller ve Doğal Öldürücü (NK-natural killer) hücreleri tarafından üretilirler (122). AMP'lerin katelisin, β -defensin, granulin gibi birçok farklı tipi

vardır. Katelisidin (LL-37)'lerin TLR fonksiyonlarını etkilediği, granulosinlerin *P.acnes*'e karşı antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (123). β -defensin 1 salınımının ise komedonal lezyonlarda püstül gibi diğer lezyonlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (89).

Bazı çalışmalarda sebumda bulunan yağ asitlerinin *P.acnes* ve TLR ile ilişkili immün yanıtı düzenlediği gösterilmiştir. Bu bulgular sebumdaki değişiklik ile inflamasyonun şiddeti arasındaki bağlantıyı açıklayabilir (124).

Yeni yapılmış bir çalışmada (125), *P.acnes*'in, daha sonradan monositlerden IL-1 β sekresyonunu artıran antijen sunan hücrelerde bulunan Nod Benzeri Reseptör Proteini 3 (NLRP3)'ün inflamazom aktivasyonunu uyararak inflamatuvar yanıtta katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İnflamazom; IL-1 β içeren kaspas-1 aktivasyonu ilişkili sitokinlerin salgılanmasını düzenleyerek Patojen ve Tehlike İlişkili Moleküler Yapıların (PAMPs/DAMPs) algılamasının ardından inflamasyonu başlatan bir sitoplazmik moleküler komplekstir.

P.acnes aynı zamanda keratinositlerde proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu Proteaz Aktive Edici Reseptör-2 (PAR-2)'ye bağlanarak aktive eden proteazların salınımına neden olur. Bu yol ile IL-1, IL-8, TNF- α ve bazı metalloproteinaz salınır (122,126).

Birçok inflamatuvar cilt hastalığının patogenezinde rol oynadığı düşünülen S100 gen ailesinin bir üyesi olan psoriasinin lezyonlu derinin epidermisinde ve sebace bez kanallarında yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir (127).

Komedon oluşumunun inflamasyonu tetiklediği düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalar, dermal inflamasyonun komedon oluşumundan önce geliştiği yönündedir. Komedonun izlenmediği fakat akne oluşumuna yatkın bölgelerden alınan biyopsi örneklerinde, normal sağlıklı deri ile karşılaştırıldığında dermal inflamasyonun artmış olduğu gözlenmiştir (25).

2.1.3.5. Akne Patogenezinde Rol Oynayan Diğer Faktörler

2.1.3.5.1. Hormonlar

Akne ile ilgili sebace bez aktivitesinin düzenlenmesinde birçok hormon rol oynar. Bunlar; androjenler, östrojenler, progesteron, GH, insulin, IGF-1, CRH, Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), melanokortinler ve glukokortikoidlerdir (6,128,129).

Seks hormon salınımı, pilosebace ünite de androjen ve östrojen sentezleyen enzimler aracılığı ile olmaktadır (130). Pilosebace üniteye etkisi en belirgin olan seks hormonu androjenlerdir. PKOS gibi hiperandrojenik durumlarda akne sık görülen bulgulardan iken; aknesi olan çoğu kadında plazma androjen seviyesi, aknesi olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında yüksek olsa da normal sınırlar arasında saptanmıştır (131).

Androjenler;

Androjenler, sebace ünitenin dışında primer olarak gonadlar ile adrenal glandlarda ve 3β -HSD, 17β -HSD ve 5α -redüktaz gibi androjen metabolize eden enzimler aracılığıyla lokal olarak sebace ünite de üretilirler (130,132). Androjen reseptörleri, sebace bezlerin bazal tabakası ve kıl folikülü keratinositlerinin dış kök kılıfında yer almakta olup testosteron ve DHT'ye duyarlıdır (75,133). DHT, androjen reseptörüne testosterondan 5-10 kat daha fazla affinite gösterir (134).

Adrenarşın başlamasıyla birlikte adrenal bez tarafından üretilen DHEAS seviyesi artar (79,135). Bu hormon sebace bezde daha potent androjenlerin üretimi için prekürsör olarak görev yapar. Puberte öncesi çocuklarda DHEAS artışı ile sebum üretimi ve komedonal akne gelişimi birliktelik gösterir (1).

Östrojenler;

Akne oluşumunda östrojenin rolü çok bilinmemektedir. Yeterli miktarlarda sistemik olarak verilen östrojenin sebum üretimini azaltacağı bildirilmiştir. Sebum üretimini baskılamak için gerekli östrojen dozu ovulasyonu baskılamak için gereken dozdan daha fazladır. Her ne kadar bazı akneli hastalar 0,035-0,050 mg etinil

estradiol veya onun esterlerini içeren düşük doz oral kontraseptiflerden iyi yanıt alsa da, sebum sekresyonunu azaltmak için daha yüksek dozlarda östrojen gerekmektedir (35,107). Östrojenlerin; sebace bezlerde doğrudan androjenlerin etkilerine engel olarak, pituiter gonadotropin salınımını ve negatif feed-back ile gonadlardan androjen üretimini baskılayarak, sebace bez gelişimi ile lipid üretimini negatif etkileyen genleri düzenleyerek etki gösterebileceği belirtilmiştir (1).

Melanokortinler;

Beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı, immün fonksiyon ve pigmentasyonda görev alan melanokortinler içinde melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve ACTH yer almaktadır. Melanokortin-5 reseptörü sebace bezler, epidermis ve kıl foliküllerinde bulunur. Yapılan çalışmalarda melanokortin-5 reseptör eksikliği olan farelerde sebum üretiminin azaldığı gösterilmiştir, ancak etkisini hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği bilinmemektedir (136,137).

İnsülin;

Akne gelişiminde insülinin rolü; insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperinsülinemi ile ilişkili olan PKOS'lu kadınlarda akne prevalansının fazla olması ile desteklenmiştir. PKOS'ta altta yatan bozukluğun insülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi olduğu, hiperandrojenizme ise insülin direncinin yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. İnsülin ve IGF'nin adrenal androjen sentezini stimüle ettiği, hepatik seks hormon bağlayıcı protein üretimini inhibe ettiği ve bu şekilde androjen biyoyararlanımını artırdığı belirtilmiştir. Metformin ve akarboz gibi insülin sekresyonunu azaltan veya duyarlılığını artıran tedaviler ile serum androjen ve gonadotropinlerde azalma, akne, hirsutizm, menstruel siklus, ovulasyon ve fertilitede düzelme gözlenmiştir (6,129).

PKOS olmadan da postadolesan aknesi olan kadınlarda serum IGF-1 düzeyinde ve insülin direncinde artış saptanmıştır (138). Klinikte IGF-1 düzeyinin erişkin kadın hastalarda akne sayısı ile korelasyon gösterdiği ve IGF-1 düzeyinin akneli kadın hastalarda aknesi olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (139). Sebum üretimi puberte döneminde başlar ve midpubertede GH ile IGF-1 seviyelerinin pik yaptığı döneme karşılık gelir (129). Puberte döneminde ayrıca insülin duyarlılığında da geçici azalma vardır. Akne başlangıcı, plazma insülin

düzeği, BMI ve IGF-1 düzeyinin artışı ile yaklaşık aynı zamana denk gelmektedir. Akne insidansı plazma androjen düzeyi değişiminden ziyade, insülin ve IGF-1 düzeylerinin değişimi ile daha yakın ilişkili bulunmuştur. İnsülin ve IGF-1 düzeyleri puberte döneminde pik yapar ve 3. dekata kadar yavaş yavaş azalma gösterir ki akne insidansı da bu dönemde azalmaya başlamıştır. Oysa ki androjen düzeyleri değişmemektedir (12,129,140).

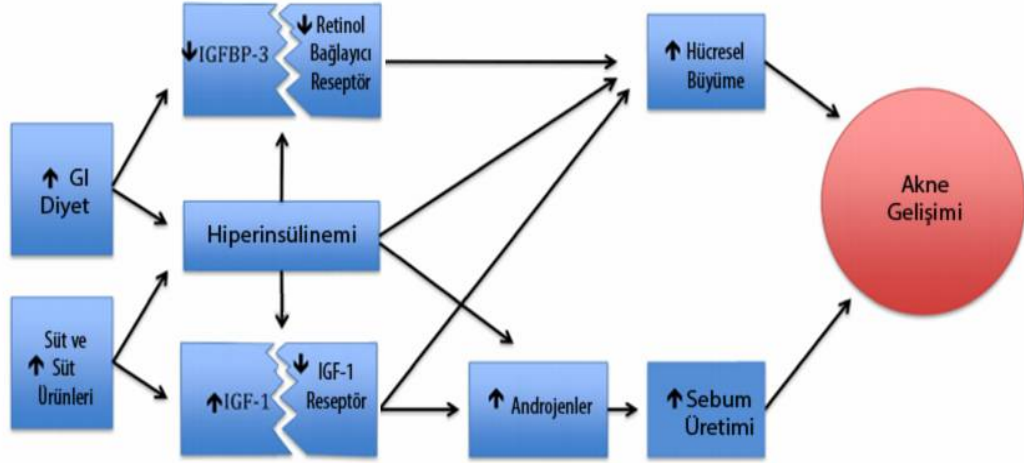
2.1.3.5.2. Diyet

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyet ve metabolik faktörlerin akne patogenezindeki rolü ortaya çıkarılmıştır (62,66).

Hiperinsülinemi, keratinosit proliferasyonu ve apoptoziste rol oynayan IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonlarını etkiler. IGF-1'in aynı zamanda androjen, GH ve glukokortikoidler gibi komedojenik faktörleri düzenlediği görülmüştür. Hormonlar ve büyüme faktörleri (özellikle IGF-1) hem sebace bez hem foliküler keratinositler üzerinden akneyi uyarırlar (62,66).

Süt ve süt ürünleri, steroid hormonları ve büyüme faktörleri içermektedir. Bunlardan önemli olanları komedogeneziste etkili olabilecek östrojen, progesteron, androjen prekürsörleri (androstenedion, DHEAS) ile 5- α androstenedion, 5- α pregnanodion ve 5- α DHT gibi steroidlerdir (66,141,142).

Ayrıca fazla süt ve glisemik indeksi yüksek diyet alımı serum glukoz ve insülin seviyesini yükselterek IGF-1 ile IGFBP-3 de artışa neden olurlar (143).



Şekil 2.1. Süt ve ürünleri ile yüksek GI'li gıdaların akne gelişimine etkisi (10).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Batı tipi diyet ile süt ve süt ürünlerinden zengin beslenmenin keratinosit hiperproliferasyonu, sebace bez hiperplazisi ve sebum üretimi artışı gibi aknenin patogenetik faktörleri ile ilişkisi olduğu varsayılmıştır (122). Bu ilişkinin özellikle hücre beslenmesinde yer alan iki molekül; Forkhead Box Transcription Factor O1 (FoxO1-glukoz 6-fosfataz ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü) ve mTORC1 ile olduğu görülmüştür. Yükselmiş insülin ve IGF-1 seviyeleri mononükleer FoxO1 düzeyini azaltan ve androjen reseptör salınımını artıran fosforilasyon sürecini başlatır. FoxO1, önemli bir hücre büyüme uyarıcı olan mTORC1'in düzenlenmesinde rol oynar (123). mTORC1 sinyal iletimi, gen transkripsiyonu, translasyon, ribozom biyogenezisi, protein ve lipid sentezi ile hücre büyüme ve proliferasyonunu uyarır (13,144-146). Batı tipi diyet aynı zamanda mTORC1 aktivasyonuna ve dolayısıyla foliküler hiperkeratinizasyon, sebace bez hiperplazisi ve lipogenezise yol açabilir.

Glisemik indeksin sebum kompozisyonunu nasıl etkilediği henüz net olarak anlaşılamamıştır. Sebace bezlerin lipid sentezi için enerjiye ihtiyacı olduğu, bu enerjiyi de yağ asitlerinin β oksidasyonu ve glukoz katabolizması ile elde ettiği bilinmektedir (147,148). Lipid sentezinin, trigliserit sentezi için önemli bir Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) kaynağı olan endojen glikojen tarafından sağlandığı ileri sürülmüştür (149). Bundan yola çıkılarak düşük glisemik

indeksli diyetin sebace bezlerde glikojen depo miktarını değiştirebileceği ve lipogenezisi sınırlandırabileceği dūřünülebilir.

2.1.3.5.3. BMI

Di Landro ve ark. (150), son yıllarda dūřük BMI'li İtalyan adolesan ve genç eriřkinlerde akne riskinin azaldıęını tespit etmiřlerdir. Bir bařka çalıřmada (151), Tayvan'lı kız ve erkeklerde dūřük BMI ile dūřük akne prevalansı iliřkili bulunmuřtur. Bunların yanında Halvorsen ve ark. (152), Norveçli adolesanlarda artmıř BMI ile akne arasındaki iliřkiden bahsetmiřlerdir. Del Prete ve ark. (140), akneli genç İtalyan erkeklerin yūksək BMI ve artmıř insūlin direncine sahip olduklarını gōstermiřlerdir. Bu alıřmalar dūnya çapında akne BMI iliřkisini desteklemektedir. Yūksək BMI, insūlin direnci ile iliřkili metabolik sendromun bir majōr komponentidir.

Hūcrenel boyutta besin, amino asit, aynı zamanda insūlin/IGF-1 mevcudiyeti; besin duyarlı kinaz mTORC1 ile lipid sentezini, hūcre būyūmesini ve proliferasyonu uyarır (153). Būtūn amino asitlerden dallanmıř molekūl yapısına sahip olan lōsin mTORC1 aktivasyonunda önemli rol oynar. Postnatal būyūme için mTORC1 aktivasyonunu saęlamada dięer hayvansal proteinlere kıyasla sūt, en fazla lōsin içeren gıdadır. Morris ve ark. (154), yūksək plazma dallanmıř molekūl yapısına sahip amino asit deęerleri ile BMI ve insūlin direnci arasındaki iliřkiyi gōsteren son zamanlarda yapılmıř birçok çalıřmadan bahsetmiřlerdir.

2.1.3.5.4. Premenstrūel Alevlenme

Kadınların yaklaşık %70'i premenstrūel dōnemde akne lezyonlarının arttığından yakınmaktadır. Menstrūel siklus ile deri fizyolojisi arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanmamış olsa da, yapılan çalışmalarda menstrūel dōnemde sebum üretiminde artış olmadığı gōsterilmiřtir (25,87,155).

Östrojen uyarımı ile pilosebace epitelin su içerięinin artması sonucu folikūlün tıkanmasının ve sebum sekresyonundaki dūzensizlięin akne lezyonu oluřumuna neden olduęu dūřūnūlmektedir (156).

2.1.3.5.5. Hiperhidroz

Akne vulgaris hastalarının yaklaşık %15'i terleme sonrası akne lezyonlarında artış olduğunu belirtmektedir. Terleme, sıcak ve nemli ortam foliküler tıkanmaya neden olarak akne lezyonlarını alevlendirebilmektedir (40,46,157).

2.1.3.5.6. Stres

Stres; hipotalamo-hipofizer aksta sebace bezleri etkileyen steroidlerin salınımını artırarak akne lezyonlarını alevlendirebilmektedir (40,155,157,158).

Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan substant-p'nin de sebace bez proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyardığı gösterilmiştir (37,130).

2.1.3.5.7. İlaçlar

Birçok ilaç akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine yol açabilmektedir. İlaçlar; sebore ve foliküler hiperkeratoz olmaksızın foliküler epitel hasarı ile monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna neden olmaktadır. 8-metoksiporsalen+Ultraviyole (UV)A, aktinomisin D, androjenler, anabolik steroidler, progestinler, disülfiram, glukokortikoidler, ACTH, izoniazid, fenitoin, kloralhidrat, lityum, tetrasiklinler, pridoksin, siyanokobalamin ve solid tümörlerde kullanılan kemoterapi ajanları olan gefitinib, erlotinib ve setüksimab gibi Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) reseptör antagonistleri akneiform döküntüye neden olabilen ilaçlardır (159,160).

2.1.3.5.8. Genetik

Yapılan çalışmalarda ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin arttığı ve bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü, erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmüştür (161,162). Ayrıca androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olduğu bilinen Cystein-Adenine-Guanine (CAG) trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne oluşumunda önemli olup, bu bireylerde akne gelişme riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra TNF- α , TLR2,

IL-1 α , sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanan faktörler arasındadır. Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör 2 (FGFR2) mozaisizmi de Apert sendromunda görülen nodülökistik akne oluşumundan sorumludur (65).

2.1.3.5.9. Travma

Basınç ve sürtünmeye bağlı gelişen irritasyonun keratinositlerden IL-1 α salınımına yol açarak mikorokomedon ve dolayısıyla akne oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (163).

2.1.3.5.10. Kozmetik ve Nemlendiriciler

Akne oluşumuna neden olan ekzojen faktörlerden birisi de kozmetiklerdir. Atipik lokalizasyonlarda yerleşim gösteren akne kozmetika ya da akne venenata olarak da isimlendirilen bu duruma izopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol ve oleik asit gibi yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler ve komedojenik etki gösteren halojenli hidrokarbonlar neden olabilmektedir (25,159,160).

2.1.3.5.11. Ultraviyole

Akne vulgarisli hastaların bir kısmı güneş maruziyeti ile akne lezyonlarında gerileme olduğunu belirtse de bu durum kanıtlanamamıştır. UV radyasyon sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir (164).

2.1.3.5.12 Sigara

Yapılan bir çalışmada (165), sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Sigaranın polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirerek akne vulgaris gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Aynı zamanda sigara içenlerde insülin seviyesi ve insülin direncinin içmeyenlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (166). Sigara içen erkeklerde

hiperinsülinemi, dislipidemi ve ACTH'ya fazla adrenal androjen cevabı gösterilmiştir (167). ACTH'ya 17-hidroksiprogesteron, DHEAS ve androstenedion cevabı sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. ACTH'ya DHEAS cevabı insülinin önemli bir belirleyici faktörüdür. Sigara, sigara içenlerdeki insülin direncine neden olabilen adrenal androjenlerin artışıyla sonuçlanan adrenal 21-hidroksilaz enzimini inhibe edebilir (167). Sigaranın aknedeki rolü hala tartışmalı olmasına (162,168) rağmen, hidradenitis suppurativa (akne inversa)'daki rolü iyi bilinmektedir (169,170).

2.1.4. Klinik Özellikler

Akne yüz, omuz, göğüs ve sırt gibi pilosebace ünitenin yoğun olduğu bölgelerde görülür. Akne lezyonları inflamatuvar olmayan lezyonlar (açık ve kapalı komedonlar), yüzeysel inflamatuvar lezyonlar (papül ve püstüller) ile derin inflamatuvar lezyonlar olan nodüllerden oluşur (1). Lezyonlar genellikle polimorfizm göstermekle birlikte, bir tip daha baskın olabilmektedir.

Aknenin genellikle ilk belirtisi yüz orta hattında yerleşen komedonlardır. Açık komedonlar mikroskobik veya 2-3mm çapında foliküler çıkışa sahip kubbe biçiminde papüllerdir. Bu açıklık dökülen keratin tıkaçı ile dolar. Görülen siyah renk melanin depolanması ve lipidlerin oksidasyonuna bağlı oluşur. Kapalı komedonlar ise genellikle 1mm çapında deri renginde, pembe veya beyaz renkte papüllerdir. Açık komedonlara göre sayıca daha fazla olmasına rağmen ilk bakışta farkedilmeyebilirler. Ancak ışık altında, palpasyonla veya derinin gerilmesiyle daha iyi anlaşılırlar (1).

Komedon tipleri seçilecek tedaviyi belirlemede önemlidir. Mikrokomedonlar akneli hastaların normal derisinden alınan histopatolojik kesitlerinde de gösterilebilir. Sıradan komedonlar dermatologlar tarafından kolaylıkla tanınırlar. Kayıp komedonlar ancak ışık altında, deri gerginleştirilerek görülebilir. Zımpara kağıdı komedonlar çok küçük kapalı komedon toplulukları olup sıklıkla alında görülürler. Denizaltı komedonlar normalde farkedilmeyen, deri gerildiğinde belirginleşen ve boyutları yaklaşık 1cm büyüklüğe ulaşabilen komedonlardır olup tekrarlayan inflamatuvar lezyonlara yol açarlar. Makrokomedonlar 1 mm'den daha büyük olup,

genellikle kapalı komedonlardır. Konglobat komedonlar ise daha çok erkeklerde ense ve gövde üst kısmında görülen açık ve kapalı komedon topluluklarıdır. Ayrıca ilaçla indüklenen komedon, pomad komedon, klorakne ve nevoid komedonlar da vardır (37).

İnflamatuvar lezyonlar komedonun dermise açılması ile oluşmaktadır. Eritematöz papüller yaklaşık 1-5 mm çapındadır, püstüller de benzer büyüklükte olup normal florayı içeren steril püyle doludur. Lezyonların şiddeti arttıkça daha derin yerleşimli, inflame, endüre ve ağırlı nodüller gelişir, nodülokistik terimi de kullanılmaktadır. Bazı nodüller sinüslerle birbirine bağlanarak kompleks inflame plaklara yol açarlar (1,171,172).

Hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan akne lezyonları iyileşirken eritem, hiperpigmente maküller, atrofik veya hipertrofik skarlar bırakabilirler (173). 'Ice pick', 'rolling', 'boxcar' ve 'hipertrofik skar' olmak üzere dört tip akne skarı bulunmaktadır. Hipertrofik skar özellikle gövdede yerleşmektedir. Nodüler ve kistik aknede özellikle gövdenin üst kısımlarında yumuşak, hipopigmente, anetoderma benzeri lezyonlar görülebilmektedir. Skar gelişimini önlemek için erken tedavi önemlidir. Persistan eritem şeklinde görülebilen postinflamatuvar hiperpigmentasyon ise sıklıkla inflamatuvar akne lezyonlarının gerilemesi ile oluşmaktadır (1,25).

Akne şiddetini belirlemek amacıyla birçok derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Buna göre, baskın olan lezyon, inflamasyonun olup olmaması ve etkilenen alanın genişliği gibi özelliklere dikkat edilmelidir (174).

2.1.5. Akne Varyantları

2.1.5.1. Akne Fulminans

Akne fulminans kistik aknenin en şiddetli formu olup nadir görülen ülseratif bir varyanttır. Genellikle 13-16 yaşındaki adolesan erkekleri etkiler. Etkilenen bireyler önce tipik hafif-orta derecede akneye sahipken giderek mikrokomedon sayısı artar ve belirgin şekilde inflame olurlar. İleriki dönemlerde lezyonlar birleşerek hemorajik kabukları olan ağırlı ve sızıntılı plaklar ortaya çıkar. Akne fulminansa

piyojenik granülom benzeri lezyonlar ve sistemik semptomlar eşlik eder. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji, miyalji, eritema nodozum, hepatosplenomegali ve osteolitik kemik lezyonları görülebilir. Laboratuvar bulgularında lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, anemi ve proteinüri eşlik edebilir. Etyopatogenezi kesin olarak bilinmese de, *P. acnes*'e karşı oluşan anormal immunolojik yanıt sorumlu olabilir. Tedavide topikal, intralezyonel veya oral kortikosteroidler, oral izotretinoin ve oral antibiyotikler kullanılabilir. Ancak izotretinoinin bazı hastalarda paradoksal olarak akne fulminansı indüklediği bildirilmiştir. Tedavinin ilk ayında eş zamanlı olarak oral kortikosteroid ve düşük doz sistemik retinoid uygulamasıyla bu durumdan kaçınmak mümkündür. Alternatif olarak TNF- α inhibitörleri, azatiyopirin gibi immunsupresif ilaçlar ve özellikle eritema nodozumun eşlik ettiği olgularda dapson denenebilir (1,171).

2.1.5.2. Akne Konglobata

Genellikle erkeklerde görülen, gruplaşmış komedonlar, nodüller, birbiriyle bağlantılı sinüsler ve skarlarla karakterize çok şiddetli bir akne formudur. Fasiyal tutulum daha az olmakla birlikte en sık gövdede görülür. Bazen foliküler oklüzyon tetradının bir parçası olarak hidradenitis suppurativa, saçlı derinin dissekan selülit ve pilonidal sinüsle birlikte görülebilir. Sistemik bulgular eşlik etmez. Kronik seyirlidir, şiddetli skarlara ve bunlar üzerinden gelişebilecek malignitelere neden olabilir. Tedavisi zordur, oral izotretinoin ilk seçenek olup, beraberinde sistemik antibiyotikler ve akut alevlenmeyi önlemek için sistemik steroidler kullanılabilir (1,171).

2.1.5.3. Solid Fasiyal Ödem

Akne vulgarisin nadir görülen, Morbihan hastalığı olarak da bilinen bu tipi, klinik olarak yüzün orta hattı ve yanaklarda yumuşak doku şişliğine eşlik eden eritem ve akne ile karakterizedir (1,25).

2.1.5.4. Akne Mekanika

Akne mekanika pilosebase ünitenin tekrarlayan mekanik ve friksiyonel obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişir ve komedon oluşumu ile sonuçlanır. Mekanik faktörler arasında kasklar, çene bantları, askılar, yakaların sürtünmesi ve keman kullanımı sayılabilir. Lineer ve geometrik dağılım gösteren tutulum akne mekanikaya işaret eder. Tedavide amaç tahriş yaratan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır (1,171).

2.1.5.5. Akne Ekskoriye

Genellikle genç kadınlarda görülen bu formda komedon ile inflamatuvar papüllerin koparılması, ekskoriyasyon ve skar oluşumuna neden olur. Beraberinde anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik bozuklukları görülebilir. Bu hastalarda sistemik akne tedavisi ile birlikte psikiyatri konsültasyonu gerekebilir (1,171).

2.1.5.6. İlaça Bağlı Akne

Topikal ve sistemik steroidler, androjenler, progestinler, gonadotropinler, fenitoin ve fenobarbital gibi antiepileptikler, izoniazid, iyodürler ve bromürler gibi halojenler, lityum ve Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) inhibitörleri kullanımı ile sıklıkla akne ve akneiform lezyonlar gelişir. Azatiyoprin, siklosporin, Psoralen Ultraviyole A (PUVA), propiltiyourasil, tetrasiklinler, vitamin B1, B6, B12 ve D2, fenobarbital, disulfiram veya kinidin de daha az sıklıkta akneye sebep olabilen ilaçlardır (1,171).

2.1.5.7. Meslek Aknesi

İş yerinde petrol ürünleri, yağlar, aromatik hidrokarbon ve katran gibi folikülleri tıkayıcı özellikteki maddelere maruz kalanlarda görülür. Klinik görünümde komedonlar ön plandadır (1).

2.1.5.8. Klorakne

Klorakne, klorlu hidrokarbonlara maruz kalanlarda gelişen bir akne tipi olup, malar, retroauriküler ve mandibuler bölge, boyun, aksilla ve skrotum genellikle yerleştiği bölgelerdir (25).

2.1.5.9. Kozmetik ve Pomad Akne

Lanolin, bitkisel yağlar, yağ asidi esterleri ve balmumu içeren kozmetiklerin kullanımı ile foliküller tıkanarak akne oluşumu gözlenebilir. Neden olan ürünler kesildikten 6-8 hafta sonra düzelme görülür (1,171).

2.1.5.10. Neonatal Akne

Genellikle iki haftalıkken ortaya çıkan, 2.-3. aylarda gerileyen neonatal akne erkek bebeklerde daha sık olmakla birlikte sağlıklı yenidoğanların %20'den fazlasında görülür. Klinik görünümü burun, yanaklar ve alında küçük beyazımsı sarı papüller, püstüller şeklindedir. Patogenezi net değildir; Malassezia türlerine karşı inflamatuvar bir yanıt olduğunu savunanlar vardır ve bu durumu "neonatal sefalik püstülozis" olarak yeniden adlandırmışlardır. Ayrıca maternal androjenlerin de rolü olduğu bildirilmiştir. Hafif durumlarda tedaviye gerek yoktur, tedaviye gereksinim duyulduğunda topikal imidazoller kullanılabilir (1,175-177).

2.1.5.11. İnfantil Akne

Akne 3-12 aylıkken ortaya çıkmışsa (18-24 aylıkken de ortaya çıkabilir) infantil akne olarak adlandırılır. Yine neonatal akne gibi erkeklerde daha sıktır. Klinikte neonatal akneden farklı olarak komedonlar daha baskındır ve skar gelişimi, nadiren derin kistik lezyonlar ile nodül oluşumu görülebilir. Patogenezinde androjen üretimi suçlanmaktadır. Eşlik eden başka hiperandrojenizm bulgusu yoksa endokrinolojik incelemeye gerek yoktur. Genellikle 1-2 sene içinde iyileşir. Skar riskini ortadan kaldırmak için komedonal infantil akne tedavisinde benzoil peroksit ve/veya topikal retinoidler önerilir. Şiddetli nodülözik lezyonlarda oral eritromisin ve çok şiddetli durumlarda ise oral izotretinoin kullanılabilir (1,175,176).

2.1.5.12. SAPHO Sendromu

SAPHO Sendromu; sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteitis bulgularını içerir. Kronik rekürren multifokal osteomyelit, steril artrit veya steril osteitis bulgularına bazen deri hastalıkları (akne, hidradenitis suppurativa, saçlı derinin dissekan selülit, püstüler psoriasis, palmoplantar püstülozis) eşlik eder. Nadiren akne fulminans tablosu da görülebilir (1,178).

2.1.5.13. PAPA Sendromu

Steril pyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne (akne konglobata) ile karakterize inflamatuvar barsak hastalığı, üveit ve psoriazisi de içeren otoinflamatuvar bir durumdur. Otozomal geçişlidir ve CD2 bağlayıcı protein 1 geninde mutasyon vardır (1,178).

2.1.5.14. Apert Sendromu

Akrosefalosindaktili tip I olarak da adlandırılan, epifizleri ve sebace bezleri etkileyen bir durumdur. Erken epifizyal kapanma nedeniyle kısa boy, kısa ve perdeli parmaklar ile akrosefali görülür. Otozomal dominant geçişlidir. Akne şiddetli ve tedaviye dirençlidir. Bu hastalarda kollar, kalçalar ve bacaklarda görülen akneiform lezyonlara şiddetli sebore, tırnak distrofisi, kutanöz ve oküler hipopigmentasyon da eşlik edebilmektedir. FGFR2 geninde mutasyonlar vardır (1,25,178).

2.1.5.15. Endokrinolojik Anormallikler

Akneye hirsutismus, düzensiz menstruasyon, seste kalınlaşma, libido artışı, Androjenetik Alopesi (AGA) ve kliteromegali eşlik ederse hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Hiperandojenemiye sebep olabilecek başlıca hastalıklar PKOS ile konjenital adrenal hiperplazi olup bu hastalarda akne genellikle şiddetli ve tedaviye dirençlidir (1).

İnsülin direnci ve akantosis nigrikansın hiperandrojenemiye eşlik ettiği tablo ise Hiperandrojenizm- İnsulin Rezistansı-Akantozis Nigrikans (HAIR-AN) sendromu olarak tanımlanmıştır (25).

2.1.5.16. Radyasyon Aknesi

İyonizan radyasyon ve UV radyasyon gibi farklı radyasyon tipleri akneiform döküntülere neden olabilmektedir. İyonizan radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon benzeri papüller gelişebilir. Bu akneiform döküntülerin, iyonizan radyasyonun folikülde epitelyal metaplaziyi tetikleyerek pilosebase ünite de hiperkeratotik tıkaçların oluşumu ile geliştiği düşünülmektedir.

Aşırı UV radyasyon maruziyeti ise Favre-Racouchot sendromu olarak bilinen genellikle temporal ve periorbital bölgede simetrik yerleşim gösteren açık komedonlarla kaplı sarı atrofik plakların gelişimine neden olabilmektedir (25).

2.1.5.17. Tropikal Akne

Özellikle tropikal iklimlerde aşırı sıcak maruziyetinin sonucu olarak gelişen lezyonlar, akne konglobataya benzer şekilde başlıca kalça ve gövdede yerleşim gösteren derin, büyük inflamatuvar nodüllerle karakterizedir. Koagülaz pozitif stafilokoksik sekonder enfeksiyon sıklıkla eşlik eder (1,25).

2.1.5.18. Gram Negatif Folikülit

Mevcut akne vulgarisi olan hastaların uzun süreli tetrasiklin gibi oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi sonrası görülmektedir. Gram negatif folikülit, burun çevresinde yoğunlaşan papülopüstüler lezyonlar veya derin, inflamatuvar nodüller şeklinde görülür. Kültürde; papülopüstüler lezyon kültüründe Enterobacter, Klebsiella veya Escherichia, nodüler lezyon kültüründe ise Proteus üreyebilmektedir (25).

2.1.5.19. Nazal Katlantının Psödoaknesi

Adolesan dönem öncesinde burun ortasındaki transvers lineer sulkusta oluşan akneiform kırmızı papüller ve milialar ile karakterize bir tablodur (1,25).

2.1.5.20. İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom

Ortalama 3-8 yaş arası küçük çocuklarda özellikle yanaklarda görülen, kendiliğinden gerileyen, ağrısız, soliter nodülle karakterize bir durumdur (1).

2.1.5.21. Akne Aestivalis

Özellikle 20-30 yaş arası kadınlarda, başlıca omuz, kol, boyun ve göğüslerde güneş maruziyeti sonrası gelişen çok sayıda, uniform, kırmızı papüller ile karakterize bir durumdur (1,25).

2.1.6. Komplikasyonlar

En çok atrofik ve hipertrofik skarlar görülmekle birlikte aknenin diğer komplikasyonları, maküler eritem, özellikle koyu tenli kişilerde görülen hiperpigmentasyon, akne fulminansta ve yüksek doz izotretinoinle tedavi edilen hastalarda görülen piyojenik granülom, uzun süreli akne sonrası oluşan küçük, sert papüller olan osteoma kutis ve solid fasiyal ödemdir (179). Ayrıca şiddetli olgularda depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir. Akneli adolesanların yaklaşık yarısında psikiyatrik bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (25).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Menstrüel düzensizlik, hirsutismus, AGA, seste kalınlaşma, kas kütlelerinde artış, klitoromegali, puberte prekoks ve libidoda artış gibi belirtileri olanlarda ve 2-7 yaş arasında akne görülenlerde hiperandrojenizmden şüphelenilmeli ve hormonal tarama yapılmalıdır. En sık PKOS (düzensiz menstruasyon, azalmış fertilité, obezite, insulin direnci ve hirsutismusla karakterizedir) ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi görülür (1,35,107,180). Yine geleneksel tedaviye cevap vermeyen, ani

başlangıçlı şiddetli aknesi olan, uygun süre ve dozdaki izotretinoin tedavisinden hemen sonra relaps görülen hastalarda ve Sebore-Akne-Hirsutismus-Androjenik Alopesi (SAHA) veya HAIR-AN sendromundan şüphelenilen hastalarda da hormonal tarama yapılmalıdır (1,35,107,180). Bu taramalarda DHEAS, total ve serbest testosteron, LH/FSH oranı, prolaktin ve 17-OH progesteron bakılmalıdır. Bazı adrenal ve over kaynaklı tümörlerde de bu değerlerde artış görülebilmektedir (1,178).

Stres ile artan adrenal steroidler de sebace bezi etkileyerek akne lezyonlarında alevlenmeye neden olabilmektedir (181).

İnflamatuvar lezyonların baskın olduğu hastalarda sık olmasa da lökositoz, akut faz reaktanlarında yükselme ve *P. acnes*'e karşı oluşan antikör seviyelerinde artış görülebilmektedir (92,126,182).

2.1.8. Histopatoloji

Akne lezyonlarının histopatolojik incelemesinde aknegenezis evrelerinin klinik tabloya paralel bulguları görülür. Aknenin öncü lezyonu olan mikrokomedon, folikül orta kısmından gelişmeye başlar ve keratin birikmesi ile folikül duvarı inceler. Bu aşamada en belirgin tabaka granüler tabakadır. Kapalı komedonlarda eozinofiller, keratin, kıl ve çok sayıda bakteri içeren bir kistik yapı görülmektedir. Açık komedonlarda ise foliküler orifiste genişleme olup foliküler distansiyon daha da artmıştır. Sebace bezler tipik olarak atrofiktir veya yoktur. Genişlemiş foliküllerin çevresinde hafif perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu bulunabilir (1,87,98).

Foliküler epitelin gerilmesi ile folikül duvarı rüptüre olur ve yüksek immünojenik özelliği olan kistik materyal dermise geçerek inflamatuvar yanıt oluşturur. Akut inflamatuvar yanıtta ilk olarak nötrofiller açığa çıkar ve püstül oluşumuna neden olur. Lezyon olgunlaştıkça gelişen yabancı cisim granümatöz inflamasyonu ise genellikle skar ile sonuçlanır (1,25). Akne fulminansta da yaygın inflamasyon, nekroz ve gerileyen lezyonlarda skar gelişimi gözlenebilmektedir (1).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Akne vulgarisin ayırıcı tanısında en çok karıştığı hastalıklar; folikülit, akne rozasea ve peroral dermatittir. Ancak bu hastalıklarda komedon olmaması tanıyı kolaylaştırmaktadır (25).

Neonatal dönemde sebace hiperplazi, miliarya rubra ve daha az sıklıkta kandidal enfeksiyonlar ayırıcı tanıya girerken, inflamatuvar akne vulgaris ile ayırıcı tanıya sifiliz, lupus miliaris disseminatus faciei, pyoderma fasiyale, keratozis pilaris, sarkoidozun papüler fasiyal lezyonları, Behçet hastalığı, foliküler mikozis fungoides, akneiform ilaç döküntüleri, peroral dermatit ve folikülitler girmektedir (1,25,155,164,183).

Foliküler orjinli deri eki tümörleri olan trikoepitelyoma, trikodistroma ve fibrofollikuloma yüzde akneiform lezyonlar şeklinde görülebilir, ancak bu lezyonlar tipik olarak noninflamatuardır. Göğüs ortası ve sırttaki non-inflamatuvar kapalı kistik papüller ve nodüller steatokistoma multiplaksi akla getirmeli ve bu durum benzer olan eruptif vellüs kıl kistinden de ayırt edilmelidir (184).

Çok sayıda açık komedon varlığında Favre-Racouchot sendromu, nevüs komodenikus, psödofollikülitis barba, akne keloidalis, nörotik ekskoriyasyon ve faktitsiyal dermatit ayırıcı tanıya giren hastalıklardır (1).

Akne skarlarının ayırıcı tanısında ise hidroa vaksiniforme, ulerythema orifojenez ve porfira kutanea tardanın neden olduğu skarlar düşünülmelidir (155).

2.1.10. Prognoz ve Klinik Seyir

Akne vulgaris 6 yaşında başlayabileceği gibi 20 yaş sonrasında ortaya çıkan ve dördüncü dekada kadar devam eden olgular da mevcuttur. Genellikle birkaç yıldan sonra spontan remisyon görülmektedir. Özellikle kadınlarda menstruasyon öncesi alevlenme gözlenebilmektedir. Genel olarak aknenin prognozu iyidir. Kalıcı sekel gelişimini önlemek açısından hastalığın erken ve etkin tedavisi önemlidir (25).

2.1.11. Tedavi

Akne şiddetini değerlendirmek, uygun tedaviyi belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek amacıyla farklı akne değerlendirme sistemleri geliştirmiştir, ancak fikir birliğine varılmış ideal bir değerlendirme yöntemi yoktur (185,186). Detaylı bir hikaye ve fizik muayene etkin tedaviyi planlamada önemli rol oynamaktadır. Akne hastası tedavi açısından değerlendirilirken; hastanın yaşı, lezyonların başlangıç zamanı, lezyonların yerleşim yeri, tipi ve şiddeti, hastanın postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve skar oluşumuna meyili, psikososyal durumu, daha önceki tedavilere olan yanıtı ve kullandığı temizleyiciler, kozmetikler, güneşten koruyucu ürünler ile kullandığı ilaçlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Kadın hastalarda menstruel düzen, hirsutismus gibi hiperandrojenizmin diğer bulguları mutlaka sorgulanmalıdır (1,187).

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

1. Foliküler hiperkeratinizasyonun düzenlenmesi
2. Sebace bez aktivesinin baskılanması
3. Başta *P. acnes* olmak üzere foliküler bakteri kolonizasyonunun azaltılması
4. Antiinflamatuvar etki oluşturulması (25).

2.1.11.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler arasında retinoidler, antibiyotikler, benzoil peroksit, azelaik asit, salisilik asit ve dapson yer alır. Hafif ve orta şiddetli aknede topikal tedavi tek başına veya kendi aralarında kombine şeklinde, orta ve şiddetli aknede ise oral tedavilerle birlikte kullanılabilir. Topikal tedavide hastanın deri tipine uygun krem, jel, losyon gibi farklı formların seçilmesi hastanın tedaviye uyumunu artırır (187). Akneli hastaların normal görünümlü derisinde bile histopatolojik olarak mikrokomedonlar tespit edildiği için topikal tedaviler sadece akne lezyonlarına değil, tüm cilde uygulanmalıdır (188) ve uzun süreli kullanım şarttır. Topikal tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek için 6 ile 8 hafta gerekmektedir (189).

Topikal Retinoidler: Hafif veya orta şiddetli akne de tek başına veya diğ er tedavilerle kombine kullanılırlar. Komedonal akne tedavisinde ilk seç enek olan topikal retinoidler etkilerini foliküldeki anormal deskuamasyonu dü zelterek gösterirler. Ayrıca TLR'ler, sitokinler ve nitrik oksit salınımında rol alan yolaklar üzerinden inflamasyonu da azaltmaktadırlar (190). Mikrokomedon oluş umunu inhibe ederek hem matür komedon hem de inflamatuvar lezyonların geliş imini önlerler. Matür komedonların ise aç ılması sağ lanır. Diğ er topikal akne tedavilerinin penetrasyonunu artırır. Topikal veya oral antibiyotiklerle birlikte kullanıld ığında *P. acnes* direnç geliş imini önler, tek başına antibiyotik kullanımına göre daha etkili olur. Koyu tenli hastalarda da iyi bir seç enektir; bu hastalarda inflamatuvar lezyonlar sonucu geliş ebilecek hiperpigmentasyonun iyileş mesine yardımcı olurken, oluş umunu da engeller. Son yıllarda yapılan ç alışmalarda adapalen ve tretinoinin antibiyotiklere benzer şekilde serbest yağ asidi oluş umunu da engellediğ i bildirilmiştir. Sebostatik etkileri yoktur (1,35,191-193).

Retinoidler nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptör ve retinoid X reseptörlerine bağ lanmaktadır. Bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederek biyolojik yanıt oluşturmaktadır. Retinoidler bu reseptörler dışında IL-6'nın nükleer faktörü, aktivatör protein 1 gibi diğ er transkripsiyon faktörlerini azaltarak da gen ekspresyonu üzerinde etki göstermektedir (192,194).

En sık görülen yan etkisi eritem, kserozis, deskuamasyon, kaşıntı, yanma ve batma ile karakterize "retinoid dermatiti" dir. Yeni üretilen yavaş salımlı tretinoin formülasyonlarında (%0,04 ve %0,1'lik jel) bu risk en aza indirgenmiştir (1,25).

Tedavi başlangıcından sonra ilk üç dört haftada akne lezyonlarında alevlenme izlenebilir, bu etki tedavinin devam edilmesiyle kendiliğinden gerilemektedir. Hastalar tedaviye cevabın birkaç ayda görüleceğ i konusunda önceden bilgilendirilmeli ve iritasyonu azaltmak için beraberinde yumuşak temizleyiciler, nemlendiriciler ve güneşten koruyucular önerilmelidir. Ayrıca tedaviye en düşük konsantrasyonla ve aralıklı olarak başlamak, az miktarda ve gerekirse kısa kontakt şeklinde kullanmak iritasyon etkisini azaltmaya yardımcı olur. Topikal retinoidler

tüm yüze, kuru cilde ve gece uygulanmalıdır. Fotosensitif oldukları ve ultraviyole ile inaktive oldukları için gece kullanımları tercih edilir (1,187).

Aşındırıcı temizleyiciler gibi tahriş edici ajanlardan kaçınılmalıdır. Teratojen etkisi olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır (1,187,191,192,195). Topikal retinoidler rekürrensleri engellemek ve antibiyotik kullanımını en aza indirmek amaçlı aknenin idame tedavisinde de tercih edilirler (35,99).

Topikal retinoidler tretinoin, adapalen, tazaroten, izotretinoin, motretinid, retinaldehit ve beta-retinol glukuronid şeklinde farklı formülasyonlarda bulunmaktadır (35,192).

Tretinoin, ilk tanımlanan, birçok konsantrasyon ve formülasyonda bulunan topikal bir retinoiddir. Mikrosfer teknoloji ile üretilen yeni tretinoin formülasyonlarında (%0,04 ve %0,1 jel) irritasyon riski en aza indirgenmiştir. Ultraviyole ile inaktive, benzoil peroksitle okside olur, bu nedenlerle gece kullanılmalı ve benzoil peroksitle eş zamanlı olmamalıdır (35,191,192,195,196).

Adapalen sentetik retinoid türevi olup, stabil ve lipofilik bir moleküldür. Tretinoinden farklı olarak ışıktan etkilenmez ve benzoil peroksitle okside olmaz. %0,1 adapalen jel ve %0,025 tretinoin jel ile yapılan klinik çalışmalarda adapalenin tretinoin kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (35,191,192).

İzotretinoin, tretinoin ile benzer oranda etki gösterirken irritasyon riski daha azdır. %0,05'lik jel formu vardır. Oral izotretinoinden farklı olarak sebum sekresyonunu azaltmaz (35,192,196,197).

Tazaroten de bir sentetik retinoiddir. Güçlü komedolitik ajan olan tazarotenin yapılan çalışmalarda %0,025'lik tretinoin jel ve %0,1'lik tretinoin mikrosfer jelden daha etkili olduğu gösterilmiştir. %0,1'lik krem ve jel formları akne tedavisinde başarıyla kullanılabilir (1,25). Açık komedonlar ve papül üzerine etkisi tretinoinden daha iyidir (35,192).

Retinaldehit belirgin komedolitik etki göstermektedir. %0,1'lik jel formunun eritromisin ile kombinasyonunun sekiz haftalık süre sonunda komedon, mikropapül, papül ve püstüllerde önemli derecede azalma sağladığı gösterilmiştir (25).

Retinoil beta glukuronidin %0,1'lik krem formu inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne lezyonlarında tretinoin kadar etkili olmakla birlikte irritasyon ve diğer yan etkileri oldukça az görülmüştür (196).

Benzoil peroksit: Benzoil peroksit, güçlü antimikrobiyal, düşük antiinflamatuvar ve komedolitik etkiye sahiptir (194). Benzoil peroksit, sebace bezlerde benzoil aside dönüşerek serbest radikaller oluşturmakta ve bakterisidal etki göstererek *P. acnes* popülasyonunu azaltmaktadır. Buna ek olarak trigliseridlerin hidrolizini baskılayarak serbest yağ asidi seviyelerini azaltmakta ve bu sayede antiinflamatuvar etki göstermektedir (25). Antibiyotiklerden daha kısa sürede (ortalama iki haftada) etki gösterir, komedogenez üzerine etkisi ise *P. acnes* üzerinden indirekt yoldadır (198,199). %2.5, %5 ve %10 gibi değişik konsantrasyonlarda jel, sabun, losyon ve krem formları bulunan bu ajan yüzeysel inflamatuvar lezyonlarda oldukça etkilidir. Diğer topikal antibiyotiklerin aksine benzoil peroksit karşı mikrobiyal direnç gelişimi bildirilmemiştir; bu da benzoil peroksitin diğer tedavi seçenekleriyle kombinasyonunun daha etkili olmasına imkan tanımaktadır. Deride kuruluk ve irritasyona, nadiren de alerjik kontakt dermatite neden olabilmekte, okside edici bir ajan olması sebebiyle saç ve kıyafetleri beyaza boyayabilmektedir (1,25).

Topikal antibiyotikler: İnflamatuvar akne lezyonlarında etkili olan topikal antibiyotikler etkilerini deri yüzeyindeki *P.acnes* kolonizasyonunu ve dolayısıyla komedogenez üzerindeki proinflamatuvar etkilerini azaltarak göstermektedirler. Ayrıca deri yüzeyindeki serbest yağ asidi miktarını düşürmekte ve lökosit kemotaksisini baskılayarak antiinflamatuvar etkide bulunabilmektedirler. (190,194,200).

En çok kullanılanlar eritromisin ve klindamisindir, tetrasiklinin topikal olarak etkili olmadığı ve kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Topikal antibiyotiklerin etkileri yavaş olmakla birlikte mikrobiyal direnç gelişme riskinden dolayı monoterapi

şeklinde üç aydan fazla kullanılmaları önerilmemektedir. Uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile görülen *P. acnes* direncini azaltmak amacıyla benzoil peroksit, azelaik asit, çinko asetat veya topikal retinoidler ile kombine tedaviler önerilmektedir (25,201,202).

Eritromisinin %1-4 oranlarında değişen jel, losyon ve pomad formları mevcuttur ve gebelerde güvenle kullanılabilir. Klindamisin ise %1 konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formları bulunmaktadır. Topikal tetrasiklinlerin %3 merhem formu olup akne tedavisinde daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Topikal kinolon türevleri de %0.25, %0.5 ve %1 konsantrasyonlarında akne tedavisinde kullanılmaktadır (203). Florokinolon türevi olan nadifloksasin akne tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan bir topikal antibiyotiktir. %1'lik krem formu bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliğin yanı sıra nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1 α , IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını baskılamaktadır (204).

Topikal antibiyotiklere bağlı yan etkiler minimaldir; eritem, kserozis, deskuamasyon, kaşıntı ve yanma görülebilir (198).

Sülfür, Sodyum Sülfasetamid, Rezorsinol ve Salisilik Asit: Sodyum sülfasetamid, iyi tolere edilen topikal bir antibiyotiktir. Paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimi ile kompetitif inhibisyona neden olarak *P. acnes* artışına engel olmaktadır. %10'luk losyonun tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile aknede etkili olduğu gösterilmiştir. İritasyon riski yok denecek kadar azdır (1,191,193).

Salisilik asit ise komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkisi olan bir ajandır ve diğer ajanların penetrasyonunu artırır. Ayrıca hafif kimyasal iritan etki göstererek aktif akne lezyonunun gerilemesine katkıda bulunmaktadır. %2'lik konsantrasyonda jel, krem, losyon, sabun ve solüsyon formları mevcuttur. Eritem ve deskuamasyon yan etkileri arasındadır (1,187).

Azelaik asit: Azelaik asit bir dikarboksilik asit türevi olup, %20'lik krem ve %15'lik jel şeklinde kullanılmaktadır. *P. acnes* ve *S. epidermidis* sayısını azaltarak antimikrobiyal (205), aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğalmasını inhibe ederek ve nötrofillerden üretilen süperoksit radikallerini azaltarak hafif antiinflamatuvar ve foliküler hiperkeratinizasyonu baskılayarak da komedolitik etki (1,194) göstermektedir. İnflamatuvar ve komedonal akne günde iki kez tek başına veya diğer tedavilerle beraber kullanılabilir. Tirozinazın kompetitif inhibitörü olması ve melanositler üzerindeki antiproliferatif etkileri nedeniyle postinflamatuvar pigmentasyonu azaltır. Gebelikte dahi güvenle kullanılabilen bu ajan eritem, kaşıntı ve geçici yanma hissi gibi yan etkiler dışında iyi tolere edilmektedir (1,25,35,192).

Nikotinamid: Vitamin B3'ün amid derivativesi olan nikotinamid güçlü antiinflamatuvar etkinliği nedeni ile kullanılmaktadır. Sitokin üretimini ve lökosit kemotaksisini inhibe eder (206,207). Ayrıca keratinositlerden *P. acnes* aracılı IL-8 üretimini ve NFκB ile Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz (MAPK) yollarını inhibe ettiği saptanmıştır (208).

Dapson: %5'lik topikal formu bulunan dapsonun antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Lökositlerin kemotaksisini ve lökositlerden salınan mediyatörlerin üretimini inhibe ederek *P.acnes* sayı ve aktivitesini azalttığı bildirilmiştir, iritan özelliği oldukça azdır (209,210).

2.1.11.2. Sistemik Tedaviler

2.1.11.2.1. Sistemik antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler orta ve şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde tercih edilirler. En çok kullanılanlar; tetrasiklin ve deriveleri (doksisisiklin, minosiklin, limesiklin), makrolidler (eritromisin, azitromisin) ile ko-trimokzasol ve trimetoprimdir. Etkinliği değerlendirmek için dozun yüksek başlanarak 6-8 hafta kullanılması, kontrol sağlandıktan sonra azaltılması tercih edilmektedir. Tedavideki amaç zaman içinde topikal retinoidler veya benzoil peroksit kombinasyonu ile kontrolü sağlayabilecek düzeye gelmektir (179).

Tetrasiklin ve deriveleri: İkinci jenerasyon olan doksisisiklin, minosiklin ve limeksilin birinci jenerasyon tetrasikline göre daha lipofilik ve pilosebase foliküle daha iyi penetre olduğu için daha hızlı cevap oluşturur. Etkilerini diğer akne tedavileri gibi 4-8 haftada gösterirken, ideal kullanım süresi üç aydır. Genellikle iyi tolere edilirler, ancak bazı hastalarda gastrointestinal yan etkiler ve vajinal kandidiyazis görülebilir. Tetrasiklinler iskelet gelişimini olumsuz yönde etkiler ve kalıcı dişlerde renk değişikliği yaparlar. Bu nedenle 12 yaş altında ve gebelerde kontrendikedirler. Doksisisiklinin fotosensitif özelliği diğer tetrasiklinlere göre daha fazladır. Minosiklin skarlarında ve güneşe maruz kalan alanlarda pigmentasyon artışına neden olabilir, daha az olarak intrakraniyal basınç artışı, vertigo, ilaca bağlı lupus benzeri sendrom, nefrit, pnömonit ve hepatit yapabilir (1,35,191).

Makrolidler: sık kullanılan bir makrolid olan azitromisin'in inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Karaciğerde metabolize edilen azitromisin'in en sık görülen yan etkisi bulantı ve diyaredir (25).

Eritromisin ise yan etkilerinden dolayı tetrasiklinleri kullanamayan hastalarda veya oral antibiyotik verilmesi gereken gebelerde düşünülebilir. Etkinliği zayıftır. Yan etkileri genellikle gastrointestinal şikayetlerdir, nadiren vajinal kaşıntı olabilir. Eritromisin sitokrom p450 sisteminde metabolize edilen başka ilaçların kan düzeylerini artırabilir (179).

Klindamisin: Psödomembranöz enterokolit riski nedeniyle günümüzde akne tedavisinde genellikle tercih edilmemektedir (25).

Tek başına trimetoprim veya trimetoprim-sülfametoksazol genellikle tetrasiklinlere ve makrolidlere dirençli olgularda 3. basamak tedavide kullanılabilir (25).

Uzun süreli tedavilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişmektedir, sadece *P. acnes*'e karşı değil, derideki koagülaz negatif stafilokoklara, burunda *S. aureus*'a, oral kavitede streptokoklara ve gastrointestinal kanalda enterobakterlere karşı da direnç gelişebilmektedir. Antibiyotik direnci olduğunda akne lezyonlarında gerileme yavaşlamaktadır, ayrıca bu hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu gibi

enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (1,35,99). Uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı gelişebilecek bir diğer durum ise Gram (-) folikülit olup, perioral ve perinazal bölgelerde, ani başlangıçlı püstüllerin gelişmesiyle karakterizedir (1).

2.1.11.2.2. Hormonal tedavi

Hormonal tedavinin amacı sebace bez ve keratinositler üzerindeki androjenlerin etkilerini azaltmaktır. Bu ilaçların etkileri daha geç ortaya çıkmaktadır, ilk iyileşme bulgusu genelde 3 ay sonra görülür. Özellikle başka bir sebeple (kontrasepsiyon, düzensiz menstruasyon gibi) oral kontraseptif kullanması gereken kadınlarda iyi bir seçenektir. PKOS, SAHA sendromu, ovaryen veya adrenal hiperandrojenizmi olan akne hastalarında da hormonal tedavi ilk tercih olabilir. Geleneksel tedavi veya tekrarlayan izotretinoin tedavisine cevap vermeyen kadınlar, özellikle yüzün alt bölgesinde ve boyunda akne lezyonu olan, premenstruel alevlenme öyküsü olan, az sayıda ağrılı, derin yerleşimli inflamatuvar papül ve nodülü olan erişkin kadın ve seksüel olarak aktif genç hastalar ve şiddetli seboresi bulunan akne hastalarında ise yine alternatif bir seçenektir (1,35,107,180,211).

Östrojenler: Sebum üretimini baskılamak için gereken östrojen miktarı genellikle ovulasyon inhibisyonu için gerekenden daha fazladır. Gonadotropin salınımını engelleyerek androjenlerin üretimini baskırlar, ayrıca hepatik SHBG sentezini artırır (35,99).

Antiandrojenler veya androjen reseptör blokörleri: Siproteron Asetat (SPA) antigonadotropin etkisi de olan progestasyonel bir antiandrojendir. FSH ve LH üretimini inhibe ederek ovaryen fonksiyonları baskılar ve serum androjen düzeylerini düşürür. Aynı zamanda 5 α -redüktaz aktivitesini azaltır ve DHT'nin reseptörlerine bağlanmasını engeller. Yan etkileri arasında menstruel bozukluklar, göğüslerde hassasiyet, bulantı, kusma, kilo alımı, alt ekstremitelerde ödem, başağrısı, yorgunluk, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve pıhtılaşma bozuklukları vardır (1,35,107,180,211).

Spironolakton hem androjen reseptörlerini bloke ederek hem de 5 α -redüktazı inhibe ederek etki gösterir. 50-100 mg dozda günde iki kez kullanımı ile sebum üretimini azalttığı ve akne lezyonlarında düzelleme sağladığı bildirilmiştir. Yan etkiler

doz bağımlı olup tedaviye 25-50 mg/gün gibi düşük dozlarla başlanmalıdır. Etkili idame doz ise 25-200 mg/gündür. Yan etkileri hiperkalemi (genç hastalarda nadiren görülür), menstruel düzensizlikler, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı ve yorgunluktur. Hamilelikte kullanımında erkek fetusun feminizasyonuna yol açabileceği için genellikle oral kontraseptif tedavisiyle beraber kullanılması önerilir (1,35,107,180,211,212).

Drospirenon bir spironolakton türevidir. Antiandrojenik etkisinin yanında mineralokortikoid aktiviteyi de azaltır ve böylece oral kontraseptiflerin sıvı retansiyonu yan etkisini de azaltmaktadır (107,211).

Flutamid, steroid olmayan androjen reseptör blokörü olup özellikle akne ve hirsutismusu olan kadınlarda oral kontraseptif ile kombine olarak kullanılabilir (35,107,213), fatal hepatite yol açabilir (214).

Oral kontraseptifler (OKS): oral kontraseptifler LH ve FSH inhibisyonu yaparak ve ovulasyonu inhibe ederek over kaynaklı androjen üretimini baskılamaktadır. Ayrıca içeriğindeki östrojen, SHBG seviyesinin artışına yol açarak dolaşımdaki testosteron düzeyini azaltmaktadır. OKS'ler aynı zamanda sebüm üretimini de baskılamaktadır (25,213). Bazı progestinler hiperandrojenizm bulgularına sebep olabilir, bu nedenle düşük androjenik aktivite gösteren ikinci jenerasyon (etinodiyol diasetat, noretindiron, levonorgestrel) veya üçüncü jenerasyon (desogestrel, norgestimat, gestoden) progestinleri içeren OKS'ler tercih edilmelidir (213,215).

En ciddi yan etki olan tromboembolizm riski, düşük östrojen düzeyleriyle azaltılmıştır. Genellikle kolay tolere edilen OKS'lerin bulantı, kusma, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, ara kanamalar, bacaklarda ödem ve kilo alımı gibi yan etkileri geçici olup, tedavinin ilk aylarından sonra kaybolur (1,35,107,180,211,212).

2.1.11.2.3. Glukokortikoidler

Steroidler, steroid aknesine yol açabilseler de şiddetli ve tedaviye yanıtız akne vulgariste antiinflamatuvar etkisi ile kısa süre kullanılabilir (25).

2.1.11.2.4. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) agonistleri

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) agonistleri olan nafarelin, buserelin ve leuprolide, hipofizden LH ve FSH salınımını engelleyerek ovaryen androjen üretimini baskılar. Pahalı olmaları ve yan etkileri nedeni ile akne tedavisinde sık kullanılmamaktadırlar (35,107).

2.1.11.2.5. Oral İzotretinoin

İzotretinoin (13-cis-retinoik asit) 1971 yılından itibaren Avrupa'da akne tedavisinde kullanılmakta olup FDA 1982 yılında izotretinoinin şiddetli ve nodülökistik akne tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Aknenin etyopatogenezinden sorumlu dört basamakta da etkili olan tek ajan olup günümüzde geleneksel tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar orta şiddette akne hastaları, sık tekrarlayan kronik akne hastaları, şiddetli seboresi olan akne hastaları, skarlaşmaya meyilli akne hastaları, ciddi psikososyal etkiye yol açan akne lezyonları, akne konglobata, akne fulminans ve Gr (-) folikulitte kullanılmaktadır (1,216,217).

İzotretinoin dozu genel olarak 0,5-1mg/kg/gündür ve tok karına tek doz halinde veya ikiye bölünerek verilir. Uzun süreli remisyon için önerilen kümülatif doz 120-150 mg/ kg'dır. Hastaların yaklaşık %6'sında ilk dört haftada akne lezyonlarında alevlenme görülebilmektedir. Bunu önlemek için izotretinoin tedavisine düşük dozla başlanmalı ve klinik takipte 1-2 ay sonra doz 0.75-1 mg/kg/gün'e yükseltilmelidir. Trunkal aknesi olanlar ve ciddi nodülökistik aknesi olan hastalarda kümülatif dozun yaklaşık 150 mg/kg olması relaps riskini azaltmaktadır (1,35,212,216,218). Düşük doz veya intermitan tedavinin de hafif ve orta şiddetli aknelerde aynı etkinliği gösterdiğine yönelik çalışmalar vardır (219,220).

İzotretinoinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sebese bez aktivitesini inhibe ederek sebum üretiminde %90 ve üzerinde azalmaya neden olmaktadır. Buna bağlı olarak *P.acnes* kolonizasyonunu da engellemektedir. Ayrıca foliküler keratinizasyonu normale döndürmekte ve antiinflamatuvar etki de göstermektedir (25,35,221).

İzotretinoin teratojen olup kardiyovasküler ve kraniyofasiyal anomalilere yol açmaktadır. Tedavi öncesi ve kullanım sırasında aylık gebelik testi yapılmalıdır. İzotretinoin ve metabolitleri, idrar ve feçesle atılmaktadır. Tedavi sonlandırıldıktan yaklaşık 14 gün sonra tüm metabolitler teratojenik olmayan seviyelere ulaşır. Bu nedenle tedavi bittikten bir ay sonrasına kadar gebeliğe izin verilmemesi gerekmektedir (1,217,222).

Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doz bağımlı olup ilacın kesilmesiyle birlikte geri döner. En sık görülen yan etkiler mukokutanöz bulgulardır. Keilit hastaların tamamına yakınında görülmektedir. Olguların yarısından fazlasında ise mukozalarda kuruluk ve kserozis, nadir de olsa retinoid erupsiyonu olarak adlandırılan ekzematöz lezyonlar izlenebilmektedir. Oftalmolojik yan etkileri arasında kseroftalmi, konjunktivit, keratit, gece körlüğü ve optik nörit vardır. İzotretinoin fotosensitifdir; yüzde eritem, herpes labiyalis, onikoliz, tırnak distrofisi, pyojenik granülom gibi yan etkiler görülebilir (1,25).

Tedavi edilen hastaların yaklaşık %15'inde myalji ortaya çıkar ve şiddetli olgularda kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme ile birliktelik gösterebilir. Bildirilen diğer nöromusküler şikayetler baş ağrısı, halsizlik ve letarjidir. Ayrıca intrakraniyal basınç artışına bağlı baş ağrısı, bulantı ve kusma görülebilir. İntrakraniyal basınç artışına neden olan tetrasiklin gibi ilaçlarla eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (218,223). İzotretinoin ile depresyon ve intihar girişimi arasındaki ilişki hakkında birçok araştırmaya yapılmış olup kesin bir sonuca varılamamıştır. Hastalar bu açıdan tedavi süresince ve 1 yıl sonrasına kadar yakından takip edilmelidir (26,218,224,225).

Uzun süre izotretinoin alan hastalarda kemik ile ilişkili hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, şiddetli kemik ağrısı ve çocuklarda epifizlerin erken kapanması gibi yan etkiler görülebilir. Ayrıca artralji, artrit, sırt ağrısı ve osteoporoz da gelişebilmektedir (1,25). Nadiren bulantı, kusma, özefajit, gastrit ve kolit gibi gastrointestinal yan etkiler (25), daha az sıklıkta saçlarda incelme, telogen effluvium ve granümatöz paronişyal lezyonlar gözlenmektedir (1,218).

En sık görülen sistemik yan etki hipertrigliseridemi olup, hastaların yaklaşık %25'inde görülmektedir. Hipertrigliseridemi için risk faktörleri; obezite, sık alkol tüketimi ve diyabettir. Bu durumlarda ve serum trigliserid düzeyleri 500mg/dl üzerinde ise sık kontrol yapılmalı, doz azaltılmalı, 700-800mg/dl üzerinde ise tedavi kesilmeli veya tedaviye lipid düşürücü bir ajan eklenmelidir (25,212,218). Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmeler genellikle hafif olup transaminazların üst sınırın üç katından fazla yükselmesi durumunda tedavi kesilir, 2-3 kat yükselmelerde ise tedaviye ara verilir (216,218). Nadiren lökopeni, trombositopeni, trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artış gibi anormallikler saptanabilmektedir. Tüm bu değişiklikler tedavi kesilmesi ile birlikte düzelmektedir (218).

Laboratuvar bulgularının takibinde tedavi başlangıcından önce tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, LDH, bilirubin), kreatin fosfokinaz, lipit profili (trigliserid, VLDL, LDL ve HDL ve total kolesterol) seviyelerine bakılması ve bu tetkiklerin 4. ve 8. haftalarda tekrarlanması önerilmektedir. Değerler normal gelirse tedavinin devamında laboratuvar tetkiklerine bakılmasına gerek olmadığı, normalin üzerinde gelmesi durumunda ise takip ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılması öngörülmüştür (1,212,218,226).

İzotretinoin ile tedavi sonrası relapslar ilk 2-3 yılda özellikle de ilk 1 yılda görülmektedir. Relaps nedenleri arasında tedavi öncesi makrokomedonların çok olması, şiddetli, uzun süreli ve trunkal akne, prepubertal dönemde izotretinoin kullanımı, 25 yaş üzerinde kadın olmak, totalde düşük doz izotretinoin kullanmak ve endokrin bozukluklar sayılabilir (35,216).

2.1.11.3 Kozmetik ve yardımcı akne tedavileri

Ilık su ve deri pH'sına uygun temizleyiciler ile günde iki kez deri nazikçe temizlenmeli. Uygun kozmetolojik yaklaşım ile derinin kullanılacak topikal tedavilere uygun hale getirilmesi, akne tedavilerine bağlı ortaya çıkabilecek iritasyonun azaltılması ve medikal tedaviye yardımcı olunması amaçlanır. Kullanılan güneşten koruyucu kremlerin ve kozmetiklerin nonkomedojenik olmasına dikkat edilmelidir (227,228).

2.1.11.4. Akne cerrahisi

Cerrahi tedavi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen komedon ve yüzeysel püstüllerin tedavisinde kullanılabilir. Komedon ekstraksiyonu ve “light” koterizasyon özellikle makrokomedon ve denizaltı komedonlara sahip olan hastalarda klinik cevabı artırmaktadır (37,229). Kimyasal peeling, hiperseboresi olan ve hafif-orta şiddetli akne hastalarında tedaviye yardımcı olur ve tedavi süresini kısaltır. Yine akne skarlarında kimyasal peeling, dermabrazyon, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve lazerler kullanılabilir (25,230).

2.1.11.5. Kortikosteroidler

Büyük enflame lezyonlarda intralezyonel enjeksiyon şeklinde uygulanır. Triamsilon asetonid 10 mg/ml steril serum fizyolojik ile 2,5 mg/ml'ye sulandırılır. Atrofi ve hipopigmentasyon riski vardır, nodülün doğrudan merkezine 0,1 ml'den az miktarda enjekte edilmesi bu riski azaltmaktadır (1,179). Akne konglobata, akne fulminans gibi şiddetli akne varyantlarında ve konjenital adrenal hiperplazi hastalarında ise kısa süreli sistemik olarak kullanılabilir (1,35,216,229).

2.1.11.6 Çinko

Hafif papüler lezyonlarda etkili olduğu bilinen çinko; kemotaksisi, 5 α -redüktaz ve TNF- α üretimini inhibe ederken süperoksit dismutazı indükler. 200 mg/gün dozunda tetrasikline alternatif bir seçenek olabilir (35).

2.1.11.7 Lazer ve fotodinamik tedavi

Sebase bez fonksiyonlarının ve *P. acnes* sayılarının azaltılması hedeflenir. Mavi, mavi-kırmızı ışık kaynakları gibi birçok ışık kaynağı, lazer veya fotodinamik tedavi, medikal tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır. UV'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte UVB'nin *P.acnes*'i öldürdüğü ve UV radyasyonun ise sitokin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (35,99).

2.1.11.8. Akne Skarlarının Tedavisi

Skar oluşma riski akne başlangıcıyla tedavi arasındaki süre uzadıķa artar, bu nedenle erken dönemde tedavi, skarları engellemek aķısından önemlidir. Skar tedavileri arasında kimyasal peeling, kriyoterapi, intralezyonel steroid enjeksiyonu, dolgu ve otolog yağ enjeksiyonları, mikroığnelerle “roller” uygulamaları, dermabrazyon, lazer tedavileri ve cerrahi girişimler bulunmaktadır. Lazer tedavileri ablatif olmayan (“pulsed dye”, Nd-YAG, diod) ve ablatif (konvansiyonel ve fraksiyonel CO2 ve erbium-YAG) olmak üzere iki ana grupta incelenir. Ablatif lazerlerin etkinliği ve aynı zamanda yan etkileri ablatif olmayan lazerlere göre daha fazladır. Subsizyon, “punch” eksizyon, “punch” elevasyon ve “punch” greftleme ise atrofik skarların tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemlerdir (99,229,231-233).

2.2. Adipoz Doku; İmmunolojik Ve İnflamatuar Fonksiyonları

Son yıllarda, özellikle yeme alışkanlığındaki değişiklikler ile birlikte, obezite ve obeziteye bağlı hastalıklarda artış gözlenmektedir. Obezitenin en karakteristik özelliği yağ dokusu artışı olup, obezite ile birlikte ortaya çıkan pek çok hastalığın (tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi, metabolik ve immünolojik hastalıklar) bu artan yağ dokusu fonksiyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (234-238).

Yağ dokusu önceleri sadece serbest yağ asidi kaynağı ya da trigliserit için bir depo kaynağı olarak kabul edilirken günümüzde, salgıladığı bir büyüme faktörü olan sitokin, enzim ve hormonlarla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak görülmektedir (239).

Yağ hücreleri (adiposit) ve yağ hücreleri arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin adı verilen biyoaktif peptidlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkilerinin olduğu gösterilmiştir (240). Bu adipokinler beslenme, iştiha, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler yapılanma, inflamasyon gibi vücutta pek çok metabolik olaylarda rol alırlar (241).

Obezite, inflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişki adipoz dokunun sekretuar rolünün önemini açıklamaktadır (16). Obez insanlarda TNF- α , IL-6, anjiotensinojen, Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI-1) ve nonester yağ asitleri gibi birçok biyoaktif substans, artmış konsantrasyonlarda adipoz doku tarafından salgılanırken, insülin duyarlılığını artıran, karaciğer ve kaslarda yağ oksidasyonunu uyaran ve hepatik glukoz üretimini inhibe eden adiponektin sentezi azalmıştır.

İnsülin direnci iki ana mekanizma ile ilişkilendirilmiştir, bunlar; aşırı lipoliz ile artmış adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı ve inflamatuvar faktörler ile spesifik adipositokinlerin sekresyonudur.

Serbest yağ asitleri hepatositler ile miyositler tarafından yakalanır ve hücrelerde trigliserid, diaçilgliserol ve seramid birikimini uyarırlar. Bu yüksek enerjili substanslar glukoz gibi ATP üretiminde kullanılabilirler, bu yüzden mitokondrilerde artmış asetil-CoA ve NADP sentezi gözlenir. Aerobik metabolizma süresince sentezlenen reaktif oksijen molekülleri organel hasarından sorumlu tutulmuştur. Bu reaktif oksijen moleküllerine karşı hücreler, insülin reseptörlerinin, insülin reseptör substratlarının ve Glukoz Transporter Tip 4 (GLUT4) sayılarını azaltarak, özellikle glukoz gibi enerji substratlarının salınımını keserler (242). İnsülin aktivitesi aynı zamanda adipoz dokuda düşük dereceli kronik inflamasyon indüksiyonu ile de azaltılabilir. Adipositler; kemotaktik ve adeziv özellikteki Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1), VCAM ve ICAM gibi substansları sentezler. Aktive makrofaj ve adipositler özellikle TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi yüksek miktarda proinflamatuvar faktör üretirler. Adipositler ayrıca inflamasyonda etkili resistin, leptin, adiponektin, visfatin, omentin, chemerin gibi adiponektinlerin kaynağıdır.

İnsülin sinyal mekanizmasının bozulması NF- κ B ve c-Jun N-terminal kinaz 1 (JNK1) proinflamatuvar yolları ile ilişkilidir. TNF- α ve IL-6, JNK1 ve NF- κ B gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler. Özellikle JNK1 insülin reseptörlerinden sinyalizasyonu inhibe eden substratlardaki serin ve treoninin fosforilasyonundan sorumludur. Buna ilaveten NF- κ B'nin artmış salınımı ve nükleusa hareketine neden olurlar ki bu da insülin direncinin gelişiminde rol alan

proteinleri kodlayan genlerin salınımını uyarır (243). Bu insülin reseptörlerinin azalması veya disfonksiyonu ile hücrel metabolizma için glukoz kullanamama (normal ya da artmış insülin seviyesine rağmen) hiperglisemiye neden olur. Bu NF- κ B ve JNK1 yolaklarının aktivasyonu ya TLRs ile reseptör aracılı ya da intraselüler strese bağlı non-reseptör mekanizmalarla olur. TNF- α , Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)'ı azaltarak Nitrik Oksit (NO) seviyesini azaltır. Bu da oksidatif stresin artmasına ve reaktif oksijen moleküllerinin birikimine neden olur. Oksidatif stres artışına karşı hücrelerin cevabı NF κ B salınımında artış olup bu da inflamatuvar mediatörlerin artışı ile sonuçlanır.

Obez kişilerde gözlenen artmış inflamatuvar yolakların aktivasyonu, yüksek insülin direnci ve diyabet prevalansını açıklamaktadır. Bozulmuş glukoz metabolizmasının patogeneğinde artmış adipoz dokunun çok önemli olduğu görülmüştür. 1980'lerin başında 'metabolik olarak obez, normal kilolu' terimi normal BMI'ne sahip olup, artmış tip 2 diyabet ve kardiyovasküler riski olan bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar, bu kişilerde artmış oksidatif stresi ve yüksek proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6) konsantrasyonlarını doğrulamıştır (244-246). Bu verilerden yola çıkılarak normal kiloya rağmen insülin duyarlılığındaki azalma, adipositlerden artmış inflamatuvar faktörlerin salınımına neden olan abdominal obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yine son yıllarda araştırmacılar sitokinlerin (özellikle adipositokinlerin) bozulmuş glukoz metabolizması ve insülin direnci için bir biyomarker olarak rol aldığına dikkat çekmişlerdir (247-249). Ayrıca abdominal adipoz doku değerlendirilmesinde günümüzde BMI, bel çevresi (Waist Circumference-WC), sagittal abdominal çap (sagittal abdominal diameter-SAD), transvers abdominal çap (Transverse Abdominal Diameter-TAD), kafa çevresi (head circumference-HC), bel/boy oranı (Waist/height ratio-W/H), bel/kalça oranı (Waist/hip ratio-W/H) gibi birçok antropometrik ölçüm kullanılmaktadır (250).

Adipositokinler farklı şekillerde gruplandırılabilir (12,19,251,252):

- Sitokin özelliği gösteren adipokinler; TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), leptin...

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

Proinflamatuvar özellikte olan ve insülin direnci ile ilişkili bazı adipositokinlerden bahsedilecek olunursa;

TNF- α ; 26 kDa ağırlığında, ilk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan, ancak daha sonra yağ dokusundan da salındığı tespit edilen bir sitokindir (253). Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı yağ dokusu olup etkisini yine yağ dokusundan ekprese edilen reseptörleri aracılığı ile gösterir (254). Artan BMI ve yağ dokusu miktarı ile TNF- α mRNA ekspresyonu arasında pozitif bir ilişkinin olduğu ve TNF- α 'nın insülin sinyal mekanizmalarını etkileyerek çeşitli dokularda insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (255).

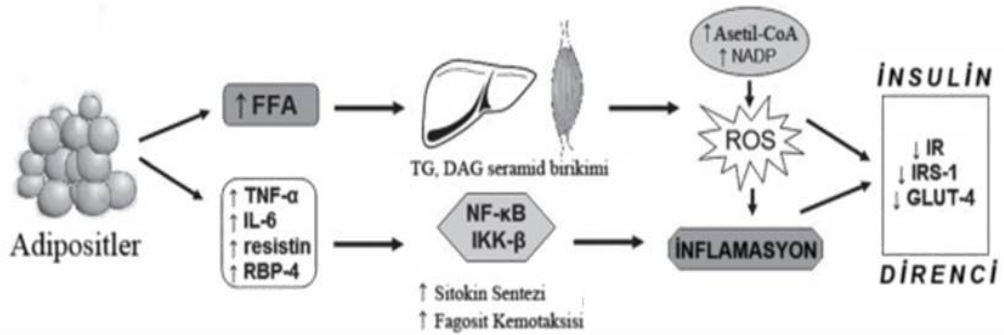
IL-6; yağ dokusu tarafından salgılanan, 26 kDa ağırlığında bir proinflamatuvar sitokin olup dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile pozitif ilişkili saptanmıştır (256).

Visfatin; 491 aminoasitten oluşan 52 kDa ağırlığında protein yapısında bir adipokindir. Visseral yağ dokusunda bol miktarda ekprese edildiği gösterilen

visfatin, IL-6 ve TNF- α üretimini uyarır. Visfatin düzeyinin de diğer birçok adipokin gibi insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,257).

Yine adipoz doku tarafından salgılanan omentinin bozulmuş glukoz toleransına karşı koruyucu nitelikte olduğu gösterilmiştir. Antiinflamatuvar özellikteki omentinin yüksek BMI ve insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (258).

Yeni keşfedilen adipokinlerden olan ve Retinoik Asit Responder Protein 2 (RARRES2) olarak da bilinen chemerin bir kemotaktik protein ve proinflamatuvar faktör olarak rol alır. TNF- α ve IL-6 gibi insülin direnci ile ilişkili ajanların artışına da neden olur. Chemerin konsantrasyonunun omentin-1 ile negatif, antropometrik ölçümler ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Chemerin obez olmayan, normoglisemik ve metabolik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde insülin direnci için bir marker olarak kullanılabilir (20).



Şekil 2.2.İnsülin direncinde adipoz dokunun rolü (16).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, 18-45 yaş arası akne vulgaris tanısı alan, tedavi başlanması planlanan ve rutin kan tahlili istenilen 36 erkek, 44 kadın toplam 80 hasta ile kontrol grubu olarak; polikliniğe başvuran hastalardan 18-45 yaş arası akne vulgaris öyküsü olmayan, akne vulgaris dışında tinea pedis, telogen effluvium, tırnak bozuklukları gibi başka tanılar nedeniyle rutin kan tahlilleri istenen 41 erkek ve 39 kadın olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı, hastanemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 18.03.2014 tarih ve 2014/93 sayılı kararıyla alındı.

Çalışmaya 18-45 yaş arası, akli dengesi yerinde olan, başka kronik hastalığı (fiziksel rahatsızlıklar, diyabet, anemi, kalp hastalığı, hipertansiyon gibi kronik dahili hastalıklar, psikiyatrik rahatsızlıklar ve diğer kronik inflamatuvar deri hastalıkları) olmayan, başka bir nedenle kronik ilaç tedavisi almayan hastalar dahil edildi.

Belirtilen yaş aralığı dışında olan, son 1 aydır akne vulgarise yönelik herhangi bir sistemik antibiyotik veya topikal tedavi alan, daha önce sistemik retinoid kullanan, psoriasis, alopesi areata gibi akne dışında herhangi inflamatuvar bir deri hastalığı olan, bilinen ek metabolik hastalığı (diyabet, guatr) olan ve hamile ya da emziren bayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Çalışma Planı ve Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı. Hastalardan dermatolog tarafından onay alındıktan sonra hastaların Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) ile akne şiddeti belirlendi ve sosyo-demografik veri formuna kaydedildi. Boy ve kilo ölçümleri yapılan hastaların BMI'si saptandı. Bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ölçüldü.

Hastalardan rutin tahlilleri için 8-10 saatlik açlık sonrası antekubital bölgeden vacotainer yardımı ile jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 25-30 dakika bekletildikten sonra +4 °C de, 3000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alınıp eppendorflara godelendi. Rutin kontrolleri için istenen tam kan ve biyokimya örneklerinden tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal analizleri yapıldıktan sonra kalan serum ve plazma kısımları ayrılıp çalışma gününe kadar numuneler -80°C saklandı. Çalışma günü numuneler oda ısısında çözdürüldükten sonra vortekslendi.

Glukoz: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Abbott Architect C16000 (Japan) cihazında, Abbott marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra heksokinaz metodu kullanılarak kolorometrik yöntemle analiz edildi. Sonuçlar mg/dl birimi cinsinden verildi. Referans aralıkları 70-105 mg/dl dir.

Lipid profili: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Abbott Architect C16000 (Japan) cihazında, Abbott marka ticari kitlere kalibrasyon-kontrol işlemlerinden sonra kolorometrik yöntemle analiz edildi. Sonuçlar mg/dl birimi cinsinden verildi. Referans aralıkları HDL 40-60 mg/dl, kolesterol 130-200mg/dl, LDL kolesterol 130-160mg/dl, Trigliserid < 150 mg/dl dir.

İnsülin: Roche marka hazır kitler kullanılarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Roche HITACHI Cobas e 601 (Tokyo/Japan) cihazında elektrokemiluminessans yöntemi ile analiz edildi. Sonuçlar µIU/ml birimi cinsinden verildi. Referans aralığı 2,6-24,9 µIU/ml dir.

HOMA-IR İndeksi: $HOMA-IR = \frac{Açlık\ Glikoz\ (mg/dL) \times Açlık\ İnsülin\ (uIU/ml)}{405}$

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+]) olarak değerlendirildi.

Chemerin: Millipor (USA) marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında,

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimi ng/ml olarak kabul edildi.

Omentin: Millipor (USA) marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimi ng/ml olarak kabul edildi.

Visfatin: Cayman (USA) marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimi ng/ml olarak kabul edildi.

IL-6: e Bioscience (USA) marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimi pg/ml olarak kabul edildi.

TNF- α : e Bioscience (USA) marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimi pg/ml olarak kabul edildi.

Global Akne Derecelendirme Sistemi: 1997 yılında Doshi ve arkadaşları (22) tarafından geliştirilen bu derecelendirme sisteminde; akne vulgaris lezyonları alın, sağ yanak, sol yanak, burun, çene ve göğüs- sırt üst olmak üzere altı bölgeye ayrılmakta ve lezyonlar 0-4 arası puan almaktadır (lezyon yok:0, komedon:1, papül:2, püstül:3 nodül:4). Bu şekilde elde edilen toplam skor akne vulgarisin şiddet

derecesini yansıtmaktadır. Toplam skor 1-18 arası hafif, 19-30 arası orta, 31-38 arası şiddetli ve 39 üzeri çok şiddetli olarak değerlendirildi.

Bel çevresi ölçümü: Bel çevresi, ayakta ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta noktadan yere paralel bir düzlemde bel çevresine sarılan elastik olmayan bir mezür yardımıyla ölçüldü. Ölçüm yapılan kişilere midelerini kasmamaları istendi.

Kalça çevresi ölçümü: Bacaklar birbirinden 20-30 cm ayırık iken trokanterler üzerinden horizontal pozisyonda en geniş çap olarak ölçüldü.

Bel/kalça oranı: Ölçülen bel çevresi ve kalça çevresi değerleri birbirine bölünerek bel/kalça oranı elde edildi.

BMI: Ölçülen vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) oranı ile hesaplandı.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek, bel çevresi, bel/kalça oranı ve adipoz doku hormonlarının akne vulgaris etyopatolojisindeki rolü tespit edilmeye çalışıldı.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada, elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra, normal dağılım gösteren parametrelerin niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi, gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde Duncan testi, ikili gruplar arasındaki farklılıkların analizi için ise Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson Korelasyon testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmadaki toplam 80 akne hastasının 36'sı (%45) erkek, 44'ü (%55) kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması 20.98 olup 15 (%18.75) hasta hafif, 44 (%55) hasta orta, 18 (%22.5) hasta şiddetli, 3 (%3.75) hasta çok şiddetli akneye sahipti. Kontrol grubu da 80 kişiden oluşmakta olup bunların 41'i (%51.25) erkek, 39'u (%48.75) kadındı. Tablo 1'de örneklerin sosyodemografik özellikleri ve BMI'leri gösterilmektedir.

Her iki grup arasında da yaş, cinsiyet, BMI arasında önemli ($p>.05$) fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Akne ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Akne	Kontrol	P
Cinsiyet n (SD)			
Kadın	44 (24.4)	39 (27.5)	$\chi^2 = 0,626; P = 0,429$
Erkek	36 (25.6)	41 (22.5)	
Toplam	80 (50)	80 (50)	
Yaş (yıl) Ortalama (SD)			
Kadın	21.34 (2.47)	21,13 (2.33)	NS
Erkek	20.55 (2.01)	21,95 (2.23)	NS
Toplam	20,98	21,55	NS
BMI (kg/m²)* Ortalama (SD)			
Kadın	21.64 (3.17)	19,97 (3,28)	NS
Erkek	21.55 (2.53)	23,1 (3,02)	NS
Toplam	21,6	21.57	NS

BMI; Vücut kitle indeksi, SD; standart deviasyon, NS; önemsiz

Akne ve kontrol grubu hastalarının toplam glukoz, lipit değerleri, insülin, HOMA-IR, bel çevresi ölçümü, bel/kalça oranı, visfatin, omentin-1, chemerin, TNF- α ve IL-6 değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Her iki grup arasında serum glukoz ve trigliserit değerlerinde fark bulunmazken ($p>.05$) total kolesterol, HDL ve LDL değerleri akneli hasta grubunda anlamlı ($p<.05$) olarak düşük bulundu. Akne ve kontrol grupları arasında insülin ve HOMA-IR değerlerine göre farklılık saptanmadı

($p > .05$). Akne grubundan 20 (%25), kontrol grubundan 22 (%27.5) kişi insülin direncine sahipti (HOMA-IR >2.5).

Omentin-1 ve chemerin konsantrasyonları akneli hastalarda kontrol grubuna göre önemli ($p < .001$) ölçüde yüksek saptandı. Yine visfatin değerleri de akneli hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı ($p < .05$) yüksek bulundu.

Bel çevresi ve bel/kalça oranı değerleri akneli hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında bel çevresi değerlerinde fark bulunmazken ($p > .05$), bel/kalça oranı değerleri akneli hastalarda anlamlı olarak ($p < .05$) daha düşük bulundu.

Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6 değerleri akneli hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırıldığında TNF- α değerlerinde fark bulunmazken ($p > .05$), IL-6 değerleri akneli hastalarda kontrol grubuna göre önemli ($p < .01$) ölçüde yüksek bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Akne ve kontrol gruplarının toplam glukoz, kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, insülin, HOMA-IR, bel çevresi, bel/kalça oranı, visfatin, omentin-1, chemerin, TNF- α ve IL-6 değerleri

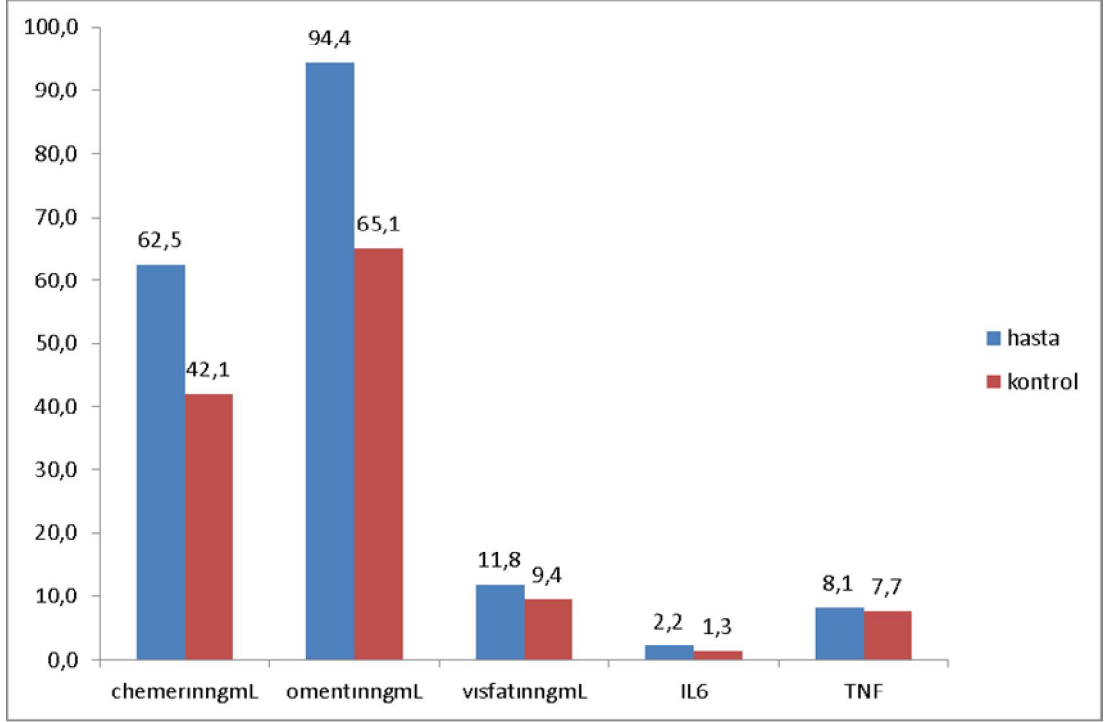
	Akne (n=80)Ortalama (SD)	Kontrol (n=80) Ortalama (SD)	t	P
Glukoz	88.03 (9.27)	89 (7.17)	0,734	.464
Kolesterol	153.88 (30.51)	163.27 (29.39)	1,982	.049*
Trigliserid	88.83 (68.27)	108.69 (70.06)	1,815	.071
LDL	88.73 (27.73)	97.55 (24.68)	2,125	.035*
HDL	48.59 (11.71)	44.52 (9.64)	-2,395	.018*
İnsülin	9.91 (7.52)	10.09 (6.54)	0,162	.871
HOMA-IR	2.24 (1.99)	2.21 (1.33)	-0,134	.894
Bel Çevresi	77.32 (8.35)	80.11 (11.67)	1,737	.084
Bel/Kalça Oranı	0.77 (0.05)	0.79 (0.06)	2,233	.027*
Visfatin	11.76 (6.89)	9.44 (5.78)	-2,308	.022*
Omentin-1	94.36 (41.62)	65.13 (27.92)	-5,217	.000***
Chemerin	62.46 (14.03)	42.08 (16.74)	-8,346	.000***
TNF- α	8.12 (1.87)	7.65 (1.60)	-1,707	.090
IL-6	2.19 (2.28)	1.33 (1.38)	-2,888	.004**

SD, standart deviasyon;

*** $p < .001$

** $p < .01$

* $p < .05$



Grafik 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının chemerin, omentin, visfatin IL-6 ve TNF- α değerlerinin karşılaştırılması

Akneli hasta grubunda incelenen korelasyonlarda, insülin direnci ile ilişkili parametre olan HOMA-IR ile bakılan adipositokinler arasında önemli korelasyon saptanmadı. Bel çevresi ölçümü ile bakılan adipositokinlerden omentin arasında önemli yüksek derecede negatif korelasyon ($r=-.302$; $p<.01$), visfatin arasında ise pozitif korelasyon ($r=.221$; $p<.05$) saptandı. Yapılan çalışmada BMI ve bel/kalça oranı ile sadece omentin arasında korelasyon saptandı; BMI ile omentin arasında önemli yüksek derecede negatif korelasyon ($r=-.300$; $p<.01$), bel/kalça oranı ile omentin arasında yine negatif korelasyon ($r=-.222$; $p<.05$) gözlemlendi. Ayrıca bir adipokin olan visfatin ile proinflatuar sitokin olan IL-6 arasında ($r=.242$; $p<.05$) pozitif ilişki tespit edildi (Tablo.3).

Tablo 3. Adipositokinler, HOMA-IR ve antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar (Pearson Korelasyon Testi)

	chemerin (ng/ml)		Omentin (ng/ml)		visfatin (ng/ml)		IL-6 (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HOMA-IR	0,085	0,455	0,051	0,656	0,202	0,072	-0,005	0,962	-0,043	0,702
bel çevresi (cm)	0,114	0,313	-0,302	0,007 **	0,221	0,049*	-0,023	0,841	-0,082	0,472
bel/kalça oranı	-0,087	0,444	-0,222	0,048*	0,165	0,143	0,048	0,675	-0,085	0,456
IL-6 (pg/ml)	0,038	0,735	0,041	0,717	0,242	0,030*	1		0,370	0,001**
TNF- α (pg/ml)	-0,125	0,271	0,123	0,276	0,142	0,207	0,370	0,001**	1	

**p<.01

*p<.05

Akneli hastalar, akne şiddetine göre üç gruba (hafif, orta, şiddetli) ayrıldı. Omentin, chemerin, visfatin, IL-6, TNF- α , HOMA-IR, bel çevresi ve bel/kalça oranı değerleri bu 3 grupta Anova testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında TNF- α (p<.05) ve HOMA-IR (p<.01) değerlerinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Şiddetli akneye sahip olan hastalarda; hafif ve orta aknesi olanlara göre HOMA-IR değerleri daha yüksek saptanırken, TNF- α değeri ise daha düşük olarak belirlendi.

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalığıdır. Akne vulgaris etyopatogenezi tam net aydınlatılamamış olmakla birlikte, akne patogenezinde rol alan faktörler; artmış sebum üretimi, foliküler keratinizasyon, bakteriyel kolonizasyon ve inflamasyon olarak dört ana başlıkta incelenmektedir (2). Suçlanan diğer faktörler arasında mekanik obstrüksiyon, artmış hormonal aktivite, stres, kozmetik ve emolyentler ile bazı ilaçlar yer almaktadır.

Başta androjenler olmak üzere hormonlar, akne oluşumunda, sebum sekresyonu ve inflamasyon üzerindeki etkileri ile anahtar rol oynarlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda IGF-1'in de sebum üretimini etkilediği ve akne gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir (1,3,4). Puberte boyunca artmış GH etkisi ile IGF-1 salınımında artış olduğu ve artmış IGF-1'in de puberte döneminde akne gelişimi ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir (3,5,259).

Son yıllarda, yüksek GI diyet ile sık süt ve süt ürünleri tüketiminin, hiperinsülinemi ve IGF-1'de artışa, IGFBP-3, RBP ve IGFBP-1'de ise azalmaya neden olarak, androjenlerde sebum üretimi ve hücrel büyümede artış sonucunda akne oluşumunu artırdığı saptanmıştır (1,3-5,10). İlâveten insülin, SHBG, SREBP-1 ve inflamatuvar mediatörler de akne gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (1).

Melnik ve ark. (6), yaptıkları çalışmada artmış BMI ile insülin direncinin akne üzerindeki etkisini vurgulamışlardır. Bu etkiyi, yüksek GI ve sık insülinotropik süt ve süt ürünleri tüketimi sonucu insülin, IGF-1 ve aynı zamanda hücrel düzeyde çeşitli yollar ile mTORC-1 salınımında artış sonucunda artmış insülin direnci ve BMI ile akne arasındaki pozitif ilişkiye bağlamışlardır.

Obezite ile ilgili yapılan birçok çalışmada adipoz dokunun artmış BMI, artmış bel çevresi, inflamasyon ve artmış insülin direnci ile ilişkili olduğu ve çeşitli metabolik hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir. Bu ilişki, artmış lipoliz ve genişlemiş adipoz dokudan salınan serbest yağ asitleri ile inflamatuvar sitokin ve spesifik adipokinlerin sekresyonu sonucu, karaciğer glukoz üretiminin (glukojenoliz ve glukoneogenez yolu ile) ve insülin direncinin artması ile gösterilmiştir (2,5,8-13).

Ayrıca abdominal obezitenin göstergesi olarak bel çevresi ölçümünün artmış insülin direnci ile ilişkisini açıklayan çalışmalar da yapılmıştır (15-17).

Sunulan çalışmada, artmış insülin direncinin akne oluşumu üzerine etkisi ile abdominal obezite ve adipoz doku hormon ve sitokinlerinin insülin direnci ile olan pozitif ilişkisine dayanarak; global akne derecelendirme sistemi (22) ile şiddeti belirlenen akneli hastalardaki; bel çevresi ölçümü (23), bel/kalça oranı ile adipoz doku hormonlarından chemerin, visfatin ve omentin-1 kan düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca insülin, HOMA-IR (24), adipoz doku sitokinlerinden IL-6 ve TNF- α ile rutin biyokimyasal değerlerden lipid profili ve glukoz düzeyleri de ölçülmüştür. Bakılan adipositokinlerin insülin direnci, insülin direncinden bağımsız ya da proinflamatuvar etkileri ile akne patogenezindeki rollerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalamaları akneli hastalarda 20.98, kontrol grubunda ise 21.55 olup sosyodemografik özelliklerinden boy, kilo ve BMI değerlerinde her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Oysa ki sosyodemografik özellikler ile akne ilişkisinin incelendiği Al-Kubaisy ve ark. (260)'nın ortalama yaş aralığı 18-19 olan 496 kişi üzerinde yaptıkları çalışma ve yine Tsai ve ark. (151)'nin ortalama yaş aralığı 6-11 olan 3274 okul çağı çocuk ile yaptıkları başka bir çalışmada, akneli hastalarda BMI, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada yaş ortalaması daha yüksek olup; bu verilere göre BMI'nin akne üzerine etkisinin özellikle erken adolesan dönemlerde daha belirgin olduğu, postadolesan dönemde akne patogenezinde rol almadığı söylenebilir.

BMI'nin akneli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptandığı erkek hastalardaki, insülin direnci ve akne ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada (140), BMI'nin yanında bel çevresi, bel/kalça oranı, serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinde de anlamlı yükseklik saptanmıştır. Yine Demir ve ark. (261) yaptıkları bir çalışmada, akneli grupta serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinde kontrol grubuna göre önemli ($p < .001$) derecede yükseklik saptamışlardır.

Sunulan bu çalışmada ise, akneli hastalar ile kontrol grubu arasında serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinde ve bel çevresi ölçümlerinde farklılık

saptanmamış olup, bel/kalça oranı değerlerinde akneli hastalarda anlamlı düşüklük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmayı destekler şekilde Kaymak ve ark. (262), 49 akneli hasta ve 42 aknesi olmayan kontrol grubundan oluşan glisemik indeks, glisemik yük ve insülin direnci ile akne arasındaki ilişkiye yönelik yaptıkları çalışmada her iki grup arasında serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerleri ile glisemik yük ve glisemik indekste farklılık saptamamışlardır. Aynı çalışmada insülin direnci ilişkili IGF-1 ve IGFBP-3 ile leptin seviyeleri de gruplar arasında karşılaştırılmış olup, IGF-1 ve IGFBP-3 her iki grup arasında önemli farklılık gösterirken ($p<.05$, $p<.001$), leptin değerlerinde farklılık gözlenmemiştir. Kaymak ve ark. yaptıkları bu çalışmada, serum glukoz, insülin, glisemik indeks, HOMA-IR ve leptin değerlerinin akne patogenezinde rol oynamadığını öne sürmüşlerdir.

Adipoz doku hormonlarından leptinin değerlendirildiği başka bir çalışmada (263) ise, obez akneli, obez aknesiz, obez olmayan akneli ve obez olmayan aknesiz 4 grup arasında serum testosteron, insülin, leptin ve IL-1 β karşılaştırılmış olup, obez akneli hastalarda, obez aknesiz gruba göre testosteron ($p<.05$), insülin ($p<.01$), leptin ($p<.05$) ve IL-1 β ($p<.05$) değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu çalışma ile proinflamatuvar sitokin ve hormonların akne üzerindeki rolü desteklenmiştir.

Bergler-Czop ve Brzezińska-Wcisło (264) yaptıkları çalışmada, IL-1 β ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 α , IL-8 ile TNF- α 'nın akneli hastalardaki değerleri ve izotretinoin tedavisi sonrası bu sitokin değerlerindeki düşüşle klinik iyileşmenin birlikteliğini araştırmışlardır. Hastaların ilk başvurularındaki IL-1 β , IL-1 α , IL-8 ile TNF- α değerleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. İzotretinoin tedavisi sonrası ise IL-1 β , IL-1 α ile TNF- α seviyelerinde belirgin düşüş olup bu azalma klinik iyileşme ile paralellik göstermiştir. Bu çalışma ile akne patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerinin büyük rolü olduğu öne sürülmüştür.

Sunulan çalışmada sitokinlerden TNF- α ve IL-6 değerleri akneli hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, TNF- α değerlerinde fark bulunmazken ($p>.05$), IL-6 değerleri akneli hastalarda, kontrol grubuna göre önemli ($p<.01$) ölçüde

yüksek bulunmuştur. Bu veriler ışığında proinflamatuvar özellikteki IL-6'nın akne patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülebilir.

Çalışmada, adipokinlerden, proinflamatuvar özellikteki chemerin ve visfatin seviyelerinin akneli grupta kontrol grubuna göre daha yüksek, antiinflamatuvar özellikteki omentin seviyelerinin ise daha düşük olması beklenirken, her üçünde de akneli hastalarda önemli oranda yükseklik saptanmıştır. Soğuktaş ve ark. (265)'nin akneli hastalarda omentin seviyesini değerlendirmek amaçlı yaptıkları çalışmada da, omentin seviyesinin akneli hasta grubunda azalması beklenirken, anlamlı bir azalma gözlenmediği ve omentinin akne etyolojisinde etken olmadığı sonucuna varılmıştır.

Ayrıca sunulan çalışmada, incelenen adipositokinlerin glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Oysa ki Antuna-Puente ve ark. (12)'nin adipokinlerle ilgili yapmış olduğu çalışmada, TNF- α , IL-6 ve visfatin ile insülin ve HOMA-IR değerlerinin pozitif, omentin ile insülin ve HOMA-IR değerlerinin ise negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yine chemerinin de HOMA-IR ile pozitif ilişkili olduğu ve insülin duyarlılığı için bir biyomarker olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar yapılmıştır (20,266). Buradan yola çıkılarak sunulan çalışmada saptanan yüksek adipositokin değerlerinin akne üzerine etkisinin insülin direnci ile ilişkili olmadığı söylenebilir. Ancak IGF-1, IGFBP-3 gibi insülin direnci ilişkili başka önemli parametrelerle birlikte tekrar değerlendirilen başka çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Çalışmada bel çevresi ölçümü ile, bakılan adipositokinlerden antiinflamatuvar özellikteki omentin arasında negatif, proinflamatuvar özellikteki visfatin arasında ise pozitif ilişki saptanmıştır. BMI ve bel/kalça oranı ile adipositokinler arasında ise; sadece omentin ile bu değerler arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmayı destekler nitelikte Catli ve ark. (21) ile Antuna-Puente ve ark. (12)'nin yapmış oldukları çalışmalarda, omentin ile BMI ve bel çevresi ölçümü arasında negatif, Antuna-Puente ve ark. (12) ile Shin ve ark. (19)'nin yapmış oldukları çalışmalarda ise chemerin ve visfatin ile BMI ve bel çevresi ölçümü arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak abdominal obezitenin adipokin değerlerinde değişikliğe ve dolaylı olarak akne gelişimine neden olabileceği söylenebilir.

Omentin, chemerin, visfatin, IL-6, TNF- α , HOMA-IR, bel çevresi ve bel/kalça oranı değerleri, akne şiddetine göre üç gruba ayrılmış akneli hastalarda Anova testi ile değerlendirilmiş olup, gruplar arasında TNF- α ($p<.05$) ve HOMA-IR ($p<.01$) değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir. Şiddetli akneye sahip olan hastalarda; hafif ve orta aknesi olanlara göre HOMA-IR değerleri daha yüksek saptanırken, TNF- α değeri ise daha düşük olarak belirlenmiştir. Buna göre TNF- α 'nın şiddetli aknelerde etkinliğinin, hafif ve orta akneye göre daha az olduğu, HOMA-IR değerlerinin ise şiddetli aknelerde daha fazla olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak sunulan çalışmada, visfatin, chemerin, omentin ve IL-6 seviyeleri akneli hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanmış olup, çalışma; bu parametrelerin akne etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinin akne patogenezinde önemli rol oynamadığı söylenebilir. Abdominal obezitenin adipokin değerlerinde değişikliğe ve dolaylı olarak akne gelişimine neden olabileceği, adipositokinlerin akne üzerine etkisinin insülin direnci ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Yine bu çalışma; son yıllarda birçok araştırmacının dikkatini çeken adipositokinlerin, akne ile ilişkisi hakkında yeterli düzeyde çalışma olmaması, özellikle yeni adipokinlerden chemerin, visfatin ve omentin seviyeleri ile akne ilişkisinin değerlendirilmesinde, yapılan yeni çalışmalardan biri olması ve bu bakımdan başka yapılabilecek çalışmalara ışık tutması açısından önemlidir. Adipositokinlerin etki mekanizması aydınlandıkça, akne üzerindeki rolü de netlik kazanacaktır. Daha yüksek olgu içeren kontrollü çalışmalarla visseral adipoz doku ve adipositokinlerin akne üzerine etkisi olup olmadığı daha iyi anlaşılacaktır.

6. SONUÇLAR

Sunulan çalışmada, sık görülen bir deri hastalığı olan akne vulgarisin inflamatuvar bir hastalık olması ve etyolojisinde insülin direncinin bulunmasından yola çıkılarak; inflamasyon, insülin direnci ve daha birçok mekanizma ile ilişkili adipoz doku hormonlarının ve visseral adipoz dokuyu yansıtan antropometrik ölçümlerin akne üzerine etkisinin olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmaya akne vulgaris tanısı alan ve akne şiddeti Global Akne Derecelendirme Sistemi ile belirlenen 80 hasta ile akne öyküsü olmayan 80 kontrol hastası dahil edildi. Katılımcıların bel çevresi, bel/kalça oranı, visfatin, omentin, chemerin, IL-6, TNF- α , glukoz, lipit profili, insülin ve HOMA-IR değerleri ölçüldü. Adipositokinlerle; bel çevresi, bel/kalça oranı ve insülin direnci arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Aynı zamanda akne şiddetine göre üç gruba ayrılan akneli hastalarda, ölçülen değerler gruplar arasında değerlendirildi.

Adipokinlerden visfatin ($p<.05$), omentin ($p<.001$), chemerin ($p<.001$) ile proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ($p<.01$), akneli hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek saptandı. Bel/kalça oranları akneli grupta daha düşük bulunurken, bel çevresi ölçümleri, glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinde her iki grup arasında anlamlı ($p>.05$) farklılık saptanmadı.

Yapılan korelasyon analizleri sonucunda; bel çevresi ölçümü ile omentin arasında negatif ($r=-.302$; $p<.01$), visfatin arasında ise pozitif korelasyon ($r=.221$; $p<.05$) saptandı. BMI ve bel/kalça oranı ile bakılan adipositokinlerden omentin arasında negatif korelasyon ($r=-.222$; $p<.05$) gözlemlendi. Visfatin, omentin, chemerin, IL-6 ve TNF- α ile insülin direnci (HOMA-IR) arasında istatistiksel korelasyon gözlenmedi.

Akne hasta grubu akne şiddetine göre üç gruba ayrılarak yapılan analizlerde ise, şiddetli akneye sahip olan hastalarda; hafif ve orta aknesi olanlara göre HOMA-IR değerleri daha yüksek saptanırken, TNF- α değeri ise daha düşük olarak belirlendi.

Bu alışma ile adipositokinlerden visfatin, omentin, chemerin ile IL-6'nın akne etyopatogenezinde rol oynayabildiği, ancak; serum glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinin ise akne patogenezinde etkili olmayabileceği sonucuna varılmıştır. Literatürdeki bu konu ile ilgili veriler gözönüne alındığında, adipoz dokunun akne etyolojisinde kesin rolü olup olmadığının ve varsa hangi mekanizmalarla etki ettiğinin anlaşılması için daha yüksek olgu içeren ve farklı parametrelerin de değerlendirildiği ileri çalışmalara gerek olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed.
2. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, et al. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study. *Inflammation*. 2013 Aug; 36 (4):914-20.
3. 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 Oct; 18 (10):833-41.
4. D Ben-Amitai, Z Laron. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *JEADV*. 2011 Aug; 25, 950-54.
5. Kumari R,Thappa DM. Role of insulin resistance and diet in acne. *IJDVL*. 2013;79 (3):291-99.
6. 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.
7. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial 1-3. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:107-15.
8. Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014 Apr;210 (4):733-53.
9. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*. June 2013; 4 (71):1-13.
10. Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Acne: the role of medical nutrition therapy. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Mar;113 (3):416-30.
11. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013 Apr 20;9 (2):191-200.
12. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34 (1):2-11.
13. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol*. 2013 May;22 (5):311-5.
14. Andersen M, Brixen K, Hagen C, Frystyk J, Nielsen TL. Positive associations between serum levels of IGF-I and subcutaneous fat depots in young men. The Odense Androgen Study. *Growth Horm IGF Res*. 2012 Jun-Aug;22 (3-4):139-45.
15. Mirarefin M, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Amini MR, Ghaderpanahi M, Shoa NZ, et al. Waist circumference and insulin resistance in elderly men: an analysis of Kahrizak elderly study. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 Feb 4;13 (1):28.
16. Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers? *Clin Chem Lab Med*. 2013 Jan;51 (1):177-85.

17. Nilsson G, Hedberg P, Jonason T, Lönnberg I, Tenerz A, Forberg R, et al. Waist circumference alone predicts insulin resistance as good as the metabolic syndrome in elderly women. *Eur J Intern Med.* 2008 Nov;19 (7):520-6.
18. Shalev-Goldman E, McGuire KA, Ross R. Waist circumference and cardiorespiratory fitness are independently associated with glucose tolerance and insulin resistance in obese women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014 Mar;39 (3):358-62
19. Shin HY, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Im JA, et al. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jul;77 (1):47-50.
20. Ouwens DM, Bekaert M, Lapauw B, Van Nieuwenhove Y, Lehr S, Hartwig S, et al. Chemerin as biomarker for insulin sensitivity in males without typical characteristics of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2012 Jul;118 (3):135-8.
21. Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013 Nov;121 (10):595-600.
22. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36: 416-8.
23. Lohman TG, Roche AF, and Martorell R. Anthropometry and Body Composition. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books. 1988.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.1985. *Diabetologia* 28 (7): 412–9.
25. Zaenglein A, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. 7th ed. New York: McGraw Hill. 2008;690-703.
26. Güngör E. Akne ve depresyon. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007;12:39-44.
27. Goolamali SK, Andison AC. The origin and use of the word "acne". *The British journal of dermatology* 1977; 96:291-4.
28. Waisman M. Concepts of acne of the British school of dermatology prior to 1860. *International journal of dermatology* 1983; 22:126-9.
29. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clinical pediatrics* 2008; 47:639-51.
30. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 56-59.
31. Shalita AR. Acne: Clinical presentations. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 385–6.
32. Savaşkan H. Yağ bezi hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. Editörler. *Dermatoloji.* İstanbul: Anka Ofset A.Ş. 1985; 504-8.
33. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J. Invest Dermatol.* 2002 Dec;119 (6):1317-22.

34. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*. 2006;212 (2):145-9.
35. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1-37.
36. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clinics in dermatology*. 2004;22:367-74.
37. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology*. 2003;206 (1):11-6.
38. Dreno B. The physiopathology of acne. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2:1-4.
39. Tochio T, Tanaka H, Nakata S, Ikeno H. Accumulation of lipid peroxide in the content of comedones may be involved in the progression of comedogenesis and inflammatory changes in comedones. *J Cosmet Dermatol*. 2009 Jun;8 (2):152-8.
40. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc*. 2001 Mar;34 (1):29-40.
41. Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. *J Invest Dermatol*. 1985 May;84 (5):410-2.
42. Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158 (1):201-2.
43. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol*. 2004 Mar;150 (3):421-8.
44. Anttila HS, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol*. 1992 Dec;127 (6):585-8.
45. Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology*. 1998;196 (1):32-7.
46. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1992 Jun;98 (6):895-901.
47. Forssman T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. *Curr Probl Dermatol*. 1995;22:91-7.
48. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol*. 1985 Aug;20 (1):11-6.
49. 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*. 1998;196 (1):86-8.
50. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology*. 2003;206 (2):96-105.
51. Shaheen B, Gonzales M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011;165:474-85.

52. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:2-7.
53. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003 Jul;121 (1):20-7.
54. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 2011 Jan;3 (1):41-9
55. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: an update. *J Invest Dermatol.* 1987 Mar;88 (3 Suppl):2s-6s.
56. Ramasastry P, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. *J Invest Dermatol.* 1970 Feb;54 (2):139-44.
57. Greene RS, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. *J Invest Dermatol.* 1970 Mar;54 (3):240-7.
58. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004 Sep-Oct;22 (5):360-6.
59. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol.* 2009 Mar;1 (2):68-71.
60. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci.* 2008 Apr;50 (1):41-52.
61. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2006 Nov;126 (11):2430-7.
62. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm.* 2010;2010. pii: 858176.
63. Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment? *Drugs.* 2005;65 (14):1919-34.
64. Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, Stimmel JB, Leesnitzer LM, Yang P, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated keratinocyte differentiation by lipooxygenase inhibitors. *Biochem J.* 2002 Sep 15;366 (Pt 3):901-10.
65. Taylor M, Gonzales M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011 May-Jun;21 (3):323-33.
66. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009 Oct;18 (10):821-32.
67. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res* 2012;304:499-510.
68. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. *Arch Dermatol Res.* 2008 Sep;300 (8):397-413.
69. Russell LE, Harrison WJ, Bahta AW, Zouboulis CC, Burrin JM, Philpott MP. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Exp Dermatol.* 2007, 16:844-52.

70. Hong I, Lee MH, Na TY, Zouboulis CC, Lee MO. LXRalpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2008 May;128 (5):1266-72.
71. Reichrath J, Mittmann M, Kamradt J, Muller SM. Expression of retinoid-X receptors (-alpha,- beta,-gamma) and retinoic acid receptors (-alpha,-beta,-gamma) in normal human skin: an immunohistological evaluation. *Histochem J.* 1997 Feb;29 (2):127-33.
72. Tsukada M, Schroder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, et al. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol.* 2000 Aug;115 (2):321-7.
73. Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H, et al. Effects of 13-cisretinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol.* 1991 May;96 (5):792-7.
74. Kramer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009 Jan;113 (1-2):9-16.
75. Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol.* 1993 May;100 (5):663-6.
76. Randall VA, Ebling FJ. Is the metabolism of testosterone to 5 alpha-dihydrotestosterone required for androgen action in the skin? *Br J Dermatol.* 1982 Nov;107 Suppl 23:47-53.
77. Sansone G, Reisner RM. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin a possible pathogenic factor in acne. *J Invest Dermatol.* 1971 May;56 (5):366-72.
78. Loveckova Y, Havlikova I. A microbiological approach to acne vulgaris. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2002 Dec;146 (2):29-3.
79. 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 Mar;130 (3):308-14.
80. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Feb;76 (2):524-8.
81. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 2004 Jul;123 (1):1-12.
82. Burton JL, Libman LJ, Cunliffe WJ, Wilkinson R, Hall R, Shuster S. Sebum excretion in acromegaly. *Br Med J.* 1972 Feb 12;1 (5797):406-8.
83. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology.* 1999 Sep;140 (9):4089-94.
84. Krause K, Schnitger A, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Horm Metab Res.* 2007 Feb;39 (2):166-70.
85. 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 U S A.* 2002 May 14;99 (10):7148-53.

86. 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 Feb;160 (2):345-52.
87. Thiboutot DM, Nelson AM. Biology of sebaceous glands. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill. 2008;687-690.
88. Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct;22 (5):380-4.
89. Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol*. 2003 Nov;40 (7):457-62.
90. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ: The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*. 1988 Feb;118 (2):203-8.
91. Webster GF. Inflammatory acne. *Int J Dermatol*. 1990 Jun;29 (5):313-7.
92. Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody titers to *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. *J Invest Dermatol*. 1985; 84: 496-500.
93. Webster GF, Leyden JJ, Musson RA, Douglas SD. Susceptibility of *Propionibacterium acnes* to killing and degradation by human neutrophils and monocytes in vitro. *Infect Immun*. 1985; 49: 116-121.
94. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2007 Nov;299 (9):441-7.
95. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2005 Dec;153 (6):1105-13.
96. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002 Aug 1;169 (3):1535-41.
97. Sahdo B, Sarndahl E, Elgh F, Soderquist B. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. *APMIS*. 2013 Jul;121 (7):652-63.
98. Yüksek J. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin CD 3 (+), CD 4 (+) T hücre ve ICAM-1 üzerine etkisi. *Uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007*.
99. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1-50.
100. Holland, D.B; Jeremy, A.H.T. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin. Cut. Med. Surg*, 2005, 24, 79-83.
101. Anttila HS, Reitamo S, Erkko P, Miettinen A, Didiejean L, Saurat JH. Membrane and cytosolic interleukin-1 alpha and beta in normal human epidermal cells: variability of epitope exposure in immunohistochemistry. *J Invest Dermatol*, 1990, 95 (1), 31-8.
102. Detmar M, Brown LF, Schön MP, Elicker BM, Velasco P, Richard L, et al: Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol*. 1998 Jul;111 (1):1-6.
103. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 1998 Aug;7 (4):191-7.

104. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol*. 1997 Feb;136 (2):166-71.
105. Chen W, Yang CC, Liao CY, Hung CL, Tsai SJ, Chen KF, et al. Expression of sex-determining genes in human sebaceous glands and their possible role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Aug;20 (7):846-52.
106. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*. 2004 Jan-Mar;3 (1):9-26.
107. Thiboutot D. Hormones and acne. Pathophysiology, clinical evaluation and therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2001 Sep;20 (3):144-53.
108. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*. 2003;206 (1):57-67.
109. Slominski A, Ermak G, Hwang J, Chakraborty A, Mazurkiewicz JE, Mihm M. Proopiomelanocortin, corticotropin releasing hormone and corticotropin releasing hormone receptor genes are expressed in human skin. *FEBS Lett*, 1995; 374 (1), 113-116.
110. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzyme in biosynthesis of leucotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous gland. *J Mol Med (Berl)*. 2006 Jan;84 (1):75-87.
111. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; 6 (9), 27-35.
112. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Hornemann S, et al. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology*, 1998; 196, 21-31.
113. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor increases human sebum production. *J Invest Dermatol*, 2006; 126, 2002-2009.
114. Lin Q, Ruuska SE, Shaw NS, Dong D, Noy N. Ligand selectivity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochemistry*. 1999 Jan 5;38 (1):185-90.
115. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2003; 139:668-670.
116. Thiboutot DM, Layton AM, Eady E. L-17: a key player in the P. acnes inflammatory cascade? *J Invest Dermatol*. 2014; 135:307-310.
117. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes induce an interleukin-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014; 134:366-373.
118. Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J, Zouboulis CC, Park GT, Yang JM, et al. Sebocytes express function cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill Propionibacterium acnes. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1863-1866.
119. Fleming A. On the etiology of acnes vulgaris and its treatment by vaccines. *Lancet*. 1990; 173:1035-1038.
120. Puhvel SM, Amirian DA. Bacterial flora of comedones. *Br J Dermatol*. 1979; 101:543-558.

121. Ammad S, Gonzáles M, Edwards C, Finlay AY, Mills C. An Assessment of the efficacy of blue light phototherapy in the treatment of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2008; 7:180-188.
122. Schaubert J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (2): 261-266.
123. McInturff JE, Wang SJ, Machleidt T, Lin TR, Oren A, Hertz CJ, et al. Granulysin-derived peptides demonstrate antimicrobial and anti-inflammatory effects against *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 2005; 125 (5):256-263.
124. Lee JY, Plakidas A, Lee WH, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, et al. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res.* 2003; 44: 479-486.
125. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garbán HJ, Kim J. *Propionibacterium acnes* induce IL-1 β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol.* 2014; 134:381-388.
126. Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004; 150:72-81.
127. Ganceviciene R, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Psoriasin and follicular hyperkeratinization in acne comedones. *Dermatology.* 2006; 213:270-2.
128. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, Cordiali Fei P, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of post-adolescent acne. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63:782-788.
129. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem.* 2011; 44: 1035-1040.
130. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual Hormones in Human Skin. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 85-95.
131. Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 423-424.
132. Mason J. The 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trends Endocrin Metab.* 1993; 4: 199-202.
133. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: Implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol.* 1992; 133: 467-475.
134. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5 alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 209-214.
135. Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1345-1348.
136. Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X, Thomas RE, Low MJ, Cone RD. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: Evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell.* 1997; 91: 789-798.

137. Kraan M, Adan RA, Entwistle ML, Gispen WH, Burbach JPH, Tatro JB. Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports functional role in exocrine and endocrine glands. *Endocrinology*. 1998; 139: 2348-2355.
138. Aizawa H, Niimura M. Mild insulin resistance during oral glucose tolerance test (OGTT) in women with acne. *J Dermatol*. 1996; 23: 526–529.
139. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with post-adolescent acne. *J Dermatol*. 1995; 22: 249–252.
140. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine*. 2012; 42: 555–560.
141. Darling J, Laing AH, Harkness RA. A survey of the steroids in cows' milk. *J Endocrinol*. 1974; 62 (2), 291-297.
142. Danby FW. Acne and milk, the diet myth, and beyond. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52, 360-362.
143. Koldovský O. Hormones in milk. *Vitam Horm*. 1995; 50, 77-149.
144. Danby FW. Turning acne on/off via mTORC1. *Exp Dermatol*. 2013; 22 (7), 505-506.
145. Foster KG, Fingar DC. Mammalian target of rapamycin (mTOR): conducting the cellular signaling symphony. *J Biol Chem*. 2010; 285 (19), 14071-14077.
146. Wang X, Proud CG. mTORC1 signaling: what we still don't know. *J Mol Cell Biol*. 2011; 3 (4), 206-220
147. Downie M, Guy R, Kealey T. Advances in sebaceous gland research: potential new approaches to acne management. *Int J Cos Sci*. 2004; 26, 291-311.
148. Downie M, Kealey T. Human sebaceous glands engage in aerobic glycolysis and glutaminolysis. *Br J Dermatol*. 2004; 151, 320-327.
149. Hoyt G, Hickey MS, Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr*. 2005; 93 (2), 175-177.
150. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: 1129–1135.
151. Tsai MC, Chen WC, Cheng YW, Chen GY, Hsu TJ. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: 251–253.
152. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol*. 2012; 148: 131–132.
153. Dodd KM, Tee AR. Leucine and mTORC1. a complex relationship. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 302: E1329–E1342.
154. Morris C, O'Grada C, Ryan M, Roche HM, Gibney MJ, Gibney ER, et al. The relationship between BMI and metabolomics profiles: a focus on amino acids. *Proceed Nutr Soc*. 2012; 71: 634–638.
155. Eblg FJG, Cunliffe W. Diseases of sebaceous glands. In: Champion RP, Burton JL, Eblg FJG, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill 1999; 1717-1736.

156. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta dermato-venereologica*. 1973; 53:81-4.
157. Kaminer MS, Gilchrest BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol*. 1995 May;32 (5 Pt 3):S6-14.
158. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology*. 2003; 206: 17-23.
159. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007 Apr;5 (4):316-23.
160. Wilson BB. Acne vulgaris. *Prim Care*. 1989; 16: 695-712.
161. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Aug;24 (8):953-7.
162. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129 (9):2136-41.
163. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*. 2004 Jan-Feb;14 (1):4-12.
164. Aksakal AB. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1993
165. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*. 2001 Jul;145 (1):100-4.
166. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*. 1992; 339: 1128–1130.
167. Hautanen A, Adlercreutz H. Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin in male smokers. *Diabetologia*. 1993; 36: 1275–1281.
168. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. ‘Smoker’s acne’: a new clinical entity? *Br J Dermatol*. 2007; 157: 1070–1071.
169. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 596–601.
170. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol*. 2008; 17: 455–456.
171. İter N. Akne vulgarisin klinik özellikleri. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı*. 2007;12:15-7.
172. Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:1-6.
173. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 109-117.
174. Witkowski JA, Parish LC. The assesment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 394-397.

- 175.Mancini AJ, Baldwin HE, Eichenfield LF, Friedlander SF, Yan AC. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. *Sem Cutan Med Surg.* 2011;30:2-5.
- 176.Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, Yan AC, Eichenfield LF. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Sem Cutan Med Surg.* 2011;30:6-11.
- 177.Bergman JN, Eichenfield LF. Neonatal acne and cephalic pustulosis: Is *Malassezia* the whole story? *Arch Dermatol.* 2002; 138: 255-257.
- 178.Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:637-46.
- 179.Antanov M. Akne. In: Aydemir EH, editors. *Andrew's Deri Hastalıkları.* 1.th ed. İstanbul, 2008; 13: 231-250.
- 180.Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol.* 2012;51:1162-74.
- 181.Chiu A, Chon S, Kimball A. The response of skin disease to stress. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 897-900.
- 182.Akkoca MA. Akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoinin tedavi etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık tezi.* Ankara: Gazi Üniversitesi, 1998.
- 183.Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2008; 1189-1216.
- 184.Montagna W, Parakkal FP. The structure and function of the skin. New York: Academic Press,1974.
- 185.Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 May-Jun;75 (3):323-6.
- 186.Babuna G, Özarmağan G. Akne vulgarisin klinik derecelendirmesi. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı.* 2007;12:7-14.
- 187.Duman D. Aknede topikal tedavi. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı.* 2007;12:28-32.
- 188.Cunliffe WJ. Looking back to the future-acne. *Dermatology.* 2002;204:167-72.
- 189.Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C. A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Jul;23 (1):77-81.
- 190.Kim RH, Armstrong AW. Current state of acne treatment: highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. *Dermatol Online J.* 2011 Mar 15;17 (3):2.
- 191.Lesher Jr JL, McConnell RC. Antimicrobial drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology.* 3rd ed.
- 192.Gollnick HPM, Krautheim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology.* 2003;206:29-36.
- 193.Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A, et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris. An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:141-52.

194. Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49 (3 Suppl):S211-7.
195. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician*. 2004;69:2123-30.
196. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 408-411.
197. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct;22 (5):398-407.
198. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4: 473-492.
199. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 651-663.
200. Alexis AF. Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne. *J Dermatolog Treat*. 2008; 19: 199-209.
201. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol*. 1996 Jan;134 (1):107-13.
202. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct;22 (5):412-8.
203. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006; 4: 293-300.
204. Murata K, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y. Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2006 May;42 (2):91-9.
205. Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. *Pediatr Ann*. 2000; 29: 17-24.
206. Dos SK, Barbhuiya JN, Jana S, Dey SK. Comparative evaluation of clindamycin phosphate 1% and clindamycin phosphate 1% with nicotinamide gel 4% in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69:8-9.
207. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1995;34:434-7.
208. Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *Journal of Dermatological Science* 2009, 56:106-12.
209. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Mar;56 (3):439.e1-10.
210. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatologic Therapy*. 2008, 21:86-95.
211. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:17-23.

212. Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:7-14.
213. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27: 188-196.
214. Garcia CM, Andrade RJ, Lucena MI, Sanchez MH, Fernandez MC, Ferrer T, et al. Flutamide-induced hepatotoxicity: A report of a case series. *Rev Enferm Dig.* 2001; 93: 423-432.
215. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J.* 1985; 291: 1231-1235.
216. Kunynetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett.* 2004;9:1-4.
217. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology.* 1997;194:351-7.
218. Thielen AM, Saurat JH. Retinoids In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology.* 3rd ed.
219. Boyraz N, Mustak P. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2013 Oct;52 (10):1265-7
220. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* 2011 Jun;164 (6):1369-75
221. Zouboulis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 63-67.
222. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:900-6.
223. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology.* 1997;195:22-8.
224. Bremner JD, Shearer K, Mc Cafery P. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:37-50.
225. Simpson RC, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:840-4.
226. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology.* 2002;204:232-5.
227. Güngör E. Akne kozmetolojik bakım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2009;2:58-63.
228. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:1-6.
229. Koçyiğit P. Akne cerrahi tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2:49-54.
230. Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 429-433.

231. Sobanko JF, Alster TS. Management of acne scarring, part I. A comparative review of laser surgical approaches. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:319-30.
232. Levy LL, Zeichner JA. Management of acne scarring, part II. A comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:331-40.
233. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Int J Dermatol.* 2011;50:1179-94.
234. Sánchez-Recalde A, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol.* 2001 Jun;54 (6):751-63.
235. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J.* 2001 May 3;119 (3):122-7.
236. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Mar;27 (3):813-23.
237. Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes.* 2005 Apr;54 (4):917-27.
238. Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep.* 2007 Aug;9 (2):134-8.
239. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 May;288 (5):H2031-41.
240. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008 Nov-Dec;14 (11-12):741-51
241. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin. *Abant Med J* 2013;2:56-62.
242. Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl:S74-9.
243. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Jul;116 (7):1793-801.
244. Di Renzo L, Galvano F, Orlandi C, Bianchi A, Di Giacomo C, La Fauci L et al. Oxidative stress in normal-weight obese syndrome. *Obesity.* 2010 Nov;18 (11):2125-30.
245. Wu B, Fukuo K, Suzuki K, Yoshino G, Kazumi T. Relationships of systemic oxidative stress to body fat distribution, adipokines and inflammatory markers in healthy middle-aged women. *Endocr J.* 2009;56 (6):773-82.
246. Miazgowski T, Major-Góhuch A, Safranow K. Selected adipokines and metabolic profiles in normal-weight women with abdominal obesity. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122 (9):406-12.
247. Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol.* 2011 Nov;165 (5):703-11.
248. Kelly KR, Kashyap SR, O'Leary VB, Major J, Schauer PR, Kirwan JP. Retinol-binding protein 4 (RBP4) protein expression is increased in omental adipose tissue of severely obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Apr;18 (4):663-6.
249. Takashima N, Tomoike H, Iwai N. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N Engl J Med.* 2006 Sep 28;355 (13):1392; author reply 1394-5.

250. Samouda H, Dutour A, Chaumoitre K, Panuel M, Dutour O, Dadoun F. VAT=TAAT-SAAT: innovative anthropometric model to predict visceral adipose tissue without resort to CT-Scan or DXA. *Obesity* (Silver Spring). 2013 Jan;21 (1):E41-50
251. Cesur G, Gökçimen A. Yağ Dokusunun İşlevsel Sırları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 13 (2) : 47 – 53.
252. Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun immünolojik ve infalarnatuvar Fonksiyonları. *Mersin Üniv. Sağlık Bilim Derg.*2008 1 (1):1-9.
253. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Jun;280 (6):E827-47.
254. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2000 May;26 (3):178-82.
255. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2000 Aug;22 (6):595-606.
256. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86 (3):1154-9.
257. Fukuhara A, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005 Jan 21;307 (5708):426-30.
258. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2009 Dec;58 (12):2731-40.
259. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005 Mar;141 (3):333-8.
260. Al-Kubaisy W, Abdullah NN, Khan SM, Zia M. Sociodemographic Characteristics of Acne among University Students in Damascus, Syria. *Hindawi Publishing Corporation Epidemiology Research International* Volume 2014, Article ID 974019, 4 pages.
261. Demir B, Ucak H, Cicek D, Aydin S, Erden I, Dertlioglu SB. Changes in serum desnutrin levels in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2014 Oct 1;24 (5):589-93.
262. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Nov;57 (5):819-23.
263. Abulnaja KO. Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. *Braz J Med Biol Res.* 2009 Jun;42 (6):501-5.
264. 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.
265. Soğuktaş H, Yaykaşlı KO, Turan H, Özcan ME, Demirin H, Aliağaoğlu C, et al. Akne Tanısında Omentin Seviyelerinin Değeri. 24. Ulusal Biyokimya Kongresi, Konya [24th National Biochemistry Congress, Konya / TURKEY
266. Lee MK, Chu SH, Lee DC, An KY, Park JH, Kim DI, et al. The association between chemerin and homeostasis assessment of insulin resistance at baseline and after weight

reduction via lifestyle modifications in young obese adults. Clin Chim Acta. 2013 Jun 5;421:109-15.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKNELİ HASTALARDAKİ BEL ÇEVRESİ, BEL/KALÇA ORANI ÖLÇÜMLERİ İLE ADİPOZ DOKU HORMONLARINDAN CHERMERİN, VİSFATİN VE OMENTİN-1 KAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Z. Ayça TUĞRUL

Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/KONYA,2015

Akne vulgaris, pilosebace foliküllerin inflamasyonu ile ortaya çıkan kronik bir deri hastalığıdır. Etyopatogenezi tam net aydınlatılmamış olmakla birlikte, akne patogenezinde rol alan faktörler; artmış sebum üretimi, foliküler keratinizasyon, bakteriyel kolonizasyon ve inflamasyon olarak dört ana başlıkta incelenmektedir. Suçlanan diğer faktörler arasında mekanik obstrüksiyon, artmış hormonal aktivite, stres, kozmetik ve emolyentler ile bazı ilaçlar yer almaktadır. Etyopatogeneizde rolü olduğu düşünülen diyet ile ilişkili olarak ise, özellikle yüksek glisemik indekse sahip batı tipi diyet ile beslenmenin, insülin direnci üzerinden inflamasyon ve sebum üretiminde artışa neden olarak akne oluşumunu artırdığı gözlenmiştir.

Son yıllarda, özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklere bağlı karşımıza çıkan obezite ve obeziteye bağlı hastalıklarda artış ile birlikte adipoz dokunun da bazı immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğu anlaşılmıştır. Adipoz dokudan salınan bazı adipositokinlerin proinflamatuvar özellikte olduğu ve insülin direncinde artışa yol açarak çok sayıda metabolik hastalığa neden olduğu gösterilmiştir.

Sunulan çalışmada, artmış insülin direncinin akne oluşumu üzerine etkisi ile abdominal obezite ve adipoz doku hormon ve sitokinlerinin insülin direnci ile olan pozitif ilişkisine dayanarak; akneli hastalardaki bel çevresi ölçümü, bel/kalça oranı ile adipoz doku hormonlarından chemerin, visfatin ve omentin-1 kan düzeylerinin belirlenmesi ve aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya akne vulgaris tanısı alan ve akne şiddeti Global Akne Derecelendirme Sistemi ile belirlenen 80 hasta ile akne öyküsü olmayan 80 kontrol hastası dahil edildi. Katılımcıların bel çevresi, bel/kalça oranı, visfatin, omentin, chemerin, IL-6, TNF- α , glukoz, lipit profili, insülin ve HOMA-IR değerleri ölçüldü. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, BMI, bel çevresi ölçümleri, glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, bel/kalça oranları akneli grupta daha düşük bulundu. Lipid profiline göre, her iki grup arasında trigliserid değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, kolesterol ve LDL değerleri akneli grupta anlamlı olarak daha düşük; HDL değerleri ise akneli grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Adipokinlerden visfatin (p<.05), omentin (p<.001), chemerin (p<.001) ile proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 (p<.01) akneli hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek saptandı. Akneli hasta grubunda incelenen korelasyonlarda; bel çevresi ölçümü ile adipositokinlerden omentin arasında negatif (r=-.302; p<.01), visfatin arasında ise pozitif korelasyon (r=.221; p<.05) saptandı. BMI ve bel/kalça oranı ile ise sadece omentin arasında negatif korelasyon (r=-.222; p<.05) gözlemlendi. Ayrıca bir adipokin olan visfatin ile proinflamatuvar sitokin olan IL-6 arasında (r=.242; p<.05) pozitif ilişki tespit edildi. İnsülin direnci ile ilişkili parametre olan HOMA-IR ile bakılan adipositokinler ve inflamatuvar belirteçler arasında önemli korelasyon saptanmadı. Bununla birlikte, şiddetli akneye sahip olan hastalarda; hafif ve orta aknesi olanlara göre HOMA-IR değerleri daha yüksek saptanırken, TNF- α değeri ise daha düşük olarak belirlendi.

Sunulan alışma sonuçları, akne etyopatogenezinde adipositokinlerin rolü olabileceğini ancak adipositokinlerin akne üzerindeki etkisinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: akne vulgaris, chemerin, visfatin, omentin 1, adipoz doku, bel çevresi ölçümü

SUMMARY

EVALUATION OF BLOOD LEVELS OF CHEMERIN, VISFATIN AND OMENTIN-1 FROM ADIPOSE TISSUE HORMONES WITH MEASUREMENTS OF WAIST CIRCUMFERENCE AND WAIST / HIP RATIO

Acne vulgaris is a chronic skin disease which develops with inflammation of pilosebaceous follicles. Although the pathogenesis of acne is not clearly understood, primary factors to play major roles in the pathogenesis of acne are examined under four main headings as increased sebum production, follicular hyperkeratinization, bacterial hypercolonization and inflammation. Accused such other factors are located as mechanical obstruction, increased hormonal activity, stress, cosmetics and emollients and some drugs. As related to diet which is considered playing role in etiopathogenesis of acne, particularly, it was observed that glycemic-indexed high western diet increased acne by leading to increase in sebum production and inflammation over insulin resistance.

In recent years, with the obesity which especially appears due to changes in eating habits and increase in obesity-related disease, it is understood that adipose tissue has many immunological and inflammatory functions. It has been shown that some adipocytokines which released by adipose tissue are related with inflammation and lead to many metabolic diseases by causing increase in insulin resistance.

The aim of this study was to evaluate, to assess waist circumference measurement, waist/hip ratio and chemerin, visfatin and omentin-1 blood levels of adipose tissue hormones in patients having acne by depending on effect of increases insulin resistance on acne formation and positive relation of abdominal obesity and adipose tissue hormone and cytokines with insulin resistance.

A total of 80 acne patients included in the study, and their acne severity was quantified by the Global Acne Grading System (GAGS). The control group consists of 80 people who have no history of acne. The waist circumference measurement, waist/hip ratio, chemerin, visfatin, omentin-1, TNF- α , IL-6, glucose, lipid profile, insulin blood levels and HOMA-IR values of participants were assessed. There is no significant difference between two groups about age, gender, BMI, waist circumference measurement, glucose, insulin and HOMA-IR values, but waist/hip ratio was found lower in acne patients. According to the lipid profile, there is no significant difference between two groups about triglyceride levels, but cholesterol and LDL levels were significantly lower in acne patients; HDL levels were significantly higher in acne patients. The adipokines; visfatin ($p < .05$), chemerin ($p < .001$), omentin ($p < .001$) and a proinflammatory cytokine; IL-6 ($p < .01$) were found significantly higher in patients with acne. When relationships between waist circumference, waist / hip ratio, BMI and adipocytokines were evaluated, it was detected positive correlation between waist circumference and visfatin, but negative correlation was found between waist circumference, waist / hip ratio, BMI and omentin. Also, it was detected positive correlation between an adipokine; visfatin and a proinflammatory cytokine; IL-6. No significant correlation was found between analysed adipocytokines and HOMA-IR. In addition, patients with severe acne have high HOMA-IR values and low TNF- α levels compared to those with mild to moderate acne.

In conclusion, the present study gives an impression that adipocytokines may play a role in etiopathogenesis of acne, but the effect of adipocytokines on acne is not associated with insulin resistance.

Key words: acne vulgaris, chemerin, visfatin, omentin 1, adipose tissue, waist circumference measurement

ÖZGEÇMİŞ

Ağustos 29, 1983 tarihinde Konya'da doğdu. İlk, orta ve lise tahsilini Konya'da tamamladı. Yabancı Dil Ağırlıklı Konya Atatürk Kız Lisesi'nden birincilikle mezun oldu. 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'ne girdi ve Haziran 2007'de mezun oldu. Devlet Hizmet Yükümlülüğü ataması ile Konya Çayırbağı Sağlık Ocağı'na atandı. 2010 yılı bahar döneminde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünü kazandı. Halen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünde dermatoloji asistanı olarak görev yapmaktadır. İngilizce bilmektedir. Evli ve bir çocuk annesidir.