



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

**AKNE VULGARİS PATOGENEZİNDE D
VİTAMİNİ VE IL-17’NİN ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET ERDAL TOPAN

DANIŞMAN
PROF. DR. EKİN ŞAVK

AYDIN-2017

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

**AKNE VULGARİS PATOGENEZİNDE D
VİTAMİNİ VE IL-17’NİN ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET ERDAL TOPAN

DANIŞMAN
PROF. DR. EKİN ŞAVK

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından TPF-15071 no’lu proje ile desteklenmiştir.

AYDIN-2017

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ekin Şavk'a ve asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz ve değerli hocalarım Prof. Dr. Neslihan Şendur'a, Prof. Dr. F. Göksun Karaman'a, Doç. Dr. Meltem Uslu'ya, Prof. Dr. Kübra Eren Bozdağ'a ve Yrd. Doç. Dr. Münevver Güven'e,

Berber çalışmaktan keyif aldığım, güzel dostlukları ile hep hatırlayacağım çalışma arkadaşlarım Dr. Gizem Yağcıoğlu'na, Dr. Özlem Özcanoğlu'na ve Dr. Cansu Şahin'e ve bana huzurlu bir çalışma ortamı sunan kliniğimiz hemşire ve personellerine,

Tez boyunca bana destek olan ve karşılaştığım sorunlarda bana yardımını esirgemeyen sevgili eşim Dr. Elif Duygu Deveci'ye,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini her daim hissettiğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmet Erdal Topan

Ekim 2017, Aydın

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
EKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akne Vulgaris.....	2
2.1.1. Akne Tarihçesi.....	2
2.1.2. Akne Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Etyopatogenez	2
2.1.3.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon	3
2.1.3.2. Sebace Bezlerin Hiperplazisi ve Sebum Üretiminde Artış.....	3
2.1.3.3. <i>Propionibacterium acnes</i> Kolonizasyonu	6
2.1.3.4. İnflamasyon	6
2.1.4. Akne Vulgariste Rol Oynayan Diğer Faktörler.....	7
2.1.4.1. Premenstrüel Alevlenme.....	7
2.1.4.2. Diyet	8
2.1.4.3. Sigara.....	8
2.1.4.4. Stres	8
2.1.4.5. Ultraviyole	9
2.1.4.6. Genetik	9
2.1.5. Klinik Özellikler	9
2.1.6. Akne Vulgaris Varyantları.....	10
2.1.6.1. Neonatal Akne	10
2.1.6.2. İnfantil Akne.....	10
2.1.6.3. Akne Konglobata.....	11
2.1.6.4. Akne Fulminans.....	11

2.1.6.5. Akne Ekskoriye (Acné Excoriée Des Jeunes Filles)	11
2.1.6.6. Akne Mekanika	11
2.1.6.7. Tropikal Akne.....	12
2.1.6.8. Akne Aestivalis	12
2.1.6.9. Mesleki Akne ve Klor akne	12
2.1.6.10. İlaç Aknesi.....	12
2.1.6.11. Radyasyon Aknesi	12
2.1.6.12. Akne ile İlişkili Hastalıklar	13
2.1.7. Histopatoloji	13
2.1.8. Komplikasyonlar	13
2.1.9. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.10. Prognoz ve Klinik Seyir	14
2.1.11. Akne Vulgariste Tedavi.....	14
2.1.11.1. Akne vulgariste Topikal Tedavi	15
2.1.11.1.1. Temizleyiciler.....	15
2.1.11.1.2. Sülfür/sodyum sülfasetamid/rezorsinol ve salisilik asit	15
2.1.11.1.3. Azelaik asit	15
2.1.11.1.4. Benzoil peroksit.....	16
2.1.11.1.5. Topikal Antibiyotikler	16
2.1.11.1.6. Topikal Retinoidler.....	17
2.1.11.2. Sistemik Tedavi	18
2.1.11.2.1.Sistemik Antibiyotikler	18
2.1.11.2.2. Hormonal Tedavi.....	19
2.1.11.2.3. İzotretinoin	20
2.1.11.3. AV Cerrahisi.....	21
2.1.11.4. İntralezyonel Glukokortikoidler	21
2.1.11.5. Fototerapi ve Lazer.....	21
2.2. D Vitamini	21
2.2.1. Deri ve D Vitamini	23

2.3. İnterlökin 17	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmanın Tipi	25
3.2. Örneklerin Toplanması ve Yapılan Ölçümler	25
3.3. Çalışmada Kullanılan Ölçekler Hakkında Genel Bilgi.....	26
3.3.1. Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS):	26
3.3.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Değerlendirmesi: [93]	26
3.3.3. Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflaması: [55]	26
3.4. İstatiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Veriler.....	30
4.2. D Vitamini Verileri.....	30
4.3. IL-17 Verileri.....	31
5. TARTIŞMA.....	33
5.1. Demografik Özellikler.....	33
5.2. Akne ve D vitamini İlişkisi.....	34
5.3. Akne ve İnterlökin -17 İlişkisi.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	46
KAYNAKLAR.....	48
EKLER	58

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<i>P. acnes</i>	: <i>Propionibacterium acnes</i>
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
Th17	: T helper 17
TLR2	: Toll-like reseptör 2
IL	: İnterlökin
AV	: Akne vulgaris
DHT	: Dihidrotestosteron
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekül-1
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekül-1
HLA-DR	: Human lökosit antijen-DR
TG	: Trigliserid
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler
RXR	: Retinoid X reseptör
AP-1	: Aktivatör protein 1
NF κ B	: Nuklear Factor Kappa Light Chain-enhancer of Activated B Cell)
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
UV-B	: Ultraviyole-B
FGFR2	: Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör 2
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
PKOS	: Polikistik over sendromu
PABA	: Paraaminobenzoik asit
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
GNnR	: Gonadotropin salgılatıcı hormon

FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
PTH	: Paratiroid hormon
7-DHC	: 7 dehidrokolesterol
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
25(OH)D	: 25-hidroksivitamin D
1,25(OH)2D3	: 1,25 dihidroksi vitamin D
VDR	: Vitamin D reseptörü
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
IGF- γ	: İnterferon- γ
VKI	: Vücut kitle indeksi
NK	: Natural killer
FOXO	: Forkhead kutusu
DDIT4	: DNA damage inducible transcript 4
NLRP3	: Nod-like reseptör 3

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hafif şiddetli bir olgu 29

Şekil 2. Orta şiddetli bir olgu 29



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	28
Tablo 2. Olgu ve kontrol grubunun yaş ve VKİ dağılımı.....	28
Tablo 3. Olgu ve kontrol grubunun deri fototipine göre karşılaştırılması.....	29
Tablo 4. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 5. Örnekleme yapılan mevsimlere göre olguların dağılımı.....	30
Tablo 6. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin mevsimlere göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 8. Olgu ve kontrol grubunun IL-17 düzeylerine göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 9. Olgularda AV şiddetine göre 25(OH)D3 vitamini ve IL-17 (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması.....	32

EKLER DİZİNİ

Ek-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu 58

Ek-2: Olgu kayıt formu 63



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV) genellikle ergenlik dönemindeki gençleri etkileyen, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. AV oluşumunda foliküler epitelyal hiperproliferasyon ve sonucunda foliküler tıkanma, hormonal etkiler, sebum salgısının artışı ve *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) varlığı ve aktivitesinin artışı olmak üzere dört temel patogenetik faktör rol oynamaktadır. Tüm AV lezyonlarının başlangıç elemanı olan mikrokomedon oluşumunu tetikleyen ve başlatan mekanizma ve daha sonra ortaya çıkan inflamasyonun gelişme sürecindeki etkenler tam olarak anlaşılamamıştır. Patogenetik mekanizmaların ve basamakların hemen hepsinde rol oynadığı düşünülen *P. acnes*'in immun sistemin uyarılmasında ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamasyonun başlamasında temel faktör olduğu yönünde veriler bulunmaktadır.

İnflamatuvar hastalıklar çoğunlukla T lenfosit alt gruplarından T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) aracılı olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda interlökin (IL)-17 üreten ve fonksiyonu Th1 ve Th2 hücresinden farklı olan üçüncü bir efektör Th hücresi (Th17) üzerine çalışmalar vardır. Th17 hücresinin doku inflamasyonunun temel tetikleyicisi olduğu ve psoriazis, romatoid artrit, multiple skleroz, Crohn hastalığı gibi pek çok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rolü olduğu saptanmıştır. Akne vulgariste rol oynayan immun yanıtın hem doğal immun sistem ile Toll-like reseptör 2 (TLR2) üzerinden uyarıldığı, aynı zamanda Th1 lenfositlerin aktive olması ile kazanılmış immun sistem yoluyla oluştuğu kanıtlanmışsa da son yıllarda yapılan çalışmalar Th17 hücrelerinin ve IL-17'nin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

Kemik metabolizmasında rol aldığını bildiğimiz D vitaminin günümüzde immunregülasyonda da rol aldığı gösterilmiştir. D vitaminin monositler üzerinde TLR2 ekspresyonunu ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokilerin üretimini azalttığı yolunda veriler bulunmaktadır [1-4].

Çalışmamızda AV patogenezinde IL-17 ve D vitamini düzeylerinin etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu iki maddenin AV şiddetindeki rolleri ve birbirlerine olan etkileri de araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

Akne vulgaris (AV) genellikle ergenlik dönemindeki gençleri etkileyen, pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Çoğu zaman adolesan dönemde görülmekle birlikte hafif komedonal akneden, fulminan sistemik hastalığa kadar farklı şiddetlerde görülebilir [1].

2.1.1. Akne Tarihçesi

Akne terimi ilk olarak MS. 6. Yüzyılda imparator Justinian'ın hekimi Aetius Amidenus tarafından kullanıldı. Terimin kökeninin yunanca uç anlamına gelen akmeden mi geldiği yoksa aknenin orijinal terim mi olduğu konusundaki tartışma devam etmektedir. Akne vulgaris ise en sık görülen akne formudur [5].

2.1.2. Akne Epidemiyolojisi

AVin küresel nüfusun% 9,4'ünü etkilediği ve bu sayede dünya genelinde sekizinci en yaygın hastalığı olduğu tahmin edilmektedir [6]. En sık adolesan ve genç erişkin döneminde görülür. Ortalama AV başlangıç yaşı kızlarda 11, erkeklerde 12'dir. Ergenlik sonrası AV prevalansı yaş arttıkça azalmakla birlikte, hastalık sıklığı genç yetişkinlerde halen oldukça yüksektir. AV başlangıç yaşı ve hastalık şiddeti farklı etnik kökenden gelen hastalar arasında değişir. AV prevalansını ve şiddetini etkileyen bir diğer etmen ise genetik faktörlerdir. AV, akne öyküsü olan ebeveynlerin çocuklarında daha sık görülür [7].

Ülkemizde yapılan 2657 lise öğrencisiyle gerçekleştirilen bir çalışmada AV insidansı %23.1 olarak bulunmuştur [8].

2.1.3. Etyopatogenez

AV'de 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 [5, 9].

2.1.3.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon

Anormal foliküler keratinizasyon sonucu mikrokomedonlar oluşmaktadır. Komedogenezis, keratinositler arasındaki adezyon artışı ve duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ile oluşur. Komedogenez sırasında ilk değişiklikler, üst kıl folikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelir. Keratinositlerin artmış kohezyonu nedeniyle infundibulum 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 AV'nin prekürsör lezyonu olarak kabul edilen mikrokomedon ile sonuçlanır [5, 10, 11].

Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonundaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir; androjenler, lokal sitokin üretimi, sebum yapısındaki değişiklikler ve *P. acnes*'in rolü mevcuttur [10, 11]. Foliküler keratinositlerden eksprese edilen IL-1 α keratinosit hiperproliferasyonunu sağlar ve bu mekanizma mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunur. AV hastalarının hem normal derisinde hem de komedonlarında IL-1 α seviyesi belirgin oranda yüksek saptanmıştır. IL-1 α 'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyondan ve deskuamasyonun azalışından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir [12]. IL-1 α , aynı zamanda endotelyal-selektin (E-selektin), vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve human lökosit antijen-DR (HLA-DR) gibi özgül olmayan inflamatuvar belirteçlerin bölgeye toplanmasına yol açmaktadır IL-1A gen polimorfizmi AV patogenezinde rol oynayabilir [13, 14].

Bilinen diğer komedogenez yol açan faktörler; *P. acnes*'in lipaz enzimiyle Trigliseridleri (TG) parçalanması ile oluşan serbest yağ asitlerinin irritatif etkisi, esansiyel yağ asitlerinden linoleik asitin azalarak deri bariyerini bozması, artmış skualen ve skualen oksit ve foliküler infundibulumda artmış aktiviteli tip 1 5 α -redüktaz enzimine bağlanan dihidrotestosteron (DHT) olarak sıralanabilir [10, 11].

2.1.3.2. Sebace Bezlerin Hiperplazisi ve Sebum Üretiminde Artış

Pilosebace ünite AV patogenezinde en önemli bölgedir. Sebace bezler, yüzün orta bölgesi, göğüs ve sırtta daha yoğun olmak üzere, ayak tabanı ve avuç içi dışında tüm vücutta bulunur Pilosebace ünite, bir kıl follikülü ve ona açılan sebace bezden oluşur [15].

Sebase bezlerden salgılanan sebum, skualen, kolesterol, sterol esterleri, polar lipid ve TG'lerden oluşmuştur. Sebumun büyük bir kısmını TG ve yağ asitleri geri kalanını balmumu esterleri ve skualen oluşturmaktadır. Kolesterol ve kolesterol esterleri ise sebumda en az bulunan lipidlerdir. Sebum salgılanmasındaki artış, lipid kompozisyonu ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranlarındaki değişiklik AV oluşumuyla ilişkili majör olaylardandır [16].

Yeni doğanlarda, anneden plasental yol veya emzirme ile geçen ve çocuğun adrenal bez ve testislerinde sentezlenen androjenler hormonal yol ile sebase bezleri denetler. Bu dönemde AV görülme riski yüksektir. Prepubertal dönemde sebum sekresyonu azalır fakat 7 yaşından itibaren adrenal korteksin aktivasyonu ile tekrar bir artış görülür. Pubertede ise sebum sentezi en üst düzeye ulaşır. Androjen üretiminin azalmasıyla birlikte üretimi yavaşça düşer [17].

Sebumu oluşturan lipid bileşenleri de AV oluşumunda büyük önem taşımaktadır. İkizinde AV olan hastalar, AV'li ikiz eşleri olmayan ikizler ile karşılaştırıldığında; AV'si olan grupta esansiyel yağ asidi seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür [18]. Yapılan son çalışmalarda doymuş ve doymamış yağ asidi oranlarında da önemli derecede farklılık izlendiği bildirilmiş ve AV'li hastalarda tekli doymamış yağ asidinin doymuş yağ asidi oranını arttırdığı gösterilmiştir [11, 19].

Skualenin peroksidasyonu ve vitamin E'nin azalmasına bağlı lipoperoksit oluşumu da AV gelişimine sebep olabilmektedir. Lipoperoksitler ve monosature yağ asitleri keratinosit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu artırmaktadır. Ayrıca skualen peroksit komedon oluşumuna ve sebase bez hiperplazisine neden olmaktadır [20].

Ek olarak peroksitler, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve yağ asitlerinin beta oksidasyonu, lipidogenez ve lipid katabolizmasında rol oynayan peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPAR) aktivasyonuna neden olmaktadır. PPAR, nükleer hormon reseptör ailesinden retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimerize olduktan sonra çeşitli genlerin transkripsiyonunda yer alan steroid süper ailesinden bir transkripsiyon faktörüdür. PPAR aktivasyonunun, aktivatör protein 1 (AP-1) ve NFκB (nükleer faktör kappa light chain-enhancer of activated B cell) aracılı transkripsiyon ile sebum üretimini arttırdığı ve T hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir [21].

Androjenler; hem adrenal bez ve gonadlar tarafından hem de sebese bezlerde, lokal olarak bulunan 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 17 β -HSD ve 5 α -redüktaz tip 1 enzimleriyle üretilir. 3 β -HSD ve 17 β -HSD enzimleri dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'tan testosteron oluşumunda, 5 α -redüktaz ise testosterondan DHT oluşumunda görev alır. Testosteron ve DHT, sebese bezin bazal tabaka hücrelerinde bulunan androjen reseptörlerine bağlanarak yanıt oluşturur. DHT, testosterondan 5-10 kat daha fazla androjen reseptörüne bağlanır. AV hastalarının sebese bezinde, en potent androjen olan DHT'nun sentezleyen tip 1 5- α redüktaz enzim aktivitesinin fazla olduğu gösterilmiştir [22, 23].

Androjenin sebese bezlerde bilinen etkilerine rağmen, AV hastalığı ile serum androjen düzeyleri arasında ilişki sıklıkla gösterilememektedir. Bu da androjene bağlı AV gelişiminde hiperandrojenizm yaratacak önemli bir endokrin bozukluk olmadığını, var olan androjene sebese bezin duyarlılığındaki artışın sebep olduğunu düşündürmektedir. Fakat şiddetli AV'si olan hastalarda androjen seviyesinin yüksek seyrettiğini gösteren çalışmalar da vardır. DHEAS'nin serum seviyelerindeki artışı ile prepubertal dönemde AV gelişimi arasında ilişki olması, serum androjen seviyeleri yüksek olan bireylerde şiddetli AV görülmesi, sistemik testosteron ve DHEAS uygulanmasının sebese bez boyutunu ve sekresyonunu artırdığının gözlenmesi androjenlerin artmış sebum üretiminde önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamaktadır. DHEAS hormonu etkisini DHT'ye dönüşerek gösterir [24, 25].

Östrojenlerin sebum üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda yeterli doz östrojenin sistemik olarak verilmesinin sebum üretimini azalttığı gösterilmiştir. Fakat bu doz ovulasyon baskılamak için verilen dozdan çok daha yüksektir. AV'li hastaların bazılarında 0,035-0,050 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle lezyonlarda gerileme görülürken, sebum salınımının azalması için daha yüksek doz östrojen gerekmektedir [5]. Östrojenlerin sebum üzerine etkisinin, negatif feedback yolu ile hipofizden gonadotropin salınımını azaltarak androjenlerin üretimini inhibe etme, androjenlerin sebese bez üzerindeki lokal etkilerini tersine çevirme ve sebese bez hiperplazisi yaparak lipid üretimini azaltan genleri düzenleme gibi mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir [25, 26].

2.1.3.3. *Propionibacterium acnes* Kolonizasyonu

P. acnes Gram pozitif, hareketsiz, aneorobik ve sebace bezlerin olduğu bölgelerde yerleşim gösteren bir flora bakterisidir [27]. Pilosebase ünitenin derinlerinde diğer Propionibacterium alttıpleri *P. granulosum* ve *P. parvum* ile beraber bulunur [5]. Eni 0.4 µm-0.7 µm, boyu 3 µm-5 µm arasındadır. *P. acnes*'in ribozomdan zengin sitoplazması ve peptidoglikandan zengin hücre duvarı bulunmaktadır. *P. acnes*, anaerobik şartların olduğu sebum ile dolu komedonlarda daha kolay üremektedir [28]. AV bir enfeksiyon hastalığı olarak değerlendirilmemektedir. *P.acnes*, AV'de inflamatuvar süreci başlatan en önemli etken olup, inflamasyonda aktif rol oynar fakat AV'nin nedeni değildir [29]. Günümüzde *P.acnes* 'in AV patogenezinde rolü olduğu birçok kişi tarafından kabul edilse de aslında *P.acnes*'in inflamasyonu başlatıcı ya da arttırıcı etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır. *P.acnes*'in aynı zamanda flora elemanı olması ve bazı AV'li hastaların pilosebase ünitelerinde *P. acnes*'in kolonize olduğunun gösterilememiş olması bu görüşü destekler [30].

P.acnes sebum TG'lerini gliserole ve serbest yağ asitlerine hidroliz eden ekstrasellüler lipaz üretmektedir. Serbest yağ asitleri, komedon oluşumu ve nötrofil kemotaksisinde rol oynar. *P.acnes* skualen oksidasyonunu porfirinleri aracılığıyla arttırarak komedon oluşumunu tetikler. *P.acnes* nükleer faktör-κB (NF-κB) aracılığıyla monosit aktivasyonunu indükler. *P.acnes* ile indüklenen monositler TLR-2 aracılığıyla proinflamatuvar mediyatörler olan IL-1α, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), IL-8 salgılar. Özellikle IL-8'deki artış nötrofil kemotaksisini tetikler. Nötrofiller inflamatuvar mediyatörler olan lizozomal enzimler ve reaktif oksijen türlerini salar [31, 32].

2.1.3.4. İnflamasyon

İmmünolojik ve inflamatuvar faktörler AV patogenezinde çeşitli mekanizmalarla rol almaktadır. AV'de patolojik olayı başlatan faktör immunolojik mekanizma değildir ve genellikle diğer faktörlere ikincil olarak oluşur. Nötrofillerden ve *P. acnes*'ten salınan enzimler ile komedonal folikül duvarında yoğun rüptür gelişir. Komedonal içerik dermise yayıldığında *P. acnes*'in hücre zarındaki karbonhidratlarına karşı antikor oluşarak kompleman aracılı inflamasyon başlar. Komplemanın litik etkisi ve elastaz ile pilosebase folikül etrafındaki bağ dokusu lifleri parçalanır. Sonuçta papül, püstül veya abseler oluşur [5, 33].

İnflamasyonu başlatan mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte inflamasyonda rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olduğu bilinmektedir. Sebositlerin inflamasyon gelişiminde IL-1 α ve serbest yağ asitleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir, ayrıca sebositlerin T lenfositlere antijen sunarak onları aktive ettiği de bilinmektedir. Keratinositler ve sebositler katelisin, beta defensinler, antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek mikroorganizmaların öldürülmesinde görev almaktadır [11, 34].

İnflamatuar ve immun yanıtların regülasyonunda IL-1 önemli bir rol oynamaktadır. IL-1'in AV patogeneziindeki yeri birçok çalışmada gösterilmiştir. IL-1 ekspresyon ve sekresyonunun AV gelişiminin erken dönemlerinde dramatik olarak arttığı ispatlanmıştır. Bu artış proinflamatuvar yanıtı başlatacak düzeylere ulaşmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin pilosebase ünitenin yeniden yapılanması, keratinosit disorganizasyonu ve komedogenezin başlamasında tetikleyici olabileceği yapılan in vitro çalışmalarla da desteklenmiştir.[35] IL-1 α kıl folikülü içerisindeki hiperkeratinizasyondan sorumlu olan K16, K6 ve K17 üretmeleri için keratinositlere ilk uyarıyı verir. Aynı zamanda IL-1 α düzeyindeki artış endotelial adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin regülasyonunda, T lenfositlerin ve makrofajların migrasyonunda bozukluğa yol açar [17]. Yapılan bir çalışmada TNF- α ve IL-1 α düzeyindeki yükselmenin AV'de inflamatuvar ve immun reaksiyonun başlatılmasında TLR-2 aktivasyonundan sonra önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir [29, 36].

2.1.4. Akne Vulgariste Rol Oynayan Diğer Faktörler

2.1.4.1. Premenstrüel Alevlenme

Kadınların çoğu menstrüel dönemlerinde AV lezyonlarında artış olduğunu belirtmektedir. Kadınların %60-70'inde premenstrüel dönemde AV lezyonlarının arttığı bildirilmiştir. Menstrüel dönemdeki artışın nedeni bilinmemektedir fakat bu dönemde sebum üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir. Etyolojide pilosebase epitelin östrojen ile artan ödemi sonucu folikülün tıkanması ve sebum sekresyonunu engellemesi suçlanmıştır. Bununla birlikte keratin moleküler yapısındaki değişikliğin ve hidrasyonu da önemli olduğu düşünülmektedir [37, 38].

2.1.4.2. Diyet

Diyetin AV gelişiminde zayıf bir rolü olduğu ve yüksek glisemik indeksin AV'yi artırabileceği yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Yüksek glisemik indeksli gıdalar ile insülin konsantrasyonu artar ve bu artış sebosit çoğalmasını ve sebum yapımını uyarır ve ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjenin artışına neden olur [39].

Batı tarzı beslenmede olduğu gibi yüksek glisemik yük içeren diyetlerin, kan insülinini ve IGF-1'i akut ve kronik olarak yükseltebileceği, bu hormonların adrenal ve gonadal androjen üretimini uyararak sebum üretimini arttırıp, AV gelişimine neden olabileceği ileri sürülmüştür [40].

Ayrıca yapılan birçok çalışmada süt ve süt ürünlerinin özellikle de yağı alınmış formların akne oluşumunu indüklediği gösterilmiştir [41, 42]. Yağı alınmış süt ürünleri ile akne ilişkisinin daha belirgin olmasının nedeninin yağı alınmış süt ürünlerinin glisemik indeksinin normal süte göre daha yüksek olması olabileceği öne sürülmüştür [43].

2.1.4.3. Sigara

Sigara ve AV arasındaki ilişki tartışmalıdır ancak sigara içen kadınlarda, postadölesan AV'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Sigara deri mikrodolaşımında, keratinositler, kollajen ve elastin sentezi üzerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara içenlerde AV'nin daha fazla görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile AV şiddeti arasında ilişki saptanmıştır. Sigaranın AV oluşumundaki etkisinin polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirerek gösterdiği düşünülmektedir. Sigaranın sebum içerisindeki lipid peroksidasyonunu ve lokal IL-1 α seviyesini arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır [44].

2.1.4.4. Stres

Stres; AV lezyonlarını hipotalamo-hipofizer aksta sebace bezleri etkileyen steroidlerin salınımını artırarak alevlendirebilmektedir [28]. Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan P maddesi'nin de sebace bez proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyardığı gösterilmiştir [45].

2.1.4.5. Ultraviyole

Ultraviyole-B (UV-B) maruziyeti sonrası sebace gland hiperplazisi olmakta, sebum salgısı ve inflamatuvar sitokinler artmaktadır [46, 47]. Ancak UV-B immün yanıtta baskılanmaya da sebep olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı UV-B'nin AV patogenezindeki rolü net değildir [48].

2.1.4.6. Genetik

Yapılan çalışmalarda ailede AV öyküsü olan kişilerde AV gelişme riskinin arttığı ve AV'nin daha erken yaşta görüldüğü, erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmüştür.[49] Ayrıca androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olduğu bilinen sistin-adenin-guanin trinükleotid tekrarlarının uzun olması da AV oluşumunda önemli olup, bu bireylerde AV oluşma riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte TNF- α , TLR2, IL-1 α , sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör 2 (FGFR2) mozaisizmi de Apert sendromunda görülen nodülökistik AV oluşumundan sorumludur [50].

2.1.5. Klinik Özellikler

AV yüz, omuz, göğüs ve sırt gibi pilosebase ünitenin yoğun olduğu bölgelerde görülmektedir. AV lezyonları inflamatuvar olmayan lezyonlar (açık ve kapalı komedonlar), yüzeysel inflamatuvar lezyonlar (papül ve püstüller) ile derin inflamatuvar lezyonlar olan nodüllerden oluşur. Lezyonlar genellikle polimorfizm göstermekle birlikte, bir tip daha baskın olabilmektedir [5].

Lezyonlar inflamatuvar veya inflamatuvar olmayan şekilde sınıflandırılmaktadır. Komedonlar inflamatuvar olmayan lezyonlardır ve AV için patognomoniktir. Gelişim derecesine göre üçe ayrılır ve mikro, kapalı ve açık komedon olarak adlandırılır. Mikrokomedon folikül içerisindeki seboreik yapılardan oluşur ve burun kanatlarında daha sık yerleşir. Açık komedon, foliküler orifislerde, ortalama 1 mm çapında, ortasında keratin ve lipitten oluşan koyu renkli bir tıkaç bulunan, deriden hafif kabarık veya düz ve siyah noktalar biçiminde görülür. Rengin siyah olmasından, lipid peroksidasyonu ve melanin birikiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kapalı komedonlar ise deri renginde veya beyazımsı renkte ve yaklaşık 1mm boyutunda papüllerdir [51, 52].

AV'deki inflamatuvar lezyonlar temelde papül, püstül, nodül ve kistlerden oluşur, eğer yaygınsa yüzde genel bir eritemli, inflamatuvar görünüme sebep olabilirler. Komedonlardan gelişebileceği gibi önceden doğrudan mikrokomedonlardan da gelişebilir. Papül ve püstüller, genellikle 1- 5 mm çap arasındadır. Püstüller, steril ve beyaz püy ile doludur. Yüzeysel papül ve püstüler lezyonlar, inflamasyon arttıkça derinleşerek daha inflame, endüre ve hassas derin püstül ve nodüllere dönüşmektedir [5].

İnflamatuvar tip AV lezyonlarından sonra eritem ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon kalabilir fakat AV'nin tedavisiyle genellikle birkaç ay içinde düzelir. Skatris gelişimi hem inflamatuvar olmayan hem de inflamatuvar AV lezyonlarının komplikasyonu olabilir. Skatris gelişme riski AV şiddetiyle artmasına karşın komedonal lezyonlardan da buz kıracağı şeklinde skatrisler gelişebilir. AV skatrisleri buz kıracağı (ice pick), deprese fibrotik, atrofik, hipertrofik/keloidal olabilir. Hipertrofik skatrisler nadir görülür ve genellikle gövde etkilenir [5, 53].

2.1.6. Akne Vulgaris Varyantları

Akne vulgaris genellikle ergenlik dönemindeki gençleri etkileyen, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. En sık görülen formu akne vulgaris olmakla beraber klinik, prevalans veya patogenez yönünden farklılık gösterse de akne adı altında incelenen birçok klinik tablo vardır.

2.1.6.1. Neonatal Akne

Sağlıklı yenidoğanların %20'sinden fazlasında görülür. Lezyonlar çoğunlukla yaşamın ikinci haftasında ortaya çıkar ve 3 ay içinde kendiliğinden geriler. Burun sırtı ve yanaklarda küçük inflame papülopüstüler lezyonlar izlenirken komedonların görülmemesi tipiktir. Etiyolojide perinatal dönemde geçici olarak artan sebum sekresyonunun ve derinin normal florasındaki *Malassezia sympodialis*'in rol aldığı öne sürülmüştür. Maternal androjenlerin de rolü üzerinde durulmaktadır. Tedaviye gereksinim duyulduğunda topikal imidazoller kullanılabilir [5, 53].

2.1.6.2. İnfantil Akne

Akne 3-12 aylıkken ortaya çıkmışsa infantil akne olarak adlandırılır. Klinikte neonatal akneden farklı olarak komedonlar daha baskındır ve skatris 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. Skatris riskini ortadan kaldırmak için komedonal infantil akne tedavisinde benzoil peroksit ve/veya topikal retinoidler önerilir. Şiddetli nodülökistik lezyonlarda oral eritromisin ve çok şiddetli durumlarda ise oral izotretinoin kullanılabilir [5, 54].

2.1.6.3. Akne Konglobata

Akne konglobata sistemik semptomların görülmediği şiddetli bir nodülökistik akne formudur. AV'nin tüm lezyonları bir arada bulunur. Sırt, kalça ve göğüste daha sık ve yoğun olmakla birlikte daha az sıklıkta omuz, boyun, yüz, kol ve bacaklarda yerleşir. Skatris gelişimi sıktır ve tedavisi güç olabilmektedir [52, 55].

2.1.6.4. Akne Fulminans

Akut febril ülseratif akne olarak da adlandırılır. Akne fulminans, sistemik semptomların eşlik ettiği en şiddetli nodüler akne formudur. En çok ergenlik dönemindeki erkeklerde görülür. Sırt ve göğüste tipik hafif-orta derecede AV lezyonlarının inflame olması ile gelişir. Yüz genelde korunmuştur. Lezyonlar birleşerek hemorajik kabukları olan ağrılı ve sızıntılı ödemli plaklar ortaya çıkarır. Sistemik semptomlar (ateş, hepatosplenomegali, poliartralji ve polimyalji, destrüktif artrit, myopati, fokal litik kemik lezyonları, eritema nodozum) eşlik edebilir. Laboratuvar bulguları değişkendir ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artışı, lökositoz ve/veya anemi, proteinüri görülebilir [56].

2.1.6.5. Akne Ekskoriye (Acné Excoriée Des Jeunes Filles)

Sıklıkla genç kadınlarda görülen psikojenik komponenti olan bir durumdur. Komedonlar ve inflamatuvar papüllerin koparılması ekskoriasyon ve skatris oluşmasına neden olur. Anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik bozuklukları eşlik edebilir [53].

2.1.6.6. Akne Mekanika

Pilosebace kanalın tekrarlayan mekanik ve friksiyonel tıkanmasıyla gelişir. Kasklar, çene bantları, keman kullanımı akne mekanika oluşumuna yol açabilir. Klinik olarak aralarda yer yer komedonların görüldüğü iyi sınırlı likenifiye hiperpigmente papül veya plaklar görülür [57].

2.1.6.7. 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 [5].

2.1.6.8. Akne Aestivalis

Güneşe maruziyet sonrasında gelişen monomorfik çok sayıda eritemli papüller ile karakterizedir. Özellikle 20-30 yaşındaki kadınlarda görülmekte ve sıklıkla omuz, kol, boyun ve göğüslerde yerleşmektedir [5].

2.1.6.9. Mesleki Akne ve Klor akne

İş yerinde petrol ürünleri, yağlar, aromatik hidrokarbon ve katran gibi folikülleri tıkayıcı özellikteki maddelere maruz kalanlarda görülebilmektedir. Klinikte komedonlar ön plandadır. Klor akne, klorlu hidrokarbonlara maruz kalanlarda gelişen bir akne tipidir. Malar, mandibuler, retroauriküler bölge, boyun, aksilla ve skrotumda sık yerleşir [55].

2.1.6.10. İlaç Aknesi

Danazol ve testosteron gibi anabolik steroidler, kortikosteroidler, lityum, fenitoin, izoniyazid, bromimler, epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri, azatiyoprin, siklosporin, B1, B6 ve B12 vitaminleri, radyopak kontrast maddeler, halotan anestezisi, etambutol, fenobarbital, PUVA, propiltiourasil, aktinomisin D, kinidin gibi birçok ilaca bağlı görülmektedir. Lezyonlar ani başlar ve klasik AV lezyonlarının aksine monomorfik görünümündedir, komedon gelişimi genellikle izlenmez [5].

2.1.6.11. Radyasyon Aknesi

İyonizan radyasyon ve UV radyasyon gibi farklı radyasyon tipleri akneiform döküntülere sebep olabilmektedir. Lezyonlar iyonizan radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon benzeri papüller şeklinde gelişir. İyonizan radyasyon folikülde epitelyal metaplaziyi tetikler ve pilosebase birimde hiperkeratotik tıkaçların oluşumuna sebep olur [55].

2.1.6.12. Akne ile İlişkili Hastalıklar

SAPHO Sendromu; sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteitis bulgularını içerir. Kronik rekürren multifokal osteomyelit, steril artrit veya steril osteitis bulgularına bazen dermatolojik hastalıklar (akne, hidradenitis suppurativa, saçlı derinin dissekan selülit, püstüler psoriasis, palmoplantar püstülozis) eşlik eder. Nadiren akne fulminans tablosu da görülebilir [5, 58] PAPA sendromu steril pyojenik artrit, akne ve pyoderma gangrenozumun görüldüğü bir sendromdur. PSTPIP1 geninde oluşan mutasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir [59].

Akne ile en sık ilişkisi olan endokrinolojik anormallikler polikistik over sendromu (PKOS), konjenital adrenal hiperplazi, SAHA (sebore, akne, hirsutizm, androjenetik alopesi) sendromu, HAIR-AN (hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans) sendromudur. Aknesi olan birçok hastada belirgin endokrinolojik anomaliler yoktur fakat hirsutizm veya düzensiz menstrual periyodları olan kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Androjen artışının diğer belirtileri ve semptomları seste kalınlaşma, androjenik alopesi, kaslı görünüm, posterior labial füzyon ile kliteromegali ve libido artışıdır. Bu bulgular görüldüğünde gerekli laboratuvar testleri yapılmalıdır [59, 60].

2.1.7. Histopatoloji

AV lezyonlarının histopatolojik incelemesinde aknegenezis evrelerinin klinik tabloya paralel bulguları görülür. AV'nin öncü lezyonu olan mikrokomedonda, folikül orta kısmından gelişmeye başlar ve keratin birikmesi ile folikül duvarı incelir. Bu aşamada en belirgin tabaka granüler tabakadır. Kapalı komedonlarda eozinofiller, keratin, kıl ve çok sayıda bakteri içeren 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 [5, 25].

2.1.8. Komplikasyonlar

En çok atrofik ve hipertrofik skatrisler görülmekle birlikte AV'nin diğer komplikasyonları, maküler eritem, özellikle koyu tenli kişilerde görülen hiperpigmentasyon, akne fulminansta ve yüksek doz izotretinoinele tedavi edilen hastalarda görülen piyojenik granülom, uzun süreli akne sonrası oluşan küçük, sert papüller olan

osteoma kutis ve solid fasiyal ödemdir. Ayrıca şiddetli olgularda depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir. AV'li adolesanların yaklaşık yarısında psikiyatrik bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir [52, 55].

2.1.9. Laboratuvar Bulguları

Tanısal amaçlı rutinde kullanılan laboratuvar testi bulunmamaktadır. Çenede aknesi, adet düzensizliği veya adet görememe şikayetleri ve hirsutizm bulguları olan kadın hastalardan serum DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri, LH ve FSH tetkikleri ve over USG incelemesi istenmelidir. Hiperandrojenizm düşündürülen bulgular yoksa AV'li hastalarda rutin laboratuvar bulgularında değişiklik görülmez ancak inflamatuvar lezyonlarla birlikte akut faz reaktanlarında artış ve lökositoz gibi bulgular görülebilir. P.acnes'e karşı oluşmuş özgün antikorlar da ölçülebilmektedir [60, 61].

2.1.10. Prognoz ve Klinik Seyir

AV 6 yaşında başlayabileceği gibi 20 yaş sonrasında da görülebilir. Dördüncü dekada kadar devam eden olgular da mevcuttur. Çoğunlukla birkaç yıldan sonra spontan remisyon görülmektedir. Kadınlarda premenstruasyon döneminde alevlenme gözlenebilmektedir. AV'nin prognozu genel olarak iyidir. Kalıcı sekel gelişimini önlemek için hastalığın erken ve etkin tedavisi önemlidir [5, 51].

2.1.11. Akne Vulgariste Tedavi

AV şiddetini değerlendirmek, uygun tedaviyi belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek amacıyla farklı sistemler geliştirilmiştir, bu değerlendirme kriterlerinde tam bir fikir birliği yoktur [62]. Detaylı anamnez alınmalı, anamnezde hastanın daha önce kullandığı tedaviler ve kozmetik ajanlara özellikle dikkat edilmeli ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Kadın hastalarda menstruel düzensizlik, hirsutismus gibi hiperandrojenizmin diğer bulguları mutlaka sorgulanmalıdır [5]. Lezyonlarının süresi, şiddeti, skatris oluşumuna yatkınlık, deri tipi gibi çeşitli faktörler tedavi seçimine etki eder. AV tedavisinde amaç lezyonların şiddetini ve tekrarlamasını azaltmak, skatris oluşumunu engellemektir [63].

Çeşitli tedavi seçenekleri AV patogenezindeki farklı basamakları hedefler:

1. Folliküler hiperkeratinizasyonun düzenlenmesi

2. Sebace bez aktivesinin baskılanması
3. Başta *P. acnes* olmak üzere folliküler bakteri kolonizasyonunun azaltılması
4. Antiinflamatuvar etki oluşturulması [55].

2.1.11.1. Akne vulgariste Topikal Tedavi

Topikal ilaçlar, komedonal ve hafif-orta şiddetteki inflamatuvar AV'de tek başına kullanılır; sistemik tedavi gerektiren orta-şiddetli AV'de ise sistemik tedaviye ek olarak verilir. Hem etkileri, hem de yan etkileri sistemik tedavilerden daha azdır [51, 64]. Topikal tedaviler arasında retinoidler, antibiyotikler, benzoil peroksit, azelaik asit, salisilik asit ve dapson yer alır. AV'li hastaların normal görünümlü derisinde bile histopatolojik olarak mikrokomedonlar tespit edildiği için topikal tedaviler sadece AV lezyonlarına değil, tüm cilde uygulanmalıdır ve uzun süreli kullanım şarttır. Topikal tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek için 6 ile 8 hafta gerekmektedir [53].

2.1.11.1.1. Temizleyiciler

Deri yüzeyindeki bakteri veya sebum oranının AV'yi alevlendirdiği henüz tam olarak kanıtlanmamış olsa da günde iki kez hafif bir temizleyiciyle yıkamanın AV'li hastaların tedavi uyumunu artırdığı bilinmektedir. Benzoil peroksit veya salisilik asit içeren medikal temizleyiciler sırt gibi ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılmaktadır [55].

2.1.11.1.2. Sülfür/sodyum sülfasetamid/rezorsinol ve salisilik asit

Sülfürün antifungal, antibakteriyel ve keratolitik etkileri vardır. Hastada ek olarak rozasea veya seboreik dermatit gibi rahatsızlıklar mevcut ise tedavide sülfür kullanmak daha da faydalı hale gelmektedir. Sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit (PABA) inhibisyonu yaparak antibakteriyel etki gösterir. İyi tolere edilen bu topikal antibiyotik *P.acnes* çoğalmasını inhibe eder [65].

2.1.11.1.3. Azelaik asit

Dikarboksilik asit türevi olan azelaik asit antiinflamatuvar, komedolitik ve antibakteriyel etkiye sahiptir. Komedonal, inflamatuvar ve noninflamatuvar AV tedavisinde kullanılır. Gebelikte de güvenle kullanılabilir. %20 krem ve %15 jel

formülasyonunda bulunur. Yan etkileri topikal retinoidlerden daha hafiftir ve genellikle iyi tolere edilir [5, 66].

2.1.11.1.4. Benzoil peroksit

Benzoil peroksit, güçlü antimikrobiyal, düşük antiinflamatuvar ve komedolitik etkiye sahiptir. Benzoil peroksit, sebase bezlerde benzoil aside dönüşerek serbest radikaller oluşturmakta ve bakterisidal etki göstererek *P. acnes* popülasyonunu azaltmaktadır [55]. Benzoil peroksitin %2,5, %5 ve %10 gibi değişik konsantrasyonlarda jel, sabun, losyon ve krem formları mevcuttur ve günde bir veya iki kez uygulanması önerilmektedir. Antimikrobiyal etkisine karşı bugüne kadar direnç gösterilmemiştir. Diğer antibiyotikler ile kombinasyonları tek başına benzoil peroksitten daha etkilidir. Deride kuruluk ve irritasyona, nadiren de alerjik kontakt dermatite neden olabilmekte, saç ve kıyafetleri beyaza boyayabilmektedir [5, 55].

2.1.11.1.5. Topikal Antibiyotikler

AV tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisinidir. Bu ajanlar bakteriyostatik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Hafif-orta şiddetli AV'de inflamatuvar lezyonların varlığında kullanılır. Topikal antibiyotiklerin etkisi yavaştır ve mikrobiyal direnç riskinden dolayı monoterapi şeklinde ve üç aydan fazla kullanılmaları önerilmemektedir. Bunun yerine topikal antibiyotiklerin retinoidler veya benzoil peroksit ile kombinasyonları tercih edilmelidir [52, 67].

Nadifloksasin florokinolon türevidir. Nadifloksasinin%1'lik krem formu bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliğin yanı sıra, nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1 α , IL-6, IL-8 ve Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salınımını baskılamaktadır [68].

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, irritan özelliği oldukça azdır [69].

Topikal antibiyotiklere bağlı yan etkiler minimaldir; eritem, kserozis, deskuamasyon, kaşıntı ve yanma görülebilir [66].

2.1.11.1.6. Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler tretinoin, adapalen, tazaroten, izotretinoin, retinaldehit ve beta-retinol glukuronid şeklinde farklı formülasyonlarda bulunmaktadır [9].

Tretinoin, AV için ilk kullanılan ilaçlardandır. Antienflamatuvar etkisi yok veya çok azdır. Bu nedenle inflamatuvar lezyonlardan çok komedonal lezyonlara etkilidir. Tretinoinin %0,025 ve %0,05 krem formları sık kullanılan ajanlar arasındadır. Hastanın toleransına göre uygun konsantrasyonda ve gerekirse günaşırı uygulanmalıdır. Gebelik kategorisi C'dir [66].

Adapalen  ç nc  jenerasyon bir sentetik retinoid olup, stabil ve lipofilik bir moleküldür. Spesifik olarak RAR-  reseptörüne bağlanır. Lipofilik  zellikleri nedeniyle pilosebase üniteden selektif olarak alınır. Tretinoinden farklı olarak ışıktan etkilenmez ve benzoil peroksitle oksidasyona dirençlidir. Adapalen tretinoine göre daha iyi tolere edilir. Yapılan çalışmalarda etkinlik bakımından tretinoinle benzer bulunmuştur [70, 71].

Tazaroten bir sentetik asetilenik retinoiddir ve aktif metaboliti olan tazarotenik aside dönüşerek etki göstermektedir. Adapalen gibi RAR-  reseptörünü inhibe etmektedir. Folliküler korneosit kohezyonunu düzenlemekte ve keratinizasyonun normale dönmesini sağlamaktadır. Güçlü bir komedolitik ajan olan tazarotenin yapılan çalışmalarda %0,025'lik tretinoin jel ve %0,1'lik tretinoin mikrosfer jelden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gebelik kategorisi X olduğundan kadın hastalar gebe kalınmaması açısından uyarılmalıdır [5, 55].

Retinaldehit, A vitamini metabolizmasının ara metabolitidir. All-trans retinoik asite dönüşerek etki eder. İrritasyon etkisi azdır. Ayrıca invitro olarak *P. acnes*  remesini engellediği de gösterilmiştir [70].

İzotretinoin lezyonların temizlenmesinde tretinoin ile benzer oranda etki gösterirken irritasyon riski daha azdır. %0,05'lik jel formu vardır. Oral izotretinoin gibi sebum üretimini azaltıcı etki göstermemektedir [70, 71].

Retinoil beta glukuronidin %0,1'lik krem formu inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan AV lezyonlarında tretinoin kadar etkili olmakla birlikte ilacın irritasyon ve diğer yan etkileri oldukça az g r lm ştir [70, 71].

2.1.11.2. Sistemik Tedavi

2.1.11.2.1. Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler orta ve şiddetli inflamatuvar AV 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 [52].

Tetrasiklinler orta ve şiddetli inflamatuvar AV'de, topikal tedavilere yanıt vermeyen veya topikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skatris bırakma eğilimi gösteren AV'de ve topikal tedavilerin daha az etkili olduğu sırt, omuz ve gövde lezyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. [9, 55]

Tetrasiklinin başlangıç dozu 500 ila 1000 mg/gün arasındadır. Aç karnına alınmalıdır. İskelet sistemi üzerindeki etkileri ve dişlerde renk değişikliği yapabilmeleri nedeniyle gebelerde ve 8 yaş altında kullanımı kontrendikedir. Bakteriyel direnç gelişimini önlemek ve tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla tetrasiklinlerin benzoil peroksit, azelaik asit ve topikal retinoidlerle kombine edilmesi önerilmektedir. Tedaviye yanıt 6-8. haftada değerlendirilerek gerekirse tedavi değişikliği yapılmalıdır. İdeal kullanım süresi 12 haftadır [9, 67].

Yan etkileri gastrointestinal sistem (GİS) irritasyonu (en sık), oral kontraseptif etkinliğinde azalma, çocukların diş minesinde hipoplazi, sarımsı renk değişikliği, uzun kemiklerin büyüme çizgisinde kapanma, vajinal kandidiazis, Stevens-Johnson sendromu, serum hastalığı benzeri tablo, akneiform döküntü, fiks ilaç döküntüsü, fotosensitivite ve nadiren intrakraniyal basınç artışıdır [72].

Doksisisiklin ikinci kuşak tetrasiklidir. Günde 50-200 mg dozunda kullanılan doksisisiklinin emilimi yemeklerden etkilenmez. Tetrasikline göre daha az GİS yan etkilere sahiptir. Yemeklerle birlikte alınabilir. Pilosebace foliküllere geçişi de daha iyidir. Diğer tetrasiklinlere göre daha fotosensitizandır [73, 74].

Minosiklin tetrasiklin türevleri içinde en lipofilik ve en etkili olan ajandır. Ancak maliyeti daha yüksektir ve ciddi yan etkileri vardır. Emilimi gıdalardan etkilenmez. Yan

etkileri, tetrasikline benzer, ancak fotosensitivite daha nadirken, kan beyin bariyerini geçtiği için santral sinir sistemi etkileri daha sıktır. Ayrıca deride mavimsi renk değişikliği, lupoid reaksiyon, otoimmün hepatit, serum hastalığı, vaskülit gibi otoimmün tablolar, hepatotoksisite ve pulmoner infiltrasyona neden olabilir [72].

Limesiklin ise yeni, ikinci kuşak bir tetrasiklidir. Etkinliği minosikline benzer orandadır ve 300-600 mg/gün dozda kullanımı önerilmektedir [9].

Eritromisin 1 gr/gün dozunda kullanılır. GİS irritasyon, vulvovajinal kandidiyazis ve fotosensitiviteye yol açabilmektedir. Gebelerde kullanımı güvenlidir [65, 75].

Sık kullanılan bir diğer makrolid olan azitromisinin inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan AV tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Karaciğerde metabolize edilen azitromisinin en sık görülen yan etkisi bulantı ve diyaredir. 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 [52, 55].

2.1.11.2.2. Hormonal Tedavi

Hormonal tedavinin amacı androjenlerin sebace bezler üzerindeki etkisini azaltmaktır. Bu antiandrojen ajanlarla veya endojen androjen üretimini baskılayan oral kontraseptifler, glukokortikoidler veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleriyle sağlanır [55]. Geleneksel tedavi veya tekrarlayan izotretinoin tedavisine cevap vermeyen kadınlar, özellikle yüzün alt bölgesinde ve boyunda AV 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 AV hastalarında ise yine alternatif bir seçenektir [5, 9].

Androjenlerin etkisini bloke etmenin birkaç yolu vardır. Birincisi, gonadlardaki ya da adrenal bezdeki testosteron üretimini azaltmak (glukokortikoidler, oral kontraseptifler, GnRH agonistleri ile), ikincisi potent androjenlere dönüşümü gerçekleştiren enzimlerin inhibe etmek (dutasterid, spironolakton, oral kontraseptifler ile) üçüncüsü androjen reseptörlerini bloke etmek (spirinolakton, siproteron asetat, flutamid ile) ve sonuncusu ise

serbest ve dolaşan biyolojik olarak aktif androjenleri globülin bağlayıcı protein düzeylerini değiştirerek azaltmaktır (oral kontraseptifler ile) [65, 76].

2.1.11.2.3. İzotretinoin

Oral izotretinoin, 1982’de şiddetli nodülokistik AV tedavisinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Zamanla tedaviye dirençli ve/veya skatris bırakan AV, gram-negatif follikülit, piyoderma fasiyale ve akne fulminansta etkili olduğunun görülmesiyle kullanım endikasyonları genişlemiştir [5].

İzotretinoin AV tedavisinde %70-89 oranında remisyon sağlayan etkili bir tedavi ajanıdır. Lezyonlarda tam veya tama yakın iyileşme sağlamak ve bu dramatik yanıtın AV patogenezinin sorumlu dört basamak üzerinde etkili olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. 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 AV 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 AV’si olanlar ve ciddi nodülokistik AV’si olan hastalarda kümülatif dozun yaklaşık 150 mg/kg olması relaps riskini azaltmaktadır [5, 9, 77].

Bir kez tam doz tedaviyi tamamlayan hastaların çoğunda sürekli bir remisyon sağlanırken bazı hastalarda ek tedaviye ihtiyaç duyulur. Kümülatif doza ulaşılmayan hastalarda daha sık relaps görüldüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Meta-analizler, hastaların en azından yarısında uzun süreli remisyon sağlandığını, %20’sinde ise tekrar tedavi gerektiğini göstermektedir [53, 78, 79].

Yan etkileri, teratojenite, deri ve mukozalarda kuruluk, keilitis, gece körlüğü, fotosensitivite, saç kaybı, artralji, baş ağrısı ve depresyondur. Nadiren psödötümör serebri, hepatit ve pankreatit görülebilir. Ayrıca hiperkolesterolemi, trombositoz, lökopeni, hiperürisemi ve hiperkalsemi yapabilir. Hastalara alkol almamaları, güneş koruyucu kullanmaları, fertil kadın hastalara tedavi öncesi 1 ay, tedavi süresince ve bitiminden sonra 1 ay boyunca kontrasepsiyon uygulamaları önerilir [5, 52, 78].

2.1.11.3. AV Cerrahisi

AV cerrahisi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen yüzeysel püstüller ve komedonların tedavisinde kullanılabilir. AV skatrislerini ortadan kaldırmak amacıyla ise kimyasal soyma, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve dermabrazyon uygulanabilir. Komedon ekstraksiyonu ve yüzeysel koterizasyon özellikle makrokomedonlara sahip olan hastalarda klinik cevabı artırmaktadır [11, 80].

2.1.11.4. İntralezyonel Glukokortikoidler

Derin nodüler ve kistik lezyonlarda dramatik iyileşme sağlayan bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla 2-3 hafta arayla triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılmaktadır. Özellikle koyu tenli bireylerde hipopigmentasyon ve atrofi riski bulunmaktadır [55].

2.1.11.5. Fototerapi ve Lazer

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 UV-B'nin *P. acnes*'i öldürdüğü ve UV radyasyonun ise sitokin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır [9].

2.2. D Vitamini

D vitamini terimi, ilk defa 1922'de Mc Callum tarafından, morina balığı karaciğeri yağından izole edilen antirakitik faktör için kullanılmıştır. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan D vitamini, serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır. [81] D vitamininin D2 ve D3 olmak üzere iki formu vardır. D2 vitamini bitkisel kökenli ergosterolden türer ve ergokalsiferol olarak da adlandırılır. Kolekalsiferol olarak da adlandırılan D3 vitamini hayvansal gıdalarda olmakla birlikte büyük kısmı deride sentezlenir [82].

Karaciğerde sentezlenen kolesterol, burada 7 dehidrokolesterole (7-DHC) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin stratum granulosum tabakasına gelir. 290-315 nm boyutundaki UVB radyasyon epidermisi geçerek 7-DHC'deki çift bağlar

tarafından absorbe olur. Bunun sonucunda, inaktif provitamin D₃, previtamin D₃'e dönüşür. Previtamin D₃ stabil olmayan bir moleküldür vücut sıcaklığında hızlı bir şekilde D₃ vitaminine dönüşür. Epidermisteki bu süreçler enzimatik olmayan termal ve fotokimyasal reaksiyonlar şeklinde gerçekleşir. Previtamin D₃'ün D₃ vitaminine terminal izomerizasyonu 2-3 günde gerçekleşen yavaş bir süreçtir. Oluşan D₃ vitamini, derinin bazal tabakasından diffüzyonla dolaşıma geçer. [83] Deride oluşan vitamin D, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde D vitamini 25. karbonundan sitokrom P450 (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25) ile hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüşür [82, 83].

25(OH)D (kalsidiol) hem 25(OH)D₃ hem de 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini, DBP'ye bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. 25 (OH) D vitamini, vücudun total D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametre olup, yarılanma ömrü 15-20 gündür. DBP-25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye (1,25(OH)₂D₃) dönüştürülür [82, 84].

D vitamini ve 1,25(OH)₂D₃'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve PTH, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri Emilimi arttığı gibi alpha-1- hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25(OH)₂D₃ üretimi artar ve intestinal Ca Emilimi artar [82, 84].

D vitamini metabolitleri, etkilerini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleusda bulunan Vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla göstermektedir. Vitamin D reseptörü, steroid retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler ailesindedir. 1,25(OH)₂D₃, intrasellüler reseptör proteinleri ile non-kovalent bağlanır. Bu kompleks hedef hücrelerin nükleusunun DNA'sı ile birlikte bulunur ve gen transkripsiyonunu selektif tarzda hızlandırır [85].

D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25-(OH) D vitamininin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Benzer birçok çalışmadan yola çıkarak 25-(OH) D vitamin düzeyi; 20 ng/ml' den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D

vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir [86].

2.2.1. Deri ve D Vitamini

Deri birçok biyolojik işlevi arasında D vitamininin sentezlenebildiği bir organ olma özelliği de taşır. Çalışmalar dolaşımdaki DBP ile bağlanmamış ve keratinosit membranından penetre olan serbest 25(OH)D3 konsantrasyonunun D vitamininin derideki VDR aracılı etkilerini göstermesi için çok düşük kaldığını göstermektedir. D vitamininin deri gibi ekstrarenal dokularda daha çok otokrin ve parakrin faktör olarak etki ettiği düşünülmektedir. Bu da D vitamininin derideki etkilerini deri hücrelerinin D vitamini metabolizmasında aktif rol oynamaları sayesinde gösterdiğini düşündürmektedir [87].

Aktif D vitamini ve analogları keratinositlerde büyümeyi baskılar ve terminal diferansiyasyonu tetikler. Bu etkileri sayesinde psoriasis tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. D vitamininin, vitamin D reseptörleri bulunan melanositlerin proliferasyonunu ve melanin sentezini stimule ettiği gösterilmiş, böylece vitiligoda kullanım alanı bulmuştur. D vitamini aktif T hücrelerinin fonksiyonunu inhibe ederek kollajen sentezini inhibe eder ve morfea tedavisinde kullanılabilir [88].

2.3. İnterlökin 17

IL-17 ailesi, sitokinler içinde yeni tanımlanan türlerden biri olup 2000'li yıllardan bu yana immünite, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar ile ilişkisinin değerlendirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Günümüze kadar IL-17 ailesine ait 6 sitokin (IL-17A, IL-17 B, IL-17 C, IL-17 D, IL-17 E (IL-25), IL-17 F) ve 5 reseptör tanımlanmıştır. Başlangıçta, IL-17'nin sadece T lenfositlerden salındığı düşünülse de, yapılan çalışmalarda makrofajlar, dentritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerden de salınabildiği gösterilmiştir [89, 90].

Th17 hücreleri, özellikle solunum yolu, gastrointestinal kanalları ve deriyi kolonize eden bakteri ve mantarlara karşı korunmada rol oynamaktadır. IL-17 üreten hücrelerin koruyucu etkileri, Th17 gelişiminde bozulmaya bağlı olarak *Candida albicans* (*C. albicans*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ile tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterize olan hiper-immünoglobulin E sendromlu hastalarda gösterilmiştir. Koruyucu etkisine ek olarak Th17'nin patojen olduğu bildirilmiştir. Gerçekten de, Th17 hücreleri, Crohn hastalığı, kolit, multipl skleroz, romatoid artrit ve kronik graft-versus-host hastalığı da

dahil olmak üzere birçok otoimmün ve enflamatuar bozukluklarla ilişkilidir. Dahası, Th17 hücrelerinin psoriasis, alerjik kontakt dermatit veya atopik dermatit gibi kutan inflamatuvar hastalıklarda rolü olduğundan şüphelenilmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada Agak ve ark. (2013) CD4 + T hücreleri tarafından IL-17 salınımının *P. acnes* tarafından indüklenebileceğini göstermişlerdir ve bu nedenle bu Th1 ve Th17 yanıtlarının bu bakteriye bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir [91].

P. acnes'in AV'nin inflamatuvar evresinde Th17 hücrelerinin gelişimini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Langerhans hücreleri tarafından folikül içine salınan immünojenik *P. acnes* proteinlerinin işlenerek T hücrelerini aktive etmek için lenf düğümlerine taşındığı ve ardından Th17 hücrelerinin deriye migrasyonu gerçekleştiği düşünülmektedir. İn vitro olarak IL-8, IL-12, IL12p40, IL-6, TNF- α , interferon- γ (IFN- γ) ve IL-1b gibi *P. acnes* tarafından indüklenen diğer sitokinlere kıyasla IL-17'nin göreceli önemi bilinmemektedir. *P. acnes*'in T hücrelerinin indüklemesinin ardından T hücrelerinin % 4.5'inin Th1 hücresi haline geldiğini, buna karşılık % 1.4'ünün IL-17'yi eksprese eden Th17 hücrelerine dönüştüğü gösterilmiştir [2].

Trans retinoik asit ve D vitamininin *P. acnes*'in neden olduğu Th17 hücrelerinin üretilmesini baskılayabilme kabiliyetinin gösterilmesi, retinoidlerin ve D vitamininin AV inflamasyonunu fizyolojik veya farmakolojik olarak baskılayabileceği potansiyel bir yeni etki mekanizmasını göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması için 23.10.2015 tarihinde 53043469-050.04.04 sayılı Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 15 karar no'lu onayı alındı. Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından desteklendi (Proje no: TPF-15071).

Çalışmaya Ekim 2015 ile Nisan 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'nde AV tanısı alan 80 olgu (49 kadın/ 31 erkek) ve 80 sağlıklı kontrol (40 kadın/40 erkek) dahil edildi.

Araştırmaya anamnezinde ve fizik muayenesinde kronik hastalığı olanlar, son bir ayda D vitamini preparatı kullananlar, 15 yaş altı ya da 45 yaş üstü hastalar dahil edilmedi. Olgu grubunda ek olarak son bir ayda AV hastalığı için sistemik ya da topikal tedavi almış olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmamıza katılacak tüm hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin çalışma öncesi bilgilendirilmiş olur metni ve bilgilendirilmiş olur formu okunarak gönüllülük esasına göre imzalı onayları alındı. Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, gibi demografik bilgileri kaydedildi. AV grubunun hastalık şiddeti global akne derecelendirme sistemi ile ölçüldü.

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışma olgu-kontrol tipinde hazırlandı.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Yapılan Ölçümler

Tüm hastaların ve kontrol grubunun sabah açlık kanları alındı ve değerlendirilecek olan parametrelerin çalışılması için geçen sürede -70 derecede saklandı. IL- 17, sandviç ELİSA yöntemi kullanılarak (Elabscience Biotechnology, Co. Ltd.) kiti ile ölçüldü. Bu yöntemde Mikro ELISA plağı IL-17 ye özgün antikorlarla kaplanmıştır. Serumlar ve standartlar plaklara pipetlendikten sonra, IL-17 spesifik olan biyotinillenmiş antikor ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) conjugate eklendi. Mavi bir renk oluştu. Enzim-substrat reaksiyonunu sonlandırmak için sülfirik asid eklendi ve renk sarıya döndü. Bu renk 450 nm'de spektrofotometrede okundu. Okunan optik dansite IL-17 ile doğru

orantılıdır. Okumalar Multiscan Spectrum (Thermo Labsystems) spektrofotometresinde, Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma laboratuvarında yapıldı.

D vitamini ise kemilüminesans yöntemi ile ticari kit kullanılarak Architect C8000 (Abbott, USA) immünanalizöründe çalışıldı.

3.3. Çalışmada Kullanılan Ölçekler Hakkında Genel Bilgi

3.3.1. Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS):

Global Akne Derecelendirme Sistemi 1997 yılında Doshi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir AV derecelendirme sistemidir. Bu derecelendirme sisteminde; AV 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 AV'nin şiddet derecesini yansıtmaktadır. Toplam skor 1-18 arası hafif, 19-30 arası orta, 31-38 arası şiddetli ve 39 üzeri çok şiddetli olarak değerlendirilir [92].

3.3.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Değerlendirmesi: [93]

$VKİ \text{ hesaplanması} = \text{kilo(kg)} / \text{boy(m}^2\text{)}$

$VKİ < 18.5 = \text{Zayıf}$

$18.5 - 24.9 = \text{Normal kilolu}$

$25 - 29.9 = \text{Fazla kilolu}$

$30 - 39.9 = \text{Obez}$

$VKİ > 40 = \text{İleri derecede obez}$

3.3.3. Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflaması: [55]

Tip I: Çok beyaz veya çilli cilt, güneşe maruz kalmasıyla her zaman yanıklar oluşur

Tip II: Beyaz cilt rengi, güneşe maruz kalmasıyla genellikle yanıklar oluşur

Tip III: Beyaz veya yağlı cilt, güneşe maruz kalmasıyla bazen yanıklar oluşur

Tip IV: Esmer cilt, güneş maruz kalma sonrası nadir yanık oluşur

Tip V: Çok esmer cilt, güneş maruz kalma sonrası çok nadir yanık oluşur

Tip VI: Siyahî cilt, asla güneş yanığı oluşmaz

3.4. İstatiksel Analiz

Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Numerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılması için bağımsız iki grup arası farkların T testi kullanıldı. Bütün hipotez kontrolleri $\alpha=0.05$ önem seviyesinde gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kabul edildi. Sonuçlar SPSS Statistics 23 Programı ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, klinik olarak AV tanısı konulan toplam 80 hasta ve sağlıklı 80 kontrol olgusu dahil edildi.

4.1. Demografik Veriler

Hasta grubunun 49'u (%61,2) kadın, 31'i (%39,8) erkekti. Kontrol grubumuzun ise 40'ı (%50) kadın, 40'ı (%50) erkekti. Hasta ile kontrol grubunda cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,152$) (Tablo 1). Tüm tablolarda istatistiksel anlamlılık değerini yansıtan p değerleri koyu renkle belirtilmiştir.

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

		Hasta n(%)	Kontrol n(%)	p
Cinsiyet	Erkek	31 (%39,8)	40 (%50)	0,152
	Kadın	49 (%61,2)	40 (%50)	

Hasta grubunun yaşı 15 ile 26 yaş arasında değişmekte olup medyan değeri 20 (19-22) 'di. Kontrol grubunun yaşı 15 ile 28 yaş arasında değişmekte olup medyan değeri 21 (19,00-22,00)'di. Hasta ve kontrol grubunun yaş medyan değeri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,162$). Olgu grubunun VKİ değeri 15,7 kg/m² ile 37,5 kg/m² arasında değişmekte olup ortalaması 21,094 ±3,03 kg/m² idi. Kontrol grubunun VKİ değeri 32,4 kg/m² ile 16,0 kg/m² arasında değişmekte olup ortalaması 22,509 ±2,99 kg/m² idi. Hasta grubundaki VKİ değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (**$p= 0,003$**) (Tablo 2).

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubunun yaş ve VKİ dağılımı

	Hasta	Kontrol	p
Yaş	20 (19-22)	21 (19-22)	0,162
VKİ(kg/m ²)	21,094 ±3,03	22,509±2,99	0,003

Çalışmaya alınan olguların arasında deri tipi 1,5,6 olan yoktu. Hasta grubunun 31'i (%38,8) deri tipi 2, 46'sı (%57,5) deri tipi 3, 3'ü (%3,7) deri tipi 4'tü. Kontrol grubunun 42'si (%52,5) deri tipi 2, 29'u (%36,3) deri tipi 3, 9'u (%11,2) deri tipi 4'tü. Hasta ve kontrol grubunun deri fototipleri arasında anlamlı farklılık vardı (**$p=0,014$**) (Tablo 3).

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubunun deri fototipine göre karşılaştırılması

	Deri fototipi 2	Deri fototipi 3	Deri fototipi 4	p
Hasta n(%)	31(%38,8)	46(%57,5)	3(%3,7)	0,014
Kontrol n(%)	42(%52,5)	29(%36,3)	9(%11,2)	

Hastalar global akne derecelendirme sistemine göre değerlendirildiğinde: 34 hasta hafif (%42,5), 45 hasta orta (%56,25) , 1 hasta şiddetli (%1,25) AV'ye sahip oldukları belirlenmiştir.



Şekil 1. Hafif şiddetli bir olgu



Şekil 2. Orta şiddetli bir olgu

4.2. D Vitamini Verileri

Hasta grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyi medyan değeri 18.90 (11,50-22,95) ng/ml idi. Kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyi medyan değeri 17,20 (10,40-19,30) ng/ml idi. Hasta grubunda 25(OH)D3 vitamini düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (**p=0,038**) (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
25(OH)D3 vitamini (ng/ml)	18.90(11,50-22,95)	17,20 (10,40-19,30)	0,038

Hasta grubunun 22'si (%27,5) kış aylarında, 58'i (%72,5) bahar aylarında çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun 46'sı (%57,5) kış aylarında, 34'ü (%42,5) bahar aylarında çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun örnekleme yapılan mevsime göre dağılımı anlamlı olarak farklıydı (**p= 0,001**) (Tablo 5).

Tablo 5. Örnekleme yapılan mevsimlere göre olguların dağılımı

	Kış	Bahar	p
Kontrol n(%)	46(%57,5)	34(%42,5)	0,001
Hasta n(%)	22(%27,5)	58(%72,5)	

Erkek ve kadın hastaların 25(OH)D3 vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup erkek olguların medyan 25(OH)D3 vitamini düzeyi 21,5 (17,9-27,0) ng/ml bulunurken kadın hastaların medyan 25(OH)D3 vitamini düzeyi 14,3 (10,1-20,4) ng/ml idi (**p= 0,001**) (Tablo 6).

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

		Hasta	p	Kontrol	p	Toplam	p
Ortalama 25(OH)D3 vitamini (ng/ml)	Erkek	21,5(17,9-27,0)	0,001	15,7(12,4-18,8)	0,285	17,50(13,50-23,00)	0,005
	Kadın	14,3(10,1-20,4)		13,7(10,2-19,9)		14,30(10,25-20,20)	

Her iki grubun bahar aylarında bakılan medyan 25(OH)D3 vitamini düzeyi, kış aylarında bakılan medyan 25(OH)D3 vitamini düzeyinden anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeylerinin mevsimlere göre karşılaştırılması

		Hasta	p	Kontrol	p	Toplam	p
Ortalama 25(OH)D3 vitamini (ng/ml)	Kış	13,5(10,5-20,7)	0,042	11,5(9,0-15,6)	0,000	12,55(9,37-16,57)	0,001
	Bahar	19,0(13,5-25,0)		19,2(15,9-25,6)		19,05(14,50-25,22)	

Çalışmamızda hasta grubunun medyan IL-17 düzeyi 469,71 (157,26-640,00) (pg/ml) iken kontrol grubunun medyan IL-17 düzeyi 468,40 (153,54-640,00) (pg/ml) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,959$) (Tablo 8).

4.3. IL-17 Verileri

Tablo 8. Olgu ve kontrol grubunun IL-17 düzeylerine göre karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
IL-17 (pg/ml)	469,71 (157,26-640,00)	468,40 (153,54-640,00)	0,959

Global akne derecelendirme sistemine göre hastaların AV şiddeti en düşük 10 en yüksek 32 olmak üzere ortalama değeri 20.2'ydi. AV hastaları global akne derecelendirme sistemine göre <18 (hafif) ve >18 (orta-şiddetli) olarak şiddete göre ikiye ayrıldığında hafif

şiddetli grupta D vitamini düzeyi 18,45 (12,75-23,12) ng/ml iken orta-şiddetli grupta D vitamini düzeyi 17,95 (11,18-23,13) ng/ml olarak saptandı. Hastalarda AV lezyonlarının şiddetiyle 25 (OH)D3 vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p=0,623) (Tablo 9). Hafif şiddetli grupta IL-17 düzeyi 534,70 (207,36- 640,00) pg/ml iken orta-şiddetli grupta IL-17 düzeyi 368,05 (137,64- 640,00) pg/ml olarak saptandı. Hastalarda AV lezyonlarının şiddetiyle IL-17 düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p=0,256) (Tablo 9) .

Tablo 9. Olgularda AV şiddetine göre 25(OH)D3 vitamini ve IL-17 (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

AV şiddeti	Hafif (AV skoru<18) (n=34)	Orta-şiddetli (AV skoru>18) (n=46)	p
25(OH)D3 vitamini (ng/ml)	18,45 (12,75-23,12)	17,95 (11,18-23,13)	0,623
IL-17 (pg/ml)	534,70 (207,36-640,00)	368,05 (137,64-640,00)	0,256

5. TARTIŞMA

AV, pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalığıdır. AV etyopatogenezi tam net aydınlatılamamış olmakla birlikte, AV patogenezinde rol alan faktörler; foliküler keratinizasyon, artmış sebum üretimi, bakteriyel kolonizasyon ve inflamasyon olarak dört ana başlıkta incelenmektedir. Suçlanan diğer faktörler arasında artmış hormonal aktivite, mekanik obstrüksiyon, stres, kozmetik ürünler ve emolyentler ile bazı ilaçlar yer almaktadır [5, 10].

Bu çalışmada AV patogenezinde IL-17 ve D vitamini düzeylerinin etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

5.1. Demografik Özellikler

AV daha sık adolesan dönemde, en sık 16-20 yaş arasında görülmektedir [7, 94]. Çalışmamızda AV hastalarının yaşları 15 ile 26 arasında değişmekte olup medyan yaş değeri 20 (19-22) idi. Bunun sebebi çalışmamızdaki hasta profilinin çoğunlukla tıp fakültesi öğrenci ve asistanlarından oluşması, toplum bazlı bir çalışma olmaması olabilir.

Park ve ark.'nın [95] yaptıkları çalışmada AV hastalığının kız çocuklarında daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Çalışmaya alınan hastaların 49'u (%61,2) kadın, 31'i erkek (%39,8) olup, kadın/erkek oranı 1,58/1 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen 80 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun 40'ı (%50) kadın, 40'ı (%50) erkekti. Hasta grubunun yaş medyan değeri 20 (19- 22), kontrol grubunun yaş medyan değeri ise 21 (19-22) olup, kontrol ve hasta grubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojen olduğunu ve karşılaştırılabilir olduklarını göstermektedir.

Yüksek VKİ'nin, aktive olmuş mTORC1 sinyali ve artmış periferik androjen dolaşımı ile ilişkili olarak AV'de risk faktör olduğuna dair çalışmalar vardır [96]. Çalışmamızda hasta grubunun ortalama VKİ değeri 21,094 ±3,03 iken kontrol grubunda bu değer 22,509±2,99'du. Çalışmamızda kontrol grubunun ortalama VKİ değeri hasta grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0,003). Bu durum hasta grubunda daha fazla kadın olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hastalar global akne derecelendirme sistemine göre değerlendirildiğinde: 34 hasta hafif (%42,5), 45 hasta orta (%56,25) , 1 hasta şiddetli (%1,25) AV'ye sahip oldukları belirlenmiştir. Çalışmada her ne kadar her şiddet grubundan belli sayıda AV hastası alınması gözetilmemiş olsa da hafif/orta ve orta/şiddetli hasta sayısı birbirine yakındır. Bu durum çalışmamız açısından faydalı bir dağılım olmuş ve farklı akne şiddetlerinin karşılaştırılabilmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca AV şiddeti sıklığı literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur [5, 95].

Hasta grubunun 22'si (%27,5) kış aylarında, 58'i (%72,5) bahar aylarında; kontrol grubunun 46'sı (%57,5) kış aylarında, 34'ü (%42,5) bahar aylarında çalışmaya dahil edildi. Bu açıdan bakıldığında hasta ve kontrol grubunun ölçümleri birebir örtüşür mevsimsel dağılım göstermemektedir. Bu da çalışmanın önemli bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Çünkü D vitamini düzeyi üzerinde mevsimlerin etkisi olduğu bilinmektedir. [97]

Çalışmamızda AV hastaları ve kontroller arasında D vitamini düzeyleri açısından bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

5.2. Akne ve D vitamini İlişkisi

Uzun zamandır raşitizm ile birlikte anılan D vitamininin anti-proliferatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu vitaminin farklı yönleri ile tekrar değerlendirilmesine neden olmuştur. Deride D vitamini özellikle normal keratinosit gelişimi ve işlevinde önemli rol oynar. Dolayısıyla D vitamininin AV'nin komedogenez basamağında etkisi olabileceği düşünülmüştür. D vitamininin derideki etkileri ile ilgili birçok güncel bilgi yayınlanmaktadır. Bu yayınlar D vitaminin lenfosit ve antijen sunan hücreler aracılığıyla immün sistemde önemli görev aldığı temeline dayanmaktadır. Vücutta birçok dokudaki farklı hücrelerde bulunduğu ortaya çıkan D vitamini reseptörlerinin immün sistem düzenlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. D vitamini reseptörlerinin immün sistem mekanizmasını oluşturan T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dentritik hücrelerde var olduğu gösterilmiştir [98, 99].

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol

(vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Çalışmamızda katılımcıların diyeti sorgulanmamıştır.

D vitamini endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-DHC'den sentezlenmektedir. 7-DHC'den güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır [85, 86]

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye dönüştürülmektedir. Ancak D vitamini aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 25(OH)D ise dolaşımdaki major formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)2D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir [85, 86]

Dolaşımdaki 25(OH) D vitamin konsantrasyonu derideki sentez ve diyetle alımın kombine katkısını yansıtır. Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25(OH) D vitamini ölçümü en güvenilir olanıdır [84]. Çalışmamızda da serum 25(OH) D vitamini değerlendirilmiştir.

Deride D vitamini yapımını etkileyen faktörler dış etkenler ve kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00– 15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar iken kişisel etkenler ise; deri tipi, yaş, giyim, güneş koruyucuların kullanımı olarak sayılabilir [100].

D vitamini güneş ışığı vitamini olarak bilinir. D vitamininin deri sentezi bu vitaminin ana kaynağıdır. Çoğu insan için D vitamini gereksiniminin % 90'ından fazlası, günlük güneş ışığına maruz kalmakla elde edilir. Düzenli güneş ışığına maruz kalma D vitamini eksikliğini önlemede etkilidir. Ancak güneşli iklime sahip Ortadoğu'da bile D vitamini eksikliği, insanların % 50-97'sinde görülür, bu muhtemelen deriyi kapatan giysilerin giyilmesinden kaynaklanmaktadır [97]. Ülkemizde de güneş ışığına maruz kalmayı sınırlayan giysi giyenlerin oranı da yüksektir. Bu oran kadınlarda erkeklerden daha yüksektir [97].

D vitamininin immun sistem üzerindeki etkisi komplekstir. VDR immun sistem hücrelerinden, özellikle aktif T lenfositler ve dendritik hücrelerden fazlaca eksprese edilir, ayrıca monosit, makrofaj, sitotoksik natural killer (NK) hücreleri ve B lenfosit gibi hücrelerden de eksprese edilir. Regülatör T hücrelerinin üretimini uyarır, Th1 ve Th17 üretimini azaltır, B hücre öncüllerinden plazma hücresi oluşmasını ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasını önler. Sonuçta proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, TNF- α , IFN- γ gibi) oluşmasını azaltır ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi) oluşmasını artırır. D vitamini eksikliğinde ise tam tersi söz konusudur [101, 102].

AV patogenezinin inflamasyon basamağında Th1 ve Th17'nin etkin rolü yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada hastalığın erken döneminden itibaren Th1 hücrelerinin *P.acnes* 'in indüklemesiyle AV lezyonlarında arttığı gösterilmiştir. AV, T hücreleri tarafından yüksek IFN- γ , düşük IL-4 üretimi olan bu Th1 sitokinleri ile genellikle hem bakteriyel hem de T hücresi aracılı otoimmün doku yaralanmasına karşı hücrel immün yanıtlarla ilişkilidir. Böylece, IFN- γ AV immünopatogenezinde merkezi bir rol oynayabilir. Çeşitli yönleri arasında, endotel hücrelerinde E-selektin'in indüklenmesi ve keratinositlerde hücre içi adezyon molekülü-1 ve HLA-DR'nin indüklenmesi bulunmaktadır. Bunların hepsi, erken inflamatuvar AV lezyonlarında şiddetle eksprese edilmektedir. Dahası, *P. acnes*, TLR-2'nin aktivasyonu yoluyla monositlerin IL-8 ve IL-12 üretiminin indüklenmesiyle aktif hale gelmesine de katkıda bulunmaktadır [103]. Başka bir çalışmada AV lezyonlarında Th1 ile ilişkili IFN- γ ve Th17 ile ilişkili IL-17 daha yüksek bulunmuştur [1]. 2015'de Kistowska ve ark. tarafından yapılan çalışmada IFN- γ ve IL-17'nin beraber arttığı farklı bir Th1/Th17 alt grup varlığı gösterilmiştir [91]. IL-17, etkisini keratinositleri stimüle ederek ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırarak göstermektedir.

Yapılan çalışmalar, D vitamininin hem Th1 hem Th17 lenfosit hücrelerini baskılayabildiğini göstermektedir. D vitamini yokluğunda *P. acnes* uyarımının, IL-17 mRNA ve protein ekspresyonunun indüklendiği, *P. acnes* ile aktivasyondan önce D vitamini eklenmesinin ise hem IL-17 mRNA'nın hem de protein ekspresyonunun indüksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. D vitamini ayrıca, Th17 ile ilişkili genler olan RORa ve RORc ekspresyonunu kuvvetle inhibe eder. Joshi ve ark. [104] 1,25(OH)D3'ün Th17'yi IL-17 gen ekspresyonunu azaltarak baskıladığı göstermiştir. Penna ve ark. [105] 2011

yılında yaptığı bir çalışmada serum IL-17 düzeylerinin 1,25(OH)2D3 verilen farelerde daha düşük olduğunu bulmuştur. Tüm bu bilgiler Th1 ve Th17'nin AV patogenezinin inflamasyon basamağında önemli rolü olduğu bilinen D vitamini tarafından inhibe edildiğini göstermektedir; dolayısıyla D vitamininin AV üzerindeki antinflamatuar etkinliğini doğrulamaktadır.

Sebum salgılanmasındaki artış, lipid kompozisyonu ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranlarındaki değişiklik AV oluşumuyla ilişkili majör olaylardandır [16]. Krämer ve ark. [22] D vitamininin, hızla çoğalan SZ95 sebositlerin hücre proliferasyonunu inhibe ederek, hücrelerin nötr ve polar lipid içeriğindeki azalmalar ile sebositlerin G1 fazında durdurulmasını sağladığını göstermiştir. D vitamininin, sebum üretiminde anahtar faktörler olan sebosit çoğalmasını, farklılaşmasını ve sebum salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir. Sebositler ve keratinositler nükleer VDR ve D vitamini metabolize eden enzimlere sahiptirler ve her ikisi de 1,25 [OH] 2D3'e yanıt veren hedef hücrelerdir. 1,25 [OH] 2D3, nükleer VDR aracılığıyla duyarlı hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını düzenler. 1,25 [OH] 2D3 ve forkhead kutusu (FOXO) proteinlerinin benzer şekilde ortak hedef genleri düzenlediğini gösteren kanıt vardır. Ayrıca ligand bağlı VDR, FOXO proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonları ve işlevlerini düzenler. 1,25 [OH] 2D3 tedavisi, FOXO aktivasyonu ile sonuçlanan FOXO deasetilasyonu ve defosforilasyonunu indükler. Tersine, FOXO3a fosforilasyonu VDR ekspresyonu ile artırılır. 1,25 [OH] 2D3 ile indüklenen hücre döngüsü FOXO3a eksikliği olan hücrelerde engellenir, bu da FOXO proteinlerinin 1,25 [OH] 2D3'ün anti-proliferatif etkilerinin başlıca aracı anahtarı olduğunu gösterir.[106] D vitamini, FOXO sinyalini aktive eder ve aynı zamanda mTORC1'i şiddetle inhibe eder. Son zamanlarda 1,25 [OH] 2D3'ün DNA hasarına tepki olarak da bilinen DNA damage inducible transcript 4 (DDIT4) ile ilişkili mRNA ve protein ekspresyonunu uyardığı böylelikle mTORC1'i inhibe ettiği bildirilmiştir.[107] Sonuç olarak D vitamininin FoxO1'yi aktive ederek veya mTORC1'i inhibe ederek AV patogenezinde etki edebileceğini bildirilmiştir [106].

D vitamini düzeyi yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklere oranla daha düşük saptanmaktadır [97, 108]. Bunun sebebinin erkeklerin daha fazla güneş ışığına maruz kalacak aktivitelerde bulunması ve kadınların daha fazla güneş ışığını engelleyecek kapalı kıyafetler giymesi olduğu düşünülmektedir. Van der Wielen ve ark.nın 11 Avrupa ülkesinde yaptığı bir çalışmada, kış aylarında erkeklerin %36'sında, kadınların %47'sinde

D vitamini eksikliği saptanmıştır [108]. Çalışmamızın yapıldığı iklime benzer bir iklime sahip olan Manisa'da Hekimsoy ve ark.nın yaptığı çalışmada 25(OH)D3 vitamini eksikliği erkeklerin %66,4'ü, kadınların %78,7'sinde saptanmıştır [97]. Hekimsoy ve ark.nın yaptığı aynı çalışmada erkeklerin ortalama 25 (OH)D düzeyi $16,91 \pm 13,09$ ng/ml, kadınların ortalama 25 (OH)D düzeyi ise $15,25 \pm 11,53$ ng/ml olarak gelmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızda erkeklerde medyan 25(OH)D3 vitamini düzeyi 17,50 (13,50- 23,00) ng/ml, kadınlarda ise 14,30 (10,25-20,20) ng/ml olarak saptanmış olup aralarında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,005$)

AV'li hastaların D vitamini düzeylerinin araştırıldığı 43 nodülokistik AV'si ve 46 sağlıklı kontrol grubu ile 2014 yılında yapılan bir çalışmada, AV'li hastalarda ortalama 25(OH)D3 düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir [109]. Bu sonuç bizim çalışmamızdan farklıdır ancak bizim çalışmamızdan daha az katılımcı alınmış, hasta grubunun yaş ortalaması 23.1 ± 5.7 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 25.2 ± 4.7 'dir ve bizim çalışmamıza göre yaş ortalaması yüksektir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmada nodülokistik AV'si bulunanlarda ortalama 25 (OH)D3 düzeyi $11,2 \pm 5,9$ ng/ml, sağlıklı grupta ise $19,7 \pm 8,1$ ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hastalar kış ve sonbahar mevsimlerinde alınmış ve katılımcılar diyet açısından sorgulanmamıştır. Ayrıca olgular sadece şiddetli AV grubundan seçilmiş, çalışmada AV şiddeti ve D vitamini düzeyi ilişkisi araştırılmamıştır. 2015 yılında Toossi ve ark.'nın [110] yaptığı çalışmada AV'si bulunanlarda medyan 25 (OH)D3 düzeyi 8.4 (1.4–99); (5–14.1) ng/ml, sağlıklı grupta ise 10.4 (3.1–56.7); (6.58–20.25) ng/ml olarak bulunmuş, İki grubun medyan 25 (OH) D serum konsantrasyonları arasında anlamlı fark görülmemiştir (p değeri = 0.14).Çalışmaya 28'i kadın 11'i erkek olmak üzere 39 AV hastası 28'i kadın 12'si erkek olmak üzere 40 kontrol olgusu dahil edilmiştir. Bizim çalışmamıza göre katılımcı sayısı az, çalışmamıza benzer şekilde katılımcılardaki kadın oranı yüksektir ve hasta ve kontrol grubu yaşları arasında anlamlı yaş farkı mevcuttur. Çalışmada katılımcıların çalışmaya dahil edildiği mevsim ifade edilmemiş ve çalışmamıza benzer şekilde katılımcıların diyeti sorgulanmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı şekilde katılımcılarda PKOS sorgulanmıştır. Ayrıca çalışmada AV'li hastalarda PKOS görülme sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [110]. Bizim çalışmamızda ise AV grubunun medyan 25(OH)D3 düzeyi 18.90(11,50-22,95) ng/ml, kontrol grubunun ise 17,20 (10,40-19,30) ng/ml olarak saptandı. AV grubunda beklenenin tersine D vitamini

anlamli olarak daha yuksek saptandi (p=0,038). D vitamini ve AV iliskisini inceleyen fazla sayıda calisma yoktur ve calismalardaki olgu sayisi da azdir. Ayrica bugune kadarki calismalar mevsimsel farklılık, diyet, enlem, deniz seviyesi, giyim, güneş koruyucuların kullanımı, deri tipi gibi D vitamini seviyesini etkileyen faktörlerin tamamını kapsayıcı değildir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda D vitamininin yüksek saptanması hasta grubunun daha çok bahar aylarında alınmasından ve D vitamini seviyesini etkileyen yukarıda sayılan parametrelerin tümünün olgu ve kontrol gruplarında eşleştirilmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Toossi ve ark.'nın çalışmasında hafif, orta ve şiddetli / çok şiddetli AV hastalarının medyan 25 (OH) D konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p = 0.29) [110]. Bizim çalışmamızda hastalar global akne derecelendirme sistemine göre <18 (hafif-orta) ve >18 (orta-şiddetli) olarak şiddete göre ikiye ayrıldığında hafif şiddetli grupta D vitamini düzeyi 18,45 (12,75-23,12) ng/ml iken orta-şiddetli grupta D vitamini düzeyi 17,95 (11,18-23,13) ng/ml olarak saptandı. Hastalarda AV lezyonlarının şiddetiyle 25 (OH)D3 vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p=0,623).

5.3. Akne ve İnterlökin -17 İlişkisi

Çalışmamızda AV'li hastaların IL-17 düzeyleri ölçülmüş ve kontrollerle karşılaştırılmıştır. IL-17'nin AV patogeneğinde bir rolü olup olmadığı incelenmiştir.

IL-17, proinflamatuvar bir sitokin olup asıl işlevi mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak savunmasıdır. Ayrıca otoimmün hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar olaylarda da rol alır. Çeşitli sitokin, kemokin, akut faz proteini ve matriks metalloproteinazlarının salınımını uyararak, nötrofil göçü, inflamasyon ve konak savunmasında rol almaktadır. Aşırı üretimi ise, aşırı inflamasyon ve doku zedelenmesi ile sonuçlanabilmektedir. IL17, Th17 hücrelerinin önemli bir sitokinidir ve Th17 aracılı hastalıklara katkıda bulunur. Başlangıçta, IL-17'nin sadece T lenfositlerden salındığı düşünülse de, yapılan çalışmalarda makrofajlar, dentritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerden de salınabildiği gösterilmiştir [111].

CD4 + T hücreleri hücresele bağışıklığın temel araçlarıdır. Uzun yıllardır, CD4 + T hücreleri efektör sitokinleri ve fonksiyonları ile Th1 veya Th2 hücre olarak sınıflandırılmıştır. IFN- γ 'yı eksprese eden Th1 hücreleri, hücresele bağışıklık cevabının ve doku inflamasyonunun kontrolünden sorumluyken IL-4, IL-5 ve IL-13'ü eksprese eden

Th2 hücreleri humoral bağışıklık ve alerjik hastalıklardan sorumludur. Th17 hücreleri, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, TNF- α , GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinler üretir [6]. Bu sitokinlerin hepsi proinflamatuvar özelliklere sahip olmakla birlikte, farklı hedef hücreler üzerinde hareket ederler ve bu nedenle farklı hastalıklara katkıda bulunurlar. Th17 hücreleri, otoimmün hastalıklar, kronik inflamasyon ve patojen enfeksiyonu gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [111, 112].

P. acnes'in Toll-like reseptörler yoluyla inflamatuvar tip AV'yi tetiklediği öne sürülmüştür. TLR aracılı immün yanıtın önemi, inflamatuvar AV lezyonlarında TLR2 eksprese eden hücrelerin varlığı ile desteklenmektedir. Ayrıca keratinositler ve sebositler gibi non-immün hücreler de fonksiyonel TLR2'yi eksprese eder. *P. acnes*, AV'de abartılı TLR2 aracılı immün yanıtın bir tetikleyicisi olarak düşünülmektedir. Son zamanlarda *P. acnes*'in monositik hücrelerde Nod-like reseptör 3 (NLRP3)'i aktive ederek IL-1 β salgınımıyla inflamasyonu başlattığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, *P. acnes*'in komedogenezisi mi erken evre inflamatuvar reaksiyonu mu başlattığı halen belirsizdir [3].

Th17 sitokinleri, IL-17 ve IL-22, çeşitli antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarabilme kapasitesine sahiptir. Üstelik IL-17, epitel hücrelerinde IL-8 gibi nötrofil uyarıcı kemokinlerin üretilmesini indüklemektedir. Nötrofillerin geç evre AV lezyonlarında bolca bulunduğu ve AV biyopsilerinde IL-8 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir *P. acnes*'in, perifoliküler alanda proinflamatuvar sitokin sekresyonunu indükleme özelliğine ek olarak, düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler ürettiği ve akne komedonlarında nötrofillerin birikimine neden olduğu düşünülmektedir [91, 113, 114].

Doğal bağışıklığa ek olarak, aynı zamanda kazanılmış bağışıklık ve özellikle Th17 yolu, AV'de inflamatuvar cevaba önemli katkıda bulunabilir. Daha önce *P. acnes*'in periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-17A ve IFN- γ üretimini uyardığı gösterilmiştir. Dahası, IL-1 α , beta-defensin 1 ve 2, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-10, matriks metaloproteinazlar MMP-1, MMP-3, MMP-9, CXCL-2 gibi sitokinlerin ve diğer inflamatuvar belirteçlerin artmış ekspresyonu AV lezyonlarında in vivo olarak bulunmuştur [3, 4, 115].

Kistowska ve ark.'nın [91] 2015 yılında AV hastalarından deri biyopsisi alarak yaptıkları çalışmada IL-17A'ya ek olarak Th1 ve Th17 sitokinlerinin, transkripsiyon faktörlerinin ve kemokin reseptörlerinin AV lezyonlarında kuvvetli şekilde arttığı

gösterilmiştir. Aynı zamanda Th17'ye ek olarak, *P. acnes*'in in vitro spesifik CD4 (+) T hücrelerinden IL-17A ve IFN- γ 'nın eş zamanlı sekresyonunu indükleyerek karışık Th17 / Th1 cevaplarını da artırdığı bildirilmiştir. *P. acnes*'e spesifik Th17 ve Th17 / Th1 hücrelerinin AV hastalarında periferik kanda sağlıklı bireylere göre daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, *P. acnes*'in tetiklediği Th17 / Th1 hücreleri, inflame AV lezyonlarında CD4 (+) T hücrelerinin alt popülasyonu olarak saptanmıştır [91].

Agak ve ark. [1] 2014 yılında AV'ye neden olan patojen *P. acnes*'in insan periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-17 üretimini artırıp artırmayacağını araştırmışlardır. Hem canlı *P. acnes*'in hem fragmente *P. acnes*'in (ATCC suşu 6919) IL-17 üretimini aktivasyondan yedi gün sonra en yüksek şekilde stimüle ettiğini saptamışlardır. *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium leprae* dahil olmak üzere diğer kutan patojenlerin *P. acnes*'e kıyasla IL-17 indüksiyonu önemli ölçüde az olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Stafilokokal enterotoksin B (SEB) IL-17'nin güçlü bir uyarıcısı olarak bulunmuştur. Buna ek olarak, AV hastalarından elde edilen yedi *P. acnes* klinik izolasyonu test edilmiş ve test edilen tüm klinik izolatların, yaklaşık 500-700 pg / ml arasında değişen IL-17 proteini salınımını indüklediğini bulunmuştur (p <0.001) [1]. Çalışmamızda hasta grubunun medyan IL-17 düzeyi 469,71(157,26- 640,00) (pg/ml) iken kontrol grubunun medyan IL-17 düzeyi 468,40(153,54-640,00) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,959). Çalışmamızda hastalar global akne derecelendirme sistemine göre <18 (hafif) ve >18 (orta-şiddetli) olarak şiddete göre ikiye ayrıldığında hafif şiddetli grupta IL-17 düzeyi 534,70 (207,36- 640,00) pg/ml iken orta-şiddetli grupta IL-17 düzeyi 368,05 (137,64- 640,00) pg/ml olarak saptandı. Hastalarda AV lezyonlarının şiddetiyle IL-17 düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p=0,256).

IL-17'nin AV patogenezindeki rolünü araştıran çalışma sayısı çok kısıtlıdır ve yapılan bu kısıtlı çalışmalar dokuda ölçüm temeline dayalıdır. Çalışmamızda IL-17'nin kandaki düzeylerine bakılmıştır. AV'li hastalarda kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar IL-17'nin AV patogenezinde fazla rolü olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda eşzamanlı olarak *P. acnes* miktarı, dokuda IL-17 miktarı ve kanda IL-17 miktarı aynı hastada bakılarak daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir

Çalışmamızın en temel kısıtlılığı örneklerin alımının bir zaman sürecine yayılan şekilde elde edilmesi sebebiyle mevsim farklılığının oynayabileceği rolün bertaraf

edilmemesi sayılabilir. Aynı zamanda D vitaminini düzenin etkileyen (günün saati, diyet, giyim, güneş koruyucuların kullanımı gibi) pek çok faktör açısından hasta ve kontrol grubu eşdeğerliği gözetilmemiştir. Daha sağlıklı sonuçlar için AV hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında IL-17 ve D vitamini düzeylerine bakılabilir. Daha dar yaş grubunda tek cinsiyette hasta grubunda ölçümler yapılabilir.

Bu çalışmada, AV hastalığının patogeneğinde D vitamini ve IL-17 düzeylerinin rolü olup olmadığı araştırılmıştır. AV hastalığı ile D vitamini ve IL-17 düzeyleri arasında çarpıcı bir ilişki gözlenmemekle birlikte çalışmamızın negatif sonuçları bu konunun daha ileriki çalışmalarda araştırılması gerekmediği anlamı taşımaz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda serum D vitamini ve IL-17 düzeyi ile AV arasında bir ilişki gözlenmemiş olup kadın olgularda erkek olgulara göre D vitamini düzeyi anlamlı düşük saptandı. Hastalarda AV şiddeti ile D vitamini ve IL-17 düzeyi arasında dailişki saptanmadı.

AV hastalığının patogenezinde D vitamini ve IL-17 düzeylerinin rolü olup olmadığı araştırılan bu çalışmada AV hastalığı ile D vitamini ve IL-17 düzeyleri arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir. Sonuç olarak D vitamini ve IL-17'nin AV ile ilişkilerinin detaylı araştırılmasında çalışma dizaynının çok yönlü yapılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür. AV hastalığında kısıtlı sayıda yapılmış çalışma bulunduğundan, daha sonraki çalışmalarda elde edilebilecek sonuçlar AV etyolojisini aydınlatmaya yardımcı olabilir.

7. ÖZET

Akne vulgaris patogenezinde D vitamini ve IL-17'nin rolünün değerlendirilmesi.

Amaç-Hipotez: Akne vulgaris (AV) genellikle ergenlik dönemindeki gençleri etkileyen, pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. AV oluşumunda foliküler epitelyal hiperproliferasyon ve sonucunda foliküler tıkanma, hormonal etkiler, sebum salgısının artışı ve *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) varlığı ve aktivitesinin artışı olmak üzere dört temel patogenetik faktör rol oynamaktadır. Patogenetik mekanizmaların ve basamakların hemen hepsinde rol oynadığı düşünülen *P. acnes*'in immun sistemin uyarılmasında ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamasyonun başlamasında temel faktör olduğu yönünde veriler bulunmaktadır. Akne vulgariste rol oynayan immun yanıtın hem doğal immun sistem ile Toll-like reseptör 2 (TLR2) üzerinden uyarıldığı, aynı zamanda Th1 lenfositlerin aktive olması ile kazanılmış immun sistem yoluyla oluştuğu kanıtlanmışsa da son yıllarda yapılan çalışmalar Th17 hücrelerinin ve IL-17'nin de rolü olduğunu düşündürmektedir. Kemik metabolizmasında rol aldığını bildiğimiz D vitamini günümüzde immunregülasyonda da rol aldığı gösterilmiştir. D vitamini monositler üzerinde TLR2 ekspresyonunu ve Th17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokilerin üretimini azalttığı yolunda veriler bulunmaktadır. Çalışmamızda AV patogenezinde IL-17 ve D vitamini düzeylerinin etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu iki maddenin AV şiddetindeki rolleri ve birbirlerine olan etkileri de araştırılacaktır.

Yöntem: Çalışmaya Ekim 2015 ile Nisan 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'nde AV tanısı alan 80 olgu (49 kadın/ 31 erkek) ve 80 sağlıklı kontrol (40 kadın/40 erkek) dahil edildi. Araştırmaya anamnezinde ve fizik muayenesinde kronik hastalığı olanlar, son bir ayda D vitamini preparatı kullananlar, 15 yaş altı ya da 45 yaş üstü hastalar dahil edilmedi. Olgu grubunda ek olarak son bir ayda AV hastalığı için sistemik ya da topikal tedavi almış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Demografik ve klinik özellikler takip formuna kaydedildi. Tüm katılımcılardan kan örnekleri toplandı. IL- 17, sandviç ELİSA yöntemiyle, D vitamini ise kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya 80 (49 kadın/31 erkek) akne vulgarisli olgu ve 80 (40 kadın/40 erkek) sağlıklı kontrol alındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Hasta grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyi medyan değeri 18.90 (11,50-22,95)

ng/ml idi. Kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini düzeyi medyan değeri 17,20 (10,40-19,30) ng/ml idi. Hasta grubunda 25(OH)D3 vitamini düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,038). Çalışmamızda hasta grubunun medyan IL-17 düzeyi 469,71(157,26-640,00) (pg/ml) iken kontrol grubunun medyan IL-17 düzeyi 468,40(153,54-640,00) (pg/ml) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,959). AV hastaları global akne derecelendirme sistemine göre <18 (hafif) ve >18 (orta-şiddetli) olarak şiddete göre ikiye ayrıldığında hafif şiddetli grupta D vitamini düzeyi 18,45 (12,75-23,12) ng/ml iken orta-şiddetli grupta D vitamini düzeyi 17,95 (11,18-23,13) ng/ml olarak saptandı. Hastalarda AV lezyonlarının şiddetiyle 25 (OH)D3 vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p=0,623). AV hastaları aynı şekilde global akne derecelendirme sistemine göre <18 (hafif) ve >18 (orta-şiddetli) olarak şiddete göre ikiye ayrıldığında hafif şiddetli grupta IL-17 düzeyi 534,70 (207,36- 640,00) pg/ml iken orta-şiddetli grupta IL-17 düzeyi 368,05 (137,64- 640,00) pg/ml olarak saptandı. Hastalarda AV lezyonlarının şiddetiyle IL-17 düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p=0,256).

Sonuç: AV hastalığının patogenezinde D vitamini ve IL-17 düzeylerinin rolü olup olmadığı araştırılan bu çalışmada AV hastalığı ile D vitamini ve IL-17 düzeyleri arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, D vitamini, IL-17

8. SUMMARY

Assessment of the role of vitamin D and IL-17 in the pathogenesis of acne vulgaris.

Aim-Hypothesis: Acne vulgaris (AV) is a chronic, inflammatory disease of the pilosebaceous unit which commonly affects adolescents. The four major pathogenetic factors are follicular epithelial hyperproliferation and consequent follicular blockage, hormonal effects, increased secretion of sebum, and an increase in the presence and activity of *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). There are reports that *P. acnes*, which is believed to play a role in pathogenetic mechanisms and almost all of the steps, is the main factor in the induction of the immunization system and in the onset of the resulting inflammation. Although the immunoreactivity mediated through both the innate immune system via Toll-like receptor 2 (TLR2) and the acquired immune system through the activation of Th1 lymphocytes, recent studies have also demonstrated roles of Th17 cells and IL-17. Vitamin D, which we know to be involved in bone metabolism, has also been shown to play a role in immunoregulation. There is evidence that vitamin D inhibits TLR2 expression and Th17 cells on monocytes, thereby reducing the production of proinflammatory cytokines. We aimed to evaluate the effect of IL-17 and vitamin D levels on the pathogenesis of AV in our study. The roles of these two substances in AV severity and their effects on each other was also to be analyzed.

Methods: Between October 2015 and April 2017, 80 AV patients (49 women / 31 men) and 80 healthy controls (40 women / 40 men) were admitted to the study at the Dermatology Clinic of Adnan Menderes University Hospital. Patients with history or physical examination of chronic disease, those using vitamin D supplements previous month, patients under the age of 15 or over 45 years were not included. AV patients who had received systemic or topical treatment for AV disease in the previous month were also not included. Demographic and clinical features were recorded. Blood samples were collected from all participants. IL-17, was studied by sandwich ELISA method and vitamin D was studied by the chemiluminescence method.

Results: 80 (49 female / 31 male) acne vulgaris cases and 80 (40 female / 40 male) healthy controls were included in the study. There was no significant difference between acne and control groups with regards to age and gender distribution. The median vitamin 25 (OH) D3 vitamin level of the patient group was 18.90 (11.50-22.95) ng / ml. The median vitamin 25 (OH) D3 level in the control group was 17,20 (10,40-19,30) ng / ml. In the

patient group vitamin 25 (OH) D3 level was significantly higher than the control group ($p = 0.038$). In our study, the median IL-17 level of the patient group was 469,71 (157,26-640,00) (pg / ml) while the median IL-17 level of the control group was 468,40 (153,54-640,00). There was no statistically significant difference between the two groups ($p = 0.959$). When the AV patients were classified according to the global acne grading system as mild (<18) and moderate-severe (> 18) according to severity, vitamin D level in the mild group was 18,45 (12,75-23,12) ng / ml while the vitamin D level in the moderate-severe group was 17,95 (11,18-23,13) ng / ml. There was no significant relationship between the severity of AV lesions and the vitamin 25 (OH) D3 levels ($p = 0,623$). IL-17 levels in the mild group was 534,70 (207,36- 640,00) pg / ml, In the moderate-severe group, the level of IL-17 was found to be 368.05 (137.64-640.00) pg / ml. There was no significant relationship between the severity of AV lesions and IL-17 level in the patients either ($p = 0,256$).

Conclusion: In this study, which examined the role of vitamin D and IL-17 levels in the pathogenesis of AV disease, no significant relationship between AV disease and vitamin D and IL-17 levels was observed.

Keywords: Acne vulgaris, vitamin D, IL-17

KAYNAKLAR

1. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, Elashoff D, Garbán HJ, Kim J. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *Journal of Investigative Dermatology* 2014; 134(2): 366-373.
2. Thiboutot DM, Layton AM, Eady EA. IL-17: a key player in the P. acnes inflammatory cascade? *Journal of Investigative Dermatology*, 2014; 134(2): 307-310.
3. Kelh la HL, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kallioinen M, Kubin ME, Greco D, Tasanen K, Alenius H, Bertino B, Carlavan I. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One* 2014; 9(8): e105238.
4. Zouboulis C, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; 28(5): 527-532.
5. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier. 2008: 495-508.
6. Tan J, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology* 2015; 172(S1): 3-12.
7. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatologic clinics* 2012; 30(1): 99-106.
8. Aktan Ő. Lise  ğrencilerinde akne prevalansı: Epidemiyolojik bir  alıŐma. *T rkderm* 1999; 33(1): 37-39.
9. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 49(1): 1-37.
10. Cunliffe WJ, Holland D, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clinics in dermatology* 2004; 22(5): 367-374.
11. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003; 206(1): 11-16.

12. Anttila H, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *British Journal of Dermatology* 1992; 127(6): 585-588.
13. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *American journal of clinical dermatology* 2014; 15(6): 479-488.
14. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology* 2003; 121(1): 20-27.
15. Strauss J, Thiboutot D. Diseases of the sebaceous glands. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw-Hill 1999: 769-84.
16. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experimental dermatology* 2009; 18(10): 821-832.
17. Bergler-Czop B, The aetiopathogenesis of acne vulgaris—what's new? *International journal of cosmetic science* 2014; 36(3): 187-194.
18. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol* 2009: 68–71.
19. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(4): 241-248.
20. Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC. Does facial sebum excretion really affect the development of acne? *British Journal of Dermatology* 2005; 153(5): 919-924.
21. Kang S. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor- κ B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *The American journal of pathology* 2005; 166(6): 1691-1699.
22. Krämer C, Seltsmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2009; 113(1): 9-16.
23. Randall VA, Ebling F. Is the metabolism of testosterone to 5 α -dihydrotestosterone required for androgen action in the skin? *British Journal of Dermatology* 1982; 107(s23): 47-53.

24. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *British Journal of Dermatology* 2000; 143(2): 399-404.
25. Pašić A, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 2008; 17(2): 2402.
26. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *Journal of investigative dermatology* 2004; 123(1): 1-12.
27. Kearney JN, Harnby D, Gowland G, Holland KT. The follicular distribution and abundance of resident bacteria on human skin. *Microbiology* 1984; 130(4): 797-801.
28. Morohashi M, Toyoda M. Pathogenesis of acne: medical electron microscopy. *Med Electron Microsc* 2001; 34(1): 29-40.
29. Suh D, Kwon H. What's new in the physiopathology of acne? *British Journal of Dermatology* 2015; 172(S1): 13-19.
30. Bojar RA, Holland KT. Acne and *Propionibacterium acnes*. *Clinics in dermatology* 2004; 22(5): 375-379.
31. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, Brightbill HD, Holland D. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *The Journal of Immunology* 2002; 169(3): 1535-1541.
32. Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, Urabe K, Furue M. *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production may be mediated by NF- κ B activation in human monocytes. *Journal of dermatological science* 2002; 29(2): 97-103.
33. Akamatsu H, Horio T, Hattori . Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *International journal of dermatology* 2003; 42(5): 366-369.
34. Nagy, I. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes and infection* 2006; 8(8):2195-2205.
35. Ingham, E. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *Journal of investigative dermatology* 1992; 98(6): 895-901.

36. Szabó K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, Koreck A, Kemény L. TNF α gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. Archives of dermatological research 2011; 303(1): 19-27.
37. Fisher DA. Desideratum dermatologicum--cause and control of premenstrual acne flare. International journal of dermatology 2000; 39(5): 334-336.
38. Stolla S. The effect of the menstrual cycle on acne. Journal of the American Academy of Dermatology 2001; 45(6): 957-960.
39. Smith R. A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: A nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. Molecular nutrition & food research 2008; 52(6): 718-726.
40. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. Journal of the American Academy of Dermatology 2010; 63(1): 124-141.
41. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, Willett WC, Holmes MD. Milk consumption and acne in teenaged boys. Journal of the American Academy of Dermatology 2008; 58(5): 787-793.
42. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. Journal of the American Academy of Dermatology 2005; 52(2): 207-214.
43. Spencer, EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. International journal of dermatology 2009; 48(4): 339-347.
44. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. British journal of dermatology 2001; 145(1): 100-104.
45. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. Hormone and Metabolic Research 2007; 39(02): 85-95.
46. Akitomo Y, Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. Journal of dermatological science, 2003; 31(2): 151-159.
47. Lee WJ, Park KH, Sohn MY, Lee WC, Lee SJ, Kim DW. Ultraviolet B irradiation increases the expression of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. The Journal of dermatology, 2013; 40(12): 993-997.

48. Shnitkind E, Yaping E, Geen S, Shalita AR, Lee WL. Anti-inflammatory properties of narrow-band blue light. *Journal of drugs in dermatology JDD* 2005; 5(7): 605-610.
49. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, Chen HD, He CD. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010; 24(8): 953-957.
50. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *European Journal of Dermatology* 2011; 21(3): 323-333.
51. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; 74(5): 945-973.
52. Antanov M. Akne. *Andrew's Deri Hastalıkları* 2008; 231-250.
53. Güngör E. Akne. *Turk J Dermatol* 2012; 6: 138-49.
54. Mancini AJ. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2011
55. Zaenglein AL. Acne vulgaris and acneiform eruptions. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill 2008; 690-703.
56. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011; 25(5): 501-507.
57. Acar M, Günaştı S, Aksungur V. Akne ve benzeri hastalıklar. Editörler: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji* 2008; 3: 1189-216.
58. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, Ju Q, Liakou AI, Al-Khuzaei S, Katsambas A, Ring J, Zouboulis CC. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011; 25(6): 637-646.
59. Cortesio CL. Impaired podosome formation and invasive migration of macrophages from patients with a PSTPIP1 mutation and PAPA syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 2010; 62(8): 2556-2558.
60. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and

Androgen Excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocrine Practice* 2015; 21(11): 1291-1300.

61. Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody Titers to Propionibacterium acnes Cell Wall Carbohydrate in Nodulocystic Acne Patients. *Journal of investigative dermatology* 1985; 84(6): 496-500.
62. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 2009; 75(3): 323.
63. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206(1): 37-53.
64. Bershada SV. The Modern Age of Acne Therapy. *The Mount Sinai journal of medicine*, 2001.
65. Keri, J, Shiman M. An update on the management of acne vulgaris. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology: CCID* 2009; 2: 105.
66. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs. *American journal of clinical dermatology* 2003; 4(7): 473-492.
67. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *BMJ* 2013; 346(7907): 30-3.
68. Murata K. Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. *Journal of dermatological science* 2006; 42(2): 91-99.
69. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, Garrett S. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapson gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 56(3): 439.
70. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clinics in dermatology* 2004; 22(5): 398-407.
71. Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206(1): 29-36.
72. Tan HH. Antibacterial therapy for acne. *American journal of clinical dermatology* 2003; 4(5): 307-314.

73. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clinics in dermatology* 2003; 21(1): 33-39.
74. Layton A, Cunliffe W. Phototoxic eruptions due to doxycycline—a dose-related phenomenon. *Clinical and experimental dermatology* 1993; 18(5): 425-427.
75. Good M, Hussey D. Minocycline: stain devil? *British Journal of Dermatology* 2003; 149(2): 237-239.
76. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2008; Frontline Medical Communications.
77. Kunyetz R. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett* 2004; 9(3): 1-4.
78. On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatologic therapy* 2013; 26(5): 377-389.
79. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2014; 7(2 Suppl): S3.
80. Koçyiğit P. Akne Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2006; 2(30): 49-54.
81. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık 2002; 467-72.
82. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian Journal of Medical Research* 2008; 127(3): 256.
83. Kira M, Kobayashi T, and Yoshikawa AK. Vitamin D and the skin. *The Journal of dermatology* 2003;. 429-437.
84. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28: 225-234.
85. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(3): 266-281.
86. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6(1): 23-31.
87. Matsumoto K, Azuma Y, Kiyoki M, Okumura H, Hashimoto K, Yoshikawa K. Involvement of endogenously produced 1, 25-dihydroxyvitamin D-3 in the growth and

- differentiation of human keratinocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1991; 1092(3): 311-318.
88. Özmen İ, Köse O. Vitamin D ve Deri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008; 2(3): 77-83.
89. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology* 2009; 27: 485-517.
90. Onishi, RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010; 129(3): 311-321.
91. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, Contassot E, French LE. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135(1): 110-118.
92. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *International journal of dermatology* 1997; 36(6): 416-418.
93. Organization, WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of antropometry physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization, 1995.
94. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(17): 301-312.
95. Park SY, Kwon HH, Min S, Yoon JY, Suh DH. Epidemiology and risk factors of childhood acne in Korea: a cross-sectional community based study. *Clinical and experimental dermatology* 2015; 40(8): 844-850.
96. Melnik BC, John S, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta dermato-venereologica* 2013; 93(6): 644-649.
97. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Ozmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10(1): 782.
98. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal* 2001; 15(14): 2579-2585.
99. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *Journal of cellular biochemistry*, 2004; 92(3): 436-444.

100. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in biophysics and molecular biology* 2006; 92(1): 17-25.
101. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *Journal of molecular medicine* 2010; 88(5): 441-450.
102. Ardeniz O. Vitamin D ve İmmün Sistem. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2008; 28(2): 198-205.
103. Mouser PE. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1226-1228.
104. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, Ichiyama K, Yoshimura A, Steinman L, Christakos S, Youssef S. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Molecular and cellular biology* 2011; 31(17): 3653-3669.
105. Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, Mariani R, Sanvito F, Doglioni C, Adorini L. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *The Journal of Immunology* 2006; 177(12): 8504-8511.
106. Melnik BC, Schmitz G. Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of FoxO1 and inhibition of mTORC1? *Experimental dermatology* 2013; 22(7): 502-504.
107. Hayashi N, Watanabe H, Yasukawa H, Uratsuji H, Kanazawa H, Ishimaru M, Kotera N, Akatsuka M, Kawashima M. Comedolytic effect of topically applied active vitamin D₃ analogue on pseudocomedones in the rhino mouse. *British Journal of Dermatology* 2006; 155(5): 895-901.
108. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The Lancet* 1995; 346(8969): 207-210.
109. Yildizgören MT, Togrul AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermato-endocrinology* 2014; 6(1): e983687.

110. Toossi P, Azizian Z, Yavari H, Fakhim TH, Amini SH, Enamzade R. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2015; 12(3): 238.
111. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, Basham B, Smith K, Chen T, Morel F, Lecron JC. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nature immunology* 2007; 8(9): 950-957.
112. Tsai HC, Velichko S, Hung LY, Wu R. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clinical and Developmental Immunology* 2013.
113. Peck A, Mellins ED. Precarious balance: Th17 cells in host defense. *Infection and immunity* 2010; 78(1): 32-38.
114. Annunziato F. Defining the human T helper 17 cell phenotype. *Trends in immunology* 2012; 33(10): 505-512.
115. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M. Increased interferon- γ , interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *Journal of dermatological science* 2009; 55(1): 47-52.

EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 4)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

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

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

AV patogenezinde D vitamini ve IL-17'nin rolünün olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 15-45 yaş arasında, AV tanısı almış, 1 aydır sistemik tedavi almamış olmanız, yaygın ve/veya kronik inflamatuvar deri hastalığı ya da sistemik hastalığınızın (Psoriasis, kronik ürtiker, atopik ekzema vb deri hastalıkları, organ yetmezliği, romatizmal hastalıklar vb sistemik hastalıklar) olmaması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında muayeneniz yapılacak ve sabah açlık kanlarınız alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak kullandığınız ilaçlar ve hastalıklar ile ilgili doğru bilgi vermek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD polikliniğine ekim 2015-ekim 2016 tarihleri başvuran, çalışmaya alınmama kriterlerini taşımayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırma için öngörülen süre 12 aydır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen zamanınız 20 dk'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırma yalnızca araştırma amaçlıdır ve doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesi beklenmemektedir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka hastaların yararına kullanılabilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada dermatolojik muayene yapılacak ve sabah açlık kanı alınacaktır. Bu uygulamaların herhangi bir yan etkisi yoktur.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

() Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

() Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

GEBELİK

(Varsa, embriyo, fetus veya anne sütü ile beslenen yenidoğan için tahmin edilebilir riskler veya uygunsuzluklar; gerekiyorsa gebe kalınmaması yönünde uyarı ve bu çalışma için kabul edilebilir gebelikten korunma yöntemleri koyu renkte yazılmalıdır)

Erkek gönüllüler için de gerekiyorsa kendisinin ve partnerinin korunması konusunda uyarı yapılmalıdır.

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

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler; kalsiyum ve D vitamini, antiinflamatuvar ilaçlar(aspirin vb.), bağışıklık sistemini baskılayıcı ve düzenleyici (metotreksat, siklosporin, infliksimab, etanersept, adalimumab vb) ilaçlardır

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Kullandığınız ilaçlar, hastalık geçmişiniz ile ilgili yanlış ve eksik bilgi vermeniz durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Bu çalışma tedavi amaçlı değildir..

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

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışm süresinde sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun için, 5057183037 no.lu telefondan Dr. Ahmet Erdal Topan'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

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

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDİR?

Çalışmayı destekleyen kurum ADÜ Bilimsel Araştırma Fonudur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDİR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size bir ödeme yapılmayacaktır.

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

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, çalışmaya alınma kriterlerine uymamanız durumunda isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (*tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir*).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz

konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

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

ARAşTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAřTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTEĐİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek-2: Olgu kayıt formu

AKNE VULGARİS KAYIT FORMU

Adı- Soyadı:

Tarih:

TC:

Tel:

Yaş-Cinsiyet:

Meslek:

Boy:

Kilo:

Başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Daha önce kullandığı tedaviler:

Oral:

Topikal:

En son ne zaman kullanmış:

Kadınlar için:

Adet düzensizliği:

Hirsutizm:

Saç dökülmesi:

D vit kullanmış mı?

Antiinflamatuvar ilaç kullanım öyküsü

Deri fototipi:

Kan alınan mevsim:

Güneş banyosu öyküsü:

Global Akne Derecelendirme Sistemi:

LOKALİZASYON	KATSAYI	LOKAL	SKOR
Alın	2		
Sağ yanak	2		
Sol yanak	2		
Burun	1		
Çene	1		
Göğüs ve sırt üst kısmı	3		

GLOBAL SKOR:

IL-17 DÜZEYİ	D VİTAMİNİ DÜZEYİ