



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKNE HASTALARINDA OMENTİN
SEVİYESİNİN İNCELENMESİ**

HATİCE SOĞUKTAŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. KÜRŞAT OĞUZ YAYKAŞLI

DÜZCE 2012



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKNE HASTALARINDA OMENTİN
SEVİYESİNİN İNCELENMESİ**

HATİCE SOĞUKTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. KÜRŞAT OĞUZ YAYKAŞLI

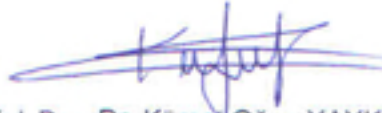
DÜZCE 2012

KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan
“Akne Hastalarında Omentin Seviyesinin İncelenmesi”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

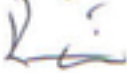
Tarihi: 04/07/2012

TEZ SINAV JÜRİSİ



Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI
Düzce Üniversitesi
Başkan

Yrd. Doç. Dr. Recep ERÖZ
Düzce Üniversitesi
Üye



Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA
Düzce Üniversitesi
Üye



Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 12 / 07 / 2012 tarih ve 36 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Yrd. Doç. Dr. Talat BAHÇEBAŞI
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih

(İmza)

HATİCE SOĞUKTAŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, çalışmalarım için gerekli olanakların sağlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam tez danışmanım Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI'ya, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Recep ERÖZ'e, tezim için gerekli hastaların seçiminde ve klinik değerlendirmelerindeki desteklerinden dolayı Yrd. Doç.Dr. Hakan Turan'a , Arş. Gör. Muhammet Engin ÖZCAN'a, her konuda desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Nesibe YAMAK'a, Düzce Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili aileme tez çalışmalarım süresince yapmış oldukları destek ve yardımlardan dolayı sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca bu araştırmanın iyi bir şekilde yapılabilmesi için Düzce Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projesi Komisyon Başkanlığınca BAP-2012.04.HD-043 nolu proje olarak desteklenmiş olup BAP ile ilgili konularda gösterdikleri ilgi ve hassasiyetlerinden dolayı Mehmet Aygan, Zekiye Özdaş ve Beytullah Çıtır'a da yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI

BEYAN

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR

TABLolar LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.3. Etyopatogenez

2.1.3.1. Sebase Glandlar

2.1.3.2. Folliküler Hiperkeratinasyon

2.1.3.3. Bakteriyel Proliferasyon

2.1.3.4. İnflamasyon ve İmmun Yanıt

2.1.4. Klinik Özellikler

2.1.5. Akne Vulgarisi Tetikleyen Faktörler

2.1.6. Diğer Akne Formları

2.1.7. Histopatoloji

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Topikal Tedavi

2.1.8.2. Sistemik Tedavi

2.1.8.2.a. Antibiyotikler

2.1.8.2.b. Retinoidler

2.1.9. Ayırıcı Tanı

i

ii

iii

vi

vii

viii

1

2

3

4

4

4

4

5

5

7

8

9

10

12

14

16

16

16

16

16

17

17

2.2. Adipoz Doku	18
2.2.1. Adipoz Dokunun Fonksiyonları ve Adipokinler	19
2.2.2. Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri	20
2.3. Adipokinler	20
2.3.1. Adiponektin	20
2.3.2. Apelin	20
2.3.3. İnterlökin (IL-6)	21
2.3.4. Leptin	21
2.3.5. Rezistin	21
2.3.6. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α) (Kaşektin)	21
2.3.7. Visfatin (PBEF)	21
2.3.8. Omentin	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışma grubunun tanımlanması	25
3.2. Kullanılan kimyasallar	25
3.3. Kullanılan gereçler	25
3.4. Agoraz jel elektroforezinde kullanılan çözeltiler	26
3.4.1. Etidyum bromür (10 mg/ml)	26
3.4.2. 1x tris-borik asit-etilendiamintetraasetat (tbe)	26
3.4.3. Yükleme Tamponu (Loading Dye)	26
3.5. Kullanılan Yöntemler	26
3.5.1. Periferik kandan DNA izolasyonu	26
3.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	27
3.5.3. %2'lik agaroz jel hazırlanması	28
3.5.4. PZR ürünlerinin %2'lik jele yüklenmesi	29
3.5.4.1. PZR ürünlerinin kontrolü	29
3.5.5. Val109Asp gen polimorfizminde enzim kesimi	29
3.5.6. Val109Asp gen polimorfizminin değerlendirilmesi ve kontrolü	29
3.5.7. Val109Asp gen polimorfizminin değerlendirilmesi	29

3.6. ELISA	30
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	36
6. KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	48

SİMGE VE KISALTMALAR

SNP	: Tek nükleotidlik farklılık (Single nükleotide polimorphsim).
RFLP	: Restriksiyon Fragment Length Polimorfizm (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi)
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü
IL-6	: İnterlökin-6
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
PZR (PCR)	: Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR=PCR)
Taq polimeraz	: PZR'de Kullanılan DNA Polimeraz Enzimi
dNTP	: Deoksi Nükleotid Tri Fosfat
TBE	: Tris-Borik asit EDTA
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EtBr	: Etidyum Bromid
Mg Cl ₂	: Magnezyum Klorür
SPSS	: Statistical Packages for the Social Sciences-Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
bç	: Baz Çifti
MO	: Mikroorganizma
P.acnes	: Propionibacterium acnes
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
DM	: Diabet Mellitus

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Omentin Val109Asp polimorfizmi için PZR koşulları	28
Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun (toplam, kadın ve erkek) karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.2 Polimorfizm çalışma gruplarının (Akne ve Kontrol) karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.3. Çalışma popülasyonda Omentin Val109Asp SNP genotip dağılımı	34
Tablo 4.4. Çalışma popülasyonunu Omentin Val109Asp SNP genotip gruplarınının karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri	35

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Akne gelişimi	8
Şekil 2.2. Akne lezyonlarının gelişimi ve akne patogenezi	10
Şekil 2.3. Mikrokomedonlardan gelişen açık ve kapalı komedonlar	11
Şekil 2.4. Adipoz dokunun adipokin salınımındaki rolü	19
Şekil 2.5. Adipokinler ve metabolik etkileri	20
Şekil.3.1. Omentin Val109Asp A/T gen polimorfizminin şematik jel görüntüsü	30
Resim 4.1. Akne hastalarında Omentin Val109Asp Polimorfizminin PCR-RFLP ürünlerinin AccI enzim kesimi sonrası % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü	34

ÖZET

AKNE HASTALARINDA OMENTİN SEVİYESİNİN İNCELENMESİ

Hatice SOĞUKTAŞ

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyoloji Genetik Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

Haziran 2012, 48 sayfa

Akne yaygın olarak ergenlik çağındakileri ve gençleri etkileyen kronik bir inflamasyon hastalığıdır. Çok faktörlü bir hastalık olan aknenin sebepleri arasında diyet, harici etkenler, Propionibacterium acnes ve genetik etkenler gösterilmektedir. Son zamanlarda genetik etki üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

Yeni keşfedilen omentin, insülin duyarlılığını arttıran ve ağırlıklı olarak visceral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. Omentin proteini, insanlarda akciğer, ince barsak, kalp ve adipoz dokuda ifade edilir. Omentin geni, 8 ekzon ve 7 intron bölgesinden meydana gelir ve 1. kromozomda yer alır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, omentin geniyle alakalı literatürde sadece bir tane SNP (single nükleotide polimorphsim, tek nükleotidlik farklılık) rapor edilmiştir.

Akne tanısı için uygulanabilir bir biyomarker (biyokimyasal veya genetik) arayışı üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan bu çalışmada akne hastalarında omentin seviyesi hem protein hem de genetik seviyede incelendi ve bu veriler arasında korelasyonun olup olmadığı araştırıldı. Elde edilen verilere göre, akne hastaları ve kontrol grubu arasında omentin serum seviyesinde anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde akne hastaları ve kontrol grubu arasında Vall09Asp polimorfizmi için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

Fakat Val/Val genotipine (mutant homozigot) sahip akne hasta sayısı kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Val/Val genotipi akne hastalığının olmasına yatkınlık oluşturabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Akne, Omentin, polimorfizm, ELISA

ABSTRACT

INVESTIGATION OF OMENTIN LEVEL in ACNE PATIENTS

Hatice SOĞUKTAŞ

Master Thesis, Department of Medical Biology Genetic

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

June 2012, 48 pages

Acne is a common chronic inflammatory disease that affects adolescents and young people. Acne is a multifactorial disease, and a wide variety of pathogenic factors such as diet, external factors, propionibacterium acnes, and genetic factors are accepted as reasons of it. Recently, a number of researches have been done on genetic influence.

Omentin a newly discovered adipokines secreted mainly by adipose tissue increases insulin sensitivity. In humans, omentin proteins is expressed in lung, small intestine, heart and adipose tissue. Omentin gene located at first chromosome, and has 8 exons and 7 introns. Up to date, there is just one SNP (single nucleotide polymorphism) relating to omentin gene reported in literature.

The studies for viable biomarker (biochemical or genetic) for acne diagnosis have been done. In this study, the level of omentin in patients with acne were examined at both protein and genetic levels, and whether the correlation between these data was investigated. According to the data obtained from experiments, the serum level of omentin were not significantly different between acne patients and control groups. Similarly the Val109Asp polymorphism for omentin were not significantly different between acne patients and control groups ($p>0,05$).

However, it is found that the number of acne patients with Val/Val genotype (homozygous mutant) were approximately three times more than the control group. According to these results, it can be thought the Val/Val genotype can create predisposition to disease.

Key words: Acne Diseases, Omentin, Polymorphism, ELISA

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin, multifaktöriyel, inflamatuvar bir hastalıdır. Sık rastlanması ve daha çok kozmetik şikayetlere neden olduğu düşünülmesine rağmen kişilerde psikolojik ve sosyal açıdan ciddi kısıtlamalar yaratabilmektedir ¹. Şiddetli olmayan akne hastalarında bile yarattığı sorunlar nedeniyle, dermatolojik hastalıklar içerisinde en sık intiharla sonlanan ikinci hastalık olduğu bildirilmiştir ². Ayrıca,akne hastalarının kendilerine güven duyguları daha az, sosyal ilişkileri kısıtlı, depresyon, anksiyete skorları ise daha yüksek olarak bulunmuştur ³. Bu nedenle tedavi edilmesi gereken önemli bir sorundur.Akne genellikle pubertenin bir göstergesi olarak ergenlik döneminde başlar ve hastaların çoğunda 25 yaşından önce kendiliğinden sonlanır. Ancak olguların %5'inde ve özellikle kadınlarda üçüncü veya dördüncü dekaya kadar uzayabilir. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmesine rağmen erkeklerde daha ağır seyreder. Şiddetli akne hastalarının genellikle ailelerinde benzer öykü mevcuttur.

Omentin, protein olarak eksprese edilen ve yeni keşfedilen, insülin duyarlılığını arttıran ve ağırlıklı olarak viseral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. İnsanlarda akciğer, ince barsak ve kalpte bulunan ve adipoz dokudan eksprese edilen omentin adipokinin geni, 8 ekzon ve 7 intron bölgesinden meydana gelir ve 1. kromozomda yer alır . Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, omentin geniyle alakalı literatürde sadece bir tane SNP (single nükleotide polimorphsim, tek nükleotidlik farklılık) rapor edilmiştir.

Omentin adipokini de akne hastalığında marker olabileceği tahmin edilmektedir. Literatürde akne hastalığının inflamatuvar sitokinler (IL-1beta, TNF-alfa vb.) tarafından indüklendiğine dair makalalar mevcuttur. Aynı zamanda adipokin ailesine üye olan leptinin akne hastalığındaki rolü ile ilgili makale de mevcuttur. Fakat adipokin ailesinin bulunan son üyesi olan omentinin akne hastalığına etkileri üzerine herhangi bir çalışma literatürde mevcut değildir. Yapılacak olan bu çalışmalar akne hastalarının kan serumlarında ki omentin seviyesi analiz edilerek omentinin akne hastaları için marker olup olmayacağı , omentin adipokininin akne hastalığında ki etkisi hem protein hem de genetik seviyede incelenip, bu datalar arasında korelasyonun olup olmadığı araştırıldı. Periferik kandaki omentin seviyesi ELISA yöntemiyle tayin edilirken, Polimorfizmler ise tam kandan elde edilen DNA kullanılarak tayin edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım

Akne vulgaris; özellikle ergenlik döneminde görülen, esas olarak yüz ve gövdeyi tutan, komedon, papul, püstül, nodul, çökük veya hipertrofik skarlarla seyreden, kendi kendini sınırlama özelliği olmakla birlikte, genellikle kronik seyirli iltihabi bir hastalıktır ^{1,2}. Daha çok kozmetik şikâyetlere neden olduğu düşünülmesine rağmen, etkilenen kişilerde ciddi psikolojik ve sosyal sıkıntılara neden olabilmektedir. Bu nedenle akne vulgaris, birçok otorite tarafından tedavi edilmesi gereken önemli bir hastalık olarak kabul edilmektedir ^{3,4,5,6,7}.

Günümüzde birçok sistemik ve topikal ilaca rağmen, akne vulgaris tedavisinde hâlâ birçok zorluklar yaşanmaktadır. Mevcut sistemik ve topikal ilaçların ciddi yan etkileri ve topikal ajanlardan da her zaman tam cevap alınmaması ya da direnç gelişimi yeni ilaç arayışlarının sürmesine neden olmaktadır ^{8,9}.

2.1.2. Epidemiyoloji

Akne vulgaris dermatolojide sık karşılaşılan hastalıklardan biridir. Kızlarda, erkeklere oranla daha erken başlar. Bu durum pubertenin kız çocuklarında daha erken yaşta başlamasıyla ilişkilendirilmiştir. Şiddetli akne formları erkeklerde daha sık görülür. Kadınlarda ise hastalık daha ileri yaşlara kadar devam etme eğilimindedir. Hastalığa dünyanın her yerinde ve bütün ırklarda rastlanır ¹⁰.

Adolesan aknesinin sıklığını etkileyen iki büyük faktör yaş ve cinsiyettir. Adolesanlarda yaş arttıkça akne sıklığının arttığı bilinmektedir. Aknenin başlangıç yaşı ortalama olarak kızlarda 11, erkeklerde 12'dir ¹¹.

Aknenin şiddetinde ve prevalansında pik düzeylere kızlarda 14-17 yaş arasında, erkeklerde 16-19 yaş arasında ulaşılır ve bununla beraber yenidoğanda ve infantil dönemde de görülebilir. Prepubertal akne endokrin anormalliklerin kutanoz göstergesi olarak ortaya çıkabilir. Komedonal akne pubertal maturasyonun ilk işareti olabilir. 20-25 yaş arasında akne oluşumu yavaşça sona erer. Bununla beraber %7-17 olguda 25 yaşından sonra akne devam edebilir ¹³. Mevcut aknenin 25 yaşından sonra devam etmesi postadolesan akne olarak değerlendirilir. Kadınlarda %5'inde, erkeklerin %1'inde postadolesan akne saptanmıştır ^{3,53,54,55}. Şiddetli akne hastalarının genellikle ailelerinde de benzer şikâyetler mevcuttur. Klinik tablo, hafif komedonal aknedan çok ağır sistemik hastalığa kadar değişebilmektedir ⁵⁶.

2.1.3. Etyopatogenez

Akne ; pek çok faktörün etkisine bağılı olarak karmaşık bir mekanizma ile oluşur. Akne vulgaris patogenezinde klasik ve modern diye adlandırılan iki yaklaşım söz konusudur [3.12](#) .

Klasik yaklaşımda akne vulgaris lezyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler dört grupta toplanır :

1. Sebace bezlerin hiperplazisi ve sebum yapımında artış
2. Pilosebace kanallarının hiperkornifikasyonu
3. Folliküldeki P.acnes kolonizasyonu
4. İnflamasyon ve immün yanıt

Modern yaklaşımda ise inflamatuvar sinyaller ve regülatuar nöropeptidler olaya katılmaktadır [3.12.13.14.15](#) . Akne lezyonlarının oluşum mekanizması konusunda son yıllarda çok önemli gelişmeler kaydedilmiş, sebace bezleri stimule eden yeni reseptörler saptanmıştır. Keratinositlerin de tıpkı sebace hücreler gibi androjen etkisine hedef olmaları söz konusudur. P.acnes'in aknedeki inflamasyonun oluşumunda esas olarak immün cevap yolu ile rol aldığı düşünülmektedir [52](#) . Akne lezyonlarının gelişiminde sebace glandlar, infundibular epitelyum ve P.acnes rol almaktadır. Aknenin fizyopatolojisi üzerine olan yeni yayınlar bu üç faktör ile ilişkilidir [52](#) .

2.1.3.1. Sebace glandlar

Akne vulgaris patogenezinde en önemli bölge pilosebace ünitedir. Pilosebace ünite, bir kıl follikülü ve ona açılan sebace bezden oluşur. Sebace bezler, yüzün orta bölgesi, göğüs ve sırtta daha yoğun olmak üzere, ayak tabanı ve avuç içi dışında tüm vücutta bulunur [3.13.14.16.17](#) . Genellikle aknesi olan hastalarda sebace bezlerin sayısı , büyüklüğü ve aktivitesi artmıştır . Derinin sebum şiddeti arttıkça aknenin şiddeti de artar . Sebace glandlardaki sebositlerden salgılanan sebum, skualen, sterol esterleri, kolesterol, polar lipid ve trigliseridlerden oluşmuştur. Akneli hastalarda skualen, sterol esterleri ve bazı yağ asitleri yüksek düzeyde, yine bir yağ asidi olan linoleik asit ise düşük düzeyde bulunmuştur [3.13](#) . Sebumdaki linoleik asit eksikliği, epitelde bariyer bozukluğuna, dolayısıyla aşırı sebum sekresyonuna ve keratin tıkaçta yapışkan görünümünün ortaya çıkmasına neden olur [3.14.18](#) . Akneli hastada sebace follikülün genişliği ve sebace bezlerdeki lobüllerin sayısı artmıştır [3.13.17](#) .

Gonadal ve adrenal kaynaklı seks hormonlarına bağımlı olan sebace aktivite, üç temel mekanizma ile sebum üretimine yol açar:

- a) Artmış androjen üretimi,
- b) Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yetersizliği sonucu oluşan serbest androjen artışı,
- c) Hedef dokudaki 5- α redüktaz aktivitesinde veya intrasellüler reseptörlerin hormona bağlanma kapasitesinde artış [1.](#) [13.](#) [17.](#)[19.](#)[20.](#)

Gonadal ve adrenal kaynaklı androjenlerin, sebosit farklılaşmasında geç dönemde etkili olduğu düşünülmektedir [21.22.](#) Androjenler, sekonder seks karakterlerini stimüle eden steroid yapıda olan bir grup hormondur; her iki cinsten sebun sekresyonunun başlaması ve devamından sorumludurlar. Androjen reseptörleri, sebese bezin bazal membranı ve kıl kökü dış kılıf keratinositlerinde intrasellüler alanda bulunur. Sebese bezler dihidroepiandrosteronu (DHEA), en potent androjen olan dihidrotestesteron (DHT)'a çevirmek için gerekli olan 3- β hidroksteroid dehidrogenaz, 17- β hidroksteroid dehidrogenaz ve 5- α redüktaz enzimlerinin hepsine sahiptir. Akneli kişilerin derilerinde testesteronun DHT'a dönüşmesi, normal deriye göre 30 kat daha fazladır [6.](#) [16.](#) [20.](#)

Yapılan bir çalışmada sebese lipid sentezinin, androjen ve peroksizom proliferatör aktive reseptörü (PPAR) ligandı ile stimüle edildiği saptanmıştır [20.](#) PPAR, steroid/tiroid/retinoid nükleer reseptör ailesi üyesidir ve PPAR- γ yağ farklılaşma sürecinde anahtar rol oynamaktadır. Sebese bezlerde androjen reseptörlerine ek olarak PPAR- γ reseptörlerinin de bol miktarda bulunduğu tespit edilmiştir [23.24.](#) Akne vulgarisli erkeklerin plazma testesteron düzeylerinde artış olmadığına dair genel bir kanı vardır. Fakat şiddetli akne formları olan erkeklerde yapılan çalışmalarda, serum östradiol, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17-hidroksi progesteron düzeylerinde yükseklik ve SHBG seviyesinde azalma tespit edilmiştir [20.](#) Akne vulgarisli kadınlarda durum daha karışıktır; östrojen, androjenlerin aksine sebese glandların hem boyutlarını hem sekresyonlarını azaltır [13.20.25.](#) Androjenlerin artışı kadınlarda akne, androjenetik alopesi ve hirsutismus oluşumunda ya da hastalıkların şiddetinin artışında etyolojik faktör olarak rol oynar. Progesteron ise androjenik etkiyle akne alevlenmeye neden olur. Postadolesan dönemde ortaya çıkan veya tedaviye dirençli aknesi olan kadın hastalarda serumda testesteron ve prolaktin gibi hormonların arttığı gösterilmiştir [21.](#) Tüm bu bulgulara rağmen akne vulgariste, lezyonların asimetrik dağılımı ve tüm sebese folliküllerin etkilenmemesi, durumun androjen seviyesinden çok hedef organın aşırı

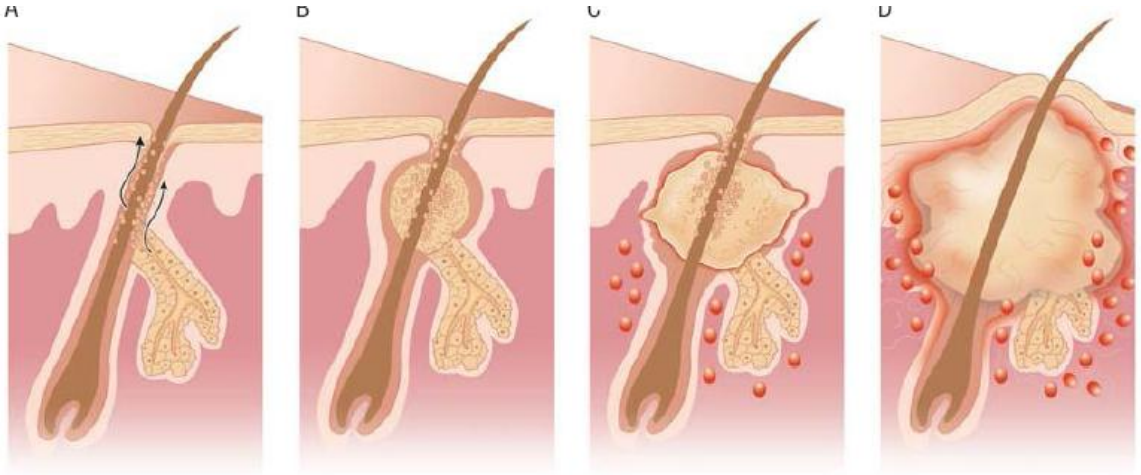
cevabından kaynaklandığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda akne yerleşim bölgelerindeki sebace bezlerde 5- α redüktaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir [3.26](#). Puberte sırasında gelişen akne ise serum androjenlerinin arttığına dair objektif bulgular mevcut olmadığından pubertal akneli hastalarda rutin endokrinolojik araştırma gerekli görülmemektedir [6.21](#).

2.1.3.2. Folliküler Hiperkeratinizasyon

Pilosebace ünite çok katlı yassı epitel ile döşeli infundibulum adı verilen bölge ile deri yüzeyine açılır. Aynı epidermiste olduğu gibi follikülü oluşturan hücreler de yenilenip sebum ile birlikte atılır. Akne oluşumunda ilk olay, follikül kanalının akroinfundubulumundaki keratinositlerde proliferasyon ve adezyon artışıdır [3.14](#). Normal bir follikülde keratinositler lümene tek tek hücreler halinde dökülür ve sonra atılır. Akne, monoklonal antikor Ki67'nin follikül kanalındaki keratinositlerin hücre nükleuslarına bağlanmasıyla, komedonal folliküllerdeki keratinositlerin çok daha hızlı çoğaldıkları gösterilmiştir [13.27](#). Aknesi olan kişilerdeki keratinositler, daha yüksek miktarda keratin 6 ve 16 içerir [28](#).

Akne hastalarında duktusta hiperkornifikasyon ve follikül hücrelerinde hiperproliferasyon ve bu hücrelerin anormal yapışıklığı nedeniyle hipodeskuamasyon mevcuttur [6.9](#). Follikül kanalının üst kısmındaki tıkanma sonucunda sebum alt kısımda birikir ve aknenin öncü lezyonları olan mikrokomedonlar meydana gelir. Komodojenezis, korneositlerin anormal deskuamasyonla sebace follikülde birikmesiyle oluşur. Zamanla follikül, yağ, bakteri ve hücre artıkları ile dolar, açık ve kapalı komedonlar belirginleşir. Bozulmuş keratinizasyon follikül kanalının geçirgenliğini artırır, bu da *P. acnes* ve inflamatuvar mediyatörlerin geçişini kolaylaştırır. *P. acnes* kolonizasyonu da olursa inflamatuvar lezyon belirir [3.9](#), [13.29.27](#).

Şekil 2.1' de akne vulgaris gelişimi gösterilmiştir ,



Şekil 2.1. Akne gelişimi A) Mikrokomedon. Hiperkeratotik infundibulum, korneosit yapışıklığı, sebum sekresyon artışı, B) Komedon. Sebum ve korneosit artışı, dilate folliküler ostium C) İnflamatuvar papül, püstül, perifolliküler inflamasyon, *P. acnes* kolonizasyonu D) Nodül. Follikül duvar rüptürü, perifolliküler inflamasyon, skar ⁴

2.1.3.3. Bakteriyel Proliferasyon

Akne etyopatogenezinde, deri florasında bulunan *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ve *Malassezia furfur* (*M. furfur*) gibi komensal mikroorganizmalar suçlansa da, akne infeksiyöz bir hastalık değildir. Akneli hastaların deri yüzeyinden ve follikül kanallarında bu üç major mikroorganizma dışında *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium avidum* ve *Pityrosporum orbicular*' ye de rastlanmıştır ^{3, 13}. *S. epidermidis* ve *M. furfur* follikülün daha çok yüzeye yakın bölümünde bulunurlar ve patolojik önem taşımazlar. Follikülde en çok, anaerobik ve hareketsiz bir mikroorganizma olan *P. acnes* bulunur. *P. acnes* infeksiyöz olmamakla birlikte hastalığın inflamatuvar sürecini başlatan en önemli etkidir ^{27,30}.

Derideki *P. acnes* sayısı ile akne şiddeti genelde korele değildir. Floradaki *P. Acnes* miktarı ergenlikten önce yok denecek kadar azdır. Ergenlik döneminde aknesi olan kişilerde , çok daha fazla miktarlarda iken , 20 yaşında sonra bu oran eşitlenir . Artmış korneosit proliferasyonu ve infundibuler kanalda aşırı sebum birikimi *P. acnes* üremesi için ideal ortam oluşturur. Pilosebace kanalda kolonizasyon ile komedon

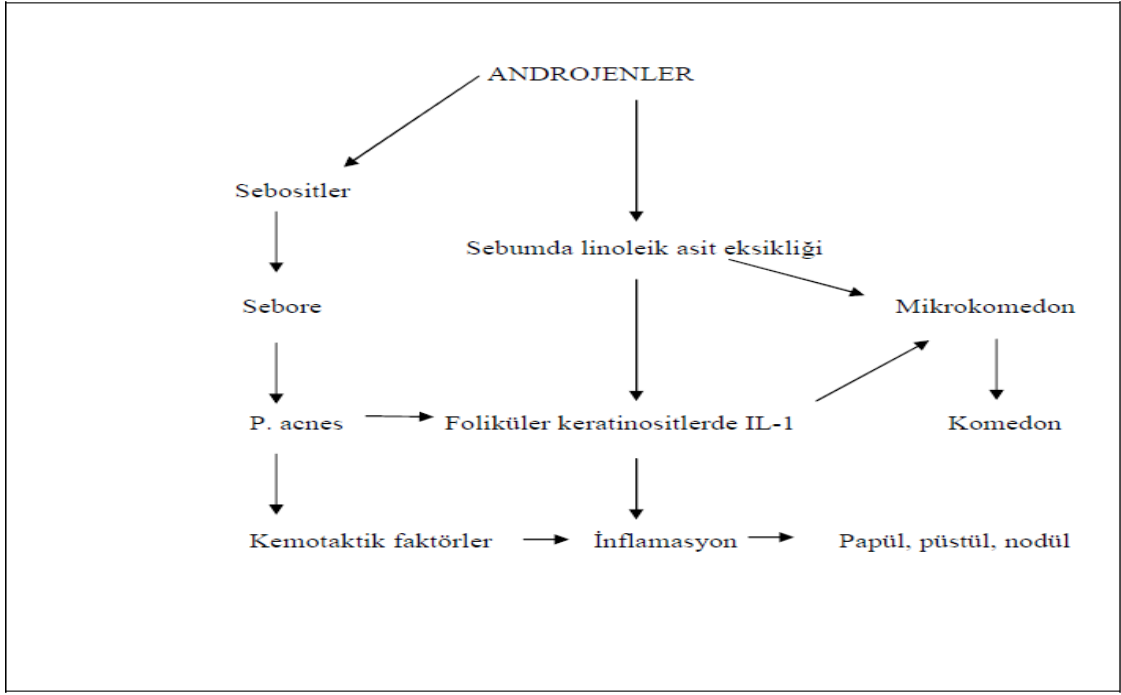
oluşumu ilişkilidir. *P. acnes* bir dizi kemotaktik faktör, proinflamatuar madde ve enzimatik faktörler üreterek aknenin inflamatuvar fazını başlatır [31](#). *P. acnes*' in ürettiği lipaz ile sebumdaki trigliseridler, serbest yağ asitlerine parçalanır. Serbest yağ asitleri komedojeniktir, keratinizasyon bozukluğuna neden olurlar ve nötrofiller için kemotaktiktirler. *P. acnes* ayrıca düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler, fosfataz, hyalüronidaz, proteaz, nöraminidaz ve lesitinaz gibi proteolitik enzimler, histamin, porfirin, interlökin-1 α (IL-1 α) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörler salgılar [13,14, 27,30](#).

Bozulmuş keratinizasyon ve aşırı sebum üretimi ile artan follikül içi basıncı, nötrofillerden salınan lizozomal hidrolazlar ve *P. acnes*' ten salınan enzimler ile follikül duvarı parçalanır. Ayrıca *P. acnes*' in ürettiği ısı şok proteinleri hipoksi yaparak lokal inflamasyona ve komedon oluşumuna katkıda bulunur. Sonuç olarak *P. acnes*, hem doğrudan hem de dolaylı yolla akne oluşumunda önemli rol oynar [14, 27,30](#).

2.1.3.4. İnflamasyon ve İmmün Yanıt

Aknede immünolojik mekanizma, patolojik olayı başlatan bir faktör olmayıp, genellikle diğer faktörlere ikincil olarak oluşur. *P. acnes*' in ürettiği lipazın etkisiyle oluşan serbest yağ asitleri keratinizasyon bozukluğuna ve nötrofil kemotaksisine neden olur. Nötrofillerden ve *P. acnes*' ten salınan enzimler ile komedonal follikül duvarında masif rüptür gelişir. Komedonal içerik dermise yayıldığında *P. acnes*' in hücre zarındaki karbonhidratlara karşı antikor oluşarak, kompleman aracılı inflamasyon başlar [27](#). Komplemanın litik etkisi ve elastaz ile pilosebace follikül etrafındaki bağ dokusu lifleri parçalanır. Sonuçta papül, püstül veya abseler oluşur.

Nötrofillerin başlattığı inflamasyon serbest radikaller ve follikül kanalındaki keratinositlerden salınan IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α , lökotrien-B4 (LT-B4) gibi sitokinlerle devam eder. Akne vulgariste en önemli sitokin IL-1 α ' dir [50](#). Ancak aknede temel olarak kompleman aracılı hücreli immünitenin rol oynadığı düşünülmektedir [12, 27,32,33](#).



Şekil 2.2. Akne lezyonlarının gelişimi ve akne patogenezi ⁶

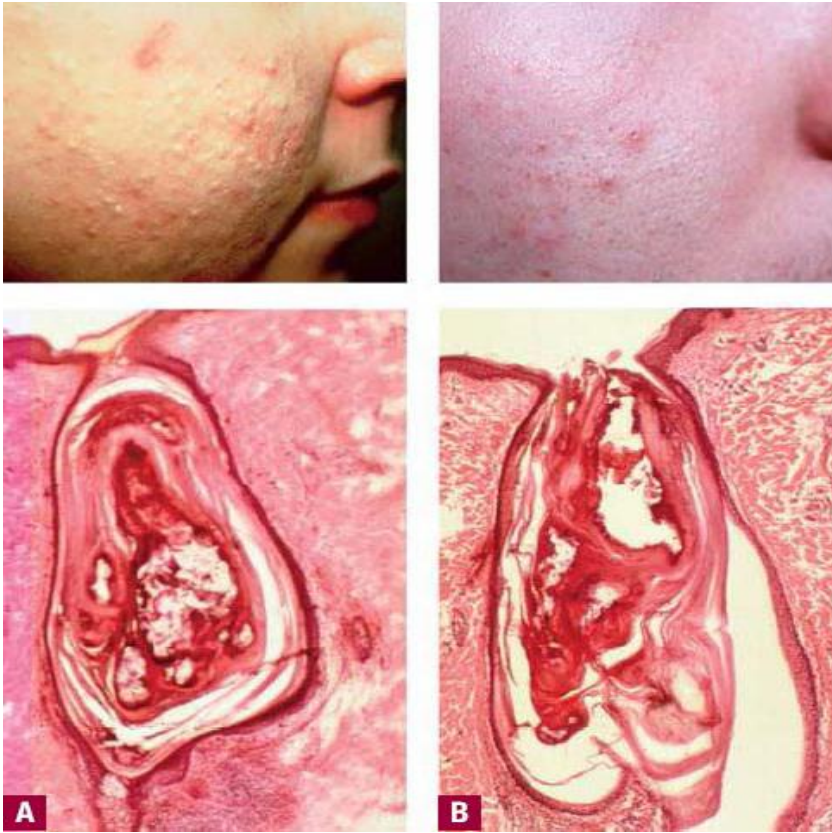
2.1.4. Klinik Özellikler

Akne vulgaris, en çok yüze, daha az oranda da sırtta ve göğse yerleşen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Gövdeye yerleşen lezyonlar orta hatta yakın olma eğilimindedir. Akne vulgaris lezyonları polimorfizm gösterir. Aknenin başlangıç lezyonu mikrokomedonlar olup, hastalık makrokomedon, papul, püstül, nodul ve kistlerden oluşan çoklu bir tabloya sahiptir. Başlangıç şekillerine göre elemanter lezyonlar ikiye ayrılabilir. Görünümüne hâkim olan lezyonun tipine göre komedonlu-komedonsuz, inflamatuvar-noninflamatuvar (inflamasyonlu-inflamasyonsuz) diye adlandırılabilirdiği gibi lezyonların sayısı ve şiddetine göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli akne vulgaris gibi tanımlamalar kullanılabilir. Hatta tedaviye verdiği yanıtla göre, tedaviye iyi yanıt veren veya tedaviye dirençli gibi ayrımlar da yapılabilmektedir [3,31,34,36](#).

Akne vulgarisin noninflamatuvar lezyonları, mikrokomedonlardan gelişen açık ve kapalı komedonlardır (Şekil.2.3). Mikrokomedonlar, folikülün infundibulumunda lipid ve keratin içeriğinin birikmesine bağlı folikül duvarının dışarı doğru balonlaşarak incilmesi ile oluşur. Keratinize materyal biriktikçe sebace bez atrofiye olur ve yerini diferansiye olmamış epitelial hücreler alır ⁴¹.

Kapalı komedonlar, soluk, sert papüllerdir, orifisleri yoktur, inflamasyonlu lezyonların potansiyel öncülleri kabul edilirler [27.32](#). Deriden hafif kabarıklık, 1-3 mm çaplı, eritemin eşlik etmediği, beyazımsı veya deri renginde lezyonlardır [38.39.40](#). İçeriğindeki keratin kompakt değildir ve folikül ağzı ya çok dar, ya da kapalıdır [41](#). Bu nedenle kolaylıkla infeksiyon ve inflamasyona neden olurlar.

Açık komedonlar ise daha çok burun ve çene üzerinde yerleşmişlerdir, follikül orifisleri dilatedir ve melanin pigmenti nedeniyle siyah renkte görünürler [16. 39](#). Foliküler kanalda MO, kompakt keratin ve lipidin lameller tarzda birikmesi ile oluşur [41](#). Folikül ağzları 1-2 mm çaplı siyah noktacıklar halinde belirgindir [38.39](#). Siyah noktanın nedeni kanalın distal ucundaki melanin olup, albinolu hastalarda beyazdır [39.40](#). Mikroistikler ise ,derinin daha alt tabakalarındaki komedonal lezyonlar oldukları için inspeksiyondan çok palpasyonla fark edilebilirler. Bunların sıklıkla birden fazla porları vardır ve aknenin sekonder lezyonudurlar [28](#). Özellikle supüre ve nodulokistik akne sonrasında gelişirler.



Şekil 2.3. A) Kapalı komedon B) Açık komedon [4](#).

İnflamatuvar lezyonlar, sıklıkla P. acnes, bazen de S. epidermidis ve Staphylococcus aureus (S. aureus) ile kolonize olmuş folikuler epitelyumdaki inflamasyona bağlı, spongiozis ve rüptür sonucunda komedonun dermise açılmasıyla oluşurlar [39](#). Papül, püstül, nodül ve abse formasyonunda olabilirler. Papüller, folikül epitelinin hasarı sonucu komedon içeriği açığa çıkarak dermiste notrofillerden baskın inflamatuvar reaksiyonu başlatır [39](#). 1-5 mm çaplı solid, eritematoz, bazen hafif ağırlı lezyonlardır [28](#). Püstüller , inflamatuvar reaksiyon papüle göre daha yüzeyseldir. 1-5 mm çaplı, steril puy içeren lezyonlardır [40](#). Nodüller , uzun süreli derin dermal inflamasyona bağlı oluşur. Şiddetli akne için karakteristiktir. 5-7mm çaplı, inflame, indure, ağırlı lezyonlardır ve bunlardan abse veya fistul gelişebilir [38](#). [39](#). Bazen soliter, bazen de deri üzerinde köprülerle birleşmiş gruplar halinde olabilir. Abse, şiddetli akne formlarında bir grup papül veya püstülün birleşmesiyle oluşan, indure, eritematoz, ağırlı, kan, puy ve sebum içeren akıntılı lezyonlardır. Geniş skarlar bırakırlar [39](#).

Dermiste şiddetli inflamatuvar reaksiyon, klinik olarak eritemli küçük bir papülden, püstüllere ve büyük nodüllere kadar değişik şekillerin oluşmasıyla sonuçlanır [16,32](#). Akne vulgarisin tanısı genellikle kolaydır. Hastanın yaşı, komedonların varlığı, lezyonların yerleşim yeri kolaylıkla tanıya götürür [3,13](#).

2.1.5. Akne Vulgarisi Tetikleyen Faktörler

Follikül Reaktivitesi

Güneş ışığı, psikolojik stres, komedojenik kozmetik ürünler, klor, katran, petrol, sıklık hidrokarbon yapılı halojenler, kortikosteroid, potasyum iyodür ve izoniazid gibi ilaçlar follikül reaktivitesinde artmaya neden olurlar. Komedon gözlenmeden, aniden inflamatuvar lezyonlar gelişir ve bunlar monomorf olup genellikle püstül şeklindedir [3,14, 16](#).

Genetik Yapı

Akne multifaktöriyel (polijenik) kalımlı bir hastalıktır [40,42,43](#). Yapılan birçok çalışmada genetik faktörlerin akneye yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir [3, 16](#). Çoğu akneli hastada serum androjen seviyesi normal olduğu için, genetik olarak androjen reseptörlerinin veya 5- α redüktaz enziminin miktar veya aktivitesindeki değişikliğin akneye neden olduğu düşünülmektedir [44](#). Günümüzdeki moleküler biyolojik çalışmalar, X kromozomunun q11-q12 parçalarının androjen reseptörü genini taşıdığını ve bu genin aktivasyonunun yaşa, cinsiyete ve genetik özelliklere bağlı olarak değiştiğini

göstermiştir [38](#). Özellikle neonatal akne, nodüler akne ve akne konglobatada, sitokrom P450 1A1 ve müsinoz glikoprotein (MUC1) gen pleomorfizmi gösterilmiştir [44](#).

Stres

Aknesi olan hastalarda genellikle psikolojik stres vardır. *In vitro* ortamda stres sırasında üretilen substans-P'nin sebace bezlerin sitoplazmik organellerinde değişikliğe neden olarak germinatif hücreleri uyardığı ve sebum vakuollerinin sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Substans-P, sebace bezlerin hem çoğalmasını hem de farklılaşmasını artırır. Ayrıca stres, glukokortikoid düzeylerinde artış sonucu anabolizan etkiyle de akneye neden olur [38.41](#).

Sigara

Klinik deneyimler sigara içme ile akne arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada ,kızlarda erkeklere oranla , sigara içenlerde beklenenden daha az olduğu bulunmuş ve bu etki nikotinin antiinflamatuar etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Sigara içeriğinde yüksek oranda araşidonik asit ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar bulunmaktadır. Bu maddeler araşidonik asit sentezini stimüle eden fosfolipaz A2 inflamatuvar yolunu indükler [45.46](#). Diğer taraftan toplumda akne epidemiyolojisi ile ilgili bir araştırmada akne sıklığı ve şiddeti ile günlük sigara sayısı arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır [47](#).

Diyet

Diyet ve akne arasında kesin bir neden sonuç ilişkisi kurulmamış olsa da yüksek glisemik indekse sahip batı tipi diyetle beslenen kişilerde insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörünün etkisiyle akneye yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan esansiyel, uzun zincirli, proinflamatuar omega-6 yağ asidi olan araşidonik asidin kültüre insan sebositlerinde IL-8 ve IL-6 sentezini stimüle ettiği ve sebace lipid sentezini arttırdığı bulunmuştur [48](#). Ayrıca yapılan çalışmalarda plazma A ve E vitamin seviyelerindeki düşüklüğün de akne patogeneğinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir [49](#).

Premenstruel Alevlenme

Akneli kadın hastaların %70'inde premenstruel dönemde, sebace follikül epitelindeki hidrasyon değişiklikleri sonucunda follikülün tıkanıdığı ve bu sebeple akneiform lezyonlarda artış olduğu bildirilmektedir [3](#).

Ultraviyole Radyasyon

Hastalar ve hekimler, doğal güneş ışığının çoğu kez akneye iyi geldiğini iddia etseler de bunun bilimsel bir dayanağı yoktur. Hatta ultraviyole radyasyon sebumun komedojenik etkisini arttırmaktadır [3](#).

Terleme

Terleme ile akne lezyonlarının arttığı görülür. Bu olaydan folliküler kanalın su içeriğinin artması sonucu oluşan tıkanma sorumlu tutulmaktadır [3](#).

Meslek

Meslekleri gereği, aromatik hidrokarbonlar, mineral yağlar, petrol ürünleri, katran, bitkisel yağlar gibi akne oluşumuna yol açan şimik maddelerle temas halinde olanlarda, akne lezyonları artmaktadır [3](#).

2.1.6. Diğer Akne Formaları

Akne Konglobata

Ciddi akne formları içinde en sık görülen tablodur. Erkeklerde daha sıkır. Nodül, abse, drene olan sinus, fistüle komedonlar, kist ve derin skarların baskın olduğu bir tablodur. Yüz, göğüs, sırt, kol, abdomen, kalça ve saçlı deri tutulur. Skar, en önemli uzun süreli prognostik faktördür. Fistüller veya birden fazla açıklığı olan komedonlar tipiktir [16,43](#).

Akne Fulminans

Akne malign veya akut febril ülseratif akne olarak da isimlendirilir. Erkeklerde ve 13-19 yaş arası daha sık görülür. Sırt ve gövdede ani başlayan, inflamatuvar, yaygın, hassas lezyonlar hızlıca ülserleşir. Yüz genelde korunmuştur. Erkeklerde daha sık görülür. Ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı, poliartralji, lökositoz gibi sistemik bulgular eşlik eder [14,26](#).

Tropikal Akne

Sıcak ve nemli iklimlerde görülen sırt, kalça ve bacaklarda nodül, kist ve püstüler lezyonlarla seyreden akne tipidir [14,26](#).

Neonatal ve İnfantil Akne

Neonatal akne yenidoğan ve erken infanfil dönemde, kapalı komedonların ağırlıklı olduğu akne tipidir; bir-üç ay içinde kendiliğinden geriler. Maternal ve hiperaktif neonatal adrenal bez kaynaklı androjenlerin sebace bezleri uyarmasının etyolojide rolü olduğu düşünülmektedir.

İnfantil akne ise geç infanfil dönemde ortaya çıkar. Lezyonlar sayıca fazla ve daha dirençlidir. İnfantil akneye, gonadlardan erken androjen salınımının yol açtığı ileri sürülmektedir [14, 16,51](#).

Kontakt Akne

Yapısında bitkisel, hayvani veya madeni yağlar içeren maddelerle temas, akneye yatkın kişilerde komedon oluşumunu başlatabilir. Pomad aknesi ve kozmetik aknesi bu mekanizma ile oluşan kontakt akne şekilleridir. Klor aknesi, mesleki bir kontakt aknedir ve toksik klorlu hidrokarbonlara maruz kalma sonucu oluşur [26.37](#).

Akne Ekskoriye

Genç kadınlarda daha fazla görülen, sıklıkla psikojenik bir durumdur. Hastanın akne lezyonlarını sıkması veya koparması ile oluşur. Primer akne lezyonlarından çok, ekskoriyasyonlar görülür [26.37](#).

İlaç Aknesi

Bazı ilaçların kullanımı ile akneiform lezyonlar oluşabilir [16.26](#). Bu ilaçlardan başlıcaları şunlardır ;

Sık ;

Kortikosteroidler

Hidantoin

Lityum

Daha nadir ;

Oral kontraseptifler

Androjenler

İsoniazid, etambutol, rifampin

Tetrasiklinler

Disülfiram

Barbitüratlar

Siklosporin

Halotan

Vitamin B2 , B6 , B12

Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri

Pyoderma fasiale

Seyrek görülmesine rağmen ciddi bir akne türüdür. Sıklıkla 20-40 yaş arasındaki bayanlarda görülür. Özellikle yüzde akut olarak gelişen inflamatuvar nodülokistik lezyonlarla karakterizedir. Sistemik bir bulgu yoktur ve prognoz iyidir [35](#).

2.1.7. Histopatoloji

Aknenin elementer lezyonu komedondur. Komedon, ince bir duvara ve az sayıda sebase hücreye sahiptir. Komedon içinde, keratinöz materyal, lamellar ve konsantrik bir şekilde bulunur. Lipid boyaları ile keratinin lipid içeriği gösterilebilir. Enine kesitlerde, keratinöz materyalin kıl gibi yapıların çevresinde lamellar halkalar şeklinde bulunduğu görülür. Açık komedonlarda follüküler orifisler genişken , kapalı komedonlarda dardır [13,29](#).

2.1.8. Tedavi

Hafif şiddette aknesi olan olgularda topikal tedavi yeterli iken, orta ve ağır derecede akneli olgularda ise oral ve topikal tedavi önerilmektedir [26](#).

2.1.8.1 Topikal Tedavi

En çok kullanılan topikal preparatlardan bazıları; benzoil peroksit (Benzac, Aknefug), azeleik asit (Skinoren, Azelderm), klindamisin (Cleocin-T), eritromisin (Eryacne), tetrasiklin (Imex) ve retinoidlerdir (Retino Jel, Aknelyse, Tretin). Benzoil peroksit %2.5-5-10 gibi konsantrasyonlarda losyon, krem ve jel şekillerinde primer olarak antibakteriyel olarak kullanılmaktadır. Topikal antibiyotik kullanımındaki başlıca amaç *P. acnes* sayısını azaltmaktır. Topikal antibiyotikler daha çok inflamatuvar lezyonlara etkilidir. Retinoik asitler inflame olmayan lezyonların tedavisinde tercih edilmektedir. Topikal azeleik asit *P. Acnes*'i suprese eder, keratohyalin granüllerini azaltır, aynı zamanda antiinflamatuvar etkisi mevcuttur. Sulfür ve resorcinol yüzeysel püstüllerde stratum korneumu kaldırmak için kullanılır. Salisilik asit komedolitik olmakla birlikte vitamin A asiti gibi komedonlarda epidermal hücre yenilenme zamanını etkilemez. Topikal tedavi sırasında en sık gözlenebilen yan etki kontakt iritan dermatittir. Bu durumda topikal tedaviye ara verip, nemlendirici preparatlar haricen kullanılabilir. Hafif inflamatuvar aknelerde benzoil peroksit veya topikal antibiyotikler yalnız başına kullanılmalıdır. Noninflamatuvar komedonal akne de topikal retinoidler sadece komedolitik ya da sadece antimikrobiyal etkili ajanlarla birlikte dönüşümlü kullanılabilir. Orta ve ağır aknelilerde, oral+topikal tedavi yöntemleri, idamede ise topikal yöntemler yalnız başına kullanılabilir [26](#).

2.1.8.2 Sistemik Tedavi

2.1.8.2.a Antibiyotikler

Orta ya da ağır aknelilerde, topikal tedavinin yetersiz kaldığı zamanlarda (sırt ve göğüs topikalden ziyade sistemik tedaviye yanıt verir) ve topikal preparatların sensitizasyon ya da iritasyon oluşturması durumlarında sistemik tedavi uygundur. Oral

tedavi en az 6 ay sürmelidir. Akne vulgariste günümüzde sistemik olarak kullanılan antibiyotikler tetrasiklin ve deriveleri, eritromisin, trimetoprim+ sülfametaksazol (Septrin, Biotrin) ve klindamisindir. Tetrasiklin dışında deriveleri olarak akne tedavisinde en çok kullanılanlar minosiklin, doksisisiklin ve demetilklortetrasiklidir. Düşük doz tetrasiklin (250 mg/gun) *P. acnes*'de inhibisyon yapmakta olup, aynı zamanda derinin yüzey sebumundaki serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu azaltmaktadır. Aynı etki eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin deriveleri ile de gözlenmektedir. Antibiyotikler, bakteriyi etkilemenin dışında nonbakteriyel foliküler inflamasyonu da düzeltebilmektedir. Tetrasiklin ve eritromisin in-vitro *P. acnes* lipaz üretimini, sistemik ya da topikal verilen tetrasiklinler in vivo nötrofil kemotaksisini inhibe edebilmektedir. Uzun süreli sistemik antibiyotik tedavisinde gram negatif folikülit gelişebilir. Bu da kendisini ani ortaya çıkan püstül ve inflamatuvar nóduller ile gösterir. Gram negatif folikülitin tedavisinde ampisilin ya da inatçı olgularda izotretinoin önerilmektedir. Uzun dönem tetrasiklin kullanımı kızlarda (veya kadınlarda) vaginal kandidiyazise sebep olabilir. Tetrasiklinler mineralize olabilen dokulara birikerek fetusun dislerinde irreversible pigmentasyon ve iskelet gelişiminde inhibisyon yapabilmekte olduklarından gebelerde kullanılmamalıdır. Trimetoprim-sülfametoksazol diğer antibiyotiklere yanıt vermeyenlere verilmelidir. Uzun dönem kullanımında hematolojik supresyon yönünden izlenmelidir ²⁶.

2.1.8.2.b Retinoidler

Aknede en etkili retinoid izotretinoindir (13-cis retinoik asit). Ciddi ve inatçı, klasik tedaviye yanıt vermeyen aknelilerde endikasyonu vardır. Günlük optimal doz erkeklerde 1 mg/kg; kadınlarda, yaşlı erkeklerde ve fasial aknede 0.5 mg/gun önerilmektedir. Olguların ortalama %87'si 4 ay, %10'u 6 ay ve %3'u de 10 ay tedavi gerektirir. İzotretinoin sebum üretimini, *P. acnes* sayısını ve duktal kornifikasyonu azaltmaktadır. Preparatlar teratojenik olduğundan hamilelerde kontrendikedir. İzotretinoinin 0.5-1 mg/kg/gun dozlarında kullanımı sırasında gözlenebilen diğer yan etkiler arasında klinik olarak keilit, fasial dermatit, artralji-miyalji, epistaksis, konjunktivit, baş ağrıları, kutanoz stafilokok infeksiyonları, laboratuvar bulguları olarak transaminazlar, alkalin fosfataz, trigliserid ve kolesterolde yükselme sayılabilir ²⁶.

2.1.9. Ayırıcı tanı

A. Pilosebace üniteyi etkilemeyen papulopüstüler lezyonlar:

1. İnfeksiyöz hastalıklar: Akneiform sifiliz, deri tuberkulozu ve derin mikozlar

2. İnflamatuvar hastalıklar: Sarkoidoz, lüpus eritematozus, pilotrofik lenfoma ve tüberoskleroz

B. Pilosebase üniteyi etkileyen ancak akne ile direkt ilişkili olmayan hastalıklar

1. İsole komedonal lezyonlar: Milia, nevus komedenikus, Favre Racoucht hastalığı, familyal akantolitik diskeratozis komedenikus, sekonder sifiliz ve sistemik lüpus miliaris

2. Papüler lezyonlar: Sarkoidoz, tüberkuloid rozosea, dermodijitozis, milier tüberkulid, anjiofibroma, milier osteoma, benin piler tümör, erken başlangıçlı sebace hiperplazi, erupatif vellus kıl kisti ve FACE sendromu

3. Papulopüstüler lezyonlar:

· İnfeksiyoz Folikülitler: Pitriosporium foliküliti, çok sayıda MO'nın neden olduğu basit folikülit ve Gram (-) bakterilerin neden olduğu folikülit. Bunlar pilosebase foliküllerin komedonsuz inflamasyonudur.

· İnfeksiyoz olmayan folikülitler: Fibrotik folikülit (akne keloidalis), lenfositik nekrotik folikülit (akne nekrotika), dissemine ve rekurrent infundubulo-folikülit, eozinofilik folikülit (Ofuji foliküliti) ve notrofilik folikülit, pseudofolikülit, rozosea, dermadijitozis, perioral dermatit, pilotropik lenfoma, notrofilik dermatozlar, sırtta infundubulofolikülitis ve yüzde dissemine milier lupus (akne agminata)

4. Noduler lezyonlar: Sebositomatozis, rozosea fulminans (faysal piyoderma) ve akne inversa (hidradenitis suppurativa)

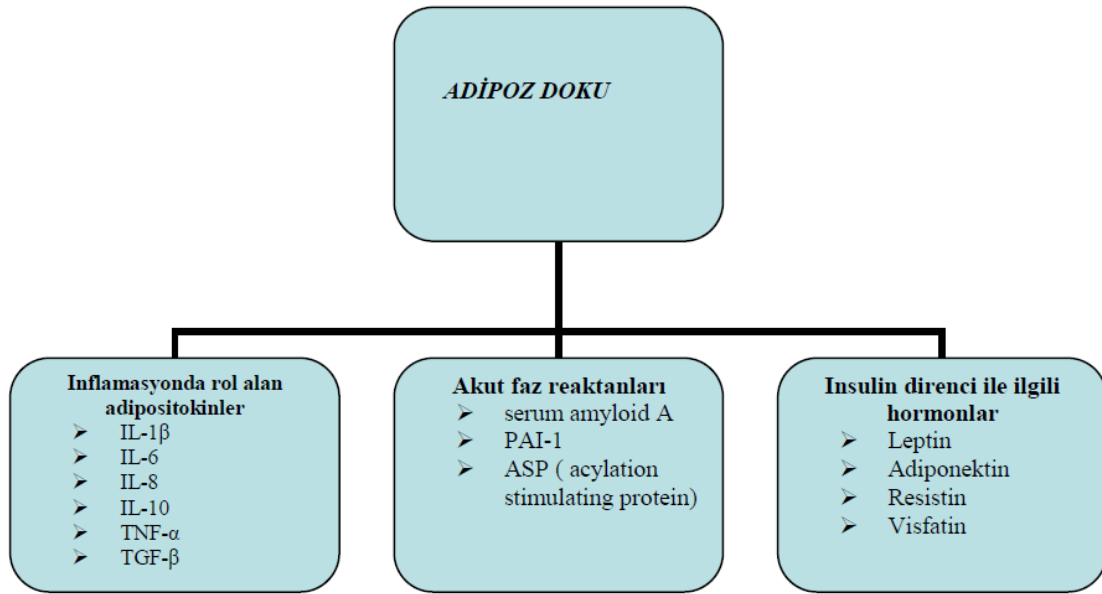
5. Diğerleri: Nekrotik akne miliaris, nekrotik akne varioliformis ve akne skrofulozorum

2.2. Adipoz Doku

Adipoz doku, kendine ait sinir uyarımı ve damarlanması olan ayrı bir yapıdır. Salgıladığı maddeler ve enerji homeostazisinde oynadığı rol nedeniyle günümüzde artık bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku iki ayrı hücre tipinden oluşur. Beyaz adipositler enerji depolanmasıyla ilgiliyken kahverengi adipositler enerjinin yayılımıyla ilgilidirler. Trigliseridler ve yağ asitlerinin beyaz adipositlerde depolanması insülinin glukoz alımı ve lipogenezi uyarılmasıyla mümkün olmaktadır. Adipoz dokunun fazlalığında dislipidemi, obezite ve insülin direnci görüldüğü uzun zamandır bilinmektedir. Ancak ilginç olan bazı lipodistrofik sendromlarda adipoz dokunun kaybının yine insülin direnci ve DM gelişimi ile ilgili olduğunun gözlenmesidir. Bu iki ayrı görevin adipoz dokudan salgılanan ve çok farklı işlevleri olan adipositokinler veya adipokinler yardımıyla olduğu düşünülmektedir. Sitokinler

vücuttaki bütün çekirdekli hücrelerden salgılanabilen pleiotropik düzenleyici peptidlerdir.⁵⁷ Ancak bütün bu moleküller sitokin özelliğini taşımadığı için adipokin tanımının daha doğru olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TNF- α gibi moleküller adipoz dokudaki makrofajlar tarafından üretilmektedirler. Aşağıda adipoz dokunun oynadığı merkezi rol şematize edilmeye çalışılmıştır (Şekil 2.4).

Sonuç olarak adipokinler henüz tam anlamıyla ortaya konmamış karmaşık bağlantılarla insulin direnci gelişiminde anahtar rol oynuyor gibi görünmektedirler.



Şekil 2.4. Adipoz dokunun adipokin salınımındaki rolü

2.2.1. Adipoz Dokunun Fonksiyonları ve Adipokinler

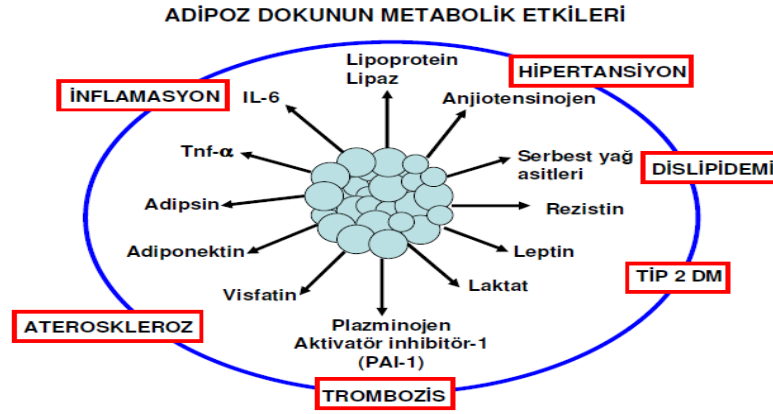
Yağ dokusu, yağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Normal kilolu erkeklerde vücut ağırlığının % 15-20'sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren “*uniloküler*” ve “*multiloküler*” olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır.⁵⁸

Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler. Adipoz dokunun, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonları bilinen özellikleriydi. Bunlara ek olarak, günümüzde adipositlerden ve

adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapıli moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğuda gösterilmiştir⁵⁸. Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostaziste, immün cevapta, vazoregülyasyonda ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kütesiyile birlikte artmaktadır ve obezitenin sebep olduğuda birçok morbiditesinden sorumludur. Bunlardan üçünün (tümör nekrozis faktör, interlökin-6 ve rezistin) aktivitesinde artışın, obezitede görülen insülin rezistansının gelişiminde rol oynadığı düşünölmektedir⁵⁹.

2.2.2. Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri

Aşağıdaki şekil 2.5’de adipoz dokunun metabolik etkileri gösterilmektedir⁶⁰.



Şekil 2.5. Adipokinler ve metabolik etkileri

2.3. Adipokinler

2.3.1 Adiponektin

Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur⁶¹. İnsan adiponektin geni 3q27’de lokalizedir, 3 ekzon ve 2 introndan oluşmaktadır⁶².

2.3.2. Apelin

1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanan apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edildi. Apelin; birçok bölgeden; genellikle DNA kontrolünde 77 prepropeptid olarak sentezlenir. Daha sonra apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip fragmanlar oluşmaktadır⁶³.

2.3.3. İnterlökın (IL-6)

İnsülin direncine neden olan adipokinlerdendir. İnterlökın-6 (IL-6) yaklaşık 26 kDa'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından da sentez edilir [64](#).

2.3.4. Leptin

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, sitokine benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur [65](#). Ob geni tarafından kodlanan bir protein⁶⁶ olan leptin 167 aminoasit içeren, molekül ağırlığı 16 kDa olan bir hormondur. Kanda serbest ve proteinlere bağlı olmak üzere iki şekilde bulunur [67,68](#).

2.3.5. Rezistin

İnsülin direncine neden olan adipokinler sınıfındadır. Rezistin, ismini farelerde insülin rezistansına neden olduğunu gösteren orijinal bir çalışmadan almıştır [69](#).

Resistin, geni kromozom 19 p13'te lokalize 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa'lık sisteinden zengin bir proteindir. Yapılan araştırmalarda rezistinin tip 2 DM'de yükseldiği gözlenmiştir [70](#).

2.3.6. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α) (Kaşektin)

İnsülin direncine neden olan adipokinler sınıfındadır. TNF- α kaşektin olarak da adlandırılan, 17-70 kDa ağırlığında bir sitokindir⁷¹. TNF- α için TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere 2 adet reseptör tanımlanmıştır. TNF- α bu reseptörler üzerinden inflamasyon için gerekli genlerin transkripsiyonunu sağlar⁷².

2.3.7. Visfatin (PBEF)

Yeni bir adipokin Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2004 yılında izole edilmiştir. Bu adipokin "visfatin" olarak adlandırılmış, rodent ve insanların visseral adipoz dokusunda yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Visfatin 52 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Gen kodlama bölgesi 491 aminoasitlik yapıyı kodlar⁷³.

2.3.8. Omentin

Adipsin⁷⁴, leptin⁷⁵, adiponektin⁷⁶, rezistin⁷⁷ ve visfatin⁷⁸ gibi moleküller, özellikle olgun adipositler tarafından salgılanan büyüyen proteinler ailesine ait adipositokinlerdir⁷⁹. Leptin ve adiponektinin aksine yağ olamayan yağ hücreleri olan

adipositlerden öncelikle omentin mRNA'sı eksprese olur. Omentin daha önce insan epikardiyal yağda da tespit edilmiştir⁸⁰. 2004 yılında şubat ayında, insan omentum yağ dokusunda "omentin" adlı yeni bir spesifik cDNA bulunduğu ifade edilmiştir ⁸¹.

Omentum adipoz dokulardan salınan omentin insülin aktivasyonunu düzenler. Crohn hastalığında ekspresyonu artan ve insülin duyarlılığını arttıran bir adipokindir ⁸². Omentin geni, 1q22-q23 kromozomal bölgede yer almaktadır ^{83,84}. Omentinin, omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere iki yüksek homolog izoformu vardır. Omentin-1 insanın plazma dolaşımındaki ana bileşenidir. Son çalışmalar omentin-1 plazma seviyeleri ve gen ekspresyonu, obezite ve insülin direnci ile pozitif korelasyon; adiponektin ve HDL düzeyleri ile negatif korelasyon olduğunu gösterdi ⁸⁵. Bozulmuş glukoz regülasyonu ile normal glukoz toleransı olan kişilerde serum omentin-1 düzeylerini ve tedavi edilmeyen tip 2 diyabeti belirlemek için çalışmalar yapılmıştır ⁸⁶.

İnsan omentin geni, 8 ekzon ve 7 introndan oluşur. Ekzon 1, 199 bç'den oluşan 5'-çevrilmemiş bölgeyi temsil eder. Ekzon 2, 64 bç'den oluşur. Ekzon 3, 99 bç'den oluşur. Ekzon 4, 248 bç'den oluşur. Ekzon 5, 159 bç'den oluşur. Ekzon 6, 121 bç'den oluşur. Ekzon 7, 104 bç'den oluşur. Ekzon 8, 277 bç'den oluşur. 3'- çevrilmemiş bölge ilave olarak 100 bç'den oluşur. Tüm ekzon/intron sınırları kanoik ag/gt ekleme kuralı uygulayarak gösterildi. İntron 1, 177 bç; İntron 2, 1293 bç; İntron 3, 1223 bç; İntron 4, 644 bç; İntron 5, 445 bç; İntron 6, 1173 bç; İntron 7, 1223bç'den oluşur.⁸⁷ Tam bir gen sekansı <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/> (BLAT search genome, sequence number: chromosome 1:157659403- 157668122)' den elde edilebilir. Buna göre, bu gen insanda 1q21.3 kromozomu üzerinde yer almaktadır. Matür omentin, 295 aminoasitten oluşan, N-terminalinde oligosakkarit bağlı, sekretuar bir glikoproteindir. Temel yapısal ünitesi, 40 kDa'lık polipeptidlerin disülfid bağı ile bağlandığı, 120 kDa'lık bir homotrimerdir. Rekombinant omentin, Cys-31 ve Cys-48 arası disülfid bağı ve Asn-163 N- glikozile edilmiş bir trimerdir. Omentin, insan omentum yağ dokusunda fazla, azalan yoğunlukla ince bağırsak, akciğer, kalpte, kas ve böbrekte gösterilmiştir. Ayrıca, enterosit fırçası hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir ⁸⁸. Omentin, galaktofuranozu tanıyan yeni tip bir lektindir. Böylece, hastalardaki bakteri özellikli komponentlerin tanınmasında önemli bir rol oynamaktadır ⁸⁸.

Viseral obezite, insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden çok daha etkilidir. Viseral yağ birikimi, kas

ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir. Viseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glikoz metabolizmasında insülin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omentum adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glikoz transportunu artırmaktadır ⁸⁹.

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını modüle etmektedir. Diğer taraftan, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Bu şekilde, omentin besin depolanması ve kullanılmasında daha önemli bir rol oynamaktadır ⁹⁰.

Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden daha düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur ⁸⁸. Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir ⁸⁸.

Omentinin adipositler içerisinde insülin aracılığı ile glukoz alımını arttırdığını ve protein kinazı Akt/Protein Kinase B'yi etkinleştirdiği gösterildi.⁹¹ Genin ekzon-intron yapısı, genomik ve ters transkripsiyon PZR (PCR) analizi birleştirilerek incelenmiştir ⁸⁷.

Obezite, yağ dokusu bölgesel dağılımı açısından heterojen bir durumdur. Visseral obezite, omentum ve mezenterik yağ depoları içinde yağ birikimi anlamına gelir. Oysa periferik obezite genellikle deri altı yağ birikmesi anlamına gelir. Birçok epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, visseral obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, kalp-damar hastalığı ve dislipidemi gibi obezite ile yakın ilişkili hastalıkların peliferik obeziteden daha yüksek bir risk ile ilişkilidir. Ancak, altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Muhtemelen, visseral yağ ayırıcı biyolojik özellikler merkezi obeziteyi arttıran patojeniteler için katkıda bulunur. Örneğin, kortizol fazlalığı, visseral yağ depoları öncelikli büyüme nedenleri ve proteaz inhibitörleri ile insan immün yetmezlik hasta visseral yağ birikimi ancak deri altı yağ tükenmesine yol açar. İn vitro çalışmalar abdominal visseral yağ dokusu insülin ve katekolamin uyarıcı lipolitik etkisi daha duyarlı antilipolitik etkisine nispeten dayanıklı olduğunu göstermiştir. Moleküler

düzejde, visseral yağ subkutan yağdan daha yüksek IL-6 düzeyleri, interlökin-8, plazminojen aktivator inhibitörü-1 ve anjiyo tensinojen ifade eder^{92,93,94}.

Omentin, seçici, visseral yağ dokusundaki iki gen (1 ve 2) tarafından kodlanan yeni bir adipokindir⁹⁵. Omentin-1, insan plazmasında dolaşan, saptanan en büyük konsantasyonlu (100 ng 1 lg/ml) bir izoformdur⁹⁶. Omentin-1 dolaşımdaki düzeyleri obezitede azalmış, adiponektin ve HDL düzeyleri ile olumlu; BMI, bel çevresi, insülin direnci ve leptin seviyesi gibi metabolik sendrom çeşitleri ile olumsuz ilişkilidir⁹⁶.

Sonuç olarak omentin, Omental adipoz dokulardan salınır. İnsülin aktivasyonunu düzenler. Crohn hastalığında ekspresyonu artar. İnsülin duyarlılığını arttırır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışma 06.01.2012-22.06.2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yürütülecek olup Düzce Üniversitesi Dermatoloji ve Biyokimya Anabilim Dallarının katılımı ile gerçekleştirildi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından yapılacak olan çalışmada akne hastalığı tanısı konulan yaklaşık 65 bireyden oluşan hasta grubu ve akne hastalığı tanısı konulmamış 44 bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Çalışmaya katılacak olgulara çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı ve çalışmaya katılım için yazılı onam alındı. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, cinsiyet ve kilo gibi demografik özelliklerinin yanı sıra biyokimya değerleri kaydedildi. Akne hastalarından biri EDTA'lı (2 cc) diğeri ise biyokimya olmak üzere 2 tüp kan alındı. Çalışma grubundaki bireylere ait periferik kan örneklerinden ve kontrol grubundaki bireylerin periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı, omentin geninde Tek Nükleotid Polimorfizm (SNP) olup olmadığı RFLP yöntemiyle araştırıldı. Alınan biyokimya tüplerini ise oda sıcaklığında 10 dakika 3000 rpm de santrifüj edilip ve serumlar çalışılacak ana kadar -80 derecede muhafaza edildi. Serumdaki omentin seviyesi, ELISA yöntemiyle ölçüldü.

3.2. Kullanılan Kimyasallar

Periferik kandan DNA izolasyon kiti (İnvitrogen PureLink Genomik DNA Mini Kit, USA), Agaroz (Sigma), DNA marker (Sigma), Etidyum Bromid (Sigma), Primerler (İnvitrogen), Taq polimeraz (Fermentas), Etanol (J.T Baker), dNTP set (Fermentas), Restriksiyon enzimleri (10U/µl Fermentas), Yükleme boyası 6X (Fermentas), 10X Tris-Borik Asit-Etilendiamintetraasetat (TBE) (SantaCruz).

3.3. Kullanılan Gereçler

Elektroforez (Clever Mini Yatay MOD.-MSMIDID40), Elektroforez için güç kaynağı (Clever-MP-250N) Jel görüntüleme sistemi (L-PIX Loccus Biotechnologia), Mikrosantrifüj (Eppendorf Centrifuge-5415 R), Termo blok (Eppendorf- TermoStat Plus (1.5 ml)), Vorteks (IKA- MS 1), Hassas terazi (BOECO- BEB 43), Saf su cihazı (TKA- Pacific), Etüv (Heraeus), Buzdolabı (Vestel-Beko), PZR cihazı (BIO-RAD), Pipet takımı (Eppendorf), Mikrodalga fırın (Vestel), UV (Syngene, UK), Rotary

mikrotom (LEICA RM2145), Otoklav (TOMY SX-500E), Pipet ucu, Ependorf tüp, PZR tüpü .

3.4. Agaroz Jel Elektroforezinde kullanılan Çözeltiler

3.4.1. Etidyum Bromür (10 mg/ml)

1 gram Etidyum bromür tartılarak steril distile su ile 10 mililitreye tamamlandı.

3.4.2. 1X Tris-Borik Asit-Etilendiamintetraasetat (TBE)

100 ml TBE tamponunun (10X) üzerine 900 ml steril distile su ilave edildi. Oda sıcaklığında saklandı.

3.4.3. Yükleme Tamponu (Loading Dye)

10 mM Tris-HCl (pH 7.6), %0.03 bromofenol mavisini, %0.03 ksilen siyanol FF, %60 gliserol 60 mM EDTA içermektedir.

3.5. Kullanılan Yöntemler

3.5.1. Periferik kandan DNA izolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu İnvitrogen PureLink Genomik DNA Mini Kit (USA) kullanılarak yapıldı. DNA izolasyonu 18 basamakta gerçekleşti;

1. 200 µl kan örneği ependorf tüpe alındı.
2. 20 µl proteinaz K eklendi.
3. 20 µl RNase A eklendi. Vorteks yapıldı ve 2 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
4. 200 µl genomik lizis/binding buffer eklendi ve vorteks yapıldı.
5. 55 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. 200 µl 96-100'lük etanol eklendi ve 5 saniye vorteks yapıldı.
7. Karışım filtreli tüpe alındı.
8. 12000 rpm'de 1 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildi.
9. Filtreli kısım başka bir tüpe alındı.
10. 500 µl yıkama tamponu 1(Wash buffer 1) eklendi.
11. 12000 rpm'de oda sıcaklığında 1 dakika santrifüj edildi.
12. Filtreli kısım başka bir tüpe alındı.
13. 500 µl yıkama tamponu 2 (Wash buffer 2) eklendi.
14. Oda sıcaklığında maksimum hızda 3 dakika santrifüj edildi.
15. Filtreli kısım 1.5 ml'lik ependorf tüpe alındı.

16. 100 µl genomik elution buffer eklendi.
17. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyona bırakıldı.
18. Maksimum hızda oda sıcaklığında 1 dakika santrifüj edildi. Filtre çıkarılarak atıldı ve elde edilen DNA çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı.

3.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Hasta ve kontrol grubundaki Omentin geninin 4. ekzonunda bulunan missense Val109Asp polimorfizmi;

F;5'-GAGCCTTTAGGCCATGTCTCT-3', R;5'-CTCTCCTTCTTCTCCAGCCCAT-3' primerler kullanılarak PZR yöntemiyle analiz edildi.

PZR'ları, Bioneer MyGenie 96 thermal block PZR profili kullanılarak tek aşamada gerçekleştirildi. PZR koşulları;

- DNA Taq polimeraz enzimi (5U/µl) (Fermentas EP0402)

PZR reaksiyonundaki son konsantrasyonu 1 unite olacak şekilde 25 µl lik PZR reaksiyonuna eklendi.

- dNTP'ler (4x25 µmol) (Fermentas R0181)

100 mM'lık dNTP'lerden (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) 10'ar µl alınıp (toplam 40 µl) 500 µl'lik tüpe kondu. Üzerine 460 µl distile su eklenerek 500 µl 2 mM'lık dNTP karışımı hazırlandı ve -20 °C'de saklandı. PZR reaksiyonunda bu stoktan alınan dNTP karışımı kullanıldı.

Toplam reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde aşağıdaki bileşenler sırası ile steril ependorfa konuldu.

- 3 µl 10X PZR tamponu
- 1,2 µl MgCl₂ (25 mM)
- 3 µl dNTP, (2 mM)
- 1 µl 10 pmol ileri primer
- 1 µl 10 pmol geri primer
- 12,3 µl dH₂O
- 0,5 µl DNA Taq Polimeraz enzimi (5 U/ µl)
- 3µl genomik DNA (150-200 ng)

Taq polimeraz eklendikten sonra vakit kaybetmeden tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Daha sonra örnek sayısı kadar 0.2 ml'lik tüplere PZR karışımından 22,0 µl dağıtıldı. Her tüpe 3 µl DNA eklenerek pipetleme işlemi yeniden yapıldı. PZR cihazına örnekler yerleştirildi ve PZR işlemi başlatıldı.

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
İlk Denatürasyon	95	5 dakika	1
Denatürasyon	94	1 dakika	35
Bağlanma (Annealing)	58	1 dakika	
Uzama (Extension)	72	1 dakika	
Son Uzama	72	10 dakika	1
Soğutma	4	-	-

Tablo 3.1. Omentin Val109Asp polimorfizmi için PZR koşulları

3.5.3. %2'lik agaroz jel hazırlanması

- 2 gr. agaroz (Sigma) tartılarak erlen içine konuldu. Üzerine son hacim 100 ml. olacak şekilde 1X TBE tamponu eklendi ve mikrodalga fırında kaynatma yolu ile çözüldürüldü.
- Erlenin sıcaklığı elle tutulabilecek sıcaklığa düştüğünde çözülmüş agaroz jel içine 2,5 µl etidyum bromür (10mg/ml) eklendi.
- Yükleme kuyucuklarının oluşması için jel yatağına tarak yerleştirildi ve hazırlanan jel yavaşça hava kabarcığı oluşmayacak şekilde jel yatağına döküldü. Jel donmaya bırakıldı.
- Jel donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel örnek yüklenmesi için hazır duruma geldi.

3.5.4. PZR ürünlerinin %2'lik jele yüklenmesi

- %2'lik jel hazırlandıktan sonra 1X TBE tamponu içeren jel tankı içine uygun şekilde konuldu.
- Agaroz jelin üzerini 2-3 ml gelecek şekilde 1X TBE tamponu jel üzerine eklendi.
- 5 µl PZR ürününe, 1 µl yükleme tamponu (6X) eklenip pipetleme yapılarak karıştırıldı. 6 µl'lik örnek karışımı kuyucuklara sırasıyla yüklendi.

Yükleme işleminden sonra jel tankının kapağı kapatıldı. Güç kaynağı (Cleaver-MP-250N) 100 volt elektrik gücüne ayarlanarak elektroforez jel yürütülmesi gerçekleştirildi. Yürütme işlemi 30 dakika sürdü.

3.5.4.1. PZR ürünlerinin kontrolü

Omentin ile ilgili gen bölgelerinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacıyla PZR tüplerinden alınan 5 µl örnek 1 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yukarıda anlatılan elektroforez sisteminde yürütüldü. Yükleme işlemi sonrasında jel UV ışık altında PZR ürünleri incelendi.

3.5.5. Val109Asp gen polimorfizminde enzim kesimi

Amplifiye olan PZR ürünleri AccI (Fermentas FastDigest FD0264) enzimi ile 37°C sıcaklıkta yaklaşık 24 saat inkübe edildi. Kesim işleminde bir örnek için 5 µl PZR amplifikasyon ürünü, 17 µl distile su, 2 µl 10X FastDigest green buffer ve 1 µl AccI enzim kullanılarak toplamda 25 µl mix hazırlandı.

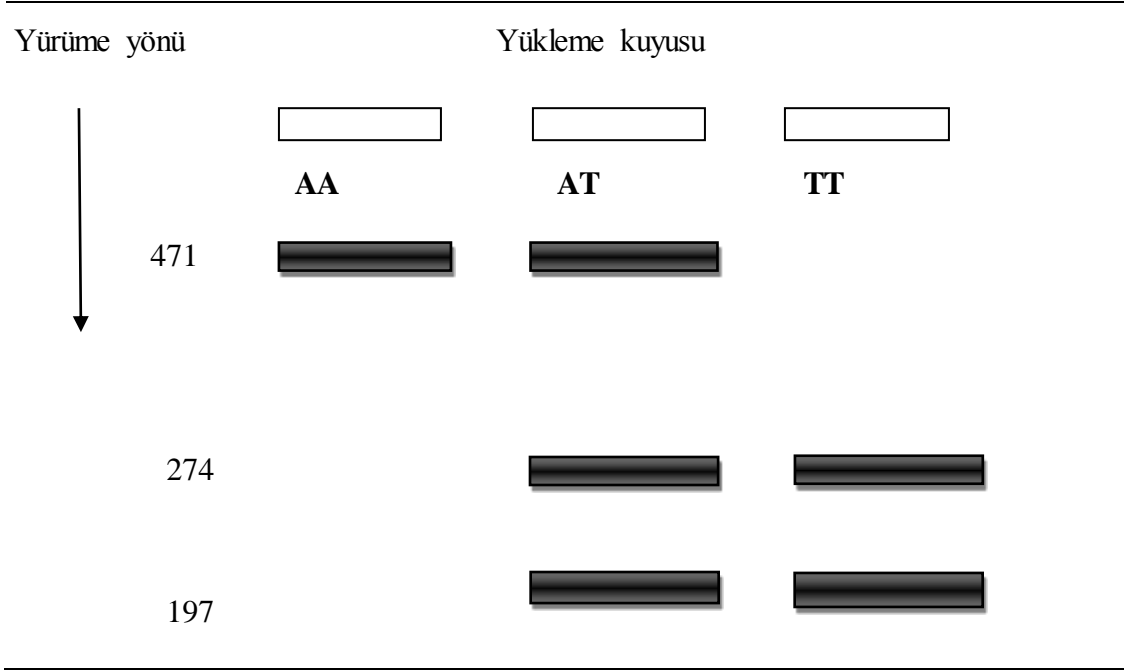
3.5.6. Val109Asp gen polimorfizminin değerlendirilmesi ve kontrolü

- %2lik agaroz jel hazırlandı.
- İlgili kesim enzimleri ile kesilen PZR ürünlerinden 5 µl alınarak %2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı.
- Kesim ürünleri (Sigma 50 bp marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü.
- Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV ışık altında incelendi.

3.5.7. Val109Asp gen polimorfizminin değerlendirilmesi

Restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizminin tespit edilebilmesi için PZR sonucunda elde edilen ampliconlar, Ekzon 4 içindeki Valini kodlayan polimorfik GTC kodonu AccI tanıma bölgesinin parçasıdır. GAC kodonu AccI tanıma bölgesini ortadan

kaldırır. Böylece RFLP sonrası agaroz jel elektroforezinde Val/Val homozigot olduğu durumda iki bant (274+197 bç); Val/Asp heterozigot olduğu durumlarda üç bant (471+274+197 bç); Asp/Asp homozigot olduğu durumlarda tek bant (471) gözlemlendi.



Şekil.3.1. Omentin Val109Asp A/T gen polimorfizminin şematik jel görüntüsü

3.6. Elisa

Çalışma ve kontrol gurubundaki vakalardan alınan kandan serum elde edildi. Serumlarındaki omentin protein seviyesi ELISA yöntemiyle aşağıdaki gibi yapıldı.

Hazırlık safhası;

- Toplam süresi yaklaşık 3,5 saat - Kitteki tüm kimyasallar kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- **Wash Solution (10X) (100 ml)**; 100 ml Wash Sol + 900 ml distile H₂O eklendi.
- **Quality Control High (liyofilize)**; 500 µl Dilution Buffer, 1 tüpe eklendi (hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi)
- **Quality Control Low (liyofilize)**; 500 µl Dilution Buffer, 1 tüpe eklendi (hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi)

- **Biotin Labelled Antibody (50X) (280 µl);** 96 kuyu için bize toplamda 9600 µl lazım. 250 µl Biotin Labelled Antibody alınarak 12.250 µl Biotin-Ab Diluente eklendi. Toplam 12.500 µl oldu.

Masterin hazırlanışı;

- **64 ng/ml;**1300 µl Dilution Buffer 1 master standart tüpüne eklendi (tüpü hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi)
- **32 ng/ml;** 250 µl 64 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
- **16 ng/ml;** 250 µl 32 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
- **8 ng/ml ;** 250 µl 16 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
- **4 ng/ml ;** 250 µl 8 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi
- **2 ng/ml ;** 250 µl 4 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi

Prosedür;

- Seyreltilmiş standartlardan, kalite kontrollerden, blanktan ve numunelerden 100 µl'şer alınıp kuyulara ekle.
- 37°C'de, 120 dakika inkübe et (çalkalama, sarsma)
- Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıka.
- Yıkama işini 3 defa tekrarla. Son yıkamadan sonra plate ters çevirerek kağıt havlu üzerine hızlıca vur.
- Her kuyuya 100 µl Biotin Labelled Antibody solüsyonundan ekle.
- 37°C'de, 30 dakika inkübe et (çalkalama, sarsma)
- Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıka.
- Yıkama işini 3 defa tekrarla. Son yıkamadan sonra plate ters çevirerek kağıt havlu üzerine hızlıca vur.
- Her kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP Conjugate (hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonundan ekle.
- 37°C'de, 30 dakika inkübe et (çalkalama, sarsma)
- Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıka.
- Yıkama işini 3 defa tekrarla. Son yıkamadan sonra plate ters çevirerek kağıt havlu üzerine hızlıca vur.
- Her kuyuya 100 µl Substrat (Hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonundan ekle. Bu aşamada plate direk olarak ışığa temas etmemelidir. Aliminyum folyo ile sarılması tavsiye edilir. (Çalkalama, sarsma)

- Oda Sıcaklığında, 10 dakika inkübe et. (Oda Sıcaklığı 20°C'dan aşağı ise 20 dk'ya kadar inkübe edilebilir)
- 100 µl Stop (Hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonu ekleyerek renk oluşumunu durdur.
- Stop solüsyonu eklendikten en geç 5 dk içinde absorbans okunmalıdır

3.7. İstatiksel Analizler

Çalışmamızda kullanılan verilerin ortalama \pm standart sapma ve % sıklığı değerlerini bulmak için SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılım analizi merkezi limit teoremine göre histogram eğrilerine bakılarak değerlendirildi. Sayısal veriler normal dağılım göstermekteydi. Sayısal verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılması student T testi ile yapıldı ve tanımlayıcı parametreler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $P < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 06.01.2012-22.06.2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş ardışık 109 kişi dâhil edildi. Bu bireylerden akne tanısı konan 65 kişiden çalışma grubu oluşturuldu. Akne tanısı konulmamış 44 birey ise kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya katılacak olgulara çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı ve çalışmaya katılım için yazılı onam alındı. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, VKI (Vücut Kitle İndeksi), glikoz, HDL, LDL, trigliserit, cinsiyet ♀ ve testosteron verileri kaydedildi.

Çalışmaya alınan 109 bireyin karakteristik özellikleri ve klinik parametrelerine bakıldığında yaş ortalaması $19,86\pm 3,74$ olan, 60 kadın, 49 erkek mevcuttur. Bireylerin tetkikleri sonucunda 65 kişiye akne tanısı konarken, 44 kişiye akne tanısı konmadığından kontrol grubu oluşturuldu. Akne tanısı konan bireylerin yaş ortalaması 18,06 olan 30 erkek (% 46,1), yaş ortalaması 20,94 olan 35 kadın (% 53,9) olup; toplam yaş ortalaması ise $19,554\pm 4,161$ olarak hesaplandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışma popülasyonunun (toplam, kadın ve erkek) karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	TOPLAM(109)	ERKEK (49)	KADIN (60)	p
Yaş (Yıl)	19,8624±3,74034	18,8776±3,26364	20,6667±3,93444	0,012
VKI (kg/m ²)	22,4453±3,19840	23,2800±3,26418	21,7774±3,00732	0,015
Glikoz (mg/dL)	90,7115±10,40880	92,1250±11,14627	89,5000±9,66907	0,201
HDL (mg/dL)	50,6762±14,30068	43,5000±11,02801	56,7193±14,01498	0,0001
LDL (mg/dL)	91,2508±29,42853	87,2444±28,77277	94,4702±29,80994	0,222
Trigliserit (mg/dL)	107,35±51,73	115,0625±64,52062	101,2456±45,38615	0,202
Testesteron	225,19679±248,489	444,077±201,647	37,585±56,916	0,0001
Omentin	641,009±217,788	596,410±225,821	678,311±205,496	0,059

VKI: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein.

Bireylerin klinik parametrelerine ve karakteristik özelliklerine bakılarak istatistiksel analizler yapıldı. Yapılan analizlerde; yaş (p=0.012), VKI (p=0.015), HDL (p=0.0001), testosteron (p=0.0001) ve omentin (p=0.059) cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: Polimorfizm çalışma gruplarının (Akne ve Kontrol) karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	TOPLAM (109)	Akne (65)	Kontrol (44)	p
Yaş (Yıl)	19,8624±3,74034	19,554±4,161	20,318±3,002	0,297
VKI (kg/m²)	22,4453±3,19840	22,417±3,067	22,486±3,416	0,912
Glikoz (mg/dL)	90,7115±10,40880	90,9672±8,839	90,349±12,404	0,767
HDL (mg/dL)	50,6762±14,30068	52,919±14,433	47,442±13,628	0,053
LDL (mg/dL)	91,2508±29,42853	88,144±26,542	95,442±32,781	0,220
Trigliserit (mg/dL)	107,35±51,73	93,113±44,530	128,395±62,378	0,001
Testesteron	225,19679±248,489	243,105±262,893	199,792±227,088	0,384
Omentin	641,009±217,788	657,538±203,693	611,167±241,301	0,308

VKI: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein.

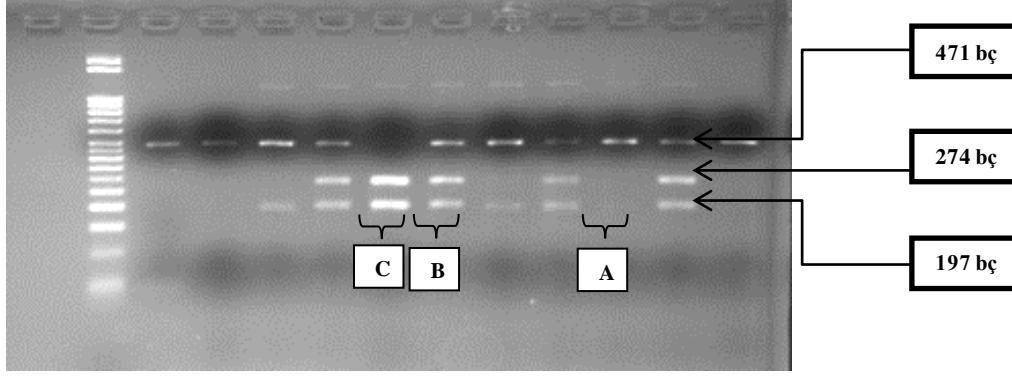
Akne olan ve olmayan gruplar üzerinde yapılan istatistiksel analizlerde; HDL (p=0,053), Trigliserit (p=0,001) açısından anlamlı çıktı (Tablo 4.2). Omentin ise anlamlı çıkmamıştır.

Yapılan PCR-RFLP analizi sonucunda Akne tanısı konmamış kontrol grubundan 3 bireyin (% 6,8) Val/Val genotipinde, 22 bireyin (% 50,00) Val/Asp genotipinde ve 19 bireyin Asp/Asp (%43,2) genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Akne tanısı konulmuş gruptaki 9 bireyin (% 13,8) Val/Val genotipinde, 25 bireyin (% 38,5) Val/Asp genotipinde ve 31(%47,7) bireyin Asp/Asp genotipinde olduğu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizle sonucunda genotiplerin hiçbiri anlamlı bulunamadı (p=0,349) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışma popülasyonunda Omentin Val109Asp SNP genotip dağılımı

Genotip	Toplam(109)	Kontrol (44)	Akne(65)	p
Asp/Asp	n			
(%)	50(%45,9)	19(%17,4)	31(%28,4)	
Val/Asp	n			
(%)	47(%43,1)	22(%20,2)	25(%22,9)	0,349
Val/Val	n			
(%)	12(%11)	3(%2,8)	9(%8,3)	

Val/Val=GTC/GTC, Val/Asp=GTC/GAC, Asp/Asp=GAC/GAC,



Resim 4.1: Akne hastalarında Omentin Val109Asp Polimorfizminin PCR-RFLP ürünlerinin AccI enzim kesimi sonrası % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. A) Asp/Asp homozigot genotipi, B) Val/Asp heterozigot genotipi, C) Val/Val homozigot genotipi

Bireylerin karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri, bireylerin genotip dağılımına göre karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda yaş ($p=0,030$) ,LDL($p=0,018$) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Çalışma popülasyonunu Omentin Val109Asp SNP genotip gruplarının karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

	Val/Val (12)	Val/Asp (47)	Asp/Asp (50)	p
Yaş (Yıl)	22,42±6,30	19,85±3,19	19,26±3,22	0,030
VKI (kg/m²)	23,36±3,34	22,14±3,20	22,51±3,18	0,491
Glikoz (mg/dL)	91,33±8,48	90,18±11,65	91,04±9,80	0,904
HDL (mg/dL)	53,75±8,92	50,22±14,34	50,33±15,45	0,734
LDL (mg/dL)	75,73±24,73	99,83±34,12	86,76±22,90	0,018
Trigliserit (mg/dL)	78,17±24,15	112,27±44,76	110,50±66,79	0,144
Testesteron	173,10±243,74	230,69±259,81	233,18±242,63	0,745
Omentin	668,93±180,10	656,89±216,34	619,14±229,23	0,649

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler arasında serum omentin seviyeleri incelendi. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda yaş ve LDL parametreleri anlamlı bulundu. Diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.4).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akne yaygın olarak ergenlik çağındakileri ve gençleri etkileyen kronik bir inflamasyon hastalığıdır. Akne çok faktörlü bir hastalık olup diyet, harici faktörler, *Propionibacterium acnes*, genetik gibi çok çeşitli patojenik faktör etkenleri arasında gösterilmektedir. Son zamanlarda genetik etki üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır [97.99](#).

Omentin, protein olarak eksprese edilen ve yeni keşfedilen, insülin duyarlılığını arttıran ve ağırlıklı olarak viseral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. İnsanlarda akciğer, ince barsak ve kalpte bulunan ve adipoz dokudan eksprese edilen omentin adipokinin geni, 8 ekzon ve 7 intron bölgesinden meydana gelir ve 1. kromozomda yer alır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, omentin geniyle alakalı literatürde sadece bir tane SNP (single nükleotide polimorphsim, tek nükleotidlik farklılık) rapor edilmiştir [98.100](#). Omentin, başlıca insülin seviyesi [81](#), tip 2 diyabet [102](#) ve obezite [101](#) ile ilişkilendirilmiştir.

Kazama ve ark. [107](#) tarafından yapılan çalışmada omentin, düz kas damar hücrelerinde süperoksit üretiminin inhibe ederek anti-inflamatuar bir rol oynadığını bulmuşlar.

Ayrıca koroner arter hastalığında adipokin olan omentin ile ilişkisini araştıran iki makale mevcuttur. Shibata ve ark. [104](#) ve Zhong ve ark. [105](#) tarafından yapılan çalışmalar sonucunda kan serumundaki omentin konsantrasyonu ile KAH arasında negatif bir ilişki bulunmuşlardır.

Bir oto-immün hastalık olan Romatoidartrit hastalarının omentin serum seviyesinin azaldığı Ladislav ve ark. [103](#) tarafından bulunmuştur. Ayrıca omentin serum seviyesinin psoriasis hastalarında da azaldığını gösteren makale mevcuttur [106](#).

Bütün bu yapılan araştırmalar sonucunda omentinin anti-inflamatuar özellik gösteren bir adipokinin olduğu kanısına varılmıştır. Bundan dolayı inflamatuvar bir hastalık olan akne hastalarında omentin seviyesinin azalması beklenirken yaptığımız çalışmada omentin seviyesi açısından anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Yani omentin, akne hastalığının etiyolojisinde etken değildir sonucuna varılmıştır.

Ayrıca bu çalışmada akne hastalarında omentin geninin 4.ekzonundaki Asp108Val polimorfizmi inceledik. Çalışma sonucunda Asp108Val polimorfizmin akne

hastalarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Fakat kontrol grubundaki 3(%2,8) olguda Val/Val genotipi (mutant homozigot) bulunurken akne hastalarında ise 9 (%8,3) olguda Val/Val genotipi (mutant homozigot) tespit edilmiştir. Akne hastalarındaki val/val genotipi kontrol grubundakilere göre yaklaşık 3 kat daha fazladır. Bu sonuçlara göre Val/Val genotipi akne hastalığının olmasına yatkınlık oluşturabileceği düşünülebilir. Bu çalışma daha fazla olgu içeren bir çalışma grubuyla tekrarlanması durumunda daha kesin bilgiler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Tuzun Y, Dolar N: Guncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004;4:220-229
2. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff H.H, Burgdorf W.H.C: *Dermatology*. 2'inci baskı. Berlin, Springer-Verlag; 2000; 1051-1081
3. Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Brethnach SM (Eds.). *Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Publ; 1998. p.1927-84.
4. Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co; 2008. p.687-712
5. Glass D, Boorman GC, Sables GI, Cunliffe WJ, Goode K. A placebo controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0,05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0,05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999; 199(3):242-7.
6. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:207-11.
7. Baz K, Yazıcı K, Köktürk A, Yazıcı AE, Demirseren DD, İkiizoğlu G. Effects of isotretinoin treatment on dermatological quality of life and anxiety/depression in patients with severe acne. *T Klin J Dermatol* 2004;14:75-9
8. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol* 2004;22(5):398-407.
9. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):1-37.
10. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Acne vulgaris. Ed: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Edition, pp.15-72, Blackwell Science, Oxford, USA, 2004.
11. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 206: 7-10, 2003.
12. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 2002;70(2):101-5.

13. Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co; 2008. p.687-712.
14. James WD, Berger TG. Acne. *Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Inc, 2006. p.231-51
15. Arıcan O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm* 2005;2005(6):380-4.
16. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 2000:1057-81.
17. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22(5):360-6.
18. Burkhart CN. Clinical assessment of acne pathogenesis with treatment implications. *Int Pediatr* 2003;1:14-9.
19. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21(4):363-92.
20. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004;123(1):1-12.
21. Kapulu N, Ermertcan AT, Şahin MT, İnanır I, Öztürkcan S. Postadolesan aknenin akne spektrumu içindeki yeri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4(1):5-8
22. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(2):163-6.
23. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006;126(9):2002-9.
24. Sarıfakioğlu E, Erdal E. Dermatolojide güncel bir konu: Peroksizom proliferatör-aktif reseptörleri (PPAR). *Dermatose* 2005;3:122-6.
25. Saral Y, Coşkun B, Köse A. Premenarşiyal kızlarda akne vulgaris ile serum seks steroidleri ve pubertal gelişme arasındaki ilişki. *Dermatose* 2004;4:215-9.

26. Savaşkan H, Acar MA, Memişoğlu HR. Yağ bezi hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (Editörler). Dermatoloji'de. 2nci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. s.483-9.
27. Farrar MD, Ingham E. Acne inflammation. *Clin Dermatol* 2004;22(5):380-4.
28. Auffret N. What's new concerning the pathophysiology of acne? *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(1Pt 2):101-6.
29. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004;22(5):367-74.
30. Nagy I, Pivarsci A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006;8(8):2195-205.
31. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004;3(4):220-9.
32. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(2 Pt 1):247-
33. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998;351(9119):1871-6.
34. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004;22(5):367-74.
35. Aktas A. Akne Klinik Tipler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2: 5-6, 2006.
36. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol* 2004;22(5):385-6.
37. Strauss JS, Thiboutot D.M: Diseases of the sebaceous glands. Ed:Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, FitzpatrickTB. 5'inci baskı. New York, McGraw-Hill, 1999;769-784
38. Auffret N: What's new concerning the pathophysiology of acne?. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:5-10
39. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998;351(9119):1871-6.
40. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini P Rapini: *Dermatology*. 2'inci baskı. Edinburgh, Mosby; 2003;531-545

41. Strauss JS, Thiboutot D.M: Diseases of the sebaceous glands. Ed:Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, FitzpatrickTB. 5'inci baskı. New York, McGraw-Hill, 1999;769-784
42. Kligman AM, Plewig G: Acne and Rosacea. 3'uncu baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000;112 208
43. Leyden JJ: Acne vulgaris is a multifactorial disease . J AM Acad Dermatol. 2003; Sep; 49 (3):199
44. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. Dermatology 2003;206(1):24-8.
45. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes-a pathogenetic link between stres and acne. Exp Dermatol 2004;13 (Suppl 4):31-5.
46. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:326-33.
47. Sarıcaoğlu H. Sigaranın deri hastalıkları üzerine etkileri TÜRKDERM. 2003;38:248-56.
48. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC et al. What is the pathogenesis of acne? Exp Dermatol 2005;14:143-52.
49. El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? Clin Exp Dermatol 2006;31:430-4.
50. Burkhart CN. Clinical assessment of acne pathogenesis wiht treatment implications. Int Pediatr 2003;1:14-9.
51. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. Dermatol Ther 2006;19(4):202-9.
52. Dreno B. The physiopathology of Acne. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2: 1-3, 2006.
53. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2006;4(1):8-9.
54. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21(6):747-53.

55. Sykes NL Jr, Webster GF. Acne. A review of optimum treatment. *Drugs* 1994;48(1):59-70.
56. Ermertcan AT. Akne ve yaşam kalitesi. *Dermatose* 2007;2:91-7.
57. Tilg H, Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *NewEngland Journal of Medicine*, 343 (20),1467-1476, 2000.
58. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003; 3:705-713.
59. Chen X.D, Lei T, Xia T, Gan L, Yang Z.Q. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*, 2004; 6:271-279.
60. Yüksel A. Şişman ve Şişman Olmayan Tip 2 Diyabetik Kişilerde Rezistin ve Visfatinin İnsülin Direnci ile İlişkisinin incelenmesi. 2008, İstanbul Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 70 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. Ayşegül Telci)
61. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements* 2005;67-14.
62. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of novel adipose specific collagen like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-89.
63. Heinonen M.V, Laaksonen D.E, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome (2009). *Nutr Metab & Cardiovasc Dis*, 19: 1-8.
64. Sönmez B. (2008). “Plazma Adiponektin Düzeyi ve Diğer İnsülin Rezistansı Parametreleri ile Mide Kanseri Arasındaki İlişki”, Uzmanlık Tezi.
65. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
66. Çağlayan S. Obez Erkeklerde Ekzoftalmi ve Plazma Adipokin Değerleriyle İlişkisi. 2006, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Servisi, Yandal Uzmanlık Tezi, 50 sayfa, İstanbul

67. McConway M.G, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace A.M. Differences in circulating concentrations of total and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 717–723.
68. Sinha M.K, Opentova I, Ohannesian J.P, Kolaczynski J.W, Heiman M.L, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277–1282.
69. Stepan C.M, Bailey S.T, Bhat S, Brown E.J, Banerjee R.R, Wright C.M, Patel H.R, Ahima R.S, Lazar M.A, The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001. 409(6818): p. 307-12.
70. Meier U, Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9): 1511–1529.
71. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. *Advanced Immunology*, St Louis, C.V. Mosby, 1996.
72. Barrett K.E. Cytokines: sources, receptors, and signaling. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10:1-15.
73. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M. Visfatin, a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307, 426–430.
74. A.D. Sniderman, K. Cianflone, The adipisin–acylation-stimulating protein pathway and microenvironmental metabolic regulation, *World Rev. Nutr. Diet.* 80 (1997) 44–81.
75. M. Otero, R. Lago, F. Lago, F.F. Casanueva, C. Dieguez, J.J. Gomez- Reino, O. Gualillo, Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights, *FEBS Lett.* 579 (2005) 295–301.
76. Trujillo M.E, Scherer P.E. Adiponectin—Journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome, *J. Intern. Med.* 257 (2005) 167–175.
77. Banerjee R.R, Lazar M.A. Resistin: molecular history and prognosis, *J. Mol. Med.* 81 (2003) 218–226.

78. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa N, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto, Y. Matsuki, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, *Science* 307 (2005) 426–430.
79. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity, *Nat. Med.* 2 (1996) 800–803.
80. Fain J.N, Sacks H.S, Buehrer B. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:810–815.
81. Yang R.Z, Shuldiner A.R, Gong D.W. Cloning of omentin, a new adipokine from human omental fat tissue. Unpublished. NCBI, nucleotide database, accession number: AY549722.
82. Lee J.K, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum L.G, Moremen K.W, Pierce M. Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 11:65–73, 2001.
83. St Jean P, Husueh W.C, Mitchell B, Ehm M, Wanger M, Burns D, Shuldiner A.R. Association between diabetes, obesity, glucose and insulin levels in the Old Order Amish and SNPs on 1q21-23. *Am J Hum Genet* 67:332, 2000.
84. Wiltshire S, Hattersley A.T, Hitman G.A, Walker M, Levy J.C, Sampson M, O’Rahilly S, Frayling T.M, Bell J.I, Lathrop G.M, Bennett A, Dhillon R, Fletcher C, Groves C.J, Jones E, Prestwich P, Simecek N, Rao P.V, Wishart M, Foxon R, Howell S, Smedley D, Cardon L.R, Menzel S, McCarthy M.I. A genomewide scan for loci predisposing to type 2 diabetes in a U.K. population (the Diabetes UK Warren 2 Repository): analysis of 573 pedigrees provides independent replication of a susceptibility locus on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 69:553–569, 2001
85. de Souza Batista C.M, Yang R.Z, Lee M.J, Glynn N.M, Yu D.Z, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried S.K, Gong D.W, Shuldiner A.R, Pollin T.I,

- McLenithan J.C. (2007) Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56:1655–1661
86. Matthews D.R, Hosker J.P, Rudenski A.S, Naylor B.A, Treacher D.F, Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia* 28 (1985) 412–419.
87. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. Received 31 August 2005; received in revised form 7 November 2005; accepted 12 November 2005
88. Tan B.K, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski K.C, O'Hare P, Lehnert H. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-808.
89. Yang R.Z, Lee M.J, Hu H, Pray J, Wu H.B, Hansen B.C. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 1253-1261.
90. De Souza Batista C.M, Yang R.Z, Lee M.J, Glynn N.M, Yu D.Z, Pray J. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655-1661.
91. Yang R.Z, Lee M.J, Hu H, Pray J, Wu H.B, Hansen B.C, Shuldiner A.R, Fried S.K, McLenithan J.C, Gong D.W. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1253–E1261, 2006
92. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14: 1132–1143, 1991.
93. Brunzell J.D, Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 22, Suppl 3: C10–C13, 1999.
94. Lemieux S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can J Appl Physiol* 26: 273–290, 2001.
95. Kralisch S, Klein J, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. (2005) Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 6:863–872

96. Yang R.Z, Lee M.J, Hu H, Pray J, Wu H.B, Hansen B.C, Shuldiner A.R, Fried S.K, McLenithan J.C, Gong D.W. (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1253–E1261
97. Kıymet Baz, M.Emin Erdal, Ayça Cordan Yazıcı, Fatma Söylemez, Ulaş Güvenç, Bahar Taşdelen, Güliz İkizoğlu, Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients, *Arch Dermatol Res* (2008) 300:371-76.
98. Andreas Schäffler, Martina Zeitoun, Hella Wobser, Christa Buechler, Charalampos Aslanidis and Hans Herfarth. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovascular Diabetology*. 2007.
99. K.O. Abulnaja, Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. (2009;42):501-505.
100. Yesim Kaynak, Esra Adisen, Nilset İter, Aysun Bideci, Demet Gurler, Bulent Celik, Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *American Academy of Dermatology*, (2007) 819-823.
101. Momiyama Y, Ohmori R, Kondo H, Tanaka N, Kato R, Taniguchi H, Arakawa K, Nakamura H, Ohsuzu F. Serum Resistin Levels and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Atherosclerosis and Trombosis* Vol.18, No.2
102. Senolt L, Polanska M, Filkova M, Cerezo L, Pavelka K, Gay S, Haluzik M, Vencovsky J. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis.
103. Senolt L, Polanska M, Filkova M, Cerezo L, Pavelka K, Gay S, Haluzik M, Vencovsky J. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis.

104. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, Murohara T. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Artherosclerosis* 219 (2011) 811-814
105. Zhong X, Zhang H, Tan H, Zhou Y, Liu F, Chen F, Shang D. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacologica Sinica* (2011) 32: 873-878
106. Ismail SA , Mohammed SA Serum levels of visfatin and omentin-1 patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol* 2012 Apr 5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10980
107. Kyosuke Kazama, Tatsuya Usui, Muneyoshi Okada, Yukio Hara, Hideyuki Yamawaki Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology* 686 (2012) 116-123

ÖZGEÇMİŞ

Hatice Soğuktaş. 1984 yılında Elazığ'da doğdu. 1998 yılında İstanbul Bahçelievler Kazım Karabekir İlköğretim Okulu'ndan , 2002 yılında İzmit Derince 19 Mayıs Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nden, 2008 yılında ise Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2011 yılında Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrencisi olarak eğitim hayatına devam etmektedir.