



T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKNE VULGARİS TANILI HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİ VE TİYOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esranur ÜNAL

ANKARA 2022

T.C
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKNE VULGARİS TANILI HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİ VE TİYOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esranur ÜNAL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Göknur KALKAN

ANKARA 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Dr. Esranur ÜNAL



ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda her daim desteğini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Göknur Kalkan'a;

Ankara Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği Eğitim ve İdari sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Akın Aktaş'a;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, asistanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer Prof. Dr. Selma Emre, Prof. Dr. Deniz Demirseren, Prof. Dr. Ahmet Metin, Prof. Dr. Güneş Gür Aksoy, Prof. Dr. Emine Tamer, Prof. Dr. Seray Külcü Çakmak, Prof. Dr. Başak Yalçın, Doç. Dr. Fadime Kılınç, Doç. Dr. Ayşe Akbaş ve Doç. Dr. Ahu Yorulmaz, Doç. Dr. Yıldız Hayran'a ve uzman ablalarım;

Tez çalışmalarımındaki yardım ve desteklerinden dolayı, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği'nden Sayın Prof. Dr. Özcan Erel, Sayın Dr. Salim Neşelioğlu'na;

Uzmanlık eğitimimdeki 4 yılım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, her daim yanımda olan Dr. Cansu Altınöz Güney, Dr. Burak Çelik'e;

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm sekreter, hemşire ve yardımcı personellerine;

Her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili annem Emine Ünal ve babam Yavuz Ünal'a, karşılaştığım tüm zorluklarda fedakârlık gösterip yanımda olan, beni her daim destekleyen, sevgilerini her daim hissettiğim kardeşim Emre Ünal'a ve biricğim İsmail Yahşi'ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esranur Ünal

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKNE VULGARİS TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2.1. Foliküler Hiperkeratinizasyon.....	4
2.2.2. Artmış Sebum Yapımı	5
2.2.3. Bakteriyel Kolonizasyon ve Propionibacterium Acnes	7
2.2.4. İnflamasyon.....	8
2.2.5. Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler	10
2.2.5.1. Genetik	10
2.2.5.2. Diyet	11
2.2.5.3. Kozmetik	11
2.2.5.4. İlaç	12
2.2.5.5. Hormonlar	12
2.2.5.6. Çevresel Faktörler	13
2.2.5.7. İklim	13
2.2.5.8. Hava Kirliliği.....	14
2.2.5.9. Psikososyal ve Yaşam Tarzı Faktörleri	14
2.3. AKNE KLİNİĞİ VE SINIFLANDIRILMASI	14
2.3.1. Non-İnflamatuvar Lezyonlar.....	15
2.3.2. İnflamatuvar Lezyonlar	15
2.3.3. Skar	16
2.4. AKNE ÇEŞİTLERİ.....	16
2.4.1. Akne Fulminans	16
2.4.2. Akne Konglobata.....	17

2.4.3. Akne Ekskoriye.....	17
2.4.4. Pediatrik Akne.....	17
2.4.4.1. Neonatal Akne.....	18
2.4.4.2. İnfantil Akne	18
2.4.4.3. Orta Çocukluk Aknesi.....	18
2.4.4.4. Prepubertal Akne.....	19
2.4.5. Akne Tarda.....	19
2.4.6. Radyasyon Aknesi.....	19
2.4.7. Akne Aestivalis	20
2.5. AKNE TANISI.....	20
2.6. AKNE AYIRICI TANISI.....	21
2.7. AKNE ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
2.8. AKNE TEDAVİSİ	22
2.8.1. Topikal Tedaviler	22
2.8.1.1. Benzoil Peroksit	23
2.8.1.2. Topikal Antibiyotikler.....	23
2.8.1.3. Topikal Retinoidler	25
2.8.1.4. Azeleik Asit.....	27
2.8.1.5. Salisilik Asit	27
2.8.2. Sistemik Tedaviler	28
2.8.2.1. Sistemik Antibiyotikler	28
2.8.2.2. Sistemik İzotretinoin	30
2.8.2.3. Hormonal Tedavi.....	32
2.9. DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	34
2.10.AKNEDE ALGORİTMİK TEDAVİ	35
2.11.İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN.....	36
2.12.TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1. OLGU SEÇİMİ	38
3.2. YÖNTEM.....	39
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	63

8. EKLER	79
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	79
EK-2. OLGU RAPORU	80
EK-3. ÖZGEÇMİŞ	83



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Topikal Antibiyotiklerin Özellikleri.....	24
Tablo 2.2.	Akne Tedavisinde Kullanılan Topikal Retinoidler ve Özellikleri	26
Tablo 2.3.	Akne Tedavisinde Sık Kullanılan Sistemik Antibiyotikler.....	29
Tablo 2.4.	Hormonal Tedavide En Sık Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları, Olası Yan Etkileri, Standart Günlük Doz ve Kontrendikasyonları	33
Tablo 2.5.	Komedonal ve Papülopüstüler Akne Tedavi Algoritması.....	35
Tablo 2.6.	Nodülökistik Akne ve Akne Konglobata Tedavi Algoritması	35
Tablo 4.1.	Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	41
Tablo 4.2.	Hasta Grubuna Ait Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerin Değerlendirilmesi	42
Tablo 4.3.	Hastalara Ait Değerlerin Korelasyon Analizi	43
Tablo 4.4.	Tiyol/Disülfid Parametreleri, İMA ve GADS'nin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	44
Tablo 4.5.	Global Akne Derecelendirme Sisteminin; Cinsiyet, Hastalık Şiddeti, Aile hikâyesi, Tedavi Tipi, Yaş, VKİ ve Hastalık Süresine Göre Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.6.	Hasta ve Kontrol Grubunda İMA Düzeyleri Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.7.	Hasta ve Kontrol Grubunda Tiyol/Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 4.8.	Hastalık Şiddetine Göre Tiyol/Disülfid Parametreleri ve İMA'nın Karşılaştırılması	47

SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: Adenozin deaminaz
AF	: Akne Fulminans
BPO	: Benzoil peroksit
C. ACNES	: Cutibacterium acnes
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
CRH	: Kortikotropin salgılayıcı hormon
CRP	: C reaktif protein
DHEA	: Dihidroepiandesteron
DHEA-S	: Dihidroepiandesteron sülfat
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FoxO1	: Forkhead box protein O1
FSH	: Foliküler uyarıcı hormon
GADS	: Global akne derecelendirme sistemi
G6PDH	: Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz
GH	: Büyüme hormonu
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon S-transferaz
HBD-2	: Human beta defensin 2
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IFN-γ	: Interferon gama
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
İMA	: İskemi modifiye albümin
LH	: Lüteinleştirici hormon
LOX	: Lipooksijenaz
LT	: Lökotrien
K	: Keratin

MC	: Melanokortin
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPO	: Myeloperoksidaz
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
OH⁻	: Hidroksil radikali
O₂⁻	: Süperoksit radikali
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
P.ACNES	: Propionibacterium acnes
PASI	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PCOS	: Polikistik over sendromu
PG	: Prostaglandin
PI3K/Akt	: Fosfatidilinositol 3 kinaz/ protein kinaz B
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive reseptörü
S. AUREUS	: Staphylococcus aureus
SH	: Sülfidril grubu
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SOD	: Süperoksit dismutaz
SRD5A1	: Steroid 5 α -redüktaz tip I
TLR	: Toll like reseptör
Th	: Yardımcı T lenfosit
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
TAS	: Total antioksidan seviyesi
TOS	: Total oksidan seviyesi
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptit
XO	: Ksantin oksidaz

ÖZET

Amaç: Akne vulgaris, derinin pilosebace ünitesini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Akne patogenezi multifaktöriyel olup, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Akne patogenezinde oksidatif stresin rolü ile ilgili çalışmalar mevcut olup, çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu çalışmada akne vulgaris ile oksidatif stres belirteçleri olan tiyol/disülfid homeostazı parametreleri ve iskemi modifiye albumin (İMA) düzeyi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya klinik olarak akne vulgaris tanısı almış 75 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 75 kontrol grubu dahil edildi. Katılımcılara ait demografik veriler, hastalık süresi, başlangıç yaşı, tetikleyici faktörler, daha önce akne vulgaris için tedavi alıp almadığı, aile hikayesi varlığı, akne şiddeti ve lokalizasyonu, komorbid hastalıklar, son 3 ay içerisinde sistemik tedavi hikayesi, sigara, alkol kullanımı, gebelik ve emzirme durumu, geçirilmiş travma ve cerrahi öyküsü sorgulandı. Tüm katılımcılarda serum İMA seviyeleri ve tiyol/disülfid homeostazı parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranı, hasta grubunda kontrol grubuna göre, anlamlı olarak düşük, disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastalık şiddeti, hastalık süresi ve başlangıç yaşına göre tiyol/disülfid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. İskemi modifiye albumin düzeyi, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Global akne derecelendirme sistemi'ne (GADS) göre, hafif şiddetteki hastalarda, orta şiddetteki hastalara göre İMA düzeyi anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca, hasta yaşı ile İMA düzeyi arasında ise pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir ilişki tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda, daha önceki çalışmalarla nadiren ilişkisi ortaya konan akne vulgaris patogenezi ve oksidatif stres ilişkisi, farklı parametrelerle değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında, akne vulgariste İMA ve tiyol/disülfid homeostazı, ayrı ayrı incelenmiş olup, her ikisini birlikte değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, akne vulgaris hastalarında, İMA ve tiyol/disülfid

homeostazının birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. İskemi göstergesi bir parametre olan İMA düzeylerinin artışı sonrası; antioksidan tiyollerin azalıp; disülfit düzeylerinin artışı, aknede iskemi sonrası oksidasyonu destekler niteliktedir. Çalışmamızda incelediğimiz bu parametre düzeylerinin sonuçları; aknede oksidan/antioksidan dengesinin, oksidan yöne eğilim gösterdiğini ve akne patogenezinde oksidatif stresin etkin rolünü ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, iskemi modifiye albümin, oksidatif stres, tiyol-disülfit homeostaz



ABSTRACT

Aim: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease that affects the pilosebaceous unit of the skin. The pathogenesis of acne is multifactorial and has not been fully elucidated yet. There are studies on the role of oxidative stress in the pathogenesis of acne, and different results have been revealed in the studies. In this study, it was aimed to determine whether there is a relationship between acne vulgaris and oxidative stress markers, thiol/disulfide homeostasis parameters and ischemia modified albumin (IMA) level.

Materials and Methods: Seventy-five patients with a clinical diagnosis of acne vulgaris and 75 age- and sex-matched control groups were included in the study. Demographic data of the participants, disease duration, age of onset, triggering factors, whether they have received treatment for acne vulgaris before, presence of family history, acne severity and localization, comorbid diseases, history of systemic treatment in the last 3 months, smoking, alcohol use, pregnancy and breastfeeding status, previous trauma and surgical history were questioned. Serum IMA levels and thiol/disulfide homeostasis parameters were evaluated in all participants.

Results: Native thiol, total thiol and native thiol/total thiol ratios were found to be significantly lower in the patient group compared to the control group, while disulfide levels, disulfide/native thiol and disulfide/total thiol ratios were found to be significantly higher. There was no statistically significant difference between thiol/disulfide parameters according to disease severity, disease duration and age of onset. The level of ischemia modified albumin was found to be significantly higher in the patient group than in the control group. According to the Global Acne Rating System, the IMA level was found to be significantly higher in mildly severe patients than in moderately severe patients. In addition, a statistically significant ($p<0.05$) positive correlation was found between patient age and IMA level.

Conclusion: As a result of this study, the relationship between the pathogenesis of acne vulgaris and oxidative stress, which was rarely shown in previous studies, was evaluated with different parameters. In the literature, IMA and thiol/disulfide homeostasis in acne vulgaris were examined separately, however no study that evaluated both of these parameters was found. Our study is the first to

evaluate IMA and thiol/disulfide homeostasis together in acne vulgaris patients. After the increase in IMA levels, which is a parameter indicative of ischemia; decrease in antioxidant thiols; the increase in disulfide levels supports post-ischemia oxidation in acne. The results of these parameter levels that we examined in our study reveal that the oxidant/antioxidant balance in acne tends to the oxidant direction and exhibit the effective role of oxidative stress in the pathogenesis of acne.

Keywords: Acne vulgaris, ischemia modified albumin, oxidative stress, thiol-disulfide homeostasis



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akne vulgaris, derinin pilosebase ünitesini etkileyen, multifaktöriyel kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genç yetişkinlerin ve adölesanların yaklaşık %80'ini etkiler (1). Akne gelişimini etkileyen faktörler arasında aşırı sebum üretimi, pilosebase kanalların foliküler hiperkeratinizasyonu ve artan inflamatuvar mediatör salınımı yer alır. Ek olarak, androjenlerin ve *propionibacterium acnes* (*P.acnes*) ile mikrobiyal kolonizasyonun akne patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2). Preklinik mikrokomedonlar dahil tüm akne lezyonlarında inflamasyon mevcuttur. İmmünohistokimyasal çalışmalar, akneli hastaların cildinde, aknesi olmayanlara kıyasla daha yüksek seviyelerde CD4 T hücreleri, makrofajlar ve interlökin (IL)-1-alfa bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgular akne gelişiminde enflamasyonun hiperproliferasyondan önce geldiğini göstermektedir (3). Akne vulgarisin etyopatogenezi üzerine son çalışmalar, serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzimlerin rolüne odaklanmışlardır. Malondialdehit (MDA), ksantin oksidaz (XO) gibi oksidanlarda artış ve süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidanlarda azalma, oksidatif stresin akne vulgaris patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, oksidatif stresin inflamasyonun bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala belirsizdir (4).

İskemi modifiye albümin (İMA); iskemi, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili albümin kobalt bağlama testi ile ölçülen yeni bir biyokimyasal belirteçtir. İskemi modifiye albümin; obezite, tip 2 diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, preeklampsi ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda artmaktadır (5). Duarte ve arkadaşları, İMA'nın oksidatif stres biyobelirteci olarak rol oynayabileceğini ileri sürmüştür. Son zamanlarda psoriasis, vitiligo, behçet hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda yüksek seviyelerde İMA düzeyi tespit edilmiştir (6).

Oksidatif stres ve inflamasyonu tanımlamak için çeşitli biyokimyasal belirteçler kullanılır. Dinamik tiyol/disülfid dengesi bu belirteçlerden biridir. Vücuttaki toplam antioksidanların önemli bir kısmını oluşturan tiyoller, kükürt içeren ve vücudun reaktif oksijen türevlerine karşı savunmasında önemli rol oynayan bileşiklerdir. Ayrıca hücresel enzimatik aktiviteyi, antioksidan korumayı, detoksifikasyonu ve programlanmış hücre ölümünü düzenlemede kritik bir rol

oyunlar. Plazma tiyollerini serbest radikalleri fizyolojik olarak temizler ve çeşitli mekanizmalarla antioksidan olarak hareket ederler (7). Çalışmalar, düzensiz tiyol/disülfid homeostazının; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, malign tümörler, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı ve multipl skleroz dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8).

Sonuç olarak, pilosebace birimin multifaktöriyel bir hastalığı olan akne vulgariste, özellikle inflamatuvar süreçte patogeneze katkı sağlayan güncel gelişmeler de olsa, hastalığın etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Akne etyolojisinde oksidatif stresin olası rolünü vurgulayan çalışmalardan hareketle, bu çalışmada serum İMA düzeyi ve tiyol/disülfid homeostazı ile akne vulgaris hastalığı arası ilişki araştırılarak, patogeneze katkıda bulunulması hedeflenmektedir.

Bu araştırma akne vulgaris tanısı alan hastalarda, serum İMA düzeyini ve tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Akne vulgaris, multifaktöriyel etyolojiye sahip olan, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Sıklıkla, genç ve erişkin döneminde görülmekte ve lezyonlar en sık yüzde yerleşme eğilimindedir (9). Akne başlama yaşı ile puberte başlangıcı eş zamanlıdır; ortalama başlangıç yaşı kızlarda 11, erkeklerde 12 yaştır, son dekatlarda 7-11 yaş arasındaki çocukları etkileyen prepubertal akne sıklığında da artış mevcuttur (10–12). Kadın ve erkeklerde akne benzer sıklıkta görülmektedir; ancak kadın hastalarda erkek hastalara göre daha erken yaşta başlama eğilimindedir. Akne görülme sıklığı ve şiddetini etnik köken ve genetik yatkınlık da etkilemektedir. Beyaz ırkta, siyah ırka göre daha sık görülmekle birlikte, skar gelişimi ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon oluşumu, siyah ırkta daha fazladır. Ayrıca aile bireylerinde akne öyküsü olan kişilerde akne görülme sıklığı da daha fazladır (12).

Akne vulgaris; 15-17 yaş arası kişilerin büyük bir çoğunluğunu etkileyen, hafif şiddette seboleden fulminan akneye kadar değişen spekturumda olan bir hastalıktır. Bu kişilerin yaklaşık %15-20'sinde orta-şiddetli seviyede bir etkilenme mevcuttur (13,14). 1990-2010 yılları arasında yapılan Küresel Hastalık Yüklü çalışmasına göre akne vulgaris, dünyada en sık görülen ilk 10 hastalıktan biri olarak bulunmuştur. Erkeklerde %8.96, kadınlarda % 9.81, tüm yaş gruplarındaki prevalansı %9.38 olarak bulunmuştur (10,15,16). Yaş artışı ile akne prevalansı artmakta, adolesanların %85'ini etkilemektedir, çalışmalarda pik yaş 16-20 yaş arasında bulunmuştur (17,18). Ülkemizde multimerkezli olarak yapılan 3826 akneli hastanın dahil edildiği bir çalışmada, akne 16-20 yaş arasında ve adolesan dönemde dahil olmak üzere kadınlarda daha sık görülmüştür. Ailede akne öyküsü varlığı ile akne şiddeti arasında korelasyon olduğu ve stresin akne gelişimde en önemli tetikleyici faktör olduğu ortaya koyulmuştur. Yüz bölgesi neredeyse hastaların tamamında tutulmuş olup, erkeklerde sırt tutulumu, kadınlarda ise yüz tutulumu daha ön planda bulunmuştur (19). Aknede yüz tutulumundan sonra en sık etkilenen alanlar sırtın üst kısmı (%52), üst göğüs (%30), lomber bölge (%22), omuzlar ve kollar (%16) ve boyundur (%8). Skar oluşumu en sık yüzde, daha az oranda sırası ile sırt ve göğüste görülmektedir (11,20).

2.2. AKNE PATOGENEZİ

Akne patogenezi multifaktöriyeldir. Akne patogenezinden sorumlu temel mekanizmalar; foliküler hiperkeratinizasyon, artmış sebum üretimi, *P.acnes*'in foliküldeki kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört komponentten oluşmaktadır. Sebase bezlerin androjen aracılı uyarılması, pilosebace folikül mikrobiyomundaki dengenin bozulması, konağa ait doğal ve hücrel immün yanıt, genetik, diyet ve oksidatif stres gibi çeşitli faktörler de etki etmektedir (21,22).

2.2.1. Foliküler Hiperkeratinizasyon

Akne patogenezinde, sebase kıl foliküllerinde meydana gelen anormal hiperkeratinizasyonun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Akne de etkilenen derinin duktal infundibulumunda bulunan keratinositlerdeki ana patolojik süreçler hiperproliferasyon, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ve anormal deskuamasyondur. Androjenler, IL-1 ve serum lipid kompozisyonundaki değişiklikler hiperkeratozu indükleyebilir; ancak spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (23). Mikrokomedonların meydana gelmesi akne oluşumundaki ilk basamaklardan biridir. Mikrokomedon; folikülün üst kısmı olan infundibular keratinositlerden gelişir. Komedonların meydana gelmesi, folikül lümenine dökülen ve foliküler ostiumlarından dışarı atılan korneositlerin birikerek hiperkeratoza sebep olmasıyla başlar. Korneositlerin yapışkanlığındaki artış da bu yapının meydana gelmesinden sorumludur (24). Subklinik mikrokomedonlar aknenin öncü lezyonu olup, komedojenik sitokin olan IL-1-alfa'nın ve toll like reseptör (TLR) aktivasyonunun mikrokomedon oluşumunda kritik rolü vardır (22,25). Subklinik mikrokomedonlar, kapalı komedonlara ve folikül açıklıklarının genişlemesiyle açık komedonlara ilerleyebilir. Aknesi olan kişilerde normal görünümlü deride de histolojik olarak çok sayıda mikrokomedon saptanmıştır (24).

İnterlökin-1-alfa anormal keratinizasyonda rol oynar ve inflamasyon keratinizasyondan önce meydana gelir. Anormal keratinizasyon, akne patogenezinde önemli bir faktördür. Akne lezyonlarında hiperproliferatif keratinler olan Keratin (K) 6, K16 ve K17 ekspresyonu artar. Infundibulumdaki belirgin filaggrin ekspresyonu, akne ile ilgili anormal keratinizasyon ile yakından ilişkilidir (26).

Akne patogenezinde lipitler de önemli rol oynamaktadır. Sebum salgısındaki artışın yanı sıra, sebumun kompozisyonundaki değişiklikler de (serbest yağ asitleri,

skualen desaturasyonunda artış, linoleik asit seviyelerinde azalma), doğal immün yanıtı uyarıp inflamasyona sebep olarak foliküler hiperkeratinizasyona neden olur (23,25). Sebace bez hücrelerinin farklılaşmasını, linoleik asit düzeyinin düşük olması etkiler ve sebace duktusta hiperkeratinizasyona sebep olur. Bunun sonucunda komedon oluşumu meydana gelir. Linoleik asit seviyesinin düşük olması foliküler hiperkeratinizasyonu tetikler (27). Linoleik asitin topikal kullanımında, komedolitik etkisinin olduğu gösterilmiştir (28).

Foliküler hiperkeratozda androjenlerin de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Foliküler infundibulum içindeki keratinositlerde, epidermal keratinositlere göre 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) ve 5- α redüktaz enzim aktivitesi düzeyinin daha yüksek olması ile ortaya konan androjen metabolizması için artmış kapasite ve komedon sayısında antiandrojen tedavi ile azalma saptanması bu durumu destekler niteliktedir (29,30).

Propionibacterium acnes, hiperkeratinizasyona neden olan bir diğer etkindir. *Propionibacterium acnes*, epidermiste flaggrin ve β 1-integrin ekspresyonunu artırarak, keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonunu etkiler ve akne oluşumuna bu mekanizmalarla sebep olur (31).

2.2.2. Artmış Sebum Yapımı

Sebore, akne oluşumunun olmazsa olmaz koşullarından biridir. Sebum yapımındaki artışın akneli hastalarda normal bireylere göre fazla olduğu uzun süredir bilinmektedir (32). Akne hastalarında sebositlerdeki ana patolojik süreçler; sebum salgısında artış, sebum içeriğinin bozulması ve deri yüzeyindeki lipitlerin oksidan antioksidan dengesinin bozulmasıdır. Sebositlerde meydana gelen bu değişiklikler folikül bariyer fonksiyonunda bozulmaya, *P. acnes*'in aşırı çoğalmasına ve sonrasında biyofilm tabakasının oluşumuna sebep olur, inflamasyonu tetikler ve komedon oluşumunu indükler (22,23).

Sebace bezler, en sık yüz ve saçlı deride olmak üzere, palmoplantar bölge dışında tüm vücut yüzey alanına yerleşmişlerdir (33). İnsan cildinde ana steroid sentez bölgesi sebace bezlerdir (34). Sebace glandlar; dihidroepiandesteron sülfattan (DHEA-S), dihidrotestosteron ve östrojen üretimine sebep olan tüm enzimleri yapısında bulundurur. Bunlar 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5 α -redüktaz enzimleridir (35). Seks steroid sentezinde bir ara

madde olan testosteron aromataz enzimi ile estradiole, 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestesterona dönüşebilir (34). Vücudun çeşitli alanlarında sebositlerin androjenlere olan yanıtlarının değişken olduğu gösterilmiştir. Akne; enzim aktivitesinin fazla olduğu deri bölgelerinde daha sık ve daha şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır (29,36). Akne lezyonları daha şiddetli olan kişilerde, infidibulum içindeki 5 α -redüktaz enzim aktivitesi daha yüksektir. 5 α -redüktaz enziminin aktivitesindeki bu artış, artmış sebum üretimine, epitelyal hücrelerin çoğalmasına ve komedon oluşumuna sebep olur (37).

Sebum üretimi yenidoğan döneminde fazladır, yenidoğan döneminde adrenal bezin zona retikularis tabakası geniştir ve yüksek miktarda dihidroepiandesteron (DHEA) salgılar. Dihidroepiandesteron sebace glandların çalışmasını indükler ve sebum üretimi artar. Yüksek sebum seviyesi bir yaşına doğru azalmaya başlar ve cinsel gelişimin adrenarş evresine kadar baskılanmış olarak kalır (38). Akne lezyonları, infantların %20'sinde, adrenal bezdeki artmış androjen senteziyle ve anneden bebeğe plasental yol ile geçen androjenlerin etkisiyle meydana gelir (39). Erkek yenidoğanlarda akne lezyonları testiküler androjen sentezinin etkisi ile daha şiddetli seyredir. Konjenital adrenal hiperplazi ve virilizan tümörlere sahip yenidoğanlarda akne çok daha şiddetli seyretme eğilimindedir (40).

Sebum üretimini kontrol eden peroksizom proliferatör aktive reseptörü (PPAR), insülin benzeri büyüme faktör (IGF)-1 reseptörü ve leptin reseptörü olmak üzere 3 farklı reseptör mevcuttur. Bu reseptörlerden PPAR; serbest yağ asitleri ve kolesterol, IGF-1 reseptörü; glukoz ve leptin reseptörü ise yağ tarafından aktive edilir. Retinoid reseptörleriyle birlikte PPAR, sebum üretimi ve keratinosit farklılaşmasında rol almaktadır. İnsülin ve IGF-1, akne patogenezinde temel bir unsur olan fosfatidilinositol 3 kinaz/ protein kinaz B (PI3K/Akt) kaskadındaki forkhead box protein O1 (FoxO1) inhibisyonunu baskılayarak sebace bez lipogenezisini uyarmaktadır (23,41,42). Sebace bezlerin aktivitesini kontrol eden faktörler arasında kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH), melanokortinler (MC), β -endorfinler, vazoaktif intestinal polipeptit (VIP), nöropeptit-Y gibi nöropeptitler yer alır ve bu nöropeptitler için sebace glandlarda reseptörler bulunur. Bu reseptörlerin lipogenezi ve sebum yapımını arttırıcı etkileri bulunmaktadır (42). Kortikotropin salgılayıcı hormon, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesi artışı, IL- 6 ve IL- 8 sentezi ve sebace glandlarda lipid yapımından sorumludur (43). Akne

patogenezinde rol oynayan MC, substans P, VIP gibi diğer nöropeptitler, sebase glandlarda proliferasyon ve hiperplaziden sorumludur (44). Siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz (LOX) enzimleri, sebositlerde güçlü proinflamatuvar sitokinlerin yapımında görevli olan enzimlerdir (45). Sebositlerde 5-LOX ve COX enzimleri bol miktarda bulunmaktadır. Akne patogenezinde rol alan inflamasyonu, sebase bezlerin ve dolaylı olarak sebumun etkilediği söylenilebilir (46,47). Sebase bezler, *P. Acnes*'in aşırı çoğalması sonucunda immünolojik organ gibi davranmaya başlar. Toll like reseptör-2, TLR-4, TLR-6 gibi TLR'ler ve CD14 aracılığı ile *P. acnes*'in sebositleri stimüle ettiği, sebase glandlardan antimikrobial peptitlerin salınımını uyardığı ve bunların sonucunda inflamasyonu tetikleyip akne lezyonlarında artış yaptığı görülmüştür (48,49).

2.2.3. Bakteriyel Kolonizasyon ve *Propionibacterium Acnes*

Aknede gözlenen inflamatuvar yanıtı, pilosebase foliküllerin mikrobiyomunda baskın olarak bulunan *P.acnes*'in doğal ve adaptif immün yanıtı uyarma yeteneği katkıda bulunmaktadır (50). *Propionibacterium acnes*, akne patogenezinde kilit rol oynayan bir bakteridir, 2016 yılında *Cutibacterium acnes* (*C. Acnes*) şeklinde yeniden adlandırılmıştır, daha önceki adlandırma ile oluşan kafa karışıklığını gidermek adına, taksonomik olarak kutanöz grup için *Propionibacterium* adı kullanılmaya devam edilmektedir (51,52). Derinin pH'ı, oksijen ve nem miktarı gibi faktörlerin etkisi ile kişiye özel bakteriyel flora ortaya çıkmaktadır. Kişiye özel bu florada en sık görülen mikroorganizmalar *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Malassezia*'dır (53). Hem akneli hem de sağlıklı deri örneklerinde baskın mikroorganizmalar olan ve patojenik mikroorganizmaların yerleşmesini engelleyen *C. acnes*, *S. epidermidis*, *Malassezia* türlerinin kommensal veya fırsatçı patojen olarak rolleri tartışmalıdır. Akne başlangıcında *C. Acnes* sayısındaki artıştan ziyade, deri florasının dengesinin bozulması ve mikrobiyal çeşitliliğin kaybı daha önemli role sahiptir (54,55).

Akneli ciltler ve sağlıklı ciltler için *P.acnes* suşları tanımlanmıştır. Antibiyotik direnci ile ilişkili genleri taşıma ihtimalinin, akne ile ilişkili suşlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Suşlardan akne ile ilişkili olanlar, yardımcı T hücreler (Th)-17 hücrelerini interferon gama (IFN- γ) ve proinflamatuvar IL-17 üretmesi için stimüle

ederken, sağlıklı cilt ile ilişkili suşlar Th-17 hücrelerini antiinflamatuvar etkili IL-10 üretmek için stimüle ederler (56–59).

P.acnes akne patogenezinin sebum sekresyonunu arttırarak, komedon oluşumunu indükleyerek ve inflamasyonu tetikleyerek etki eder(17). *Propionibacterium acnes*; proteinaz, hyaluronidaz, endoglikoseramidaz, sialidaz ve nörominidaz ve lipaz başta olmak üzere çok sayıda medyatör salgılar. Bu medyatörlerin folikülde birikmesi ile, folikül duvarının çatladığı ve dokuda hasara sebep olarak akneyi arttırdığı düşünülmektedir (50).

Propionibacterium acnes, TLR-2 ve TLR-4 aktivasyonuna yol açarak akne patofizyolojisinde rol oynar ve bu reseptörlerin aktivasyonu ile keratinositlerden en önemli komedojenik sitokin olan IL-1 α 'nın salınımını uyarılır. İnterlökin-1-alfa, akne oluşumuna sebace kanal epitelinde hiperkeratozu stimüle ederek ve vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını uyararak neden olur. Toll like reseptörler aktive olunca; IL-1 α salınımı dışında proinflamatuvar ve immünmodülatör sitokinler olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, matriks metalloproteinazlar (MMP), human beta defensin 2 (hBD2), IL-6, 8, 10, 12 salınır (11,25,41,60). *Propionibacterium acnes* reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna, keratinositler üzerinde eksprese edilen CD36 reseptörü ile sebep olmaktadır. Bu radikaller inflamasyona sebep olmakta ve bakterileri ortamdan uzaklaştırmaktadır (23).

Biyofilm oluşumu, *P. acnes*'in bir başka virülans faktörüdür. Biyofilm oluşumu konakçı immün cevabına ve antibakteriyel ajanlara karşı direnç oluşturmaktadır (61). *Propionibacterium acnes*, komplemanı aktive ederek, C3a ve C5a salınımına sebep olur, kompleman aracılı vasküler permabiliteyi ve kemotaktik lökositlerin inflamasyondaki etkisini artırır (62).

2.2.4. İnflamasyon

Aknede kutanöz mikrobiyomun değişimi; hipersebore, anormal foliküler keratinizasyon ve *P. acnes*'in foliküler kolonizasyonunun etkileşimi sonucunda meydana gelir ve bu durum akne lezyonlarının progresyonunu hızlandıran inflamatuvar reaksiyonlara yol açar (41). Araştırmalar aknenin başlangıcı, gelişimi ve gerileme evrelerinin hepsinde inflamasyonun önemli bir yere sahip olduğunu saptamışlardır.

Aknede inflamatuvar cevabı tetikleyen en önemli faktörler IGF-1 ve virulan *P. acnes*'dir. Sebositlerden proinflamatuvar sitokin salınımını indüklemek için IGF-1'in yeterli olduğu gösterilmiştir. Sebositler IGF-1 ile uyarıldıktan sonra, sebositlerden nükleer faktör kappa B (NF- κ B), IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımında artış olduğu gözlenmiştir (63).

İnflamasyonda rol oynayan nötrofiller, komedon bölgesine geldiğinde lizozomal hidrolitik enzimleri ile foliküler epitelde parçalanmaya sebep olur. *Propionibacterium acnes* ile etkileşimleri sonrasında nötrofillerin hidrolitik enzimlerini salgıladıkları düşünülmektedir. *Propionibacterium acnes*, nötrofillerin salgıladığı hidrolitik enzimlere ek olarak başta proteazlar olmak üzere litik enzimler salgılar ve komedonların parçalanmasına katkı sağlar (64). İmmün sistem hücreleri ile komedon içeriğinin etkileşimi sonucunda inflamasyon oluşur, bu inflamasyon papülopüstül oluşturacak kadar hafif spektrumda veya nodülökistler oluşturacak kadar şiddetli spektrumda olabilir (65).

Baskın hücre olarak nötrofillerin bulunduğu inflamatuvar infiltratta, süpüratif püstüller meydana gelir. Lenfosit ve yabancı cisim tipi dev hücrelerin nötrofillere ek olarak bulunması ise inflame papül, nodül, kist oluşumuna neden olur (65).

Propionibacterium acnes, klasik ve alternatif kompleman yolağını Th17/Th1 yolağını uyarıp, Th17 ilişkili sitokinlerin artışını sağlar ve akne lezyonlarının gelişimine sebep olur. Aktive olan kompleman inflamasyonun kalıcı olmasını sağlar (66,67). Akne gelişimine sebep olan diğer proinflamatuvar medyatörler ise lökotrienler (LT) ve prostaglandinlerdir (PG). Sebace gland hiperplazisi ve sebum miktarındaki artış, akneli derideki PPAR- γ aracılı COX-2 ekspresyonu ve PG-E2 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca akne lezyonlarında 5-LOX ve LT-A4 hidrolaz enzim ekspresyonlarında da artış saptanmıştır. İnflamatuvar akne lezyonlarında LOX inhibitörü kullanımıyla belirgin azalma saptanmıştır (47,68,69).

Antimikrobial peptidlerin (hBD1, hBD2 ve katelisinler) oluşumunu linoleik asit gibi serbest yağ asitleri tetikleyerek, kutanöz bağışıklığa büyük katkı sağlamaktadır. İnflamatuvar yanıt oluşumuna sebep olup, bakterisidal etki sağlarlar (70).

2.2.5. Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler

2.2.5.1. Genetik

Patogenezi multifaktöriyel olan akne genetik yatkınlığın rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Sebace glandların sayısı, büyüklüğü ve aktivitesi kalıtsal olarak aktarılmaktadır. Birinci derece akrabaları akneden etkilenen bireylerde, üç kattan fazla risk olduğu vaka kontrol çalışmaları ile ortaya konulmuştur (71–73). Genetik faktörlerin neonatal akne, nodülökistik akne ve akne konglobata gibi akne varyantlarında da rolü olduğu ortaya konulmuştur (74). Ghodsi ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada; ailede akne hikayesi olan orta ve şiddetli akne hastalarında, akne oluşum riskini arttıran en önemli risk faktörünün aile bireyleri arasından annede akne hikayesinin varlığı olduğu saptanmıştır. Ailede etkilenen birey sayısı arttıkça, hasta grubunda orta ve şiddetli akne riskinin artabileceğini bildirmişlerdir (75).

Akne patogeneziye katkıda bulunabilecek ve yeni tedaviler için hedefler oluşturabilecek birçok genetik çalışma ortaya konulmuştur. Akne oluşum sürecinde, keratinositler tarafından oluşturulan doğal immün yanıtta rol alan çeşitli gen polimorfizmleri araştırılmıştır (TLR genleri, anti inflamatuvar özellikteki ürünlere ait genler ve TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler ve metalloproteinazlar) (76). 2008 yılında Baz ve arkadaşlarının yürüttükleri araştırmalarında, Türk toplumunda TNF- α 308 G/A SNP'nin akneye yatkınlık oluşturabileceği sonucuna varılmıştır. Akne gibi kronik inflamatuvar hastalıklara yatkınlıkla TNF- α 'nın, -308 pozisyonunda, adenin yerine guaninin geçtiği polimorfizm ilişkili bulunmuştur (77).

Doğal immünite ve steroid hormon metabolizmasındaki 21-hidroksilaz (CYP21A2), steroid 5 α -redüktaz tip I (SRD5A1) enzimlerini kodlayan genler, somatotropik aks (GH1, GHR, IGF1, IGFBP3, ve IGF1R) ve FOXO1-A, PPAR, fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2, MC-5R, MC-1R, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13, TNF- α , IL-1 α , ve TLR2 ve 4 gibi genler akne patogenezi ile ilişkili bulunmuştur. Akne; Apert sendromu, Trizomi 8 ve 13, XYY sendromu, PAPA sendromu, PKOS gibi genetik sendromların bir komponenti olarak ortaya çıkabilmektedir(76,78).

2.2.5.2. Diyet

Akne oluşumu ve şiddetinde diyet faktörlerinin etkisi tartışmalıdır; çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Akne oluşumu ve artmış akne şiddeti ile ilişkilendirilen ana diyet faktörleri; hiperglisemik karbonhidratlar, doymuş ve trans yağlar, dallı zincirli aminoasitlerden zengin süt ve süt ürünleri gibi tipik batı diyeti elemanlarıdır (79). Akne şiddetini çikolata tüketiminin arttırdığı ile ilgili yaygın bir kanı olsa da, akne prevalansı veya şiddeti ile çikolata tüketimi arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır (80). Akne vulgaris’de lif açısından zengin beslenme, çinko, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve A vitamini gibi faktörlerin olumlu etkilerine dair veriler sınırlı olmak ile birlikte bu besin takviyelerinin aknedeki rolünü belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (81).

Forkhead box protein O transkripsiyon faktörü, aknede patogenezinde kilit role sahip olup, nükleer FoxO1 düzeyini azaltarak etki gösterir. Akneyi uyaran tüm faktörler bu mekanizma üzerinden etki göstermektedir. Forkhead box protein O1, sestrin 3’ü uyatarak, mTORC1’i inhibe eder. İnsülin/IGF sinyalleşmesinin arttığı batı tipi diyet varlığı ve puberte gibi durumlarda FoxO1 fosforilasyonla inhibe olarak mTORC1 üzerindeki inhibe edici etkisi ortadan kalkar ve mTORC1 aktive olur (79). mTORC1; sebase bezlerde lipid sentezini, akroinfundibular hücrelerde büyüme ve proliferasyonu, insülin rezistansını ve TLR-2 kaynaklı inflamasyonu uyarmaktadır (82).

İnsülin IGF-1’in yapımını artırır ve IGF bağlayıcı proteini azaltır. IGF-1; overler, adrenal bez ve testislerde androjen sentezini uyarır. IGF-1 düzeyinin arttığı prematüre menarş, PCOS ve akromegali gibi hastalıklarda akne prevalansında artış görülmektedir. İnsülin ve IGF-1, kıl folikülü ve sebase bezlerde androjenlerin etkisinin artmasına sebep olmaktadır, bu durum insülin ve IGF’nin akne gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir (83,84). Süt, düşük glisemik indekse sahip olmasına rağmen içindeki hormonal bileşenler, endojen IGF-1 seviyelerini ve mTORC1’in aşırı artmasına sebep olarak yüksek glisemik indeksli gıdaları taklit ederek glisemik ve insülinemik seviyeleri arttırabilir (82).

2.2.5.3. Kozmetik

Kligman ve Mills tarafından 1972 yılında kozmetik aknesi tanımlanmıştır. Yüzde küçük dağınık komedonlar ve az sayıda inflamatuvar lezyon ile karakterizedir. Kozmetik ürünlerde akne alevlenmesini tetikleyen komedojenik içerikler; agresif cilt

temizleyicileri, yağlı fondötenler, pudra uçucu yağlar ve ph değeri 8 olan sabunlardır. Özellikle sebase bölgelerde, uygun olmayan kozmetiklerin kullanılması ve agresif cilt bakımı sonucu cildin bariyeri bozulmakta ve mikrobiyomu değişmektedir, bunların sonucunda doğal bağışıklık sistemi uyarılıp akne alevlenmesine sebep olmaktadır (85).

2.2.5.4. İlaç

İlaç ile indüklenen aknede lezyonlar monomorfik olup, komedon ve kist erken dönemde görülmez, sekonder değişiklik olarak geç dönemde komedon ve kist ortaya çıkabilir. Tetikleyici ilacın kesilmesi ile lezyonlar iyileşir, tekrar kullanımı ile tekrarlar. Konvansiyonel tedavilere dirençlidir (86).

Androgenetik progestin içeren 1. ve 2. kuşak oral kontraseptifler, anabolik steroidler, kortikosteroidler, izoniazid, lityum, B2, B6, B12 vitamini, fenitoin, iodid ve bromidler, azatiopürin, bazı kemoterapotikler akne oluşumuna neden olabilir (85,87).

2.2.5.5. Hormonlar

Androjenler, akne vulgaris patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Pubertenin başlaması ile birlikte hem erkek hem de kadın cinsiyette, sebase bezler androjen hormonların etkisi ile aktifleşir ve sebum sekresyonu artar (88). Aknenin IGF-1 tarafından tetiklenen androjen bağımlı bir hastalık olduğu düşündüren kanıtlar mevcut olup akne patogeneğinde insülin/IGF-1, androjen sentezi ve p53 aracılı sinyal yolları arasındaki etkileşimler önemli bir yere sahiptir (89). İnsülin direnci, IGF-1 düzeyinde artışa sebep olarak, androjen üretimini uyarır ve bu durum sebum üretiminde artışa neden olabilir. İnsülin direncinde ve IGF-1 düzeylerindeki artış, aknenin tipik başlangıç zamanı olan puberte döneminde gözlenmektedir (90). Bazı çalışmalarda serum IGF-1 seviyeleri, postadolesan aknesi olan kadınlarda, aknesi olmayan kadınlara göre daha yüksek saptanmış ve akne lezyon sayıları ile serum IGF-1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (91,92).

Sebum artışına sebep olan başlıca hormonlar androjenler, östrojenler, progesteron, büyüme hormonu (GH), insülin, IGF-1, CRH, adrenokortikotropik hormon (ACTH), MC'ler ve glukokortikoidlerdir. Bu hormonlar arasında androjenler (testosteron, dihidrotestosteron, DHEA-S) sebum sekresyonunu ve sebase glandların

büyümesini en çok etkilemekte olup, akne şiddeti ile sadece testosteron ve DHEA-S düzeylerinin seviyeleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Adrenal gland tarafından üretilen DHEA-S seviyesi, adrenarjin başlaması ile birlikte artar. Sebace glandda daha potent androjenlerin üretimi için DHEA-S öncü molekül olarak kullanılır. Sebum üretimi ve komedonal akne gelişimi ile puberte öncesi DHEA-S artışı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (34).

Östrojen, androjen salgısını inhibe ederek veya sebace glandların büyümesi ve fonksiyonu ile genleri modüle ederek etkisini göstermektedir. Östrojen düzeylerinin akneli hastalarda daha düşük olduğu ve eksojen östrojen takviyesinin bu hastalarda faydalı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (93). Puberte döneminin ilk birkaç mensturasyon siklusunda östrojenin düşük olup, bu dönemin aknenin en sık görüldüğü dönem olması bu teoriyi desteklemektedir (94).

Beslenme alışkanlığı ve vücut ağırlığının belirlenmesinde, immün fonksiyon ve pigmentasyonda rol oynayan MC'ler içinde melanosit stimüle edici hormon ve ACTH bulunmaktadır. Sebace bezler, epidermis ve kıl foliküllerinde MC-5 reseptörü bulunmaktadır. Araştırmalarda MC-5 reseptör eksikliği olan farelerde sebum üretiminde azalma olduğu bulunmuş, ancak etki mekanizması tam olarak netleştirilememiştir (95).

2.2.5.6. Çevresel Faktörler

Akne oluşumunu, süre ve şiddetini etkileyen çevresel faktörler; diyet, psikososyal faktörler ve yaşam tarzı, kozmetik ve mekanik faktörler, çevre kirliliği, ilaçlar ve iklim koşulları olarak yedi ana kategoriye ayrılabilir.

2.2.5.7. İklim

“Tropikal akne” olarak adlandırılan inflamatuvar akne alevlenmesini, iklim koşulları ve mevsimsel değişiklikler tetikleyebilmektedir. Cildi etkileyen önemli çevresel faktörler sıcaklık, nem ve ultraviyole radyasyondur (85). UVA ve UVB'nin stratum korneum tabakasında kalınlaşmaya, yağ bezlerinde hiperplaziye, sebum salınımında ve komedon oluşunda artışa neden olduğu saptanmıştır. Bunların sonucunda cilt mikrobiyomu değişmekte ve *P. acnes* sayısında aşırı artış meydana gelmekte ve bunlar akne alevlenmesine sebep olabilmektedir (96,97).

Mevsimlerin, akne ve akne alevlenmesine etkisinin araştırıldığı bir makalede, hastaların %40'ında yaz aylarında, %6'sında kış aylarında, %2'sinde ise yağmurlu mevsimlerde, aknede alevlenme olduğu saptanmıştır (98).

2.2.5.8. Hava Kirliliği

Sebum seviyeleri ve akne lezyonlarında, hava kirlleticilere kronik maruziyet sonucu reaktif oksijen türevleri ve inflamasyonun zararlı etkileri üzerinden artış olduğu rapor edilmiştir. Akneye sebase folikülleri tıkayarak kömür katranı, ham petrol gibi çözünmez ürünler sebep olmaktadır. Sigara kullanımının koruyucu ya da risk faktörü olarak akne şiddeti ve prevalansına etkisi çalışmalarda tartışmalıdır (99–102).

2.2.5.9. Psikososyal ve Yaşam Tarzı Faktörleri

Psikolojik stres, aknede şiddetlendirici faktör olarak görülmekte olup stres ve akne şiddetindeki artış arasında bir ilişki olduğu araştırmalarda ortaya konulmuştur (103,104). Emosyonel stres, pilosebace aktiviteyi değiştirip başta CRH olmak üzere hormonların, nöropeptitlerin ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olarak akne alevlenmesine sebep olmaktadır (105).

Kısa dalga boyunda görünür ışık, akıllı telefon ve tablet gibi cihazlardan yayılarak deride Staphylococcus aureus (S. Aureus), miktarını arttırıp deri mikrobiyomunu bozarak akneyi etkileyebilir. Modern yaşam tarzı diye tanımlanan çevre gürültüsü, sosyoekonomik baskılar ve ışık maruziyeti gibi stresli durumlar akne oluşumunda rol oynayabilir (106,107).

2.3. AKNE KLİNİĞİ VE SINIFLANDIRILMASI

Sebase glandların yoğun olarak bulunduğu seboreik bölgelerde, akne lezyonları gözlenmektedir. Seboreik bölgeler; saçlı deri, yüz, postauriküler bölge, kulak kepçesi, göğüs, sırt, aksilla, inguinal bölgeleri içermektedir. Akne en sık yüz bölgesini tutmaktadır (108).

Birçok farklı lezyon tipiyle karakterize olan aknede bir lezyon tipi baskın olabilmekle birlikte, birden fazla lezyon tipi bir arada bulunabilmektedir. Primer lezyon tipleri; komedonlar gibi non inflamatuvar lezyonlar; papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar lezyonlardır. Atrofik, hipertrofik, keloidal skarlar, post inflamatuvar

hiperpigmentasyon, eritem, sinüs traktları sekonder değişiklikler olarak ortaya çıkar ve akne tedavisini etkilerler (109–111).

2.3.1. Non-İnflamatuvar Lezyonlar

Kapalı komedon, genellikle üzerinde foliküler açıklığı olmayan, deri renginde, 1 mm çapında, küçük kubbe şeklinde lezyonlardır. Kıl folikülüne sebase bez kanalının bağlandığı bölgedeki açıklığın, sebum ve keratinositlerle dolması sonucunda komedonlar ortaya çıkar. Burun üzeri, alın ve yanakların üst kısımları komedonların en sık yerleştii yerlerdir. Çalışmalarda, komedonların büyük bir kısmının 4 hafta içinde kendiliğinden kaybolduğu, hepsinin inflamatuvar lezyonlara ilerlemediği bildirilmiştir. Deri yüzeyinden daha derinde yerleşen kapalı komedonların tespit edilebilmesi için aydınlık bir ortamda muayene, derinin gerilmesi ve palpasyon gerekebilmektedir (108,112,113).

Açık komedon, kubbe şeklinde papüller şeklinde görülen, genişlemiş folikül açıklığın içinde lipit ve melaninin okside olmasına bağlı olarak oluşan koyu renkli keratin tıkaç nedeniyle siyah renkte görülen lezyonlardır (109).

Büyükölüklerine, morfolojilerine ve klinik davranışlarına göre birçok komedon alt tipi tanımlanmıştır. apı 1 mm'den büyük, beyaz papüller şeklinde görülen makrokomedonlar, dokunmakla pürtüklü his veren çoğunlukla alın bölgesine yerleşen çok sayıda küçük papüllerden oluşan zımpara kağıdı komedonlar, deride daha yerin yerleşim gösteren, 0.5 santimetreden büyük geniş deniz altı komedonlar, görünür hale gelmesi için deriyi gerginleştirip iyi bir ışık kullanılarak ortaya çıkan kayıp komedonlar, normal görünümlü deride histopatolojik inceleme ile saptanan mikrokomedonlar olmak üzere bir çok komedon alt tipi tanımlanmıştır (112,114,115).

2.3.2. İnflamatuvar Lezyonlar

Papüller: 1-5 mm çapında, eritemli, solid bazen ağrılı olabilen lezyonlar olup, noninflamatuvar lezyonlardan inflamatuvar lezyonlara geçişte ara form olarak kabul edilirler.

Püstül: 1-5 mm çapında, püy içeriği ile kendini gösteren, merkezi sarı beyaz renkte tabanı kırmızı olan lezyonlardır.

Nodül: 5-10 mm çapında endüre lezyonlardır. Nodüller, abse formasyonuna dönüşebilir ve şiddetli inflamasyona sekonder komşu nodüllerin birleşerek abse oluşturmasıyla konglobat lezyonlar ortaya çıkabilir. Nodüller ya da derin püstüller arasında meydana gelen sinüs traktları, skatrise sebep olabilir (20,116).

2.3.3. Skar

Orta ve şiddetli inflamatuvar akne de daha sık olmak üzere, bazen hafif şiddetli akne de skar meydana gelebilmektedir. Papüllerden veya post inflamatuvar lezyonlardan, orta şiddetli aknesi olan kişilerde skarlar meydana gelebilmektedir. Akneye sekonder meydana gelen skarın sadece üçte biri 6 ay içinde düzeltilmektedir (117). Skar oluşumunun önlenmesi açısından erken tedavi oldukça önemlidir.

Atrofik skar (boxcar, ice pick ve rolling) ve hipertrofik skar-keoid skar olmak üzere akne skarları iki ana gruba ayrılmaktadır. Atrofik skar alt tiplerine bakıldığında; “ice pick” skarlar deri yüzeyinde geniş dermise doğru tabanı daralan, derin, dik kenarlı skarlardır. “Boxcar” skarlar, derin veya yüzeysel olabilen tabanı geniş keskin sınırlı skarlardır. “Rolling” skarlar geniş, yüzeysel ve dalgalı zemini olan skar tipidir (118).Hipertrofik skarlar, daha çok gövdede oluşma eğilimindedir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon, deri tipi koyulaştıkça daha fazla ortaya çıkan, ancak tüm deri tiplerinde görülebilen lezyonlardır (112,119).

2.4. AKNE ÇEŞİTLERİ

2.4.1. Akne Fulminans

Akne fulminans (AF), patogenezi henüz tam olarak anlaşılamayan nadir görülen akne tipidir. Akne maligna veya akut ateşli akne konglobata olarak da adlandırılan AF ile ilgili literatürde 200’den daha az sayıda vaka bildirilmiştir. Akne fulminans lezyonları akut bir başlangıç gösterir, hızla ortaya çıkan ağrılı erozyonlar, şiddetli ve sıklıkla skara sebep olan hemorajik krutlarla karakterizedir. Ateş, eklem ağrıları ve osteolitik kemik lezyonlarının gelişimine sebep olan bazen hospitalizasyon gerektirebilecek kadar şiddetli sistemik inflamasyon tablosu gelişebilmektedir. Şiddet spektrumu sadece ciltte lokalize olan formdan(sistemik semptomları olmayan AF), sistemik semptomlu AF’ye kadar değişebilmektedir.

Çoğunlukla daha önceden hafif-orta şiddette akne tanısı olan adolesan erkeklerde, ani başlangıçlı, sıklıkla gövdede olmak üzere, çok ağrılı hemorajik nodül ve plakların nekrotik ülserasyona dönüşüp şiddetli skarlarla sonuçlanması ile karakterize bir akne tipidir. Komedon nadiren görülür. Ateş, artralji, miyalji, eritema nodozum, hepatosplenomegali, lökositoz, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C reaktif protein (CRP) yüksekliği, litik kemik lezyonları gibi sistemik belirti ve bulgular görülebilir. Şiddetli aknesi olan kişilerde, yüksek doz izotretinoin tedavisi kullanıldığında AF tetiklenebilir. Sistemik semptomlar, genellikle bu forma eşlik etmez (sistemik semptomlar olmadan izotretinoin ile indüklenen AF), ancak genellikle ülserasyon, krut ve skar şiddetlidir. Genetik faktörler, yüksek testosteron düzeyleri ve anabolik steroid kullanımı AF için bilinen diğer risk faktörleri arasındadır (120,121).

2.4.2. Akne Konglabata

Akne konglabata, sıklıkla genç erkeklerde görülen, sistemik bulguların eşlik etmediği, gruplaşmış komedonlar, inflamatuvar papüller, nodüller, apseler, sinüs traktları ve skarların görüldüğü şiddetli bir akne varyantıdır (122). Lezyonlar akne vulgarisin aksine yüzde değil, gluteal bölgeye uzanacak şekilde gövdede ve üst ekstremitelerde görülmektedir (9).Foliküler oklüzyon tetradının dissekan selülit, hidradenitis süppürativa ve pilonidal sinüs ile birlikte bir komponentini oluşturmaktadır (121).

2.4.3. Akne Ekskoriye

Akne ekskoriye, sıklıkla genç kadınlarda görülen psikiyatrik sorunların akne lezyonlarına yansımış formudur. En sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar depresyon ve anksiyetedir. Akne lezyonlarının sürekli travmatize edilmesi sonucu meydana gelen kurutlu erozyonlar ile karakterizedir. Akne tedavisine ek olarak, psikiyatrik destek tedavisi de bu formda gerekebilmektedir (116,123).

2.4.4. Pediatrik Akne

Pediatrik akne yaşa göre klasifiye edilmektedir. 0-6 hafta arası neonatal akne, 1-12 ay arası infantil akne, 1-7 yaş arası orta çocukluk aknesi, 7-12 yaş arası

preadölesan akne, 12-18 yaş arası görülen akne ise adölesan akne olarak isimlendirilmektedir (124).

2.4.4.1. Neonatal Akne

Neonatal akne; özellikle erkek bebeklerde doğumda veya sonrasında ortaya çıkar, genellikle alın veya yanaklarda açık-kapalı komedon, papül, püstül şeklinde görülür. %20'den fazla yenidoğanda görülür, genelde 2 haftalıkken ortaya çıkar ve yaşamın ilk 3 ayı içerisinde lezyonlar tamamen kaybolur. Geçici ve benign bir durum olması nedeniyle aileyi bilgilendirip tedavisiz takip yeterli olabilmektedir. Bununla birlikte benzoil peroksit (BPO) ve %2'lik ketakonazolün de tedavide etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (125).

2.4.4.2. İnfantil Akne

İnfantil akne, 1-12 ay arasında görülen akne tipidir. Komedon varlığı ile karakterize, erkeklerde daha sık görülen akne formudur, papül, püstül, nodül de görülebilmektedir. Skar bırakma riski bulunmaktadır ve adolesan aknenin daha şiddetli olabileceğinin bir göstergesi olabilir. Genellikle 4-5 yaşa kadar iyileşir, adölesan döneme kadar çok nadiren devam edebilir.

Dihidroepiandesterondaki geçici yükselme ve yaşamın 6-12. aylarında meydana gelen lüteinleştirici hormon (LH) seviyesinde artış ve bunun sonucunda ortaya çıkan testosteron artışının da akne oluşumuna sebep olabileceği düşünülmektedir. Benzoil peroksit ve/veya topikal retinoidler tedavide önerilir, izotretinoin ve eritromisin şiddetli olgularda tedaviye eklenebilir (123,126,127).

2.4.4.3. Orta Çocukluk Aknesi

Orta çocukluk aknesi 1-7 yaş arasında en nadir görülen çocukluk çağı akne tipidir. Sıklıkla yüzde görülür. İnfantil akne olduğu gibi adolesan dönemde aknenin daha şiddetli olabileceğinin bir göstergesi olabilir. Altta yatan hiperandrojenizm varlığını gösterebilir, bu nedenle bu yaşlarda akne görüldüğünde altta yatan endokrin bozukluktan şüphe edilmeli ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Tiroid uyarıcı hormon (TSH), LH, foliküler uyarıcı hormon (FSH), prolaktin, 17-hidroksiprogesteron, serum DHEA-S, total ve serbest testosteron düzeyleri istenmelidir (124,127).

2.4.4.4. Prepubertal Akne

7-12 yaş arası çocuklarda esas olarak T bölgesini (alın ve merkezi yüz bölgesi) tutan, komedonlarla karakterize akne tipidir. Hiperandrojenizm belirtileri varlığında veya akne çok şiddetli olduğunda PKOS ve diğer endokrinolojik bozukluklar açısından araştırılmalıdır (116,128).

2.4.5. Akne Tarda

Erişkin başlangıçlı akne veya akne tarda veya post-pubertal akne olarak isimlendirilen, 25 yaş üzeri kişilerde görülen, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen akne alt tipidir. Persistan akne, geç akne veya rekürren hastalık olmak üzere 3 alt grupta incelenmektedir. Adölesan dönemde başlayıp erişkin dönemde devam eden persistan akne, yetişkin dönemde başlayan geç akne, adölesan dönemde başlayan ancak aknesiz bir dönem geçirildikten sonra erişkin yaşta aknenin tekrar ortaya çıktığı rekürren akne, akne tardanın alt tipleridir (129).

Adölesan dönemde görülen akneden farklı olarak komedonlar nadiren görülmekte olup, papül ve püstüller daha ön plandadır. Çene, yanak ve mandibular bölge ön planda tutulmaktadır. Seyri hafif veya orta şiddette olmakla birlikte, erkek hastalarda nodülokistik lezyonlarla seyreden şiddetli formlar daha sık görülmektedir (130,131).

Kadınlarda akne tarda görüldüğünde veya hiperandrojenizmin diğer klinik bulgularının varlığında serbest ve total testosteron, DHEA, LH, FSH değerleri istenmelidir. PKOS'tan şüphelenildiğinde ek olarak transvajinal ultrason da önerilmektedir. Hastaların çoğunda hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulgusu olmasa bile, DHEA düzeyleri hafif yüksek olarak saptanabilmektedir (132).

2.4.6. Radyasyon Aknesi

Radyasyon alanında, yüksek dozda derin penetrasyonlu radyoterapi sonrası meydana gelen, esas olarak komedon oluşumuyla karakterize, radyasyon dermatitinin akut evresinin iyileşmesi sırasında ortaya çıkan akne lezyonudur (133).

2.4.7. Akne Aestivalis

25-40 yaş arası kadınları etkileyen, ilkbahar yaz aylarında görülen, yüzde kırmızı milimetrik papüllerle seyreden akne mallorca olarak da bilinen akne alt tipidir (98,134).

Bunlar dışında komedojenik kozmetik ürün kullanımı sonucu oluşan “kozmetik akne”, tekrarlayan basınç, friksiyon ve ovalama sonucu meydana gelen “mekanik akne”, alkali sabun ile aşırı yıkama sonucu ortaya çıkan “deterjan aknesi”, klorinize hidrokarbonlar ile temas sonucu meydana gelen “klor aknesi” aknenin diğer varyantlarıdır (9,106).

Sendromlarla ilişkili birçok akne alt tipi mevcut olup; sinovit, akne, püstüloz, hiperostozis, osteitis komponentlerini içeren SAPHO sendromu; piyojenik artrit, piyoderma gangrenozumu içeren PAPA sendromu; sebore, akne, hirsutizm ve/veya androjenik alopesiyi içeren SAHA sendromu; kraniyosinositoz, brakisefali, hipertelorizm, sindaktili, orta-şiddetli akne içeren Apert sendromu; PKOS ve Favre-Racouchot sendromu bu sendromlar arasındadır (116,135,136).

2.5. AKNE TANISI

Akne vulgaris tanısı fizik muayene ile konulur, klinik muayene ve tıbbi öykü ayırıcı tanı yapmak için yeterlidir. Beklenen akne başlangıç yaş aralığı dışında olan hastalar (çocuklar ve yetişkinler), standart akne tedavilerine yanıt vermeyen hastalar, sistemik belirtiler ve eşlik eden hastalık varlığı gibi atipik olgularda; laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri veya lezyondan alınan biyopsi ile patolojik inceleme doğru tanı için gerekebilmektedir (137).

Akne vulgarisli hastaların büyük çoğunluğunda rutin endokrinolojik tetkiklere gerek duyulmamaktadır. Akne vulgaris patogeneğinde, androjenlerin rolü bilinmesine rağmen, bazı durumlarda endokrinolojik değerlendirme önerilmekte olup, çoğu hasta normal hormon profiline sahiptir. Endokrinolojik açıdan değerlendirme; akne lezyonlarının yüzün alt üçte birlik kısmında olması, çene ve çene çizgisi boyunca yerleşmesi, PCOS, virilizasyon bulgularının olması, insülin seviyesinin yüksekliği, üçüncü dekatta ortaya çıkan geç başlangıçlı akne varlığı, tedaviye dirençli akne, prepubertal akne, premenstürel başlangıç gibi durumların varlığında yardımcı olacaktır (138–140).

Hormonal akneden şüphelenilen hastalarda başlangıç tarama testi olarak; total ve serbest testosteron seviyeleri, DHEA-S ve 17-hidroksiprogesteron düzeyleri (geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazinin taranması açısından), FSH, LH, androstenedion, prolaktin ve kortizol seviyelerine bakılması önerilmektedir. Akne vulgarisi şiddetli olan hastalarda GH, IGF, lipid seviyeleri, insülin, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), östrojen ve progesteron seviyelerinde anormal sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (141–145).

2.6. AKNE AYIRICI TANISI

Lezyonların yerleşim yerine, morfolojik görünümüne ve ortaya çıktığı yaş grubuna göre çok sayıda hastalık ayırıcı tanıda düşünülebilir. Akne yenidoğan döneminde; sebase hiperplazi, miliaria rubra, kandidal enfeksiyonlar ile karışabilmektedir. Rozasea, perioral dermatit, psödofolikülitis barba, tuberosklerozda görülen fasiyal anjiofibromlar gibi inflamatuvar yüz lezyonları ve verruka plana, milyum, sebase hiperplazi, nevus komedonikus, adneksiyal tümörler (trikoeplityoma, trikodiskoma veya fibrofolliküloma gibi) non-inflamatuvar yüz lezyonları ve Favre-Racouchot sendromu ayırıcı tanıda ön planda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkan, keratozis pilaris, hidradenitis suppurativa ve steatokistoma multipleks ile de ayırıcı tanıya girer. İlaç ilişkili akne, neonatal sefalik püstüloz, akne kozmetika, akne mekanika, mesleki akne ve klorakne gibi akneiform erüpsiyonlar da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık grubudur (116,135).

2.7. AKNE ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akne şiddetinin değerlendirildiği birçok skarlama sistemi, tedavi yanıtın değerlendirilmesi ve hasta takibinin yapılabilmesi için bilimsel çalışmalarda tanımlanmıştır. İdeal bir ölçeğin geliştirilmesinde akne lezyonlarının klinik çeşitlilik göstermesi zorluk yaratmaktadır (146–148). Ülkemizde global akne derecelendirme sistemi (GADS) (149) ve Amerikan Dermatoloji Akademisi'nin önerdiği evreleme sistemi çalışmalarda en çok tercih edilen yöntemlerdir (148,150). Global akne derecelendirme sistemi (149); daha önceki sistemlerin sadece yüzdeki lezyonları içerecek şekilde olması, lezyon sayımının zor ve zaman alıcı olması, Amerikan

Dermatoloji Akademisi'nin önerdiği sistemde sadece inflamatuvar lezyonların değerlendirilmesi nedeniyle geliştirilmiştir (151).

1997 yılında Doshi ve arkadaşları tarafından GADS geliştirilmiştir. Her lezyon tipi için şiddet katsayısı ve her bir anatomik bölge için yüzey alanını, dağılımını ve pilosebace birim yoğunluğunu yansıtan bir faktör ortaya konulmuştur. Akne lezyonları; alın, sağ yanak, sol yanak, burun, çene ve göğüs ve sırt üst kısmı olmak üzere 6 anatomik bölgeye ayrılmış, her bölgede bulunan en şiddetli lezyon tipine göre puanlandırma yapılmıştır, puanlandırma sisteminde lezyon yok ise 0 puan, komedon varlığı 1, papül varlığı 2, püstül varlığı 3, nodül varlığına 4 puan verilmiştir ve bu puan ile alan faktörünün çarpılması ile lokal skor belirlenmiştir. Lokal skorların toplanması ile global skor hesaplanmakta ve global skor 1-18 arası hafif, 19-30 arası orta, 31-38 arası şiddetli ve 39 üzeri çok şiddetli olarak kategorize edilmektedir (150,151).

2.8. AKNE TEDAVİSİ

Multifaktöriyel patofizyolojiye sahip olan aknede tedavi başarısının elde edilmesi için, tüm patofizyolojik mekanizmaları hedefleyen, kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Topikal ve sistemik tedavi olmak üzere, akne tedavi seçenekleri iki kategoride incelenmektedir. Lazerler ve ışık temelli cihazlar, tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamaları ve diğer kozmetik işlemler medikal tedavi seçenekleri dışında kalan diğer tedavi seçenekleridir (152).

Tedavi rejiminin seçiminde hastanın yaşı, lezyonlarının tipi ve şiddeti, Fitzpatrick deri tipi, komorbid hastalıkları, daha önce akne için kullandığı ilaçlar ve bu ilaçlara uyumu, yaşam tarzı gibi faktörler ayrıntılı değerlendirilmelidir (153,154).

2.8.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedavi ajanları, topikal ve sistemik diğer tedavi ajanları ile kombine olarak uygulanabilmektedir. Topikal retinoidler, topikal antibiyotikler, BPO, topikal antibiyotik ve BPO kombinasyonları, topikal retinoid ve antibiyotik kombinasyonları, retinoidler/BPO/topikal antibiyotiklerin kombinasyonları, azelaik asit, topikal dapson ve salisilik asit başlıca topikal tedavi seçenekleri arasındadır (153).

2.8.1.1. Benzoil Peroksit

Benzoil peroksit, güçlü oksidan bir madde olup, reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu sağlayarak bakterisid etki göstermektedir. Antibakteriyel, antiinflamatuvar ve keratolitik etkisi mevcuttur. Tek başına ya da diğer tedavilerle kombine edilerek kullanılabilir (155). Benzoil peroksit güçlü antibakteriyel etkiye sahip olup, %2.5-%10 arasında değişen konsantrasyonlarda yıkama jeli, losyon, krem ve jel formları mevcuttur. Gebelik sınıfı C olup, süte geçip geçmediği tam olarak bilinmemektedir. Günde bir kez ince bir tabaka şeklinde uygulama sıklıkla önerilen tedavi şemasıdır. Tedavinin üçüncü haftasında lezyonlarda iyileşme başlamakla birlikte, 8-12. haftalar arasında maksimum etki ortaya çıkmaktadır (156).

Benzoil peroksit veya topikal antibiyotik ile kombine edilen BPO, akne lezyonları hafif şiddette olduğunda monoterapi olarak, akne lezyonları orta veya şiddetli olduğunda ise topikal bir retinoid veya sistemik antibiyoterapi ile kombine şekilde kullanımı önerilmektedir. Benzoil peroksitin topikal ve sistemik antibiyoterapi ile kombine kullanılması bakteriyel rezistansı gelişimini azaltmaktadır (153). Benzoil peroksit karşı direnç gelişimi henüz bildirilmemiştir. Kaşıntı, kızarıklık, pul pul dökülme, yanma, doz bağımlı iritan kontakt dermatit bilinen yan etkileri arasındadır. Ayrıca kılları ve kumaşları beyazlatma bir diğer bilinen yan etkisidir (155).

2.8.1.2. Topikal Antibiyotikler

Hafif ve orta şiddette papülopüstüler lezyonu olan hastalarda topikal antibiyotikler ilk tercihtir. Topikal olarak kullanılan antibiyotikler; eritromisin, klindamisin, tetrasiklin, nadifloksasin ve dapson olup folikül içinde birikip, antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Bakteriyel direnç gelişiminin önüne geçilebilmesi için monoterapi olarak ya da idame tedavi olarak kullanılmamalıdır. Komedonal akne de tek başına kullanımı önerilmemekte, hafif-orta şiddetli papülopüstüler akne de ise bakteriyel direnç gelişimi sebebi ile topikal retinoid ya da BPO ile kombine edilerek kullanılmalıdır. Topikal antibiyotiklerin etkinliğini artırmak ve bakteriyel direnç gelişimini önlemek için BPO ve topikal retinoidlerle birlikte kullanım önerilir (156). Avrupa kılavuzunda hafif ve orta şiddette papülopüstüler akne de en yüksek kanıt düzeyine sahip tedavi olarak, klindamisin ve BPO kombinasyonu önerilmektedir (157–159).

Topikal antibiyotik kullanım süresi minimum 6-8 hafta, maksimum 12-18 hafta olmalı ve eğer 8 haftadan uzun süre kullanılacaksa, topikal antibiyoterapinin yanına BPO eklenmelidir. Akne lezyonlarında olası nüks durumunda topikal antibiyoterapi tekrar başlanacaksa, bir önceki kullanımda fayda gördüğü antibiyotik tekrar başlanmalı, eğer fayda görmedi ise farklı bir antibiyotiğe geçiş yapılmalıdır. Antibiyotik kürleri arasında en az 5-7 gün BPO kullanılarak deriden dirençli mikroorganizmalar elimine edilmelidir (156).

Akne tedavisinde sık kullanılan topikal antibiyotiklerin etki mekanizması, formülasyonları, kullanım şekli, yan etkileri, gebelik, emzirme ve pediatrik dönemlerdeki kullanım önerileri Tablo 2.1’de gösterilmiştir (156).

Tablo 2.1. Topikal Antibiyotiklerin Özellikleri (156)

	Klindamisin	Eritromisin	Dapson
Formülasyon	%1 alkol bazlı solüsyon*, jel, losyon	%2-4 jel* ve solüsyon	%5*, %7.5* jel
Etki Mekanizması	Ribozomal RNA’nın 50s ünitesine reversible bağlanarak protein sentezi inhibisyonu	Ribozomal RNA’nın 50s ünitesine reversible bağlanarak protein sentezi inhibisyonu	Dihidropteroat sentetaz ve nükleik asit sentezi inhibisyonu
Kullanım Şekli	Günde bir veya iki kere ince bir tabaka şeklinde	Günde bir veya iki kere ince bir tabaka şeklinde	Günde iki kere ince bir tabaka şeklinde
Yan Etkiler	Fotosensitivite reaksiyonları, pruritus, kızarıklık, kserozis ve soyulma	Eritem, soyulma, yanma, iritasyon, yağlı deri hissi, kuruluk	Kuruluk, eritem, yanma, soyulma, kıyafetlerde/deride geçici sarı renk değişikliği
Gebelik Kategorisi	B	B	C

Tablo 2.1. (Devamı) Topikal Antibiyotiklerin Özellikleri (156)

	Klindamisin	Eritromisin	Dapson
Emzirme	Topikal uygulamalarda süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Topikal uygulamalarda süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Dapsonun süte geçtiği bilinmektedir. İlacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmeye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.
Pediyatrik Kullanım	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	Çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.
Önemli Noktalar	Çok nadiren ilaca bağlı psödömembranöz enterokolit gelişimi.	<i>P. acnes</i> suşlarına monoterapide direnç gelişimi yüksek.	Tedavi öncesinde G6PDH taramasına veya hematolojik parametrelerin takibine gerek yok.
*Topikal antibiyotiklerin ülkemizde olan formülasyonları, G6PDH: Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz			

2.8.1.3. Topikal Retinoidler

Retinoidler, A vitamini türevi ilaçlardır. Retinoik asit türevleri tretinoin (1. jenerasyon), adapalen ve tazaroten (3. jenerasyon) olmak üzere 3 ana gruptur. Hem komedon oluşumunun engelleyici hem de komedonları yok edici etkileri mevcuttur. Mikrokomedon oluşumunu; foliküler keratinositlerin farklılaşmasını ve keratinizasyon bozukluğunu düzenleyerek, retinoik asit reseptörleri üzerinden etki gösterip, engellemektedir. Komedon ve inflamatuvar lezyonlar gibi mikrokomedon zemininden gelişen lezyonların oluşumunu da engellemektedir. Benzoil peroksit ve antibiyotiklerin penetrasyonunda artışa neden olarak, etkinliklerinde yükselmeye sebep olmakta ve bunu keratinoist farklılaşması ve deskuamasyonunu düzenleyerek sağlamaktadır. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde topikal retinoidler etkilidir (160).

Retinoidlere bağılı ortaya çıkan yan etkilerin başında irritasyon gelmektedir. İritasyon hafif veya orta şiddette olup, epidermiste sınırlıdır. Kutanöz irritasyon, ilk 1-2 hafta içinde başlayıp, 4. haftada maksimum düzeye ulaşmaktadır, sonrasında azalarak kaybolma eğilimindedir. Günlük uygulama sıklığının azaltılması, uygulanan ilaç miktarının düşürülmesi, potensi daha düşük formulasyona geçiş yapılarak tedavinin yeniden düzenlenmesi ile ilaca bağılı irritasyonu en aza indirilebilir. İritasyonun en sık geliştiğı ilk 2-4 haftalık dönemde, gün aşırı uygulama ya da kısa kontakt tedavi olarak adlandırılan retinoidi tüm yüze 30-60 dakika süre ile uygulayıp sonrasında yıkama ile irritasyon yan etkisi minimize edilebilir (156,160).

Retinoidler, fotosensitiviteye straum korneum tabasında incelme yaparak sebep olmaktadır. İlaç kullanılmaya başlandığı andan itibaren, günlük güneş kremi kullanılması önerilmektedir. Ayrıca ilacın akşam kullanımı tavsiye edilmektedir (160).

Retinoidlerin diğeri bir yan etkisi ise teratojenitedir. Topikal retinoidlerin, tretinoin ve izotretinoin dışında gebelik kategorisi C olup, tretinoin ve izotretinoinin gebelik kategorisi X'tir (156). Akne tedavisinde kullanılan retinoidlerin etki mekanizması, formülasyonları, kullanım şekli, yan etkileri, gebelik, emzirme ve pediatrik dönemlerdeki kullanım önerileri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (156).

Tablo 2.2. Akne Tedavisinde Kullanılan Topikal Retinoidler ve Özellikleri (156)

	Adapalen	Tretinoin	Tazaroten	İzotretinoin
Formülasyon	Krem: %0.1 Jel: %0.1*, %0.3 Losyon: %0.1	Krem: %0.025*, %0,0375, 0.05*, %0.1* Jel: %0.01, %0.025* Losyon: %0.05	Krem: %0.05, %0.1* Jel: %0.05, %0.1* Köpük: %0.1	Krem: %0.05*, %0.1
Etki Mekanizması	Mikrokomedon oluşumunu önler, Komedolitik, antikomedojenik TLR inhibisyonu/antiinflamatuvar etki PMN hücre kemotaksisini inhibe eder. Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler.	Mikrokomedon oluşumu önler. Komedolitik, anti-komedojenik TLR-2 inhibisyonu/ antiinflamatuvar etki, Gen transkripsiyonunu etkileyerek hücre gelişimi ve farklılaşmayı düzenler. Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler.	Mikrokomedon oluşumunu önler. Komedolitik, antikomedojenik TLR-2 inhibisyonu/ antiinflamatuvar etki, Ornitin dekarboksilaz aktivitesini bloke eder. Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler.	Mikrokomedon oluşumunu önler. Komedolitik, antikomedojenik TLR- inhibisyonu/ antiinflamatuvar etki, Tirozinaz inhibisyonu, pigment transferini önler.

Tablo 2.2. (Devamı) Akne Tedavisinde Kullanılan Topikal Retinoidler ve Özellikleri (156)

	Adapalen	Tretinoin	Tazaroten	İzotretinoin
Kullanım Şekli	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde	Günde bir kez gece, ince tabaka halinde
Kontrendikasyonlar	Adapalen veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık, Gebelik (rölatif)	Tretinoin veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık, Gebelik (rölatif)	Tazaroten veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık, Gebelik	İzotretinoin veya ürün içerisindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık Gebelik
Yan Etkiler	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite, BPO ile aynı anda kullanılmamalıdır**.	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite	Kuruluk, eritem, yanma, deskuamasyon, kaşıntı, fotosensitivite
Gebelik Kategorisi	C	X	X	X
Emzirme	Süte geçip geçmediği bilinmiyor	Süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Süte geçip geçmediği bilinmiyor.	Süte geçip geçmediği bilinmiyor.
Pediyatrik Kullanım	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	<10 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.	<12 yaş çocuklarda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmamıştır.
BPO: Benzoil peroksit, TLR: Toll benzeri reseptör, PMN: Polimorf nüveli nötrofiller, * Topikal retinoidlerin ülkemizde bulunan formülasyonu, ** BPO'nun oksidasyon etkisi tretinoini moleküler yıkıma uğratabilir				

2.8.1.4. Azeleik Asit

Antimikrobiyal, komedolitik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir dikarboksilik asit olan azeleik asit, aynı zamanda tirozinaz enzimini de inhibe ederek akneye sekonder meydana gelen postinflamatuvar hiperpigmentasyonda da etkilidir. Lokal yan etkileri topikal retinoidlere göre daha azdır (116,153).

Günde bir veya iki kez uygulanması önerilmekte olup, bilinen yan etkileri arasında kuruluk, kızarıklık, yanma ve soyulma bulunmaktadır. Gebelik kategorisi B olup, emzirenlerde dikkatli kullanılması önerilmektedir (156).

2.8.1.5. Salisilik Asit

Komedolitik ve zayıf antiinflamatuvar etkilere sahip olan salisilik asit bir betahidroksi asit olup, aktif akne lezyonlarında kurutucu etkiye sahip olan ve idame tedavide de kullanılabilen bir ajandır. Günlük bir kez kullanım yeterli olup, gerekli

durumlarda günlük 2 ya da 3 kez uygulanabilmektedir. Topikal kullanımında irritasyon, kuruluk ve soyulma meydana gelebilmektedir. Bu gibi yan etkilerin görülmesi durumunda uygulama sıklığı azaltılabilir.

Komedonal akne tedavisinde ya da idame tedavisinde kullanımı önerilen salisilik asite karşı sistemik bir toksisite bildirilmemiş olsa da, idame tedavisinde %5 konsantrasyonda 10 haftadan uzun süre, %10 konsantrasyonda ise 6 haftadan uzun süre kullanımdan kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca salisilik asit, yüksek konsantrasyonda akneye sekonder oluşan skar tedavisinde de kullanılan etkili bir yöntemdir (156,161,162).

2.8.2. Sistemik Tedaviler

Sistemik antibiyotikler, izotretinoin ve hormonal tedaviler akne vulgariste kullanılan sistemik tedavi seçenekleridir(153).

2.8.2.1. Sistemik Antibiyotikler

Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, trimetoprim/sülfametoksazol, trimetoprim, eritromisin, azitromisin, amoksisilin ve sefalekssin akne tedavisinde yer alan sistemik antibiyotiklerdir (153). Serbest oksijen radikallerinin miktarını azaltarak, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, fagositozu ve nötrofil kemotaksisini inhibe ederek, antibakteriyel özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar etki de gösterirler (163).

Orta ve şiddetli aknede, topikal tedavi modalitelerine dirençli inflamatuvar aknede ve trunkal akne gibi şiddetli ve yaygın akne formlarında, ilk tedavi seçeneği sistemik antibiyotiklerdir (153). Doksisisiklin ve minosiklin oral tetrasiklin türevleri olup tedavide öncelikli olarak tercih edilmektedir, daha az sıklıkla makrolid grubundan eritromisin ve azitromisin kullanılmaktadır. Rutin kullanımda tetrasiklin dışındaki antibiyotikler tavsiye edilmemektedir (116,153).

Dünyada giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkan antibiyotik direnci nedeniyle aknede tedavi seçimi yaparken dikkatli davranılmalıdır. Monoterapiden kaçınıp, subantimikrobiyal dozda antibiyotikler, antiinflamatuvar etkilerinden dolayı öncelikli olarak tercih edilmelidir. Kontrendike olmadıkça, orta-şiddetli aknede ilk basamak tedavide tetrasiklin grubu antibiyotikler tercih edilmelidir. Makrolid grubu

antibiyotikler, tetrasiklin grubu antibiyotikler kontrendike olduğunda ya da tolere edilemediğinde ikinci seçenek olarak tercih edilmelidir. Yetersiz veri nedeniyle tetrasiklin ve makrolid grubu dışındaki antibiyotiklerin kullanımı önerilmemektedir. Antibiyotik kullanımı 3-4 ay ile sınırlandırılmalı, 6-8 hafta sonra ise tedaviye yanıt değerlendirilmelidir. Eğer yeterli yanıt alınamadıysa tedavi değişikliğine gidilmelidir. Antibiyoterapi ile istenilen etki sağlandığında sistemik antibiyotik kesilmeli, topikal tedavi ile idame tedavisi yapılmalıdır. İdame tedavisinde sistemik antibiyoterapi kullanılmamalıdır (152,153,164,165).

Nüks durumunda tekrar sistemik antibiyotik başlanacaksa, daha önce kullanılıp etkili olan antibiyoterapi tercih edilmeli, yetersiz yanıt durumunda farklı grup antibiyotik düşünülmelidir. Farklı gruptan topikal ve sistemik antibiyoterapi eş zamanlı kullanılmamalı ve sistemik antibiyotikler topikal retinoid ve/veya BPO ile her daim kombine edilip, monoterapi olarak kullanılmamalıdır(165).

Akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotiklerin yan etki profilleri, pozolojileri, kontrendikasyonları ve gebelik kategorisi Tablo 2.3'te gösterilmiştir (165).

Tablo 2.3. Akne Tedavisinde Sık Kullanılan Sistemik Antibiyotikler (165)

	Doz	Yan Etki	Kontrendikasyon	Gebelik Kategorisi
Tetrasiklin	Çocuk: (>8) 25-50 mg/kg/gün, bölünmüş 4 doz halinde Erişkin: 1 gr/gün bölünmüş 2 doz halinde Bir-iki hafta içinde yanıt alınırsa doz azaltılarak 125- 500 mg/gün şeklinde idame dozuna düşürülebilir.	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, diyare, karında şişkinlik, glossit, siyah küllü dil, oral-anogenital kandidiyazis, özefajit veya özefagial erozyon Diş: Kalıcı diskolorasyon, enamel hipoplazisi Deri: Makülopapüler döküntü, eritrodermi, fotosensitivite, fototoksiste, onikolizis, tırnak diskolorasyonu Renal: Doz bağımlı olarak kanda üre yüksekliği Karaciğer: Hepatotoksik, karaciğer yetmezliği Hematolojik sistem: Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni, eozinofili Hipersensitivite reaksiyonları: Ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri reaksiyon Diğer: İntrakraniyal basınç artışı	Tetrasiklin grubuna karşı aşırı duyarlılık Sekiz yaşından küçükler Gebelik Laktasyon	D
Doksisisiklin	Çocuk: (>8) 4,5 mg/kg bölünmüş 2 doz halinde ilk gün, bölünmüş veya tek doz halinde 2,25 mg/kg/gün şeklinde devam Erişkin: 100-200 mg/gün (ilk gün 2x100 mg/gün, devamında 100 mg/gün	Tetrasikline göre daha az olmakla birlikte aynı yan etki profili	Tetrasiklin grubuna karşı aşırı duyarlılık Sekiz yaşından küçükler Gebelik Laktasyon	D

Tablo 2.3. (Devamı) Akne Tedavisinde Sık Kullanılan Sistemik Antibiyotikler (165)

	Doz	Yan Etki	Kontrendikasyon	Gebelik Kategorisi
Eritromisin	500 mg, günde iki kez	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, diyare Karaciğer: Hepatit, hepatik disfonksiyon Kardiyovasküler: Ventriküler taşikardi, QT uzaması Deri: Hafif döküntü, EM, SJS, TEN, ürtiker, anafilaksi	İlaça karşı aşırı duyarlılık Terfenadin, astemizol, pimezit, sisaprit kullanan hastalar	B
Azitromisin	500 mg/haftada üç gün	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, diyare, psödomembranöz enterokolit, melena, kandida, dilde diskolorasyon Kardiyovasküler: Çarpıntı, ventriküler taşikardi, QT uzaması Karaciğer: Hepatik disfonksiyon, kolestatik sarılık Genitoüriner: Monilya, vajinit, nefrit, akut böbrek yetmezliği Deri: Kaşıntı, EM, SJS, TEN, döküntü, pruritus, fotosensitivite, anjiyoödem SSS: Vertigo, konvülsiyon, baş ağrısı, işitme kaybı, hiperaktivite, ajitasyon Kan: Trombositopeni	Makrolidlere karşı aşırı duyarlılık Önceden azitromisin kullanımına bağlı kolestatik sarılık veya hepatik disfonksiyon öyküsü varlığı	B
TMP-SMX	300 mg/gün	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, hepatit, fulminan hepatik nekroz pankreatit, stomatit Deri ve alerjik reaksiyon: EM, SJS, TEN, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, jeneralize eritemli döküntü, eritrodermi, fotosensitivite, kutanöz vaskülit, PAN, SLE Renal: Renal disfonksiyon, böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit Kas-iskelet: Artrit, artralji, rabdomiyoliz Pulmoner: Nefes darlığı, öksürük, pulmoner infiltratlar Kan: Agranülositoz, aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, hemolitik anemi, megaloblastik anemi, methemoglobibemi, eozinofili Nöropsikiyatrik: Aseptik menenjit, konvülsiyon, periferik nörit, ataksi, baş dönmesi, kulak çınlaması, baş ağrısı, halüsinasyon, depresyon	İlaça karşı aşırı duyarlılık Hepatik-renal yetmezlik Gebelik Laktasyon Megaloblastik anemi İki aydan küçük bebekler	C Yenidoğanda kernikterusa neden olabilir
EM: Eritema multiforme, SJS: Stevens-Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekroliz, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, SSS: Santral sinir sistemi, PAN: Poliarteritis nodosa, SLE: Sistemik lupus eritematozus				

2.8.2.2. Sistemik İzotretinoin

Sistemik izotretinoin, şiddetli papülopüstüler akne, nodüler akne rehberlerde birinci basamak tedavi olup en yüksek kanıt düzeyine sahip olan tedavi seçeneğidir. Topikal ve sistemik antibiyoterapiye yanıt vermeyen, orta şiddette skar bırakmaya yatkın olan akne izotretinoin onaylanmış bir tedavi protokolü olsa da,

izotretinoinin skara yatkın bireylerde ilk basamak tedavi olarak kullanılması tartışılmaktadır (166).

Hücre içerisinde retinoik asit reseptörüne bağlanarak, aktif metabolitine dönüşen doğal bir retinoid olan izotretinoin, akne patogeneğinde yer alan dört faktöre de etki etmektedir. Sebum üretiminde azalmayı, sebositlerin çoğalma ve farklılaşmasında azalma sağlayarak, sebositlerde apoptoz yaparak ve sebase bez büyüklüğünde azalma meydana getirerek sağlar. Sebum salgısındaki azalma ile birlikte, sebum bağımlı *P. acnes* miktarında düşme meydana gelmektedir. Komedogenez inhibisyonunu ise anormal deskuamasyonu baskılayarak ve keratinosit farklılaşmasını sağlayarak yapmaktadır (167,168).

Şiddetli papülopüstüller veya orta şiddetli nodüler akne Avrupa Akne Rehberi 0.3-0.5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin önerirken, Amerika Akne Rehberi 0.5 mg/kg/gün dozunda başlayıp birinci ayın sonunda 1 mg/kg/gün dozuna çıkılmasını önermektedir (153,164,169).

Türkiye akne kılavuzunda şiddetli akne vulgariste 0.2-0.4 mg/kg/gün dozunda izotretinoin başlanması, 1. ayın sonunda doz arttırımı önerilmektedir. Tedavi süresinin minimum 4 ay olması, mümkünse 6 aya tamamlanması önerilmektedir. Trunkal tutulumu olan, sık tekrarlayan, başlangıç yaşı küçük olan veya uzun süredir aknesi olan kişilerde daha uzun süreli tedavi verilmesi önerilmektedir. Tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda, tedavi süresi uzatılmalıdır. Tüm lezyonlarda iyileşme sağlandıktan sonra, 1-2 ay daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Ayrıca şiddetli olgularda 120-150 mg/kg doz olan kümülatif doza ulaşılması hedeflenmelidir. Orta hafif şiddette olan akne ise 0.2-0.4 mg/kg/gün doz yeterli olup, aknenin tekrarlamasını engellemek için gereken kümülatif doz daha düşüktür (166).

Sonuç olarak, günümüzde dozun, akne şiddetine göre ayarlanması, lezyonların tekrarlamasını engellemek için kümülatif doza ulaşılması ve tedaviye tüm lezyonlar geriledikten sonra 1-2 ay süre ile devam edilmesi önerilmektedir (153,170).

İzotretinoin kullanıma bağlı pek çok yan etki ortaya çıkabilmektedir, bu yan etkiler doz bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır ve geçici yan etkilerdir. Doz azaltımı veya tedavinin sonlandırılması ile bu yan etkiler tamamen kaybolmaktadır. Yan etkiler arasında, en sık deri ve mukoza kuruluşuna bağlı ortaya çıkan keilit, burun mukozasında kuruluk ve kanama, gözlerde kuruluk, konjunktivit, kserozis, vajinal

kuruluk ve pruritus yer almaktadır. Paronişi, piyojenik granülom, saç dökülmesi ve fotosentiviteye de neden olabilmektedir. İzotretinonin en önemli yan etkisi ise teratojenitedir. İlacın gebelik kategorisi X olup, ciddi konjenital anomalilere neden olabilmektedir. İzotretinoin kullanan hastalarda artralji ve miyalji başta olmak üzere tendinit, osteoporoz, rabdomyoliz gibi kas iskelet sistemi bulguları ortaya çıkabilmektedir. İzotretinoin, gözde retinal dehidrogenaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek gece körlüğüne sebep olabilmektedir. Ayrıca karanlığa adaptasyonda bozulma, keratit, miyopi ve kafa içi basınç artışına bağlı papil ödemi, ilacın oftalmolojik yan etkileri arasındadır. İzotretinoinin inflamatuvar bağırsak hastalığı, psikiyatrik yan etkiler ve yara iyileşmesi üzerine olan etkileri ise hala tartışmalıdır (166).

Avrupa akne kılavuzunda labaratuvar izlem önerileri; tedaviden önce, tedavinin 1. ayında ve sonrasında 3 aylık periyotlar şeklinde karaciğer enzimleri ve lipit profil takibi şeklindedir. Karaciğer hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı, metabolik sendrom gibi eşlik eden problemleri olan kişilerde daha sık takip önerilmektedir (171). Türkiye akne klavuzunda ise izotretinoin tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipit profili ve kreatin kinaz, kadın hastalarda B-hcg değerine bakılması önerilmekte, 2. ayda ve bunu takip eden her 3 ayda bir tam kan sayımı hariç diğer tetkiklerin yapılması tavsiye edilmektedir. B-hcg değerine her ay bakılması önerilmekte olup, kreatin kinaz değeri başlangıçta normalse ve hasta aktif olarak spor yapmıyorsa rutin tetkikler arasından çıkarılması öneriler arasındadır (166).

2.8.2.3. Hormonal Tedavi

Başta androjenler olmak üzere hormonlar, akne etyopatogenezinde önemli yere sahiptir. Plazma androjen seviyeleri, akneli hastaların büyük bir kısmında normal değer aralığında olmasına rağmen reseptör düzeyinde, pilosebace ünitede androjenlere artmış duyarlılık saptanmış ve artmış 5-alfa redüktaz enzim aktivitesine bağlı olarak daha potent bir androjen olan dihidrotestesteron seviyelerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir.

Hormonal tedavi; kontrasepsiyon planlayan kadın hastalarda, geç başlangıçlı aknede, yüzün alt 1/3 kısmında özellikle çene bölgesinde yoğunlaşan aknede, menstürel düzensizliği olup premenstüral akne alevlenmesi yaşayan hastalarda, PCOS gibi over veya böbrek üstü bezi kaynaklı hiperandrojenizm olduğunda ve

klasik akne tedavisine yanıt vermeyen kadın hastalarda endikedir. Hormonal tedaviler erkeklerde kontrendikedir (172).

Hormonal tedavide kullanılan ilaçlar 5 kategori altında incelenmektedir.

1. Over kaynaklı androjen üretimini inhibe edenler: Kombine oral kontraseptifler, Siproteron asetat, Gonadotropin serbestleştirici hormon analogları
2. Böbrek üstü bezi kaynaklı androjen üretimini inhibe edenler: Glukokortikoidler
3. Androjen reseptör blokörü: Spiranolakton, Flutamid, Siproteron asetat
4. 5 alfa redüktaz inhibitörü: Finasterid
5. İnsülin duyarlaştırıcı: Metformin

Akne tedavisinde en sık kullanılan hormonal tedavilerin etki mekanizması, yan etkileri, pozolojisi ve kontrendikasyonları Tablo 2.4’de gösterilmiştir (172).

Tablo 2.4. Hormonal Tedavide En Sık Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları, Olası Yan Etkileri, Standart Günlük Doz ve Kontrendikasyonları(172)

	Kombine Oral Kontraseptifler	Spiranolakton	Siproteron Asetat	Flutamid
Etki Mekanizması	Hipofiz aksında (-) feedback yoluyla LH ve foliküler stümlan hormon salınımını inhibe ederek ve sonrasında ovülasyon ve LH ilişkili androjen üretimini engellemek	Aldosteron antagonisti olup androjen reseptörlerini bloke eder, 5-alfa redüktaz enzimini inhibe ederek DHT oluşumunu da engeller ve ayrıca SHBG düzeyini artırarak dolaşımdaki testosteron düzeyinde azalmaya yol açar	DHT’den androstenedion dönüşümünü inhibe ederek ve androjen reseptörlerini bloke ederek sebum üretiminde azalma	DHT’nin androjen reseptörlerine bağlanmasını engellemek ve aktif testosteronun inaktif metabolitlerine dönüşümünü artırmak
Yan Etkiler	Menstrual periyodlar arasında kanama görülmesi, bulantı, baş ağrısı, memelerde hassasiyet ve kilo alma, libidoda azalma, melazma ve ruh halinde değişiklik, venöz ve arteriyel tromboemboli	Menstrüel düzensizlik, göğüslerde hassasiyet ve büyüme, libidoda azalma, baş ağrısı ve baş dönmesi, kilo alma, poliüri, karın ağrısı, yorgunluk, uykuya meyil, bulantı ve kusma, kan potasyum düzeyinde yükselme, hipotansiyon	Menstrüel düzensizlik, ani kanama, hepatotoksisite, erkek fetusta feminizasyon, göğüslerde hassasiyet ve büyüme, bulantı, kusma gibi gastrik yakınmalar	Göğüslerde hassasiyet, libidoda azalma, gastrointestinal sistem yakınmaları, fetal hepatit ve erkek fetusta psödohermofroditizm

Tablo 2.4. (Devamı) Hormonal Tedavide En Sık Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları, Olası Yan Etkileri, Standart Günlük Doz ve Kontrendikasyonları(172)

	Kombine Oral Kontraseptifler	Spiranolakton	Siproteron Asetat	Flutamid
Standart Günlük Doz	Doğum kontrol tabletlerine bağlı	50-200 mg/gün (25-50 mg günde 2 kere)	0,035 mg etinilöstrodiol ile kombine olarak 2 mg SPA- (Diane 35®) veya menstrasyonun 1.-10. günleri arası 50-100 mg/gün	Günde 2 kere 250 mg
Kontrendikasyon	Gebelik, emzirme, ciddi obezite, tromboemboli riski varlığı, 35 yaş üstü sigara içenler, uzun süre hareketsiz kalan kişiler, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar, genetik olarak pıhtılaşma bozukluğu olanlar, karaciğer hastalığı, meme ve endometrium kanseri öyküsü olanlar	Gebelik, östrojen bağımlı kanser öyküsü varlığı	Gebelik, karaciğer hastalığı, ciddi diyabet, meningiom öyküsü, ciddi depresyon, orak hücreli anemi	Gebelik, şiddetli karaciğer yetmezliği
LH: Luteinizan hormon, DHT: Dihidrotestosteron, SHBG: Seks hormon binding globülin				

2.9. DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Son yıllarda akne tedavisinde lazerler, mikrodermaabrazyon, yoğun ışık kaynağı, fotodinamik tedavi, görünür ışık kaynakları daha sık uygulanmaya başlanmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa birliği ülkelerinde bu tedavi protokollerinden bazıları onaylı olmakla birlikte, ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından onaylı olmayıp şu an için geri ödeme kapsamında değildir. Lazer tedavisinin avantajları sistemik toksisitesinin olmaması, ilaçlarla etkileşime girmemesi, uygulama aralıklarının kısa olması ve hasta uyumunun yüksek olmasıdır. Hipertrofik akne skarlarında ve hızlıca iyileşmesi istenen inflame nodüler lezyonlarda intralezyoner kortikosteroid tedavisi uygulanabilmektedir. Özellikle makrokomedonlarda olmak üzere komedon ekstraksiyonu da uygulanan tedavi modaliteleri arasındadır (20,153).

Yakın zamanda izotretinoin kullanmış veya hala kullanmakta olan hastalarda, yüzeysel kimyasal peeling ve non-ablatif lazerler (nonablatif fraksiyonel lazer, epilasyon

lazer ve vasküler lazerler) gibi tedaviye ek olarak kullanılacak yöntemlerin ötelenmesini gerektirecek yeterli kanıt bulunmamaktadır, deneyimli klinisyen tarafından gerçekleştirilen fokal ve yüzeysel dermaabrazyon uygulamaları güvenli olabilmektedir. İzotretinoin tedavisi sonlandırıldıktan sonraki ilk altı aylık dönemde, tam ablatif lazer ve tüm yüz manuel dermaabrazyon uygulamaları önerilmemektedir (173).

2.10. AKNEDE ALGORİTMİK TEDAVİ

Komedonal ve papülopüstüler akne tedavi algoritması tablo 2.5’de, nodülokistik akne ve akne konglobatadaki tedavi algoritması tablo 2.6’da gösterilmiştir (174).

Tablo 2.5. Komedonal ve Papülopüstüler Akne Tedavi Algoritması(174)

Hafif	Orta		Ağır
Komedonal	Papülopüstüler	Papülopüstüler	Orta şiddetli-şiddetli
Topikal retinoid veya Topikalretinoid içeren kombinasyonlar veya BPO veya azelaik asit veya Salisilik asit	Kombine topikal preparatlar veya BPO veya Topikal retinoid veya Azelaik asit	Kombine preparatlar +/- Hormonal tedavi ve/veya Oral antibiyotik (Gövde tutulumu varsa)	Kombine preparatlar + oral antibiyotik veya oral izotretinoin veya Hormonal tedavi
İdame tedavi: Topikal retinoid veya azelaik asit veya salisilik asit veya BPO + topikal retinoid kombinasyonu Tamamlayıcı bakım: Uygun deri temizleyici, nemlendirici, güneşten koruyucular BPO: Benzoil peroksit			

Tablo 2.6. Nodülokistik Akne ve Akne Konglobata Tedavi Algoritması (174)

Erkek	Kadın
Oral izotretinoin veya kombine topikal preparatlar + oral antibiyotik	Oral izotretinoin + hormonal tedavi veya kombine topikal preparatlar + oral antibiyotik +/- Hormonal tedavi
İdame tedavi: Topikal retinoid veya azelaik asit veya salisilik asit veya BPO + topikal retinoid kombinasyonu Tamamlayıcı bakım: Uygun deri temizleyici, nemlendirici, güneşten koruyucular BPO: Benzoil peroksit	

2.11. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN

Kanda miktar olarak en fazla bulunan plazma proteini olan, İMA, karaciğerde sentezlenir. Amino terminal ucu ile albümin; kobalt, nikel ve bakır gibi metalleri doğrudan bağlayabilir. Albüminin amino terminal kısmı; iskemi, hipoksi, asidoz ve serbest oksijen radikal hasarı gibi durumlarda modifiye olarak kobalt, nikel ve bakır gibi metalleri bağlama kapasitesi azalır, bu yeni yapı İMA olarak adlandırılır (175). İskemi modifiye albümin olarak adlandırılan bu yeni albümin, kobalt bağlama yeteneğini kaybeder ve albümin kobalt bağlama testi ile spektrofotometrik olarak ölçülür (176).

Absorbans ünitesi (ABSU) veya U/ml olarak test sonucu ifade edilir. Albüminin kobalt bağlama miktarı ile serumda oluşan renk değişikliği arasında zıt bir ilişki mevcuttur. Albümine bağlı olan kobaltın miktarı arttıkça serbest kobalt miktarı azalmakta, ditiotreitol ile meydana gelen reaksiyon sonucu daha az renk değişimi meydana gelmektedir. Normal referans aralığı serum İMA değeri için 52.76-116.56 U/ml aralığında belirlenmiştir (177).

İskemi modifiye albümin, oksidatif stres biyobelirteci olarak rol oynamaktadır ve obezite, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, preeklamsi, PCOS gibi hastalıklarda yüksek bulunmuştur. Psoriasis, behçet, vitiligo, alopesi areata gibi çeşitli inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda da İMA yüksek saptanmıştır (5,6).

2.12. TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ

Tiyoller, diğer adıyla merkaptanlar, karbon atomuna bağlı bir sülfür ve bir hidrojen atomu bulunduran, sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşiklerdir. Plazmadaki ana tiyol havuzu protein tiyolleri, albümin tiyolleri tarafından oluşturulur; az bir kısmı ise sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve gama glutamil sistein gibi hafif molekül ağırlıklı tiyollerden meydana gelmektedir (178). Oksidatif stres durumuna karşı hücreleri korumak için, tiyoller önemli role sahiptir. Oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarına, sahip oldukları -SH sayesinde kolaylıkla girerek geri dönüşümlü sülfid bağları meydana getirirler. Dolayısı ile plazma tiyol seviyeleri oksidatif stres durumunda düşme eğilimindedir. Tiyol-disülfid dengesi, oluşan disülfid bağlarının tiyol gruplarına indirgenmesi ile sürdürülmüş olur (178,179). Vücuttaki oksidan-antioksidan dengesinin durumunu, tiyol disülfid değerleri arasındaki oran göstermektedir. Dinamik bir süreç olan bu denge karşılıklı

reaksiyonlarla sürekli değişmektedir (179). Sinyal aktarımı, hücre apoptozu, detoksifikasyon, anti oksidanların korunması ve enzimsel aktivitelerin düzenlenmesi gibi süreçlerde tiyol-disülfid homeostazı önemli rol oynamaktadır (178). Oksidatif stres ve doku inflamasyonu bu homeostazın bozulması sonucunda meydana gelir ve bu durumun çeşitli hastalıkları tetikleyebileceği düşünülmektedir. Kronik inflamasyon zemininde gelişen diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, PCOS ve romatoid artrit gibi hastalıkların patogeneğinde tiyol-disülfid homeostazındaki bozulmanın da olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur(178,180).

Nativ tiyol sadece indirgenmiş tiyolleri ifade ederken, total tiyol ise intra ve ekstrasellüler hem indirgenmiş hem indirgenmemiş tiyollerin toplamını göstermektedir (179). Antioksidan savunma sisteminde kritik role sahip olan dinamik tiyol/disülfid dengesinin ölçülmesi ilk kez Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntemle mümkün hale gelmiştir. Bu yöntemle hesaplanabilen parametreler total tiyol, nativ tiyol, disülfid miktarları ve bunlar arasındaki oranlardır. Plazma disülfid miktarının diyabet, pnömoni gibi dejeneratif hastalıklarda artarken; kolon kanseri, renal kanser, multiple miyelom gibi proliferatif hastalıklarda azaldığı yaptıkları çalışmalarda saptamışlardır (178).

Dermatolojik hastalıkların etyopatogeneğinde dinamik tiyol-disülfid homeostazı atıştırılmakta olup, akne vulgaris (181) de dahil olmak üzere psoriasis (182), alopesi areata (183), vitiligo (184) ve ürtiker (185) gibi birçok hastalıkta çalışmalar ortaya konmuştur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine Aralık 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, akne vulgaris tanısı alan hastalarda serum İMA düzeyi ve tiyol/disülfid homeostazının değerlendirildiği prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışma Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E2/21/1093 karar numarası ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi. Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına araştırma sürecinde uyularak, araştırma gerçekleştirildi. Çalışma ile ilgili hastalara ayrıntılı bilgi verilerek, bilgilendirilmiş onam formu kapsamında imzaları alındı.

Çalışmaya, Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine, Aralık 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, 18-75 yaş aralığında, 75 akne vulgaris tanılı hasta ile akne vulgaris tanısı olmayan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan, yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılım gösteren 75 gönüllü, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-75 yaş arasında olmak
- Dermatoloji polikliniğine başvurmuş olmak
- Tez araştırması için gönüllü olmak
- Akne vulgaris tanısı almış olmak

Çalışma için dışlama kriterleri:

- 18 yaş altında olmak
- Gebelik tablosu mevcut olanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- Tanısı konulmuş malignitesi olanlar
- Akut veya kronik enfeksiyonu olanlar
- Renal veya hepatik yetmezliği olanlar
- Kronik sistemik inflamatuvar bir hastalığı bulunanlar
- Son 1 ay içinde travma veya cerrahi öyküsü olanlar

- Son 3 ay içinde herhangi bir sistemik tedavi almış olanlar
- Son 3 ay içinde alkol ve sigara tüketimi olanlar

Çalışmamıza dahil edilen akne vulgaris hastalarında isim, soyisim, yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, medeni hal, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, daha önce akne vulgaris için tedavi alıp almadığı, tetikleyici faktörlerin (stres, uyku bozukluğu, vitamin desteği, makyaj, diyet, menstruasyon) varlığı, aile öyküsü varlığı, akne vulgaris şiddet ve lokalizasyonu, Cardiff Akne Kısıtlılık İndeksi'nin Türkçe versiyonu, kronik hastalık varlığı, son 3 aylık dönemde sistemik tedavi alıp almadığı, sigara ve alkol kullanımı, gebelik veya emzirme durumunun olup olmaması, son 1 ay içinde geçirilmiş travma ve cerrahi öyküsü olup olmaması açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanarak akne hasta takip formuna kaydedilmiştir.

3.2. YÖNTEM

Akne vulgarisin tipi fizik muayene ile belirlenmiş olup, lokalizasyonu alın, sağ yanak, sol yanak, burun, çene, göğüs ve üst sırt olarak sınıflandırılmıştır. Akne şiddeti GADS kullanılarak değerlendirilmiştir.

Gönüllü olarak çalışmaya katılan akne vulgaris tanılı hastalar ve kontrol grubundaki kişilerin her birinden, jelli biyokimya tüpüne 3 cc kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden serum İMA düzeyi, total tiyol, nativ tiyol ve disülfid düzeyleri çalışıldı. Serum İMA düzeyleri, kalorimetrik yöntem ile düzeyleri Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntem ile ölçüldü (186). 470 nm dalga boyunda test karışımlarının absorbanları okundu. ABSU cinsinden sonuçlar raporlandı.

Nativ tiyol ve total tiyol ölçümleri -80 santigrat derecede saklanan kan örneklerinden aşağıda açıklanan yöntem kullanılarak gerçekleştirildi:

Serbest fonksiyonel tiyol grupları elde etmek üzere, indirgenebilir disülfid bağları indirgendir. Tamamen tüketilen kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrid formaldehit ile ortamdan uzaklaştırıldı. 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asit ile reaksiyondan sonra tüm tiyol gruplarının (indirgenmiş ve nativ tiyol grupları da dahil olmak üzere) tespiti yapıldı. Total tiyol miktarının düzeyi, 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülerek modifiye Elmann reaktifi ile oluşturduğu kromojen bileşiğinin miktarı tespit edilerek ölçüldü. Nativ tiyol düzeyi ise formaldehit solüsyonunun klasik Elmann reaktifine eklenmesi ile oluşan modifiye

Elmann reaktifi kullanılarak tespit edildi. Dinamik disülfid miktarı, total tiyol ile nativ tiyol düzeyi arasındaki farkın yarısı olarak belirlenip kaydedildi. Nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri belirlendikten sonra disülfid düzeyleri, disülfid/nativ tiyol yüzdesi, disülfid/total tiyol yüzdesi ve nativ tiyol/total tiyol yüzdesi hesaplanıp belirlenmiştir (178).

Serum İMA düzeyi, total tiyol, nativ tiyol ve disülfid düzeyleri Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya laboratuvarlarında çalışılmış olup herhangi bir fondan, kit ve kimyasal malzemeler için destek alınmadı.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Katılımcılara ilişkin, sosyodemografik özellikler betimsel olarak incelendi. Niceliksel verilerin karşılaştırılması yapılmadan önce, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk yöntemi ile test edildi. Shapiro Wilk testi değerlerine göre, normal dağılıma uygun olan değerler üzerinden parametrik testler (Bağımsız t testi, Tek Yönlü ANOVA), normal dağılıma uygun olmayan değerler üzerinden parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi) kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılması Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Ayrıca sayısal değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi (Spearman Korelasyonu) ile test edildi. Elde edilen sonuçlar %95, %99 güven aralığında; $p<0,05$, $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız, Ankara Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran klinik olarak akne vulgaris tanısı almış 75 hasta ve 75 sağlıklı gönüllüden oluşan 150 katılımcı ile gerçekleştirildi. Çalışmamızda akne vulgaris grubundaki 75 hastanın %82.67'sini (n=62) kadın hastalar ve % 17.33'ünü (n=13) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Kontrol grubu ise %86.6'sı (n=65) kadın, %13.33'ü (n=10) erkekten oluşmaktaydı. Ortalama yaş hasta grubunda 23.13±4.38, kontrol grubunda 24.51±4.31'di. Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı ve yaş açısından benzer olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile p=0.65, p=0.053) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

		Hasta	Kontrol	t	p
Yaş	Ortalama ± Standart Sapma	23,13 ± 4,38	24,51 ± 4,31	-2,484	0,053
	Medyan (Min.-Max.)	22,00 (18-44)	23,00 (18-42)		
				χ^2	P
Cinsiyet	Kadın	62 (%82,67)	65 (%86,67)	0,205	0,650
	Erkek	13 (17,33)	10 (%13,33)		
**p<0,01; *p<0,05; Z: Mann Whitney U testi, χ^2 : Ki-Kare Testi					

Hastaların %12'si 18 yaşında, %58,67'si 19-24 yaş arasında ve %29,33'ü 25 yaş ve üzerindedir. Hastaların %64'ünde ailede akne hikayesi var olup, %36'sında ailede akne hikayesi yoktu. Hastalık süresi hastaların %8'inde 1 yıldan az, %12'sinde 1-3 yıl arasında, %80'inde 3 yıldan fazlaydı. Hastaların %52'si hafif şiddetli, %48'i orta şiddetliydi. Hastaların %73.33'ü daha önce tedavi almış, %26.67'si tedavi almamıştı. Hastaların %37.33'ü daha önce topikal tedavi, %16'sı sistemik antibiyotik, %20'si izotretinoin tedavisi almış, %26.67'si ise tedavi almamıştı.

Hastaların %58.67'sinde yüz ve gövde tutulumu, %41.33'ünde ise sadece yüz tutulumu mevcuttu.

Akne başlangıç yaşı ortalaması 16.17±4.31, GADS ortalaması ise 17.20±6.41'di (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta Grubuna Ait Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Frekans (N=75)	Yüzde (%)	Değişkenler	Ortalama ± Standart Sapma	Medyan (Min.-Max.)
Cinsiyet	Kadın	62	82,67	Başlangıç Yaşı	16,17 ± 4,31	15 (8-33)
	Erkek	13	17,33			
Yaş	16-18 yaş	9	12,00	GADS	17,20 ± 6,41	18 (3-28)
	19-24 yaş	44	58,67			
	25 ve üzeri	22	29,33			
VKİ (Vücut Kitle İndeksi)	Düşük Kilolu	12	16,00	İMA	0,84 ± 0,14	0,86 (0,54-1,38)
	Normal Kilolu	52	69,33			
	Fazla Kilolu	8	10,67			
	Obez	3	4,00			
Aile Hikâyesi	Var	48	64	Nativ Tiyol	310,67 ± 103,43	317,60 (82,7 - 612,7)
	Yok	27	36			
Hastalık süresi	1 yıldan az	6	8,00	Total Tiyol	348,28 ± 113,63	347,20 (94,7 - 662,8)
	1-3 yıl	9	12,00			
	3 yıldan fazla	60	80,00			
Şiddet	Hafif	39	52	Disülfıt	18,80 ± 6,54	19,15 (1,20 - 34,85)
	Orta	36	48			
Tedavi	Almış	55	73,33	(Disülfıt/Nativ tiyol)*100	6,18 ± 1,54	5,97 (0,80 - 9,73)
	Almamış	20	26,67			
Tedavi Tipi	Yok	20	26,67	(Disülfıt/Total tiyol)*100	5,46 ± 1,24	5,33 (0,78-8,14)
	İzotretinoin	15	20			
	Sistemik Antibiyotik	12	16			
	Topikal	28	37,33			
Lezyon Yeri	Yüz	31	41,33	(Nativ tiyol/Total tiyol)*100	89,06 ± 2,48	89,33 (83,72-98,43)
	Yüz+Gövde	44	58,67			
Hafif Şiddette	Kadın	34	87,18			
	Erkek	5	12,82			
Orta Şiddette	Kadın	28	77,78			
	Erkek	8	22,22			

Yaş ile GADS, nativ tiyol, total tiyol ve disülfıt arasında negatif korelasyon vardı (p ve r değerleri sırası ile $p<0.01$, $r=-0.30$; $p<0.01$, $r=-0.330$; $p<0.01$, $r=-0.323$; $p<0.05$, $r=-0.294$). Yaş ile İMA arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$, $r=0.238$).

Global akne derecelendirme sistemi ile İMA arasında negatif korelasyon; nativ tiyol, total tiyol ve disülfıt arasında ise pozitif korelasyon vardı (p ve r değerleri sırası ile $p<0.01$, $r=-0.323$; $p<0.01$, $r=0.310$; $p<0.01$, $r=0.304$; $p<0.05$, $r=0.254$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalara Ait Değerlerin Korelasyon Analizi

Spearman's rho Korelasyonu		Yaş	Başlangıç Yaşı	Hastalık Süre	GADS	VKİ	İMA	Nativ Tiyol	Total Tiyol	Disülfit
Yaş	r	1,000	0,434	0,299	-0,301	0,364	0,238	-0,330	-0,323	-0,294
	p		0,000**	0,009**	0,009**	0,001**	0,040*	0,004**	0,005**	0,011*
	N	75	75	75	75	75	75	75	75	75
Başlangıç Yaşı	r		1,000	-0,630	-0,148	0,023	-0,022	-0,091	-0,092	-0,021
	p			0,000**	0,204	0,844	0,850	0,438	0,431	0,857
	N		75	75	75	75	75	75	75	75
Hastalık Süre	r			1,000	-0,071	0,177	0,125	-0,069	-0,062	-0,082
	p				0,547	0,129	0,284	0,554	0,596	0,483
	N			75	75	75	75	75	75	75
GADS	r				1,000	-0,023	-0,323	0,310	0,304	0,254
	p					0,843	0,005**	0,007**	0,008**	0,028*
	N				75	75	75	75	75	75
VKİ	r					1,000	0,209	-0,188	-0,186	-0,209
	p						0,072	0,107	0,110	0,072
	N					75	75	75	75	75
İMA	r						1,000	-0,650	-0,658	-0,671
	p							0,000**	0,000**	0,000**
	N						75	75	75	75
Nativ Tiyol	r							1,000	0,995	0,770
	p								0,000**	0,000**
	N							75	75	75
Total Tiyol	r								1,000	0,816
	p									0,000**
	N								75	75
Disülfit	r									1,000
	p									
	N									75

**p<0,01;*p<0,05

Cinsiyete göre disülfit/nativ tiyol, disülfit/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol, İMA ve GADS değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekte ($p>0,05$); nativ tiyol, total tiyol, disülfit değerleri ise anlamlı bir farklılık göstermekte idi ($p<0,01$). Erkek hastaların; nativ tiyol, total tiyol ve disülfit ortalaması, kadın hastalardan daha yüksekti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tiyo/Disüfit Parametreleri, İMA ve GADS'nin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

		Cinsiyet			
		Kadın (N=62)	Erkek (N=13)		
				t	p
Nativ Tiyo	Ortalama ± Standart Sapma	297,03 ± 105,15	375,70 ± 65,01	-3,507	0,002**
	Medyan (Min.-Max.)	290,95 (82,7-612,7)	376,60 (216,4-506,1)		
Total Tiyo	Ortalama ± Standart Sapma	332,57 ± 114,87	423,21 ± 72,11	-3,661	0,001**
	Medyan (Min.-Max.)	322,70 (94,7-662,8)	427,50 (250,1 - 565)		
Disüflit	Ortalama ± Standart Sapma	17,77 ± 6,25	23,75 ± 5,72	-3,176	0,002**
	Medyan (Min.-Max.)	18,07 (0,80-973)	22,30 (13,60 - 34,85)		
		Kadın (N=62)	Erkek (N=13)	Z	p
(Disüflit/Nativ tiyo)*100	Ortalama ± Standart Sapma	6,14 ± 1,59	6,37 ± 1,33	-0,378	0,706
	Medyan (Min.-Max.)	5,95 (0,80-9,73)	5,97 (4,25 - 9,24)		
(Disüflit/Total tiyo)*100	Ortalama ± Standart Sapma	5,43 ±1,28	5,62 ± 1,04	-0,378	0,706
	Medyan (Min.-Max.)	5,32 (0,79-8,14)	5,33 (3,92 - 7,80)		
(Nativ Tiyo/Total tiyo)*100	Ortalama ± Standart Sapma	89,12 ± 2,57	88,74 ± 2,07	-0,378	0,706
	Medyan (Min.-Max.)	89,35 (83,72-98,43)	89,33 (84,40 - 92,17)		
İMA	Ortalama ± Standart Sapma	0,85 ± 0,13	0,80 ± 0,21	-1,835	0,067
	Medyan (Min.-Max.)	0,88 (0,57-1,15)	0,78 (0,54 - 1,38)		
GADS	Ortalama ± Standart Sapma	16,77 ± 6,40	19,23 ± 6,32	-1,003	0,316
	Medyan (Min.-Max.)	18,00 (3-28)	20,00 (5-27)		
Başlangıç Yaşı	Ortalama ± Standart Sapma	16,53 ± 4,51	14,46 ± 2,72	-1,221	0,222
	Medyan (Min.-Max.)	15,00 (10-33)	14,00 (8-19)		
**p<0,01; *p<0,05; t: Bağımsız t testi; Z: Mann-Whitney U testi					

Global akne derecelendirme sistemi; cinsiyet, aile hikâyesi, yaş ve hastalık süresine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemekte idi ($p>0.05$). Global akne derecelendirme sistemi, hastalık şiddetine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekte ($p<0.01$) olup; orta şiddette akneye sahip olan hastaların GADS ortalaması (22.50), hafif şiddetteki hastalardan (12.31) daha yüksekti.

Global akne derecelendirme sistemi, tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemekte idi ($p<0.01$). Tedavi alan hastaların GADS ortalaması (18.38), tedavi almayanlara (13.95) göre daha yüksekti. Sistemik antibiyotik tedavisi (19.58) veya topikal tedavi kullananlarda (19.35), daha önce tedavi almayan (13.95)

hastalara göre; GADS, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Global Akne Derecelendirme Sisteminin; Cinsiyet, Hastalık Şiddeti, Aile hikâyesi, Tedavi Tipi, Yaş, VKİ ve Hastalık Süresine Göre Karşılaştırılması

			GADS				
		N	Ortalama ± Standart Sapma	Medyan (Min.-Max.)	z	p	
Cinsiyet	Kadın	62	16,77±6,40	18,00 (3-28)	-1,221	0,222	
	Erkek	13	19,23 ± 6,32	20,00 (5-27)			
Şiddet	Hafif	39	12,31 ± 4,85	14,00 (3-18)	-7,562	0,000**	
	Orta	36	22,50 ± 2,43	22,00 (19-28)			
Aile Hikâyesi	Var	48	16,87 ±6,22	18,00 (3-28)	-0,714	0,475	
	Yok	27	17,78 ± 6,82	20,00 (3-28)			
Tedavi	Almış	55	18,38 ± 6,10	20,00 (3-28)	-2,714	0,007**	
	Almamış	20	13,95 ± 6,27	15,00 (3-24)			
		N	Ortalama ± Standart Sapma	Medyan (Min.-Max.)	χ ²	p	İkili Karşılaştırmalar
Tedavi Tipi	Yok	20	13,95 ± 6,27	15,00 (3-24)	10,786	0,013*	
	İzotretinoin	15	15,60 ± 7,40	14,00 (4-28)			Yok- Sistemik Antibiyotik
	Sistemik Antibiyotik	12	19,58 ± 5,29	20,00 (8-28)			Yok- Topikal
	Topikal	28	19,35 ± 5,35	21,00 (3-27)			
Yaş	16-18 yaş	9	18,55 ± 6,74	18 (7-27)	3,959	0,138	
	19-24 yaş	44	18,36 ± 5,14	20 (3-28)			-
	25 ve üzeri	22	14,31 ± 7,82	14,50 (3-28)			
VKİ	Düşük Kilolu	12	16,75 ± 5,64	19 (5-22)	8,112	0,044*	
	Normal Kilolu	52	18,23 ± 5,91	18,50 (3-28)			Obez-Normal Kilolu
	Fala Kilolu	8	15,75 ± 7,32	17,50 (3-24)			Obez-Düşük Kilolu
	Obez	3	5,00 ± 2,64	4,00 (3-8)			
Hastalık Süresi	1 yıldan az	6	15,33 ± 7,22	15,50 (7-25)	0,500	0,779	
	1-3 yıl	9	17,33 ± 8,71	15,00 (3-28)			-
	3 yıldan fazla	60	17,36 ± 6,04	18,50 (3-28)			
**p<0,01;*p<0,05; Z: Mann-Whitney U testi; χ ² : Kruskall-Wallis testi							

İMA değeri, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekteydi ($p<0.05$). Hasta grubunun İMA ortalaması (0.85), kontrol grubunun İMA ortalamasından (0.79) daha yüksekti (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Grubunda İMA Düzeyleri Karşılaştırılması

		Grup			
		Hasta (N=75)	Kontrol (N=75)	t	p
İMA	Ortalama ± Standart Sapma	0,85 ± 0,14	0,79 ± 0,18	2,07	0,040*
	Medyan (Min.-Max.)	0,86 (0,57-1,38)	0,82 (0,15-1,09)		
**p<0,01; *p<0,05; t: Bağımsız t testi					

Hasta ve kontrol grubu arasında, disülfid değeri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemekte ($p>0.05$); nativ tiyol, total tiyol değerleri; disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranları ise anlamlı farklılık göstermekte idi ($p<0.05$).

Hasta grubunda, nativ tiyol ve total tiyol ortalaması, kontrol grubuna göre daha düşük; disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol ortalaması ise kontrol grubuna göre daha yüksekti (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve Kontrol Grubunda Tiyol/Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Grup			
		Hasta (N=75)	Kontrol (N=75)	z	p
Nativ Tiyol	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	310,67 $\pm$ 103,43	417,28 $\pm$ 1121,60	-5,091	0,000**
	Medyan (Min.-Max.)	317,60 (82,70-612,70)	421,70 (156,20-618,50)		
Total Tiyol	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	348,29 $\pm$ 113,64	456,82 $\pm$ 129,11	-4,901	0,000**
	Medyan (Min.-Max.)	347,20 (94,70-662,80)	473 (179,60-670,10)		
Disülfid	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	18,81 $\pm$ 6,54	19,76 $\pm$ 6,27	-0,577	0,564
	Medyan (Min.-Max.)	19,15 (1,20-34,85)	19,30 (4,80-45)		
(Disülfid/Nativ tiyol)*100	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	6,18 $\pm$ 1,55	4,93 $\pm$ 1,56	-5,734	0,000**
	Medyan (Min.-Max.)	5,97 (0,80-9,73)	4,52 (2,48-11,12)		

Tablo 4.7. (Devamı) Hasta ve Kontrol Grubunda Tiyo/Disüfit Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Grup			
		Hasta (N=75)	Kontrol (N=75)		
(Disülfit/Total tiyol)*100	Ortalama ± Standart Sapma	5,47 ± 1,24	4,45 ± 1,24	-5,734	0,000**
	Medyan (Min.-Max.)	5,33 (0,79-8,14)	4,15 (2,36-9,10)		
(Nativ tiyol/Total tiyol)*100	Ortalama ± Standart Sapma	89,06 ± 2,49	91,09 ± 2,48	-5,734	0,000**
	Medyan (Min.-Max.)	89,33 (83,72-98,43)	91,69 (81,81-95,27)		
Yaş	Ortalama ± Standart Sapma	23,13 ± 4,38	24,51 ± 4,31	-2,484	0,013*
	Medyan (Min.-Max.)	22,00 (18-44)	23,00 (18-42)		
**p<0,01;*p<0,05; Z: Mann Whitney U testi					

Hastalık şiddetine göre; nativ tiyo, total tiyo, disüfit, disüfit/nativ tiyo, disüfit/total tiyo ve nativ tiyo/total tiyo değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemekte ($p>0.05$), İMA düzeyleri ise anlamlı bir farklılık göstermekteydi ($p<0.05$). İMA düzeyi hafif şiddetli hastalarda(0.87 ± 0.13), orta şiddetli hastalara (0.81 ± 1.57) göre daha yüksekti (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalık Şiddetine Göre Tiyo/Disüfit Parametreleri ve İMA'nın Karşılaştırılması

		Şiddet			
		Hafif (N=39)	Hafif (N=39)	t	p
Nativ Tiyo	Ortalama ± Standart Sapma	290, 65 ± 111,94	332,347 ± 89,90	-1,769	0,081
	Medyan (Min.-Max.)	292,20 (82,7 - 612,7)	353, 35 (187,5 - 549,8)		
Total Tiyo	Ortalama ± Standart Sapma	325,61 ± 123,61	372,85 ± 97,57	-1,827	0,072
	Medyan (Min.-Max.)	323,10 (94,7 - 662,8)	389,35 (215,9-598)		
Disüfit	Ortalama ± Standart Sapma	17,47 ± 6,88	20,25 ± 5,91	-1,867	0,069
	Medyan (Min.-Max.)	17,10 (1,20-3040)	20,10 (4,60-34,85)		

Tablo 4.8. (Devamı) Hastalık Şiddetine Göre Tiyo/Disüfit Parametreleri ve İMA'nın Karşılaştırılması

		Şiddet			
		Hafif (N=39)	Orta (N=36)	z	p
(Disülfıt/Nativ tiyol)*100	Ortalama ± Standart Sapma	6,11 ± 1,20	6,25 ± 1,64	-0,021	0,983
	Medyan (Min.-Max.)	5,97 (0,80 -9,47)	5,91 (1,58-9,73)		
(Disülfıt/Total tiyol)*100	Ortalama ± Standart Sapma	5,41 ± 1,20	5,52 ± 1,30	-0,021	0,983
	Medyan (Min.-Max.)	5,33 (0,79-7,93)	5,29 (1,53-8,14)		
(Nativ Tiyol/Total tiyol)*100	Ortalama ± Standart Sapma	89,16 ± 2,41	88,95 ± 2,60	-0,021	0,983
	Medyan (Min.-Max.)	89,33 (84,07-98,43)	89,43 (83,72 – 96,95)		
İMA	Ortalama ± Standart Sapma	0,87 ± 0,13	0,81 ± 1,57	-2,016	0,044*
	Medyan (Min.-Max.)	0,89 (0,61-1,15)	0,83 (0,54-1,38)		
Yaş	Ortalama ± Standart Sapma	23,97 ± 5,29	22,19 ± 2,93	-1,332	0,183
	Medyan (Min.-Max.)	23 (18-44)	21 (18-29)		
**p<0,01;*p<0,05; t: Bağımsız t testi; Z: Mann-Whitney U testi					

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, multifaktöriyel etyolojiye sahip olan, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığı olup sıklıkla genç ve erişkin dönemde görülmektedir (9). Akne başlangıç yaşı, puberte ile eş zamanlıdır; ortalama başlangıç yaşı kızlarda 11, erkeklerde 12 yaştır. Son dekatlarda 7-11 yaş arasındaki çocukları etkileyen prepubertal akne sıklığında da artış mevcuttur (10-12). Akne patogenezinin sorumlu temel mekanizmaları; foliküler hiperkeratinizasyon, artmış sebum üretimi, *P.acnes*'in foliküldeki kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört komponentten oluşmaktadır. Sebace bezlerin androjen aracılı uyarılması, pilosebace folikül mikrobiyomundaki dengenin bozulması, konağa ait doğal ve hücrel immün yanıt gibi faktörler, genetik, diyet ve oksidatif stres gibi çeşitli faktörler de patogeneze katkı yapmaktadır (21,22). Akne patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Akne gelişiminde oksidatif stresin etkili olduğunu gösteren veriler her geçen gün artmaktadır (187).

Akne vulgaris, adölesanların yaklaşık %85'ini etkilemekte olup, yaşla beraber prevalansında artış gözlenmektedir. Akne pik yaş, çalışmalarda 16-20 yaş arasında bulunmuştur (17,18). Ülkemizde multimerkezli olarak yapılan 3826 akneli hastanın dahil edildiği bir çalışmada, akne 16-20 yaş arasında ve adölesan dönemde dahil olmak üzere kadınlarda daha sık görülmüştür (19). Bizim çalışmamızda da akne vulgaris grubundaki 75 hastanın, %82.67'sini kadın hastalar, %17.33'ünü erkek hastalar oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 23.13 ± 4.38 olup, %12'si 18 yaşında, %58.67'si 19-24 yaş arasında, %29.33'ü ise 25 yaş ve üzerindedir. Bu çalışmamızda da, ülkemizde multimerkezli olarak yapılan 3826 akneli hastanın dahil edildiği çalışmadakini destekler nitelikte kadın hastalarda akne vulgaris daha sık olarak bulunmuştur. Yaş grubundaki ve cinsiyetteki dağılımın nedeni, 18 yaş altı kişilerin çalışmaya dahil edilmemesi ve kadın hastaların akneyi kozmetik bir problem olarak daha çok önemsemesi olabilir.

Akne vulgaris, sebace glandların yoğun olarak bulunduğu seboreik bölgelerde gözlenmektedir (108). Akne, en sık yüzde yerleşim gösterir (9). Yüz tutulumundan sonra en sık etkilenen alanlar sırtın üst kısmı (%52), üst göğüs (%30), lomber bölge (%22), omuzlar ve kollar (%16) ve boyundur (%8) (11,20). Birçok farklı lezyon tipiyle karakterize olan akne bir lezyon tipi baskın olabilmekle birlikte, birden

fazla lezyon tipi bir arada bulunabilmektedir (109). Bizim çalışmamızda, hastaların %100'ünde yüz tutulumu mevcut olup, % 58.67'sinde hem yüz hem gövde tutulumu mevcuttu. Literatür ile uyumlu olarak, bizim hastalarımızda da akne en sık yüz bölgesinde yerleşme eğilimindeydi. Ayrıca hastalarımızda klinik olarak papülopüstüler lezyonlar baskın lezyonlar olup, hastaların % 80'inde 3 yıldan daha uzun süredir akne öyküsü mevcuttu.

Akne şiddetinin değerlendirilmesi için, 1997 yılında Doshi ve arkadaşları tarafından GADS geliştirilmiştir. Her lezyon tipi için şiddet katsayısı ve her bir anatomik bölge için yüzey alanı, dağılımı ve pilosebase birim yoğunluğunu yansıtan bir faktör ortaya konarak bu ölçek oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemine göre akne; hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli şeklinde kategorize edilmiştir (150,151). Bu çalışmamızda akne şiddetini belirlerken hem gövde hem yüz lezyonlarını birlikte değerlendirebilen GADS'yi kullandık. Bizim çalışmamızda, GADS'ye göre hastaların %100'ü hafif ve orta şiddetteydi. Global akne derecelendirme sistemine göre hastaların %52'sinde hafif şiddette, %48'inde orta şiddette akne mevcuttu. Global akne derecelendirme sistemine göre hafif şiddette olan hastaların %87.18'i kadın, %12.82'si erkek olup; orta şiddette olan hastaların %77.78'i kadın, % 22.22 si erkekti.

Çoğu araştırmada akne şiddetinin, erkek hastalarda kadın hastalar ile kıyaslandığında daha şiddetli olduğu saptanmıştır (10). Hayta ve arkadaşları, şiddetli aknenin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (188). Bizim çalışmamızda kadın hastalarda GADS skoru ortalaması 16.77 ± 6.40 , erkek hastalarda 19.23 ± 6.32 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda da akne şiddeti erkek hastalarda daha yüksek bulunmuş olup, literatürü destekler niteliktedir.

Akne vulgarisli hastalarda, Aksu ve arkadaşları hastalık süresi ile akne şiddetinin pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (189). Bizim çalışmamızda, hastalık süresi 3 yıldan fazla olanlarda GADS ortalama skoru 17.36 ± 6.04 , 1-3 yıl arasında olanlarda 17.33 ± 8.71 , 1 yıldan az olanlarda 15.33 ± 7.22 olarak bulunmuş olup, literatürle uyumlu bir biçimde hastalık süresi fazla olan hastalarda GADS skoru yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamızda akne vulgaris tanılı hastaların % 73.33'ü daha önceden tedavi almış, %26.67'si ise tedavi almamıştı. Daha önce akne tedavisi almış hastalarda GADS skoru ortalaması 18.38 ± 6.10 , tedavi almamış olanlarda 13.95 ± 6.27 olarak saptandı.

Aile öyküsü, akne vulgaris için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (102). Ailede akne öyküsü varlığı, artmış akne riski ve akne şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (190). Çalışmamızda hastaların %64'ünde aile hikayesi mevcut olup, %36'sında ise ailede akne öyküsü bulunmamaktadır. Literatürü destekler nitelikte, bizim çalışmamızda hastaların çoğunda aile hikayesi mevcuttu. Aile hikayesi olanlarda GADS skoru ortalaması 16.87 ± 6.22 saptanmış olup, olmayanlarda 17.78 ± 6.82 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda aile hikayesi ile akne şiddeti arasındaki ilişki, literatürle uyumlu bulunmamış olup, bu durumun hasta sayısındaki kısıtlılık ve hastaların tümünün hafif ve orta şiddette akne vulgarise sahip olması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin üretiminde artış ve antioksidan savunma mekanizmasındaki yetersiz yanıt sonucu ortaya çıkan, birçok inflamatuvar cilt hastalığının patogeneğinde rol oynayan bir parametredir (191,192). Serbest oksijen radikallerin oluşumu ve bu radikallerin ortadan kaldırılması sağlıklı bir organizmada denge halindedir. Serbest oksijen radikalleri lehine dengenin bozulması sonucu, hücre fonksiyonlarında ortaya çıkan olumsuz etki “oksidatif stres” olarak adlandırılmaktadır (187).

Reaktif oksijen türevleri, sudaki oksijen atomunun indirgenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Reaktif oksijen türevlerinin üretimi yavaş olmakta ve bu radikaller hücre içi antioksidanlar tarafından [SOD, CAT, G6PDH ve myeloperoksidaz (MPO)] ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Reaktif oksijen türevleri, ortamdaki antioksidanlar yetersiz kalırsa, lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Reaktif oksijen türevlerinin fazla salınımı hücre hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (193). Süperoksit dismutaz ve CAT enzimleri gibi antioksidan savunma mekanizmaları, serbest oksijen radikalleri üretimini kontrol altında tutar ve böylece hücrel redoks dengesi korunur. Serbest oksijen radikalleri düzeylerindeki yükselme ve/veya antioksidan düzeylerindeki azalma, redoks dengesinde değişikliklere neden olarak oksidatif strese yol açabilir. Serbest oksijen radikalleri tarafından tetiklenen çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif dejenerasyon süreci olan lipid peroksidasyonu, MDA gibi yüksek oranda reaktif aldehyitlerin oluşumuna yol açar ve hücrel membran hasarının nedenlerinden biri olabilir (194). Total oksidan seviyesi (TOS) vücutta üretilen oksidanları göstermekte olup, TOS; serbest oksijen radikalleri, reaktif nitrojen türevleri, hidroklorik asit, MDA ve lipid

peroksitleri gibi oksidanlar tarafından oluşturulan bir parametredir (193). Dokularda oluşan reaktif oksijen türevleri ve serbest radikalleri DNA, proteinler, karbonhidrat ve lipitler gibi biyolojik olarak önemli maddelere zarar verebilmektedir. Belirli koşullar altında oksidanların artıp antioksidanların azalması önlenemez ve bu denge oksidatif duruma doğru kayar. Bunun sonucunda birçok hastalığın patogenezinde rol oynayan oksidatif stres meydana gelir (195).

Akne patogenezinde rol oynayan *P. acnes*, kemotaktik bazı faktörleri salgılayarak nötrofillerin ortamda toplanmasına sebep olmakta, aktif nötrofiller hidrolitik enzimler gibi bazı inflamatuvar faktörlerin salınımı aracılığıyla, bakteri ölümünü ve fagositozu tetiklemekte ve bunların sonucunda folikül epitelinde hasar ortaya çıkmaktadır. Hasarlı dokuda bulunan nötrofillerden reaktif oksijen türevleri ortama salınmaktadır (196). Bu oksidanlar DNA ve/veya membran lipidlerine saldırıp kimyasal hasara neden olmaktadır. Nötrofillerde sentezlenen reaktif oksijen türevleri, çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarının patogenezi ile yakından ilişkilidir (197).

Sebase bez boyut ve aktivitesinin, buna bağlı olarak da üretilen sebum miktarının akne de arttığı bilinmekte ve sebum miktarındaki artış, sebum içeriğinde de değişikliğe neden olmaktadır. Akne de sebum kompozisyonunda linoleik asit miktarında azalma olup, palmitik asit miktarında artış olduğu saptanmıştır. Linoleik asitin, nötrofiller tarafından ortama salınan reaktif oksijen radikallerinden süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalini (OH^-) baskıladığı ortaya konulmuştur. Sebumdaki linoleik asit miktarının akneli olgularda düşük düzeyde olması, nötrofil fagositozunun ve reaktif oksijen türevi üretiminin engellenememesine sebep olmakta, buna bağlı olarak inflamasyonda artış meydana gelmektedir (187).

Sebumun temel yapı taşlarından biri olan skualen, doğal lumbrikan ve nonkomedojenik özellikte olup, yapısındaki çift bağlardan dolayı kolay fotooksidasyona uğramaktadır (187). Skualen cilt yüzeyini, lipid peroksidasyonundan korur. Lipid peroksidasyon ürünleri komedojenik etkilere yol açar. Açık ve kapalı komedonlarda, yüksek konsantrasyonda lipid peroksidasyon ürünleri saptanmıştır (198). Skualen oksidasyon ürünlerinin çeşitli araştırmalarda, keratinositlerde sitotoksikite yaptığı, immünsupresif etkilerinin olduğu, foliküler infundibulum epitelinde hiperplazi ve hiperkeratoza sebep olduğu ayrıca komedojenik etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (187). Ayrıca hücre redoks

ortamında meydana gelen dalgalanmanın, IL-1, IL-6, TNF- α ve IL-8 dahil olmak üzere birçok proinflatuvar sitokinin gen ekspresyonunu indüklediği çalışmalarla ortaya konulmuştur (199).

Prostaglandinler, akne oluşumundan sorumlu bir diğer proinflatuvar mediyatördür. Siklooksijenaz-2 ve PGE-2'nin sebace glandlarda hiperplaziye sebep olup, sebum üretiminde artışa neden olduğu çalışmalarda ortaya konulmuştur. Oksidatif strese bağlı COX-2 salınımı PPAR- γ bağımlı olup, bu salınımın oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (187). *Propionibacterium acnes*'in yokluğunda bile LT-B4'ün akne inflamasyona sebep olduğu ve nötrofiller tarafından üretilen reaktif oksijen türevleri için kemoatraktan rol oynadığı, bu molekülün inhibisyonunun akne lezyonlarında iyileşmeye sebep olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (199). Akne, yara iyileşmesi ve psoriasis gibi patogenezinde inflamasyon, hiperproliferasyon ve diferansiyasyon bozukluğu olan hastalıklarda PPAR'nin kilit role sahip olduğu düşünülmektedir (200). Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ve lipit katabolizmasından özellikle PPAR- α sorumlu iken, lipidogenezden ise PPAR- γ sorumlu bulunmuştur (201). Sebositlerde lipidogenezin başlaması, lipid okside edici ajanların, PPAR- γ 'yı aktive etmesi sonucunda oluşmaktadır (47).

Son yıllarda oksidatif stresin, akne patogenezinde ne ölçüde rol oynadığına dair artan bir odaklanma meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalar, akneli hastaların artmış kutanöz ve sistemik oksidatif stres altında olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, ciltteki potansiyel oksidatif stres yükünün, akne hastalarında oksidan ve anti oksidan sisteme ait parametrelere ne ölçüde yansıdığını incelemiştir (199). Akne vulgariste oksidatif stresin rolünü göstermek için, oksidatif ve antioksidatif belirteçlerle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur.

Bu konuda yapılan çalışmaları incelediğimizde; Sahib ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; akneli hastalarda lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın serum düzeyinin, kontrol grubuna göre oldukça yüksek tespit edildiğini, glutatyon düzeyinde ise anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca akneli hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında inflamatuvar bir belirteç olan IL-8 düzeyi de önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (199). Başak ve arkadaşları ise, akneli hastalarda kontrol grubuna kıyasla lökositlerde SOD ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinde anlamlı olarak azalma tespit etmiş, buna karşılık CAT

aktivitesinde ve lipit peroksidasyon ürünü tiyobarbitürik asit seviyelerinde artış saptamıştır. Glutasyon peroksidaz aktivitesi ile hastalığın şiddeti arasında zayıf korelasyon bulunmuştur (202). Benzer şekilde, Aybey ve arkadaşları da, akneli hastalarda GSH-Px enzim düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuş, ayrıca hafif, orta ve şiddetli akne gruplarında, GSH-Px enzim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, hastalık şiddeti arttıkça GSH-Px enzim düzeylerinin orantılı olarak azaldığını saptamışlardır (203). Arıcan ve arkadaşları akneli hastalarda kontrol grubuna göre CAT ve G6PD düzeylerini istatistiksel olarak düşük, SOD ve MDA düzeylerini ise istatistiksel olarak yüksek bulmuşlardır (198). Sarıcı ve arkadaşları akne vulgarisli hastalarda serum MDA ve XO seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuş, fakat SOD ve CAT seviyelerini ise kontrol grubuna göre düşük saptamıştır. Hasta grubunda serum NO seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (4). Kurutaş ve arkadaşları da benzer şekilde, akne grubunda SOD aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptamıştır. MPO aktivitesinde ise akne ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (204). Perihan ve arkadaşları akneli hastalarda, dokudan alınan kazıntı örneklerinde SOD, CAT, glutasyon, MDA ve adenozin deaminaz (ADA) seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuş, ADA aktivitesi ve MDA düzeylerinin akne şiddeti ile pozitif korele olduğunu, CAT, SOD ve GSH düzeylerinin akne şiddeti ile negatif ilişki de olduğunu saptamışlardır. Artmış oksidatif strese lokal yanıt olarak organizmada antioksidan enzim artışının gelişmiş olabileceği teorisini öne sürmüşlerdir (205). Pektaş ve arkadaşları akneli hastalarda TOS ve oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyelerini kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulmuş, total antioksidan seviyesinde (TAS) ise anlamlı fark saptamamıştır. Global akne derecelendirme sistemi ile TAS, TOS ve OSİ seviyeleri arasında istatistiksel bir korelasyon saptamamıştır (193).

Bir başka çalışmada, yağda çözünen antioksidanlar olan A ve E vitamini plazma düzeyleri, akne hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (206). Benzer şekilde; Özoğuz ve arkadaşları da plazma A, E vitaminleri ve çinko düzeylerini, akne hastalarında kontrol grubuna göre düşük saptamış olup, akne şiddeti ile çinko ve E vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir

(207). Tüm bu çalışmalar, akne vulgariste oksidatif stres yükü ile azalmış antioksidan kapasite arasındaki dengesizliği göz önüne sermektedir (208).

Akne vulgarisin tedavisinde de antioksidan etkili ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavide yararlanılan; tetrasiklin, eritromisin, minosiklin, metronidazol gibi ilaçlar, antioksidan etkilere sahiptir. Bu etkileri onlara üstünlük sağlayıp, diğer antibiyotiklere göre daha tercih edilir hale getirmektedir. Bunlardan biri olan metronidazolün antibakteriyel etkisi bulunmamaktadır (198). Akne tedavisinde N-asetil sistein ve selenyumun kullanıldığı bir çalışmada, plasebo grubuna göre N-asetil sistein veya selenyum verilen grupta, serum MDA ve IL-8 düzeyinde azalma, glutatyon düzeyinde ise artış saptanmıştır. Ayrıca antioksidan tedavi verilen gruplarda inflamatuvar lezyonların sayısında önemli azalma tespit edilmiştir (209). Çalışmalar, akne patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını ve akne tedavisinde antioksidanların kullanımı ile oksidatif stres düzeyinde sağlanan azalmanın akne lezyonlarında düzelme oluşturduğunu ileri sürmektedir. Ancak daha geniş hasta grubuyla yapılacak daha kapsamlı çalışmalar organize edilerek bu ilişki daha net ortaya konulmalıdır.

Tiyoller, diğer adıyla merkaptanlar, aktif bölgelerinde –SH içeren organik antioksidan bileşiklerdir (178). Redoks homeostazında, dinamik tiyol/disülfid homeostazı önemli role sahiptir (210). Plazmadaki ana tiyol havuzu; protein tiyolları, albumin tiyolları tarafından oluşturulur; az bir kısmı ise sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve gama glutamil sistein gibi hafif molekül ağırlıklı tiyollerden meydana gelmektedir (178). Total tiyoller, intrasellüler ve ekstrasellüler tiyoller içerir. Hücrenin yüksek redüksiyon potansiyelinin korunmasına intrasellüler tiyoller katkı sağlarken, ekstrasellüler tiyoller ise proteine bağlı disülfid proteini olarak ortamda bulunurlar (210). Nativ tiyol sadece indirgenmiş tiyolları ifade ederken, total tiyol ise intrasellüler ve ekstrasellüler hem indirgenmiş hem indirgenmemiş tiyolların toplamını göstermektedir (179).

Oksidatif stres durumuna karşı hücreleri korumada tiyoller önemli role sahiptir. Oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarına, sahip oldukları –SH sayesinde kolaylıkla girerek geri dönüşümlü sülfid bağları meydana getirirler. Dolayısı ile plazma tiyol seviyeleri, oksidatif stres durumunda düşme eğilimindedir. Tiyol-disülfid dengesi oluşan disülfid bağlarının tiyol gruplarına indirgenmesi ile sürdürülmüş olur (178,179). Sinyal aktarımı, hücre apoptozu, detoksifikasyon,

antioksidanların korunması ve enzimsel aktivitelerin düzenlenmesi gibi süreçlerde tiyol-disülfid homeostazı önemli rol oynamaktadır (178).

Antioksidan savunma sisteminde bu kadar kritik role sahip olan dinamik tiyol/disülfid dengesinin ölçülmesi, ilk kez Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntemle mümkün hale gelmiştir. Bu yöntemle hesaplanabilen parametreler total tiyol, nativ tiyol, disülfid miktarları ve bunlar arasındaki oranlardır. Plazma disülfid düzeyinin diyabet, pnömoni gibi dejeneratif hastalıklarda arttığı; kolon kanseri, renal kanser, multiple myelom gibi proliferatif hastalıklarda azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca agresif büyüyen tümörlerde, disülfid düzeyi en düşük düzeyde saptanmıştır (178).

Aynı şekilde dermatolojik hastalıkların etyopatogenezinde de dinamik tiyol-disülfid homeostazı incelenmekte olup, akne vulgaris (181,211) de dahil olmak üzere alopesi areata (183,210), vitiligo (7,212), seboreik dermatit (213) ve liken planus (214) gibi birçok hastalıkta çalışmalar yapılmıştır.

Kalkan ve arkadaşları, liken planuslu hastalarda, nativ tiyol ve total tiyol düzeylerini kontrol grubu ile kıyasladığında yüksek tespit etmiş; disülfid düzeyi açısından liken planuslu hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da liken planus grubunda düşük saptanmıştır. Nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri kadınlarda, erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, hastaların yaşı ile nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak; liken planuslu hastalarda tiyol/disülfid homeostazının bozulduğunu ve dengenin tiyol tarafına kaydığını saptamışlardır. Antioksidan özellik gösteren nativ tiyol ve total tiyol düzeylerinin liken planusta anlamlı olarak yüksek saptanmasının, serbest oksijen radikallerinin devam eden üretimine yanıt olarak, tiyollere detoksifikasyon için ihtiyacın artmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca tiyolün aşırı ekspresyonunun, liken planusdaki artan sitokin salgısına sekonder olarak ortaya çıktığını ve liken planus'da hücre çoğalması ve lezyonların ilerlemesine katkıda bulunabileceğini de öne sürmüşlerdir (214). Demirseren ve arkadaşları bazal hücreli karsinom hastalarında kontrol grubuna göre, nativ tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranını, anlamlı olarak yüksek; disülfid düzeyi, disülfid/total tiyol oranını, anlamlı derecede düşük saptamıştır (215). Emre ve arkadaşları seboreik dermatit hastalarında kontrol grubuna göre nativ tiyol ve total

tiyol seviyelerini anlamlı derecede yüksek bulmuş, hasta yaşı ve hastalık başlangıç yaşı ile nativ ve total tiyol seviyeleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Serum tiyol seviyesindeki yükselişin, hastalarda çoğalan oksidatif stres yükünü azaltmak için arttığı ve lezyonlardaki proliferasyon artışından sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (213). Akoğlu ve arkadaşları non-segmental vitiligo hastalarında, nativ tiyol ve total tiyol düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuş, nativ tiyol düzeylerinin vitiligo alan skorlama indeksi skoru ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise vitiligo hastalarında nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (7,212). Kılınç ve arkadaşları alopesi areatalı hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, nativ tiyol, total tiyol, disülfid değerleri ile disülfid/total tiyol, disülfid/ nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Kadın hastalarda nativ tiyol düzeyi, erkek hastalara göre daha düşük tespit edilmiştir. Pektaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise alopesi areata hastalarında total tiyol düzeyi, nativ tiyol düzeyi ve nativ tiyol/total tiyol oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmış; disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarında ise anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (183,210).

Çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda; nativ tiyol, total tiyol düzeyleri ve nativ tiyol/total tiyol oranı kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup, istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Nativ tiyol, total tiyol düzeylerinde ve nativ tiyol/total tiyol oranında saptanan bu düşüklük, antioksidan sistemlerin inflamatuvar hastalıklarda etkilendiğini ve dengenin oksidanlar lehine kaydığını düşündürmektedir. Bu durum, kronik inflamasyona sekonder ve/veya serbest oksijen radikallerindeki artışa yanıt olarak antioksidanların azalmasından kaynaklanabileceği gibi, antioksidan moleküller olan tiyollerin akne vulgarisli hastalarda üretiminin az olmasından da kaynaklanabilir. Disülfid değeri kontrol grubunda daha yüksek saptanmış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Akne vulgaristeki oksidatif stres, disülfid seviyelerinden bağımsız bir mekanizma ile oluşabilir.

Oksidatif stres varlığında; tiyoller oksidasyon reaksiyonuna girerek tüketilmekte, proteinlerin okside olması sonucunda disülfid bağlarında artış olmakta ve denge disülfid yönüne doğru kaymaktadır. Çalışmamızda, tiyollerin azalıp

dengeinin disülfıt yönüne doğru kayması akne de oksidatif stresin varlığını desteklemektedir.

Akneli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p<0.05$) disülfıt/nativ tiyol, disülfıt/total tiyol oranları daha yüksek saptanmış olup, nativ tiyol/total tiyol oranı ise daha düşük saptanmıştır. Bu durum dengeinin disülfıt yönüne doğru kaydığını ve oksidan durumun baskın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda erkek hastalarda nativ tiyol, total tiyol ve disülfıt ortalamaları daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) bulunmuştur. Disülfıt/nativ tiyol, disülfıt/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranlarında cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda hastalık şiddeti, hastalık süresi ve başlangıç yaşına göre tiyol-disülfıt parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamızdaki tüm hastaların akne şiddetinin, hafif ve orta şiddette olması buna sebep olmuş olabilir. Ayrıca tiyol-disülfıt homeostazını etkileyen faktörler her ne kadar dışlama kriteri olarak hastalara sorulmuş olsa da hastaların belirtmediği oksidan/antioksidan dengesini etkileyen faktörler de bulunabilir. Tiyol-disülfıt homeostazındaki bu düzensizliğin hastalık şiddetinden bağımsız olması muhtemeldir.

Literatürde akne vulgaris hastalarında tiyol/disülfıt homeostazını değerlendiren bildiğimiz kadarıyla iki çalışma bulunmaktadır. Gürel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hasta grubunda 38 kadın ve 36 erkek, kontrol grubunda ise 29 kadın ve 31 erkek bulunmaktaymış. Bu çalışmanın sonucunda total tiyol düzeyi ve disülfıt/total tiyol oranı hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş; nativ tiyol, disülfıt düzeyi ve disülfıt/nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Global akne derecelendirme sistemine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere hastaların kategorize edildiği çalışmada, bu gruplar arasında parametreler açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (211). Mikhael ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hasta grubunda 24 kadın ve 16 erkek, kontrol grubunda ise 26 kadın ve 14 erkek hasta bulunmaktaymış. Bu çalışmanın sonucunda serum total tiyol ve serum tiyol disülfıt düzeyleri; akne vulgaris grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiş. Akne vulgaris grubunda, total tiyol/tiyol disülfıt oranı ise kontrol

grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu araştırmada, total serum tiyol düzeyi ve serum tiyol disülfid düzeyi ile GADS arasında negatif yönde anlamlı korelasyon, tiyol/tiyol disülfid oranı ile GADS skoru arasında ise pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ayrıca yüksek tiyol/tiyol disülfid oranı ile skar gelişim riski arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır (181).

Bizim çalışmamızda 75 hasta, 75 kontrol grubu bulunmakta olup, nativ tiyol, total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalmış; disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastalık şiddeti, hastalık süresi ve başlangıç yaşına göre tiyol-disülfid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda erkek hastalarda nativ tiyol, total tiyol ve disülfid ortalamaları daha yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) bulunmuştur. Bizim çalışmamızın güçlü yönleri, hastalık süresi, başlangıç yaşı, hasta yaşı ve cinsiyet gibi klinik parametrelerle karşılaştırma yapmış olmamızdır.

Albüminin amino terminal kısmı; iskemi, hipoksi, asidoz ve serbest oksijen radikal hasarı gibi durumlarda modifiye olur ve kobalt, nikel ve bakır gibi metalleri bağlama kapasitesi azalır. Bu yeni yapı İMA olarak adlandırılır (175). İskemi modifiye albümin olarak adlandırılan bu yeni albümin, kobalt bağlama yeteneğini kaybeder ve albümin kobalt bağlama testi ile spektrofotometrik olarak ölçülür (176). İskemi modifiye albümin, oksidatif stres biyobelirteci olarak rol oynamaktadır ve obezite, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, preeklampsi, PCOS gibi hastalıklarda yüksek bulunmuştur. Psoriasis, behçet, vitiligo, alopesi areata gibi çeşitli inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda da İMA yüksek saptanmıştır (5,6).

Özdemir ve arkadaşları, psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre İMA değerini anlamlı bir şekilde yüksek tespit etmiş olup; psoriasis alan şiddet indeksi (PASI), VKİ ile serum İMA düzeyi arasında korelasyon saptamamışlardır. Psoriasisli hastalarda, cinsiyetler arasında İMA düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış olup, İMA düzeyi ailede psoriasis öyküsü varlığı ya da tırnak veya eklem tutulumu varlığı ile ilişki tespit edilmemiştir (5). Ataş ve arkadaşları oksidatif stresin rolünü vitiligolu hastalarda araştırmak için İMA ile birlikte CAT, glutatyon S-transferaz (GST), SOD ve MDA düzeylerini incelemiş olup, İMA düzeyini vitiligolu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada etkilenen yüzey alanı ve yaştaki artış İMA için bağımsız bir risk faktörü olarak

bulunmuş olup, İMA'nın duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif ve negatif prediktif değerleri ve kapasitesi, çalışılan diğer belirteçlerden daha yüksek tespit edilmiştir (216). Onmaz ve arkadaşları, Behçet hastalığında İMA düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamış olup, Kılıç ve arkadaşları da, Behçet hastalarında İMA düzeyini kontrol grubuna göre yüksek tespit etmiş, ayrıca hastalığın aktif döneminde inaktif döneme göre İMA'yı anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (217,218). Ataş ve arkadaşları, alopesi areatada İMA düzeyini, kontrol grubuna anlamlı olarak yüksek saptamış olup, alopesi areatanın artan şiddeti, İMA için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (219).

Biz de çalışmamızda patogenezinde oksidatif stresin etkin rol oynadığı düşünülen akne vulgariste, oksidatif stresin yeni bir göstergesi olan İMA düzeyini araştırmak istedik. Çalışmamızda hasta grubunda ortalama serum İMA değeri 0.85 ± 0.14 ABSU, kontrol grubunda ise 0.79 ± 0.18 ABSU bulunmuş olup, serum İMA düzeyi hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu durum akne de oksidan/antioksidan dengesinin oksidan tarafa doğru kaydığını destekler nitelikte olup, akne patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını düşündürmektedir.

İMA düzeyi hasta grubunda kadın cinsiyette 0.85 ± 0.13 ABSU, erkek cinsiyette ise 0.80 ± 0.21 ABSU olup, cinsiyetler arasında İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

İMA düzeyi GADS'ye göre hafif şiddette olan hastalarda 0.87 ± 0.13 , orta şiddetteki hastalarda ise 0.81 ± 1.57 olup, hafif şiddetli hastalarda orta şiddetteki hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu durum İMA değerinin hastalık şiddetinden bağımsız bir parametre olabileceğini, vücutta telafi edici mekanizmaların olası katılımı sonucu bu durumun gerçekleşebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda, hastalık süresi ve başlangıç yaşına göre İMA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p > 0.05$), hasta yaşı ile İMA düzeyi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki saptanmıştır. Bu durumun, yaş ile birlikte ortaya çıkan azalmış antioksidan kapasite sebebiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde akne vulgaris hastalarında İMA düzeyini değerlendiren bildiğimiz kadarıyla iki çalışma bulunmaktadır. Gürel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akne vulgaris tanısı konulan 38'i kadın 36'sı erkek 74 akne vulgaris hastası ve 29'u kadın 31'i erkek 60 kontrol grubu dahil edilmiş olup, akne vulgaris hastalarında ortalama İMA düzeyi 0.82 ± 0.023 ABSU, kontrol grubunda ise 0.80 ± 0.017 ABSU bulunmuş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.001$). Global akne derecelendirme sistemine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere hastaların kategorize edildiği çalışmada, gruplar arasında İMA düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (193). Akyürek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ise 90 akne vulgaris hastası, 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup, akne vulgaris grubu hafif, orta ve şiddetli olarak 30'ar kişiden oluşan 3 gruba ayrılmıştır. İMA düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup ($p < 0.01$), İMA düzeyi hastalık şiddeti arttıkça anlamlı olarak artış göstermiştir ($p < 0.01$) (6).

Bizim çalışmamız ise 75 hasta, 75 kontrol grubu içermekte olup, İMA düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Global akne derecelendirme sistemine göre hafif şiddetteki hastalarda, orta şiddetteki hastalara göre İMA düzeyi anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Cinsiyetler arasında İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda hastalık süresi ve başlangıç yaşına göre İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş ($p > 0.05$), hasta yaşı ile İMA düzeyi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızın güçlü yönleri hastalık süresi, başlangıç yaşı, hasta yaşı, cinsiyet gibi klinik parametreler ile de karşılaştırma yapmış olmamızdır.

Literatürde, akne vulgaris hastalarında İMA ve tiyol/disülfid homeostazının beraber değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamış olup, bizim çalışmamız akne vulgaris hastalarında, İMA ve tiyol/disülfid homeostazının birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

İskemi sonrasında oksidasyon meydana gelmektedir. İskemi göstergesi bir parametre olan İMA düzeylerinin artışı sonrası; dinamik tiyol-disülfid dengesinde, antioksidan tiyollerin azalır; disülfid düzeylerinin artışı, aknede iskemi sonrası oksidasyonu destekler niteliktedir. Çalışmamızda incelediğimiz bu parametre

düzeylerinin sonuçları; akne de oksidan/antioksidan dengesinin oksidan yöne eğilim gösterdiğini ve akne patogenezinde oksidatif stresin etkin rolünü ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda serum İMA düzeyi, tiyol/disülfid homeostazı ve oksidatif stres etkileyen herhangi bir faktöre sahip kişiler çalışmaya dahil edilmeyerek, bu değerleri etkileyecek parametreler minimuma indirmeye çalışılmıştır. Çalışmamızın güçlü yönleri İMA ve serum tiyol/disülfid homeostazını etkileyecek faktörlere sahip olan bireylerin çalışmaya alınmaması, akne vulgaris alt gruplarında ve kadın erkek cinsiyette oksidatif stres seviyesinin değerlendirilmesi, hastalık süresi, başlangıç yaşı, hasta yaşı, cinsiyet gibi klinik parametreler ile oksidatif stresin ilişkisini değerlendirmesi; kısıtlılıkları ise kadın hasta sayısının daha fazla olması, akne vulgaris şiddetine göre sınıflandırıldığında subgrupların homojen olarak dağılmaması, hastaların tümünün hafif ve orta şiddette akneye sahip olması sayılabilir.

Bu çalışma sonucunda, daha önceki çalışmalarla nadiren ilişkisi ortaya konan akne vulgaris patogenezi ve oksidatif stres ilişkisi, farklı parametrelerle değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında, akne vulgariste İMA ve tiyol/disülfid homeostazı ayrı ayrı incelenmiş olup, her ikisini birlikte değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, literatüre bu açıdan katkı sağlayacak ilk çalışmadır ve hastalık şiddetine göre alt grupların homojen dağıldığı, daha geniş örneklemlili, yeni randomize kontrollü çalışmalar yapılarak, akne vulgaris etyolojisinde oksidatif stresin rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunulabileceğini düşünmekteyiz. Hastalığın patogenezinin aydınlatılması, takip ve tedavide de yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda nativ tiyol, total tiyol düzeyleri ve nativ tiyol/total tiyol oranı kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup, istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmuştur. Bu durum antioksidan sistemlerin inflamatuvar hastalıklarda etkilendiğini ve dengenin oksidanlar lehine kaydığını düşündürmektedir.

Disülfid değeri kontrol grubunda daha yüksek saptanmış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu durum akne vulgaristeki oksidatif stresin, disülfid seviyelerinden bağımsız bir mekanizma ile oluşabileceğini düşündürmektedir.

Akneli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol oranları daha yüksek saptanmış olup, nativ tiyol/total tiyol oranı ise daha düşük saptanmıştır. Bu durum dengenin disülfid yönüne doğru kaydığını ve oksidan durumun baskın olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda tiyollerin azalıp dengenin disülfid yönüne doğru kayması akne oksidatif stresin varlığını desteklemektedir.

İskemi modifiye albumin; oksidatif stresi, doku iskemisini ve inflamasyonu gösteren yeni bir belirteçtir. Çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda kontrol grubuna göre İMA düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, bu durum akne oksidan/antioksidan dengesinin oksidan tarafa doğru kaydığını destekler niteliktedir.

İskemi modifiye albümin düzeyi GADS'ye göre hafif şiddetli hastalarda orta şiddetteki hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bu durum İMA değerinin hastalık şiddetinden bağımsız bir parametre olabileceğini, vücutta telafi edici mekanizmaların olası katılımı sonucu bu durumun gerçekleşebileceğini düşündürmektedir.

Hasta yaşı ile İMA düzeyi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup bu durum yaş ile birlikte ortaya çıkan azalmış antioksidan kapasiteyle ilişkili olabilir.

Akne inflamasyona sekonder olarak mı antioksidanların azaldığı ya da antioksidan yetersizliğinin mi akneye sebep olduğu konusu hala tartışmalı olup bu konu ile alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda oksidatif stres

belirteçlerin yüksek saptanması akne tedavisinde antioksidan kullanımının faydalı olabileceği görüşünü destekler niteliktedir.

Bu çalışma sonucunda, daha önceki çalışmalarla nadiren ilişkisi ortaya konan akne vulgaris patogenezi ve oksidatif stres ilişkisi, farklı parametrelerle değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında, akne vulgariste İMA ve tiyol/disülfid homeostazi ayrı ayrı incelenmiş olup, her ikisini birlikte değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, akne vulgaris hastalarında, İMA ve tiyol/disülfid homeostazının birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. İskemi sonrasında oksidasyon meydana gelmektedir. İskemi göstergesi bir parametre olan İMA düzeylerinin artışı sonrası; dinamik tiyol-disülfid dengesinde, antioksidan tiyollerin azalıp; disülfid düzeylerinin artışı, akne de is kemi sonrası oksidasyonu destekler niteliktedir. Çalışmamızda incelediğimiz bu parametre düzeylerinin sonuçları; akne de oksidan/antioksidan dengesinin oksidan yöne eğilim gösterdiğini ve akne patogenezinde oksidatif stresin rolünü ortaya koymaktadır. Hastalığın patogenezinin ve oksidan/antioksidan denge rolünün, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalarla aydınlatılacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. *molecules Treatment Modalities for Acne*. 2016;
2. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci*. 2017 May 17;18(5).
3. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg*. 2018 Jun 1;37(3S):S60–2.
4. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, Tekin NS. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(7):763–7.
5. Özdemir M, Kiyici A, Balevi A, Mevlitoğlu I, Peru C. Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Aug;37(6):610–4.
6. Tunçez Akyürek F, Saylam Kurtipek G, Kurku H, Akyurek F, Unlu A, Abusoglu S, et al. Assessment of ADMA, IMA, and Vitamin A and E Levels in Patients with Acne Vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Dec 1;19(12):3408–13.
7. Aksoy M, Çelik H. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in vitiligo patients. *Postep dermatologii i Alergol*. 2018;35(5):498–501.
8. Gurel G. Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with acne vulgaris. *Ann Clin Anal Med*. 2019;10(02).
9. Kesikoğlu AF. Akne Klinik. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol*. 2020;54:4–8.
10. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
11. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul 1;172 Suppl(S1):3–12.
12. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin*. 2012 Jan;30(1):99–106.
13. Law MPM, Chuh AAT, Lee A, Molinari N. Acne prevalence and beyond: acne disability and its predictive factors among Chinese late adolescents in Hong Kong. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jan;35(1):16–21.
14. Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB. Acne in schoolchildren: no longer a concern for dermatologists. *BMJ*. 1989;298(6682):1217–9.
15. Aslan Kayiran M, Karadag AS, Jafferany M. Psychodermatology of acne: Dermatologist's guide to inner side of acne and management approach. *Dermatol Ther*. 2020 Nov 1;33(6).
16. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9859):2163.

17. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA dermatology*. 2017 May 1;153(5):406–12.
18. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013 Mar;168(3):474–85.
19. Karadag AS, Balta I, Saricaoglu H, Kiliç S, Kelekçi KH, Yildirim M, et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Jul 11;154(2):177–85.
20. Kutlubay Z, Doğan B, Aydoğan K, İlter N, Bilaç C A V. Dermatoz. Türkiye Akne Tanı ve Tedavi Rehb. 2018;9:1–74.
21. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018 Oct 2;6(1).
22. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 May 1;83(3):298–306.
23. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019 Jul 5;311(5):337–49.
24. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):367–74.
25. Kalkan G. Akne Etiyopatogenezi. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol*. 2020;54:1–3.
26. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Research*. 2020;9.
27. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(2 Pt 1):221–5.
28. Letawe C, Boone M, Piérard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23(2):56–8.
29. Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology*. 1998;196(1):38–42.
30. Stewart ME, Greenwood R, Cunliffe WJ, Strauss JS, Downing DT. Effect of cyproterone acetate-ethinyl estradiol treatment on the proportions of linoleic and sebaleic acids in various skin surface lipid classes. *Arch Dermatol Res*. 1986 Sep;278(6):481–5.
31. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2007 Nov;299(9):441–7.
32. Cunliffe WJ, Shuster S. Pathogenesis of acne. *Lancet (London, England)*. 1969 Apr;1(7597):685–7.
33. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev*. 1989;69(2):383–416.

34. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen WC. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol*. 2017 Mar 1;35(2):130–7.
35. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:107–23.
36. Chen WC, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):992–1007.
37. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25.
38. Lucky AW. A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology*. 1998;196(1):95–7.
39. Ghosh S. Neonatal pustular dermatosis: an overview. *Indian J Dermatol*. 2015 Apr 1;60(2):211.
40. Kutlubay Z, Tanakol A, Engin B, Onel C, Sımşek E, Serdaroğlu S, et al. Newborn Skin: Common Skin Problems. *Mædica*. 2017 Jan;12(1):42.
41. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Sep 1;31 Suppl 5:8–12.
42. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):360–6.
43. Krause K, Schnitger A, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Horm Metab Res*. 2007 Feb;39(2):166–70.
44. Toyoda M, Nakamura M MM. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol*. 2002;12:422–7.
45. Töröcsik D, Kovács D, Camera E, Lovászi M, Cseri K, Nagy GG, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol*. 2014 Dec 1;171(6):1326–35.
46. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1691–9.
47. Zhang Q, Seltmann H, Zouboulis CC, Travers JB. Activation of platelet-activating factor receptor in SZ95 sebocytes results in inflammatory cytokine and prostaglandin E2 production. *Exp Dermatol*. 2006 Oct;15(10):769–74.
48. Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol*. 2002 Aug 1;169(3):1535–41.
49. Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR, et al. Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology*. 2006 Oct;213(3):266.
50. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, Wiezer A, Strittmatter A, et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal

of human skin. *Science*. 2004 Jul 30;305(5684):671–3.

51. Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016 Nov 1;66(11):4422–32.
52. Alexeyev OA, Dekio I, Layton AM, Li H, Hughes H, Morris T, et al. Why we continue to use the name *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*. 2018 Nov 1;179(5):1227.
53. Evans CA, Smith WM, Johnston EA, Giblett ER. Bacterial flora of the normal human skin. *J Invest Dermatol*. 1950;15(4):305–24.
54. Park SY, Kim HS, Lee SH, Kim S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med*. 2020 Jan 1;9(1).
55. Szabó K, Erdei L, Bolla BS, Tax G, Bíró T, Kemény L. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br J Dermatol*. 2017 Feb 1;176(2):344–51.
56. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS One*. 2010;5(8).
57. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152–60.
58. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, et al. *Propionibacterium acnes* Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):366–73.
59. Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, et al. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by *Propionibacterium acnes* Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol*. 2018 Feb 1;138(2):316–24.
60. Veraldi S. Two important novelties in etiopathogenesis and therapy of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun 1;32 Suppl 2:3–4.
61. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Oct;57(4):722–4.
62. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatology* 2019 203. 2019 Jan 10;20(3):335–44.
63. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-Like Growth Factor-1 Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017 Feb 1;29(1):20–5.
64. Webster GF, Leyden JJ, Tsai CC, Baehni P, McArthur WP. Polymorphonuclear leukocyte lysosomal release in response to *Propionibacterium acnes* in vitro and

- its enhancement by sera from inflammatory acne patients. *J Invest Dermatol.* 1980;74(6):398–401.
65. Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004 Jan;150(1):72–81.
 66. Webster GF, McArthur WP. Inhibition of the classical and alternative pathways of human and guinea pig complement by pyran copolymer. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1981;66(3):304–9.
 67. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, et al. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan 1;135(1):110–8.
 68. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl).* 2006 Jan;84(1):75–87.
 69. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2003 May 1;139(5):668–70.
 70. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum Free Fatty Acids Enhance the Innate Immune Defense of Human Sebocytes by Upregulating β -Defensin-2 Expression. *J Invest Dermatol.* 2010 Apr;130(4):985.
 71. Xu SX, Wang HL, Fan X, Sun LD, Yang S, Wang PG, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 May;21(5):602–5.
 72. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):297–300.
 73. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1129–35.
 74. Lim SK, Ha JM, Lee YH, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, Lee JH, Im M. Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: A Case-Control Study Combined with a Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016 Aug 25;11(8):e0161162.
 75. Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents--prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):498–505.
 76. Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol.* 2019;181(4):665–76.
 77. Baz K, Emin Erdal M, Yazici AC, Söylemez F, Güvenç U, Taşdelen B, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients. *Arch Dermatol Res.* 2008 Aug;300(7):371–6.

78. Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, Barker J, Navarini AA. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Dec 1;31(12):1978–90.
79. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 2018 Jan 1;36(1):29–40.
80. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009;48(4):339–47.
81. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul;63(1):124–41.
82. Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol*. 2021 Jun 1;60(6):672–85.
83. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jul 1;86(1):107–15.
84. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):247–56.
85. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May 1;32(5):812–9.
86. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):233–45.
87. Faure M, Drapier-Faure E. [Acne and hormonal contraceptives]. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Nov;137(11):746–9.
88. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008 Sep;27(3):188–96.
89. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, van Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2019 Oct 1;181(4):677–90.
90. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakraborty A. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol*. 2008 Oct;159(4):990–1.
91. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol*. 2005 Mar;141(3):333–8.
92. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol*. 1995;22(4):249–52.
93. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain V, Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J Dermatol*. 2014 Mar;59(2):107.
94. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al.

- Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr 11;97(8):4279–84.
95. Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):644–9.
 96. Suh DH, Kwon TE, Youn J Il. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *European Journal of Dermatology*. 2002. p. 139–44.
 97. Patra VK, Byrne SN, Wolf P. The Skin Microbiome: Is It Affected by UV-induced Immune Suppression? *Front Microbiol*. 2016 Aug 10;7(AUG).
 98. Narang I, Sardana K, Bajpai R, Garg VK. Seasonal aggravation of acne in summers and the effect of temperature and humidity in a study in a tropical setting. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug 1;18(4):1098–104.
 99. Lefebvre MA, Pham DM, Boussouira B, Qiu H, Ye C, Long X, et al. Consequences of urban pollution upon skin status. A controlled study in Shanghai area. *Int J Cosmet Sci*. 2016 Jun 1;38(3):217–23.
 100. Moustafa GA, Xanthopoulou E, Riza E, Linos A. Skin disease after occupational dermal exposure to coal tar: a review of the scientific literature. *Int J Dermatol*. 2015 Aug 1;54(8):868–79.
 101. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Mar;21(3):326–33.
 102. Al Hussein SM, Al Hussein H, Vari CE, Todoran N, Al Hussein H, Ciurba A, et al. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community-Based Study. *Acta Medica Marisiensis*. 2016 Jun 1;62(2):173–81.
 103. Rasmussen JE, Smith SB. Patient concepts and misconceptions about acne. *Arch Dermatol*. 1983 Jul;119(7):570–2.
 104. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol*. 2001;42(2):98–101.
 105. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Mokos ZB. The impact of psychological stress on acne. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2017;25(2), 133-133.
 106. Dreno B, Bettoli V, Perez M, Bouloc A, Ochsendorf F. Cutaneous lesions caused by mechanical injury. *Eur J Dermatol*. 2015;25(2):114–21.
 107. Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, Zouboulis CC. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol*. 2009 May;1(3):170.
 108. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9813):361–72.
 109. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1343-1352.
 110. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim*. 2015 Sep 17;1:15029.

111. Gollnick HPM, Finlay AY, Shear N. Can We Define Acne as a Chronic Disease? *Am J Clin Dermatology* 2008 95. 2012 Sep 10;9(5):279–84.
112. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol*. 2012 Feb;18(1):1–14.
113. Egbers R, Do T, Voorhees J, Sachs D, Kang S. Computer-assisted alignment and tracking of comedones in patients with predominantly comedonal acne indicate that most resolve within 4 weeks and do not become inflammatory lesions. *J Invest Dermatol*: 2010; 130:58.
114. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology*. 2003;206(1):11–6.
115. Saurat JH. Strategic Targets in Acne: The Comedone Switch in Question. *Dermatology*. 2015;231(2):105–11.
116. Zaenglein AL, Thiboutot DM. *Acne vulgaris*. 4th ed. Elsevier Limited; 2018. 588–602 p.
117. Tan J, Thiboutot D, Gollnick H, Kang S, Layton A, Leyden JJ, et al. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017 Sep 1;31(9):1547–54.
118. Lanoue J, Goldenberg G. 276 CUTIS ® Pediatric dermatology CosmetiC Dermatology Acne Scarring: A Review of Cosmetic Therapies Practice Points. 2015;
119. França K, Keri J. Psychosocial impact of acne and postinflammatory hyperpigmentation. *An Bras Dermatol*. 2017 Jul 1;92(4):505–9.
120. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul 1;77(1):109–17.
121. Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol*. 2017 Mar 1;35(2):138–46.
122. Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CEM. *Rook's Textbook of Dermatology: Eighth Edition*. Rook's Textb Dermatology Eighth Ed. 2010 May 6;1(4):1–4301.
123. Wattanakrai P, Taylor JS. Occupational and environmental acne. *Kanerva's Occup Dermatology*. 2019 Jan 1;435–59.
124. Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. *Dermatol Clin*. 2016 Apr 1;34(2):195–202.
125. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: An update. *Pediatr Dermatol*. 2009 Jul;26(4):373–80.
126. Filo-Rogulska M, Wcisło-Dziadecka D, Brzezińska-Wcisło L. Neonatal and infantile acne – etiopathogenesis, clinical presentation and treatment possibilities. *Postępy Nauk Med*. 2018 Jan;31(1A).
127. Admani S, Barrio VR. Evaluation and treatment of acne from infancy to

- preadolescence. *Dermatol Ther*. 2013 Nov;26(6):462–6.
128. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF et al. American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013 May;131 Suppl 3:S163-86.
 129. Zeichner JA., Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Friedlander SF, Rodriguez DA. Emerging Issues in Adult Female Acne. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2017.10(1), 37–46.
 130. Choi CW, Lee DH, Kim HS, Kim BY, Park KC, Youn SW. The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Apr;25(4):454–61.
 131. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 Oct 1;16(10):1185–94.
 132. Bagatin E, Freitas THP De, Rivitti Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MAD Da. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019 Jan 1;94(1):62–75.
 133. Klemke C-D, Nestoris S, Wolfer L-U, Krengel S, Zouboulis CC, Tebbe B, et al. [Radiation-induced acne]. *Hautarzt*. 2000 Mar 7;51(3):187–91.
 134. Plewig G, Kligman AM. ACNE and ROSACEA. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993. 726 p.
 135. James W, Elston D, Treat J, Rosenbach M, Neuhaus I. Andrew's Disease of The Skin : Clinical Dermatology (Thirteenth Edition.). 2020.
 136. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2001 Sep 1;20(3):144–53.
 137. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol*. 2014 Jan;32(1):24–34.
 138. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol*. 2015 Jul 1;172 Suppl(S1):37–46.
 139. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016 Sep 2;9:241–8.
 140. Mordukhovich AS. Obstetrical procedure in premature detachment of a normally positioned placenta. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1977 Mar;(3):29-33. Russian.
 141. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-farahani A, Alirezaie NS, Esfahanian F, Firooz A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol*. 2007 Nov;46(11):1188–91.
 142. Degitz K, Placzek M, Arnold B, Schmidt H, Plewig G. Congenital adrenal hyperplasia and acne in male patients. *Br J Dermatol*. 2003 Jun 1;148(6):1263–6.
 143. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):342–6.

144. Lucky AW. Endocrine aspects of acne. *Pediatr Clin North Am*. 1983;30(3):495–9.
145. Saleh BO. Role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in hyperandrogenism and the severity of acne vulgaris in young males. *Saudi Med J*. 2012;33(11):1196–200.
146. Agnew T, Furber G, Leach M, Segal L. A Comprehensive Critique and Review of Published Measures of Acne Severity. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 Jul 1;9(7):40.
147. Tan JKL, Jones E, Allen E, Pripotnev S, Raza A, Wolfe B. Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):754–61.
148. Aksoy H, Önder M. Akne Şiddet Değerlendirmesi. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol* 2020;54(Suppl 1):16-9.
149. Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, Cartwright M, Gerloni M, Fragasso E, et al. Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology*. 2020 Jun 1;156(6):621–30.
150. Ünal E, Balta İ. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2016;9(2):34-40
151. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997;36(6):416–8.
152. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb 1;80(2):538–49.
153. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May 1;74(5):945-973.e33.
154. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(5):281–90.
155. Segransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct;10(15):2555–62.
156. Şanlı H, Yıldızhan IK. 2. Bölüm: Tedavi Topikal Tedaviler. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol*. 2020;54:23–9.
157. Eady EA, Farmery MR, Ross JJ, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):331–6.
158. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Webster GF. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: a status report. *Dermatol Clin*. 2009 Jan;27(1):1–15.
159. Mills O, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne

- therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002 Jul;82(4):260–5.
160. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 Sep 1;7(3):293–304.
161. Güngör E. Akne. *Turkish J Dermatology.* 2012;
162. Lee HS, Kim IH, Monheit GD. Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2003 Dec;29(12):1196–9.
163. Sapadin AN, Fleischmajer R, York N. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications.
164. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb 1;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1.
165. Takcı Z. Sistemik Antibiyotikler. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol.* 2020;54:30–3.
166. Karadağ AS. Sistemik İzotretinoin. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol.* 2020;54:34–40.
167. Tsukada M, Schröder M, Roos TC, Chandraratna RAS, Reichert U, Merk HF, et al. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):321–7. /
168. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs.* 1984;28(1):6–37.
169. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinoti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. 2016;
170. Layton AM, Dréno B, Gollnick H, Mobaken H, Shear N. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):217-8; 218-9.
171. Dessinoti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct 1;34(10):2229–40.
172. Aktürk AŞ. Akne hormonal Tedavi. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol.* 2020;54:41–4.
173. Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, Dover JS, Geronemus RG, Chapas A, et al. ASDS Guidelines Task Force: Consensus Recommendations Regarding the Safety of Lasers, Dermabrasion, Chemical Peels, Energy Devices, and Skin Surgery during and after Isotretinoin Use. *Dermatologic Surg.* 2017 Oct 1;43(10):1249–62.
174. İter N, Temel B. Akne Algoritmik Tedavi Yaklaşımları. *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol.* 2020;54:75–7.
175. Lippi G, Montagnana M, Guidi G. Albumin cobalt binding and ischemia

- modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol.* 2006;
176. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal.* 2014; 91, 17-23
 177. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 2009; 24(4), 333–41.
 178. Erel O, Neselioglu S. 2014 U. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 2014, 47(18), 326-332.
 179. Uysal P, Avcil S, Neşelioğlu S, Biçer C, Çatal F. 2018 U. Association of oxidative stress and dynamic thiol-disulphide homeostasis with atopic dermatitis severity and chronicity in children: a prospective study. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2018; 43(2), 124-130.
 180. Üstüner P, Balevi A, Özdemir M, Olmuşçelik O, Ülfer G, Yiğitbaşı T. The role of thiol/disulfide homeostasis in psoriasis: Can it be a new marker for inflammation? *Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol.* 2018;52(4):120–5.
 181. Mikhael N, Rezk SM, Abdel HAK, Mowafy MA. Serum total thiol level in Acne Vulgaris Patients and its relation to oxidative stress. *Benha Journal of Applied Sciences*, 2021; 6(5), 191-197.
 182. Kilic A, Yorulmaz A, Erdogan S, Cakmak SK, Guney E, Sen O, et al. An evaluation of thiol/disulphide homeostasis in patients with psoriasis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 34(5), 464.
 183. Demir Pektaş S, Alataş ET, Doğan G, Neşelioğlu S, Erel Ö. A Marker for Evaluation of Oxidative Stress in Patients with Alopecia Areta: Thiol-Disulphide Homeostasis. *Meandros Med Dent J.* 2018 Sep 1;19(3):205–10.
 184. Pektaş G, Pektaş SD, Öztekin A, Öztekin C, Neşelioğlu S, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in serum of patients with generalized vitiligo. *Archives of Biological Sciences*, 71(1), 55-62.
 185. Akbas A, Kilinc F, Sener S, Aktaş A, Baran P, Ergin M. Investigation of thiol-disulphide balance in patients with acute urticaria and chronic spontaneous urticaria. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Jul 3;36(3):205–10.
 186. Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4):311–5.
 187. Demir AY, Metin A. Acne vulgaris and oxidation stress: Review. 2011;
 188. Hayta SB, Özaydın Yavuz G, Fevzi Kınıcı M. Orijinal araştırma-Original research Akneli hastalarda akne şiddeti ve depresyon ilişkisi The relationship between acne severity and depression in patients with acne. *Cumhur Med J* *Cumhur Med J.* 2011;33:430–4.
 189. Koku Aksu AE, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: Prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J*

- Eur Acad Dermatology Venereol. 2012 Dec;26(12):1503–9.
190. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb; 32(2):298–306.
 191. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Akoglu G, Oztekin A, Neselioglu S, et al. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2012 Nov;304(9):683–7.
 192. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol*. 2006;126(12):2565–75.
 193. Pektaş, SD, Ertuğrul, Ö, & Erel, Ö. Ergen Akne Vulgarisli Olgularda Oksidatif Dengesizlik. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2(2), 30-37.
 194. Al-Shobaili HA. Oxidants and anti-oxidants status in acne vulgaris patients with varying severity. *Ann Clin Lab Sci*. 2014 Spring;44(2):202-7.
 195. Aslan R, Kutlu R, Civi S, Biochemistry ET-C, 2014 U. The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. Elsevier.
 196. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol*. 2003 May 1;42(5):366–9.
 197. Gürel G, Karadöl M, Bal C, Neşelioğlu S, Çölgeçen E. Evaluation of ischemia-modified albumin levels in acne vulgaris patients. *jag.journalagent.com*. 2019;53:84–91.
 198. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm*. 2005 Dec 14;2005(6):380–4.
 199. Sahib A, AlAnbari H, Raghif A. Oxidative stress in acne vulgaris: an important therapeutic target. *J Mol Pathophysiol*. 2013;2(1):27.
 200. Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. *Br J Dermatol*. 2003 Sep 1;149(2):229–36.
 201. Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1(SUPPL. 1).
 202. Basak PY, Gultekin F, Kilinc I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol*. 2001;28(3):123–7.
 203. Aybey B, Ergenekon G, Hekim N, Yarat A, Kural Y, Onsun N. Glutathione peroxidase (GSH-Px) enzyme levels of patients with acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Nov;19(6):766–7.
 204. Kurutas EB, Arican O, Sasmaz S. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activities in polymorphonuclear leukocytes in acne vulgaris. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2005 Jun;14(2):39-42.
 205. Perihan O, Ergul KB, Neslihan D, Filiz A. The activity of adenosine deaminase and oxidative stress biomarkers in scraping samples of acne lesions. *J Cosmet Dermatol*. 2012 Dec;11(4):323–8.

206. 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 May;31(3):430–4.
207. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G. Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(2):99–102.
208. Bowe WP, Patel N, Logan AC. Acne vulgaris: the role of oxidative stress and the potential therapeutic value of local and systemic antioxidants. *J Drugs Dermatol*. 2012 Jun 1;11(6):742–6.
209. Salih A. Effects of Oral Antioxidants on Lesion Counts Associated with Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Papulopustular Acne. *J Clin Exp Dermatol Res Cit Sahib AS*. 2012;3(5):163.
210. Kilinc F, Sener S, Akbas A, Neselioglu S, Erel O, Aktas A. Investigation of Dynamic Thiol-Disulfide Homeostasis in Alopecia Areata Patients. *J Adv Med Med Res*. 2017 May 15;21(6):1–7.
211. Gürel G, Karadöl M, Bal C, İpteç BÖ, Çölgeçen E. Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with acne vulgaris. *avesis.bozok.edu.tr*. 2019;10(2):166–75.
212. Akoglu G, Neselioglu S, Karaismailoglu E, Aktas A, Erel O. Plasma Thiol Levels are Associated with Disease Severity in Nonsegmental Vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2018 Jul 1;63(4):323–7.
213. Emre S, Kalkan G, Erdoğan S, Aktaş A, Ergin M. Dynamic Thiol/Disulfide Balance in Patients with Seborrheic Dermatitis: A Case–Control Study. *Saudi J Med Med Sci*. 2020;8(1):12.
214. Kalkan G, Emre S, Alisik M, Aktaş A, Baran P. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with lichen planus. *J Clin Lab Anal*. 2019 Jan 1;33(1).
215. Demirseren DD, Cicek C, Alisik M, Demirseren ME, Aktaş A, Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with basal cell carcinoma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Jul 3;36(3):278–82.
216. Ataş H, Kocabiyik M, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M. Usefulness of ischemia-modified albumin in predicting oxidative stress in patients with vitiligo. *Biomark Med*. 2017 Jun 1;11(6):439–49.
217. Eryavuz OD, Sivrikaya A, Abusoglu S, Yilmaz S, Abuşoğlu G, Tutkun L, et al. Behçet Hastalarında Metilglioksal, İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri ve Prolidaz Aktivitesinin Araştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2020 Aug 20;
218. Kiliç S, Işık S, Merve Hiz M, Çakir DÜ, Türkön H, Cevizci S, et al. The ischemia modified albumin and mean platelet volume levels in patients with Behçet's disease. *Adv Dermatology Allergol Dermatologii i Alergol*. 2016 Oct 1;33(5):345–8.
219. Ataş H, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M. Ischemic modified albumin as a new biomarker in predicting oxidative stress in alopecia areata. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(1):129–38.

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
Sayı : E.Kurul –E2-21-1093 No’lu çalışma	
Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği’nden “Akne Vulgaris Tanılı Hastalarda İskemi Modifiye Albümin Düzeyi ve Thiol/Disülfid Homeostazının Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.	
08/12/2021 Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat 2 Nolu Etik Kurul Başkanı	
Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili: 772997–772998 K.Çetindağ	

EK-2. OLGU RAPORU

AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA İMA VE TİYOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZININ DEĞERLENDİRİLDİĞİ OLGU RAPOR FORMU

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Tc. no:

Arşiv numarası:

Telefon numarası:

Meslek:

Yaş:

Eğitim düzeyi:

Cinsiyet:

Adres:

Boy-kilo:

Medeni durum:

Bel çevresi:

Kronik hastalık:

Kullandığı ilaç:

Sigara:

Alkol:

Gebelik/ Emzirme:

Yoğun egzersiz:

Malignite:

Son 1 ay içinde travma ve cerrahi öyküsü:

Başlangıç yaşı:.....

Hastalık süresi:..... ay/yıl

Kaç yıldır akne var?

Post adolesan akne mi? (Persitan Tekrarlayan Geç akne)

Daha önce tedavi almış mı?

2-Tetikleyici faktörler: var [] yok []

Varsa:

**Spor **Stres **Uyku bozukluğu ** Vitamin **Makyaj **Terleme Sürtünme

**Diyet (.....) **Menstrasyon

Akne vulgaris dışı sebace bezleri etkileyen hastalığı var mı?

Hidradenitis suppurativa	Pilonidal sinüs	Dissekan selülit
--------------------------	-----------------	------------------

Adet düzensizliği:

Hipertrikoz:

PCOS:

Aile öyküsü + -

Anne: Hafif Orta Şiddetli

Baba: Hafif Orta Şiddetli

Kardeş: Hafif Orta Şiddetli

2. derece akraba:: Hafif Orta Şiddet

CADI'nın Türkçe versiyonu (Turkderm 2010; 44: 25-7)

1.Sivilcelerinizi nedeniyle son bir aydır öfke, hayal kırıklığı ya da utanç hissettiniz mi?

- a. Gerçekten çok fazla b. Fazlaca
- c. Biraz d. Hiç

2. Sivilceli olmanızın, son bir aydır, günlük sosyal hayatınızı, sosyal etkinlikleri ya da karşı cinsle ilişkilerinizi engellediğini düşünüyor musunuz?

- a. Tüm etkinlikleri ciddi derecede
- b. Çoğu etkinliği orta derecede
- c. Ara sıra veya sadece bazı etkinlikleri
- d. Hiç

3. Sivilcelerinizi nedeniyle, son bir aydır mağazalarda giysi değiştirmekten ya da mayo giymekten kaçındınız mı?

- a. Her zaman
- b. Çoğu zaman
- c. Ara sıra
- d. Hiç

4. Son bir aydır derinizin (cildinizin) görünümü hakkında hissettiklerinizi nasıl tanımlarsınız?

- a. Çok ümitsiz ve perişan
- b. Genellikle endişeli
- c. Ara sıra endişeli

d. Aldırış etmiyorum

5. Sivilcelerinizi şu anda ne kadar kötü olduğunu düşünüyorsunuz? Lütfen belirtiniz.

a. Olabileceğinin en kötüsü

b. Ciddi bir sorun

c. Önemsiz bir sorun

d. Sorun değil

AKNE ŞİDDETİ VE LOKALİZASYONU

Alın	Lezyon yok	Komedon	Papül	Püstül	Nodül
Sağ yanak	Lezyon yok	Komedon	Papül	Püstül	Nodül
Sol yanak	Lezyon yok	Komedon	Papül	Püstül	Nodül
Burun	Lezyon yok	Komedon	Papül	Püstül	Nodül
Çene	Lezyon yok	Komedon	Papül	Püstül	Nodül
Göğüs ve üst sırt	Lezyon yok	Komedon	Papül	Püstül	Nodül

PARAMETRELER

Serum İMA düzeyi:

Serum Tiyo/Disülfid düzeyi:

EK-3. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Esranur ÜNAL

Doğum yeri ve tarihi :

Medeni Durumu :

İletişim adresi :

Yabancı Dil : İngilizce

Mail adresi :

Eğitimi

2000-2007 Orhan Cemal Fersoy İlköğretim Okulu

2007-2011 Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi

2011-2017 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ünvanları

Asistan Dr: 2017-

Mesleki Deneyimi

2017-2018: Kastamonu Araç Toplum Sağlığı Merkezi

2018-2022: Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ABD/

Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

Bilimsel İlgil Alanları

Yayınları:

- 1) Emre S, Demirseren DD, Unal E, Sungu N. Recurrent radiation recall dermatitis triggered by radiological procedures in a patient with breast cancer. *Australas J Dermatol.* 2019 Nov;60(4):308-310.
- 2) Ünal, Esranur, Seray Külcü Çakmak, and Ahu Yorulmaz. "The red half-moon nail sign in a COVID-19 patient."
- 3) Emre S, Unal E, Celik B, Sungu N. The case of granuloma annulare associated with SARS-CoV-2 infection. *Dermatol Ther.* 2022 Feb 9:e15369.

