

T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİSİN FARKLI LEZYONLARI
ARASINDA TOLL BENZERİ RESEPTÖR-2 (TLR-2),
TOLL BENZERİ RESEPTÖR-4 (TLR-4) VE
ANTİMİKROBİYAL PEPTİD DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EMİN ÖZLÜ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYŞE SERAP KARADAĞ

İSTANBUL-2014

T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİSİN FARKLI LEZYONLARI
ARASINDA TOLL BENZERİ RESEPTÖR-2 (TLR-2),
TOLL BENZERİ RESEPTÖR-4 (TLR-4) VE
ANTİMİKROBİYAL PEPTİD DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. EMİN ÖZLÜ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. AYŞE SERAP KARADAĞ

Bu tez İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TTU-2013-557 proje numarası ile desteklenmiştir.

İSTANBUL-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde her konuda desteğini yanımda gördüğüm, yetişmemde büyük katkısı olan, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, ufkumu genişleten, iş disiplini ve insani yönünü örnek aldığım değerli hocam, ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Necmettin Akdeniz'e;

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, yetişmemde büyük katkısı olan, asistanlığım süresince bana destek olan, çalışma azmini ve insani yönünü örnek aldığım, her konuda her zaman yanımda olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ'a;

Asistanlığım süresince bana destek olan, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çalışma azmini örnek aldığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mukaddes Kavalalıya;

Asistanlığım boyunca sevgilerini ve bilgilerini paylaşan Sayın Doç. Dr. İlkin Zindancı, Sayın Doç. Dr. Zafer Türkoğlu, Sayın Doç. Dr. Burçe Can Kuru ve Sayın Uzm. Dr. Tuğba Kevser Uzunçakmak'a;

Asistanlık macerasındaki sevgili yol arkadaşlarım, asistan arkadaşlarıma;

Bana her zaman yardımcı olan dermatoloji servisi hemşire ve personeline;

Her konuda yanımda olan ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım babam, fedakâr annem ve kızkardeşlerime; eşsiz hoşgörüsü, sabrı ve yüreğiyle desteğini benden esirgemeyen biricik eşime tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Emin Özlü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
RESİM LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.2.1. Anormal Folliküler Keratinizasyon.....	4
2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi	6
2.2.3. Propionibacterium acnes kolonizasyon.....	8
2.2.4. İnflamasyon.....	9
2.2.5. Akne Rol Oynayan Diğer Faktörler	11
2.3. Klinik Özellikler	19
2.3.1. Akne Vulgaris Lezyonlar	19
2.4. Derecelendirme.....	21
2.5. Akne Diğer Klinik Tipler	22
2.5.1 Akne Konglobata	22
2.5.2. Akne Fulminans	22
2.5.3. Piyoderma Fasiyale	22

2.5.4. Akne Ekskoriye.....	22
2.5.5. Akne Venenata (Kontakt Akne)	23
2.5.6. İlaç Aknesi	23
2.5.7. Klor Akne.....	23
2.5.8. Neonatal ve İnfantil Akne	23
2.6. Laboratuvar Bulguları	24
2.7. Ayırıcı Tanı.....	24
2.8. Histopatoloji.....	25
2.9. Prognoz ve Klinik Seyir.....	27
2.10. Tedavi	27
2.10.1. Topikal Tedavi	27
2.10.2. Sistemik Tedavi.....	29
2.10.3. Akne cerrahisi	33
2.10.4. Fiziksel tedaviler	33
2.10.5. İntralezyonel glukokortikoidler.....	33
2.10.6. Fototerapi ve lazer.....	33
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. Denek Seçimi	35
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	36
3.3. İmmünohistokimya Prosedürü ve İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	39
7. KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik horm
α	: Alfa
Ark.	: Arkadaşları
AV	: Akne vulgaris
β	: Beta
COX	: Siklooksijenaz
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
γ	: Gama
GH	: Büyüme hormonu
H-E	: Hematoksilen-Eozin
hBD-1	: Human beta defensin-1
HETE	: Hidroksieikozatetraenoik asit
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
ICAM	: İntersellüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
LH	: Luteinizan hormon
LOX	: Lipooksijenaz
LXR	: Liver X reseptörü
LT	: Lökotrien

MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
mm	: Milimetre
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
P. acnes	: Propionibacterium acnes
PAMP	: Patojen ile İlişkili Moleküler Patern
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PG	: Prostaglandin
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
PRR	: Patent Recognition Receptor-(Patent Tanıma reseptörü)
RAR	: Retinoik asit reseptörü
RNA	: Ribonükleik asit
RXR	: Retinoid X reseptörü
TBS	: Tris Buffered Saline
TLR	: Toll benzeri reseptör-(Toll like receptor)
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UV	: Ultraviyole
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Amerikan Dermatoloji Akademisi Konsensus Konferansının Önerdiği Akne Klasifikasyonu.....	21
Tablo 2: Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	38
Tablo 3: Lezyon Türlerine Göre TLR-2 Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4: TLR-2 Boyanma Düzeyleri İçin Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları.....	40
Tablo 5: Lezyon Türlerine Göre TLR-4 Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	45
Tablo 6: TLR-4 Boyanma Düzeyleri İçin Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları.....	45
Tablo 7: Lezyon Türlerine Göre hBD-1 Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	50
Tablo 8: hBD-1 Boyanma Düzeyleri İçin Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları.....	50
Tablo 9: Lezyon Türlerine Göre Katelisidin Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 10: Katelisidin Boyanma Düzeyleri İçin Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 1: Gruplara göre epidermis bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı.....	41
Şekil 2: Gruplara göre inflamasyon bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı.....	42
Şekil 3: Gruplara göre dermis bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı.....	42
Şekil 4: Gruplara göre deri eki bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı.....	43
Şekil 5: Gruplara göre epidermis bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı.....	46
Şekil 6: Gruplara göre inflamasyon bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı.....	47
Şekil 7: Gruplara göre dermis bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı.....	47
Şekil 8: Gruplara göre deri eki bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı.....	48
Şekil 9: Gruplara göre epidermis bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı.....	51
Şekil 10: Gruplara göre inflamasyon bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı.....	52
Şekil 11: Gruplara göre dermiş bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı.....	53
Şekil 12: Gruplara göre deri eki bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı.....	53
Şekil 13: Gruplara göre inflamasyon bölgesinde katelisidin boyanma düzeyleri dağılımı.....	56

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Akne Vulgaris, Nodüler ve papüler lezyonların Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanması.....	26
Resim 2. Akne Vulgaris, Komedon ve püstüler lezyonların Hematoksilen - Eozin (H-E) ile boyanması.....	26
Resim 3. Nodüler ve papüler lezyonların immunohistokimyasal olarak TLR-2 ile boyanması.....	44
Resim 4. Komedon ve püstüler lezyonların immunohistokimyasal olarak TLR-2 ile boyanması.....	44
Resim 5. Nodüler ve papüler lezyonların immunohistokimyasal olarak TLR-4 ile boyanması.....	49
Resim 6. Komedon ve püstüler lezyonların immunohistokimyasal olarak TLR-4 ile boyanması.....	49
Resim 7. Nodüler ve papüler lezyonların immunohistokimyasal olarak hBD-1 ile boyanması.....	54
Resim 8. Komedon ve püstüler lezyonların immunohistokimyasal olarak hBD-1 ile boyanması.....	54
Resim 9. Nodüler ve papüler lezyonların immunohistokimyasal olarak katelisidin ile boyanması.....	57
Resim 10. Komedon ve püstüler lezyonların immunohistokimyasal olarak katelisidin ile boyanması.....	57
Resim 11. Kontrol biyopsilerinin TLR-2 ve TLR-4 ile immünohistokimyasal olarak boyanması.....	58
Resim 12. Kontrol biyopsilerinin hBD-1 ve katelisidin ile immünohistokimyasal olarak boyanması.....	58

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akne Vulgaris (AV) başlıca pilosebace üniteyi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar AV'de toll benzeri reseptörler (TLR) ve antimikrobiyal peptidlerin (AMP)'in patogeneizde önemli rol oynadığını göstermiştir.

Bu çalışmada; TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidin ekspresyonunun derinin epidermis, dermis, deri eki ve inflamasyon bölgesi gibi farklı bölgelerinde ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiş, ayrıca papül, püstül, nodül ve komedon gibi farklı akne lezyonlarında ve sağlıklı deri örneklerinde karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız her iki cinsiyetteki 80 AV hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 100 olgu ile yapıldı. Daha önce tedavi almamış hastaların 20 papüler, 20 püstüler, 20 komedonal, 20 nodüler lezyonundan ve 20 sağlıklı gönüllünün sırt bölgesindeki lezyonlarından deri biyopsisi yapıldı. Her lezyonda 4 ayrı alanda (epidermis, dermis, inflamasyon bölgesi ve deri eki) TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidin ekspresyon düzeyleri immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. Daha sonra farklı lezyonlar arasında bu parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda lezyon türlerinde epidermis, inflamasyon bölgesi, dermis ve deri eki bölgelerinde TLR-2, TLR-4, hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Lezyon türlerine göre katelisidin boyanma düzeyleri arasında ise sadece inflamasyon bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$).

Epidermis bölgesinde; nodül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeyleri, papül ve komedon görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,05$). İnflamasyon ve

dermis bölgesinde; papül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeyleri, püstül görülen olgulardan yüksek bulundu ($p<0,01$). Dermis bölgesinde; komedon görülen olguların TLR-4 boyanma düzeyleri, papül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,05$). Epidermis bölgesinde; komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeyleri, nodül görülen olgulardan yüksek bulundu ($p<0,05$). İnflamasyon bölgesinde; komedon görülen olguların katelisidin boyanma düzeyleri papül ve püstül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,05$).

Kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeyleri dermis, deri eki ve inflamasyon bölgesinde; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,01$). Kontrol grubunun TLR-4 ve hBD-1 boyanma düzeyleri tüm bölgelerde; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,01$). Kontrol grubunun katelisidin boyanma düzeyleri sadece inflamasyon bölgesinde nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Akne vulgarisin farklı klinik lezyonlarında derinin farklı bölgelerinde TLR-2, TLR-4, hBD-1 ekspresyon düzeyleri farklılık gösterdi. Toll benzeri reseptör-2, TLR-4, hBD-1'in artmış ekspresyonları bu faktörlerin akne immünopatogenezinde çok önemli yerleri olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda katelisidin ekspresyonunun ise sadece inflamasyon bölgesinde; tüm lezyon tiplerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptanması; katelisidinin özellikle inflamasyon bölgesinde eksprese edilen bir AMP olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak AV patogenezinde ve farklı akne tiplerinin gelişmesinde TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidinin çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Toll benzeri reseptör-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidin salınımının regülasyonunu hedefleyen farklı tedavi seçenekleri ile AV tedavisinde çok daha yüz güldürücü sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, hBD-1, Katelisidin, TLR-2, TLR-4

ABSTRACT

Introduction and Aim: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Recent studies shown that toll like receptors (TLR) and antimicrobial peptides (hBD-1, cathelicidin) play a role in the pathogenesis of acne vulgaris.

In the present study the expression of TLR-2, TLR-4, hBD-1 and cathelicidin in different regions of skin such as epidermis, dermis, skin appendages and inflammation regions were evaluated and also it was compared in different skin lesions such as papule, pustule, nodule and comedone and in healthy skin samples.

Material and Methods: : This study was performed on a total of 100 cases, including 80 patients with AV and a control group of 20 healthy individuals. Skin biopsies were performed from 20 papular, 20 pustular, 20 comedonal and 20 nodular lesions of patients who had not received any prior treatment and 20 healthy volunteers. Expression levels of TLR-2, TLR-4, hBD-1 and cathelicidin in four separate areas (epidermis, dermis, inflammation region and skin appendages) were evaluated by immunohistochemical method. Further, these parameters were compared between different skin lesions.

Results: : A highly significant statistical difference was found between the levels of staining of TLR-2, TLR-4 and hBD-1 from the epidermis, inflammation region, dermis and skin appendages of the lesions in this study ($p<0.01$). Levels of cathelicidin staining were statistically significantly different in only the inflammation region among the four separate areas ($p<0.01$).

The level of expression of TLR-2 in the epidermis areas of cases with nodules were significantly lower than the level of expression in cases with papules

and comedons ($p<0.05$). Levels of staining of TLR-2 in the inflammation and dermis regions of the cases with papules were significantly higher compared to the cases with pustules ($p<0.01$). The levels of staining of TLR-4 in the dermis region of cases with comedons were significantly lower compared to the cases with papules ($p<0.05$). The level of staining of hBD-1 in the epidermis region of the cases with comedons were significantly higher compared to cases with nodules ($p<0.05$). The level of expression of cathelicidin in the inflammation region of cases with comedons were significantly lower compared to the cases with papules and pustules ($p<0.05$).

The level of staining with TLR-2 in the regions of dermis, skin appendages and inflammation area in the control group were significantly lower compared to the cases with nodules, papules, comedons, and pustules ($p<0.01$). The level of staining of TLR-4 and hBD-1 in the control group was significantly lower compared to the cases with nodules, papules, comedons and pustules in all regions ($p<0.01$). The level of staining with cathelicidin in the control group was significantly lower in only the inflammation region compared to the cases with nodules, papules, comedons and pustules ($p<0.05$).

Conclusion: The level of expressions of TLR-2, TLR-4, hBD-1 and cathelicidin in different regions of the skin in various clinical lesions of AV were found to be distinctive. The increased expression of TLR-2, TLR-4, hBD-1 supports the opinion that these factors have important roles in immunopathogenesis of acne. In the present study, the higher levels of cathelicidin expression in only inflammation regions in all skin types when compared with the control group suggests that cathelicidin is an AMP, expressed especially in inflammation regions. In conclusion; it is thought that TLR-2, TLR-4, hBD-1 and cathelicidin play important role in pathogenesis of AV and in development of different acne types. We think that, better results could be obtained in treatment of AV with different treatment options targetted in regulation of TLR-2, TLR-4, hBD-1 and cathelicidin release.

Key Words: Acne vulgaris, Cathelicidin, hBD-1, TLR-2, TLR-4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV) özellikle adolesan dönemde sık görülen ancak tüm yaş gruplarını etkileyebilen pilosebase birimin multifaktoriyel bir bozukluğudur. Prevelansı yaş ile farklılık gösterebilmekle birlikte, 12-24 yaşları arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkilemektedir. AV'de klinik olarak komedon, eritematöz papül, püstül, nodül ve kist gibi farklı lezyonlar görülebilmektedir. AV hayatı tehdit etmese de adolesan dönemde duygu durum üzerinde negatif etkilere yol açabilmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (1).

Kronik, inflamatuvar bir hastalık olan AV'nin oluşumunda çeşitli faktörlerin rolü bulunmaktadır. Aşırı sebum üretimi, anormal foliküler hiperkeratinizasyon, foliküler *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyon artışı ve inflamasyon bu faktörler arasında sayılabilmektedir (2). Pilosebase birimde *P. acnes* proliferasyonundaki artış, bazı enzimler ve kemotaktik faktörler gibi biyolojik olarak aktif moleküllerin salgılanmasına neden olarak lokal inflamatuvar yanıtı başlatmaktadır (3).

Mikroorganizmalarda bulunan patojen ile ilişkili moleküler patern (PAMP) adı verilen moleküler komponentlerin doğal immün bağışıklığın korunmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir. İmmün sistem hücreleri PAMP reseptörlerini patent tanıma reseptörleri (patent recognition receptor-PRR) ile tanımaktadır. Toll benzeri reseptörler (TLR), PRR sınıfından olup her TLR farklı PAMP bölgesini tanımaktadır. Deride çok farklı hücre tipleri TLR'ler içermektedir. Epidermisteki keratinositlerin ve sebositlerin fonksiyonel TLR'ler içerdiği gösterilmiştir (4). AV

lezyonlarında TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunun artış gösterdiği bilinmektedir. Yine *P. acnes*, TLR-2 aktivasyonu yoluyla monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklemektedir. TLR aktivasyonu antimikrobiyal yolların aktive edilmesi yoluyla AMP'lerin salınımına yol açmaktadır (5).

Antimikrobiyal peptidler immün sistemin doğal antibiyotikleridir. Yapısal özelliklerine göre insanlarda bulunan AMP'leri defensinler, katelisidinler ve histatinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Deride mikroorganizmaların eliminasyonunu sağlamak amacıyla üretilen AMP'lerden olan hBD-1'ler ve katelisidin, epiteli mikrobiyal enfeksiyon ve kolonizasyona karşı korumaktadır. AV'de kolonizasyonu artmış olan *P. acnes*'in, keratinositler ve mononükleer hücrelerden kemokinlerin yanı sıra human beta defensin-1 (hBD-1) ve hBD-2 salınımında artışa yol açtığı, böylece inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgesine toplanmasına neden olduğu bilinmektedir (6). Katelisidinlerin TLR fonksiyonlarını etkiledikleri bilinmektedir. *P. acnes* sebositlerden katelisidin ekspresyonunda indüklenmeye neden olmaktadır (7).

Akne vulgarisin temelinde var olan mekanizmaları anlamaya yönelik bugüne kadar birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen; farklı klinik tiplerinin gelişmesinde TLR-2, TLR-4 ve AMP'lerin etkilerini bir arada inceleyen klinik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda AV'nin farklı klinik lezyonlarında TLR-2, TLR-4 ve AMP'lerden olan hBD-1 ve katelisidin düzeylerine bakıp aknenin farklı lezyonları ve sağlıklı deri ile karşılaştırmayı ve farklı klinik tiplerin gelişimindeki rollerini saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Akne vulgaris, pilosebace birimin inflamatuvar ve kronik bir hastalığıdır. AV sıklıkla adolesan çağda görülmekte ve sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgelerini etkilemektedir. AV klinik olarak açık ve kapalı komedonlar, papüller, püstüller, nodül ve kistlerden oluşan polimorfik lezyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Lezyonlar kendi kendilerini sınırlayabilseler de atrofik veya hipertrofik skar bırakarak kalıcı sekillere yol açabilmektedir (8).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akne vulgaris genellikle puberte göstergesi olarak ergenlik döneminde başlamaktadır. Hastalık dünyanın her yerinde ve bütün ırklarda görülebilmektedir. Oldukça sık görülen bir hastalık olup adolesan ve genç erişkin döneminde yaklaşık %80-85 oranında bildirilmektedir. Prevalansı 15-18 yaş grubunda artmakla birlikte yenidoğanda ve infantil dönemde de görülebilmektedir. Kadınlarda pubertenin erken başlamasından dolayı daha erken görülmektedir, ancak klinik olarak erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir. Mevcut aknenin 25 yaşından sonra devam etmesi postadolesan akne olarak değerlendirilir. Kadınların %5'inde, erkeklerin ise %1'inde postadolesan akne görülmektedir (9). Şiddetli akne hastalarının genellikle ailelerinde de benzer şikayetlerin olduğu bilinmektedir. Klinik tablo, hafif komedonal akneden çok ağır nodulokistik hastalığa kadar değişebilmekte, nadiren akne fulminans gibi sistemik bulgular eşlik edebilmektedir (10).

2.2. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Akne vulgaris pilosebace birimin kronik, inflamatuvar kendi kendini sınırlayabilen bir hastalığıdır. Hastalık gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (11,12).

2.2.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon

Akne vulgaris oluşumunda saptanan ilk değişikliğin anormal foliküler keratinizasyon olduğu ve mikrokomedon oluşumuyla sonuçlandığı bilinmektedir. Komedogenez sırasında görülen ana değişiklikler arasında duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışı bulunmaktadır. Keratinositler arasındaki adezyon artışında keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler rol oynamaktadır (8,13).

Komedogenez, pilosebace kanalda keratinositlerin birikmesiyle gerçekleşmektedir. Komedogenez esnasında görülen ilk değişiklikler, üst kıl folikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelmektedir. Hücre sayısındaki artış ve yapışıklığın artması foliküler ağızda bir tıkaç oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan tıkaç keratin, sebum ve bakterilerin folikül içerisinde birikmesine yol açmaktadır. Folikül içerisinde biriken bu katı madde üst kıl folikülünün dilatasyonuna ve mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonundaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir ancak; androjenler, lokal sitokin üretimi, sebum yapısındaki değişiklikler ve *P. acnes*'in rolü üzerinde durulmaktadır (13,14).

Proinflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-1 α 'nın lokal irritasyona cevap olarak foliküler keratinositlerden salgılandığı gösterilmiştir. Bu maddenin keratinosit hiperproliferasyonunun yanı sıra mikrokomedon oluşumuna da katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca akne hastalarında, normal görünümlü deride ve komedonlarda IL-1 α seviyesi belirgin oranda yüksek bulunmuştur. IL-1 α 'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyon ve deskuamasyon artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (13-18).

Erken komedonların yaklaşık %30'unda bakteri saptanmaması, foliküler

keratinizasyonda mikrobiyal kolonizasyonun gerekli olmadığını düşündürmektedir; ancak antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi *P. acnes*'in geç dönem komedogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (19,20). Son yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 α ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini indüklediği gösterilmiştir (21). Ayrıca *P.acnes* ürettiği lipaz sayesinde sebumdaki trigliseritten serbest yağ asidi oluşumunu tetikleyerek de komedogeneze katkıda bulunmaktadır (11). Antibakteriyel tedavinin komedon sayısını hangi mekanizma üzerinden azalttığı net olarak bilinmemektedir. Jeremy ve arkadaşları, antibakteriyel tedavinin komedon sayısını folikül çevresinde bulunan makrofajlar, CD 3 ve CD 4 (+) T hücreler gibi inflamatuvar hücreleri baskılayarak azalttığını ileri sürmüşlerdir (22).

Sebum lipid kompozisyonunda görülen değişiklikler, duktal keratinositlerdeki hiperproliferasyonu indükleyen önemli faktörlerden birisidir. AV'li hastalarda, sebase foliküllerde linoleik asit konsantrasyonunun düşük olduğu gözlenmiştir. Linoleik asidin düşük değerleri foliküler keratinosit proliferasyonunu uyarmasının yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin de üretimine yol açmaktadır (23). Yapılan çalışmalarda oral ve topikal γ -linolenik asidin akne gelişiminde önemli rolü bulunan prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) sentezini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği ileri sürülmüştür (24,25). Hastaların sebumunda serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksitin artması sonucunda da foliküler hiperkeratinizasyon tetiklenebilmektedir (26,27).

Stratum korneumdaki sfingolipid düzeylerinin de akne patogenezinde önemli olduğu bildirilmiştir. Akneli hastalarda seramid düzeylerinin normal popülasyona oranla daha az olduğu ileri sürülmektedir (23).

Androjenik hormonların foliküler keratinizasyona olan etkileriyle hiperproliferasyonu tetikleyebileceği ileri sürülmektedir. Akne oluşumunda önemli rolü olan androjen dihidrotestosteron (DHT)'dur. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 5 α -redüktaz aracılığıyla DHT'ye dönüştürülebilmektedir. Foliküler keratinositlerde bu enzim aktivitelerinin arttığı ve böylece DHT üretiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca komplet androjen duyarsızlığı olan kişilerde akne gelişmemesi androjenlerin akne oluşumundaki rolünü ortaya koymaktadır (8).

Anormal foliküler keratinizasyon sonucu oluşan komedonlar, kendiliğinden

gerileyebilse de bazı hastalarda papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar akne lezyonlarına ilerleyebilmektedir. Bu spontan düzelmenin komedonal siklus hipotezi üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze göre; normal pilosebase folikülün ve komedonların siklik büyüme gösterdiği ve normal folikül siklusu ile komedonal siklusun bağlantılı olduğu düşünülmektedir (11, 13, 14).

2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi

Akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerden bir diğeri de aşırı sebum üretimidir. Özellikle yüz ve saçlı deride yoğun olarak bulunan sebase bezlerden salgılanan sebum; trigliseridler, yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol esterleri ve kolesterol gibi bir grup kompleks yağdan oluşmaktadır (28,29).

Sebumun büyük bir kısmı (%57,5) trigliseridler ve yağ asitleri, %26'sı balmumu esterleri, %12'si de skualenden oluşturmaktadır. Sebumda en az bulunan lipidler ise %4,5 ile kolesterol ve kolesterol esterleridir (30). Sebum salgılanmasındaki artış, lipid bileşimi ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranlarındaki değişiklik akne oluşumuyla ilişkili başlıca faktörlerdendir (31). Akneli hastalarda sebum üretiminin aknesi olmayanlara nazaran daha fazla olduğu bildirilmiştir. Trigliseridler de akne patogenezinde rol oynayabilir. Trigliseridler, *P. acnes*'in ürettiği mikrobiyal lipaz tarafından serbest yağ asitlerine yıkılmaktadır. Oluşan bu serbest yağ asitleri, *P. acnes* kolonizasyonuna, ayrıca inflamasyon artışı ve komedon oluşumuna yol açmaktadır (8).

Akne vulgariste sebumu oluşturan lipid bileşenleri de büyük önem taşımaktadır. Akneli ikiz hastalarla aknesi olmayan ikizler karşılaştırıldığında, aknesi olan grupta esansiyel yağ asidi seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (32). Yapılan çalışmalarda doymuş ve doymamış yağ asidi oranlarında da belirgin farklılık görüldüğü bildirilmiş, yüzey trigliseridleri ile balmumu esterlerinde yağ asidi oranının arttığı gösterilmiştir (33).

Sebumun akne oluşumu üzerindeki bir diğer etkisi de skualenin peroksidasyonu ve önemli bir sebum antioksidanı olan vitamin E'nin azalmasına bağlı lipoperoksit üretimidir (34). Lipoperoksitler ve monosature yağ asitleri keratinosit proliferasyonunu artırmaktadır. Ayrıca peroksitler peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR)'in aktivasyonuna neden olmaktadır (33,34).

PPAR'lar lipid metabolizması ve inflamasyon kontrolünde rolleri olan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR α ve PPAR γ , sebosit biyolojisinde etkili izoformlardır. PPAR α 'nın aktivasyonu lipid katabolizmasıyla, PPAR γ aktivasyonu ise lipogenezle ilişkilidir. LTB₄ ve 15-Hidroksieikozatetraenoik asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin sırasıyla PPAR α ve PPAR γ 'nın ligandları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir (36,37). Prostaglandinlerin de sebosit biyolojisinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ve PGE₂ düzeyleri artmış olan farelerde sebum üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (35).

Liver-X reseptör ligandları (LXR), histamin, retinoidler ve vitamin D sebosit biyolojisini düzenleyen diğer faktörlerdendir. Oluşan ligand-reseptör kompleksleri; hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, lipogenez, hormon metabolizması ve sitokin/kemokin salınımını sağlayan yolları aktive etmektedir (38). Yapılan in vitro çalışmalarda insan sebese bezindeki sebositlerde, LXR'nin kolesterol homeostazında ve lipid metabolizmasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (39). Diğer yandan sebese bezlerde histamin-1 reseptörleri tanımlanmış ve bir histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebese bezlerde skualen düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (3). Retinoidler ise sebositlerde eksprese edilen retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleri (RXR) aracılığıyla etki göstermektedir. RAR ve RXR doğal ligandları olan all-trans retinoik asit (atRA), 9-cis retinoik asit (9cRA) ve 13-cis retinoik asit (13cRA) izoformu, sebosit diferansiyasyonunu inhibe etmektedir (40, 41, 42).

Sebase bez aktivitesi üzerindeki etkili faktörlerden birisi de androjenlerdir. Androjenler; gonadlar ve adrenal bezler gibi pilosebase birim dışında ya da 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 17 β -HSD ve 5 α -redüktaz gibi enzimler aracılığıyla sebese bezlerde üretilmektedir (8). Sebese bezde bulunan androjen reseptörleri potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye duyarlıdır (43,44). Testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'ye dönüştürülmesini sağlayan 5 α -redüktaz enziminin yüz ve göğüs gibi akne oluşumuna yatkın bölgelerde çok yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (8). Ayrıca akneli hastalarda deride sentezlenen testosteron ve DHT miktarının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (45).

Sebum üretimi üzerinde rolü olan diğer androjen ise DHEAS'dır. Adrenarşla birlikte adrenal bezden DHEAS salınımı artmaktadır, bu da dolaşımdaki DHEAS düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Prepubertal dönemde artan serum DHEAS düzeylerinin artmış sebum üretimi ve komedonal akne gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (8).

Östrojenlerin sebum üretimindeki rolü aydınlatılamamıştır. Yeterli dozda östrojenin sistemik uygulanması sebum üretimini azaltmaktadır. Akneli hastaların bazılarında 0,035-0,050 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle lezyonlarda gerileme görülebilse de sebum sekresyonunda azalma olması için daha yüksek doz östrojen gerekmektedir (8). Östrojenlerin etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamış olsa da androjenlerin sebace bezlerdeki lokal etkisini tersine çevirme, negatif feedback yoluyla hipofizden gonadotropin salınımını azaltarak androjen üretimini inhibe etme ve sebace bez büyümesini negatif etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalarla etkili olabileceği düşünülmektedir (46).

Sebum üretiminde büyüme hormonu (growth hormone-GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor, IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (corticotropin releasing hormone-CRH), melanokortinler ve bazı nöropeptidlerin de etkili olabileceği ileri sürülmektedir (47). Akromegalili hastalarda GH seviyelerinin artışının sebum sekresyonunda artış ile ilişkili olması bu hormonların sebum üretimi üzerinde etkili olduklarını düşündürmektedir (48,49). CRH ise, sebace bezlerde lipid üretimini, IL-6 ve IL-8 sentezini artırmaktadır. CRH aknenin stres ile ilişkili alevlenmesinde suçlanmaktadır (50, 51).

2.2.3. *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu

Akne vulgarisli hastalarda antibakteriyel tedaviyle lezyonlarda gerileme görülmesi, etyolojide mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir (52, 53). AV'de rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; *P. acnes*, *Pityrosporum ovale* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir (54,55). *P. acnes*'i baskılayan antibiyotiklerle akne lezyonlarında iyileşme görülmesi, buna ek olarak *P. acnes* direnciyle yanıtsızlık arasında ilişki saptanması *P. acnes*'in akne etyolojisinde en önemli mikroorganizma olduğunu düşündürmektedir (52, 55).

P. acnes, gram (+), anaerob/mikroaerobik ve hareketsiz bir basildir. Özellikle yüz, göğüs ve sırt gibi sebumdan zengin foliküllerde yerleşmektedir. AV'li

adolesanlarda akneli olmayanlara oranla daha yüksek konsantrasyonlarda *P. acnes* varlığı saptanmıştır (8).

P. acnes' in hücre duvarı, antikor üretimini uyaran bir karbonhidrat antijen taşımaktadır. Oluşan bu anti-propionibacterium antikorları komplemanı aktive ederek inflamatuvar cevabı uyarmakta ve proinflamatuvar olay yolağını başlatmaktadır (8). Bunun yanı sıra *P. acnes*; proteaz, lipaz, hyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek gecikmiş tip hipersensitivite cevabına neden olmakta ve inflamasyonu indüklemektedir (8). *P. acnes*' in akneli hastalarda TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı, ayrıca sebace folikül çevresindeki monosit ve polimorfonükleer hücrelerdeki TLR-2'ye bağlanarak IL-8 ve IL-12 üretimini indüklediği gösterilmiştir (56, 57).

İn vitro çalışmalarda *P. acnes* fraksiyonlarının insan keratinositleriyle inkübasyonu ile TLR-2, TLR-4 ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (5). *P. acnes* hücre duvarında bulunan, bir ısı şok proteini olan GroEL'in keratinositlerden proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığına ve *P. acnes* biyofilminin korneositlerdeki artan kohezyondan sorumlu olduğuna dair veriler bulunmaktadır (58).

P. acnes' in akne oluşumunda rolü olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur ancak; patogeneizde hangi mekanizma ile rol oynadığı bilinmemektedir (59).

2.2.4. İnflamasyon

İnflamasyon akne patogenezinde anahtar rolü olan faktörler arasındadır. Foliküler hiperkeratinizasyon ve komedon oluşumundan sonra inflamatuvar süreç başlamaktadır. Komedon keratin, sebum ve bakteri birikiminin sonucunda genişler ve folikül duvarı rüptüre olur. Dermiste açığa çıkan keratin, sebum ve bakteriler inflamatuvar cevabı başlatmaktadır. Komedon rüptürünü takiben ilk 24 saat içinde predominant hücre tipi lenfositlerdir. Yapılan çalışmalarda 6 saatlik akne papüllerinde lenfositik infiltratta CD3 (+) ve CD4 (+) T lenfositlerin baskın olduğu saptanmış ve dolayısıyla akne inflamasyonun başlangıç safhasında özellikle CD4 (+) T lenfositlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Komedon rüptüründen bir iki gün sonra ise nötrofiller predominant hücre haline gelmektedir (8,60). Akne lezyonlarında erken dönem inflamasyonda oluşan lenfositik infiltratın spesifik

antijenik bir yanıt sonucunda oluşup oluşmadığı net değildir. Ancak bu lenfositik infiltratın *P. acnes*'in kendisi veya hücre duvarındaki karbonhidratların oluşturduğu spesifik antijen yanıtına karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite cevabı olabileceği ileri sürülmektedir (61,62). Geç dönemde ise *P. acnes* TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Böylece nötrofil kemotaksisi artarak *P. acnes*'in sebase foliküllerde fagositozuna ve hidrolaz salınımıyla folikül duvarının hasarlanmasına neden olmaktadır. Açığa çıkan folikül içeriği ise inflamasyonu artırmaktadır (63-65).

Aknede inflamasyonun hangi mekanizmalarla tetiklendiği henüz net değildir; ancak inflamasyonda rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olduğu bilinmektedir. Sebositlerin inflamasyon gelişiminde IL-1 α ve serbest yağ asitleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra sebositlerin TLR-2, TLR-4, TLR-6 ve CD14 eksprese ederek *P. acnes*'in tetiklediği inflamasyonda rol oynadığı bildirilmiştir (66-68). Keratinositler ise TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonu yoluyla proinflamatuvar sitokinleri uyarmakta, yine T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilmektedir. Ayrıca keratinositler ve sebositlerin katelisidin ve hBD-1 gibi AMP'ler, antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek mikroorganizmaların öldürülmesinde görev aldıkları gösterilmiştir (69, 70).

Akne lezyonlarında, birçok proinflamatuvar sitokin genlerinin upregülasyonunda anahtar rol oynayan nükleer faktör kappa B (NF κ B)'nin aktive olduğu gösterilmiştir. Akneli hastalarda aknesi olmayanlara oranla TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve IL-10 mRNA gen ekspresyonunun önemli derecede arttığı bildirilmiştir (71).

Lökotrienler ve prostaglandinler gibi lipid mediyatörleri de aknede inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Bu moleküler yapılar araşidonik asit veya linolenik asitten sırasıyla lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) enzimlerince sentezlenmektedir. Akneli hastalarda sebase bezlerde COX-2 ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Lökotrienlerin sentezi için gerekli olan 5-LOX ve LTA4 hidrolaz enzimlerinin akne lezyonlarında normal deriye göre daha fazla eksprese edildiği saptanmıştır (72). LTB₄'ün de PPAR α için doğal ligand olduğu ve reseptöre bağlanarak sebositlerdeki lipid metabolizması üzerine etki gösterdiği bilinmektedir. Spesifik LOX inhibitörlerinin kullanımıyla inflamatuvar lezyonlarda belirgin azalma

görülmesi LTB4'ün inflamasyondaki rolünü desteklemektedir (73).

Yapılan çalışmalarda aknenin inflamasyon fazında vasküler inflamatuvar mediyatörlerden olan vasküler intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'in de rol oynadığı ileri sürülmüştür. İnflamatuvar akne lezyonlarında sağlıklı kontrollere göre özellikle vasküler alanlarda olmak üzere ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonlarında artış gösterilmiştir. IL-1 α , IL-4, TNF- α ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin vasküler endotelial hücreleri ve inflamatuvar hücreleri uyarak bu mediyatörlerin artışı sağladıkları ileri sürülmektedir (22,74).

Komedon oluşumunun inflamasyonu tetiklediği düşünülse de yapılan çalışmalardan elde edilen veriler dermal inflamasyonun komedon oluşumundan önce geliştiği yönündedir. Komedonun görülmediği ancak akne oluşumuna yatkın bölgelerden alınan biyopsilerde normal deriye oranla dermal inflamasyonun artmış olduğu izlenmiştir. Yeni oluşan komedonlardan alınan biyopsilerde ise daha fazla inflamasyon olduğu görülmüştür (8).

2.2.5. Akne Rol Oynayan Diğer Faktörler

Toll benzeri reseptörler

İnsan epidermisi çok katlı stratifiye epitelden oluşmuştur ve konak için ilk savunma bariyerini oluşturmaktadır. Epidermiste en önemli hücre popülasyonunu oluşturan keratinositler fiziksel bariyer olarak rol oynadıkları gibi immün yanıtın oluşmasında da görev alırlar (75).

Patojenlere karşı konakçı savunmasında iki tip immünite rol almaktadır. Bunlar; doğal ve kazanılmış immünitedir. Doğal immünite, patojenlerin algılanması ve yok edilmesinde rol oynamasının yanında, kazanılmış immünitenin de ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Bu fonksiyonlarını paten tanıyıcı reseptörler (PRR) ile gerçekleştirmektedir. PRR'lerden transmembran protein grubu yapısında olan olan TLR'ler bu görevi potent immünoadjuvan yetenekleri ve antijen sunan hücreleri aktive ederek gerçekleştirmektedir. Doğal immün yanıt hücreleri hızlı yanıt oluştururlar. Antijene özgül olmayan bu yanıt sitokin salgılanması, kompleman

aktivasyonu, fagositoz ve yüzey savunma mekanizmalarından ibarettir. Kazanılmış immün cevap ise sekonder lenfoid organlar tarafından yönetilir; daha yavaş gelişir ve antijene özgüdür (76).

İmmün hücreler üzerinde bulunan ve patojeni tanıyan reseptörler ilk kez 1991 yılında “*Drosophila melanogaster*” türü sinekte bulunarak “Toll” ismi verilmiştir (77). Günümüzde interlökin-1 reseptör 1’in homoloğu olan bu moleküllere Toll benzeri reseptörler (toll like receptor-TLR) denilmektedir. İnsanlarda 11 tane TLR tanımlanmış olup bunlardan TLR 1-10 arası fonksiyoneldir. TLR patojene spesifik immün yanıtın oluşmasını sağlamaktadır (78,79). Doğal immün yanıtta esas olarak dendritik hücreler, monositler, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), lenfositler ve epitel hücrelerinin rol aldıkları ve bunların TLR eksprese ettikleri gösterilmiştir (78). TLR’ler mikrobiyal ürünlerin sensörleri gibi davranarak immün genlerin sentezini başlatacak mekanizmaları ve adaptif cevapları etkilerler (78).

Toll benzeri reseptör aktivasyonu çeşitli antibakteriyel moleküllerin salınmasını da uyarmaktadır. TLR, faredede reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin üretimine ve salgılanmasına neden olur (80). İnsan keratinositleri *S. aureus* ile uyarıldığı zaman TLR-2 tarafından, NF-kB aracılığıyla nitrik oksit sentetaz, siklo-oksijenaz-2 ve IL-8 gen aktivasyonları sağlanmaktadır (81).

Toll benzeri reseptör aktivasyonu apoptoza da yol açabilmektedir. Lipopolisakkaritler (LPS)’in ya da lipoproteinlerin, TLR-4 ve TLR-2/6 üzerinden apoptoza uyatabildikleri gösterilmiştir (78).

İnsan keratinositlerinde eksprese edilen TLR’ler içinde, TLR-2 ve TLR-4’ün ayrı bir rolü bulunmaktadır. TLR-4 gram (-) bakterilerdeki lipopolisakkaritlerin sinyal reseptörüdür. TLR-4 bunun yanı sıra gram (+) bakterilerin lipoteikoik asitlerini de bağlayabilmektedir (5). TLR-2 lipoprotein, lipopeptid, peptidoglikan, lipoteikoik asit, lipoarabinomannan, glikoinositol-fosfolipid, glikolipid ve zimosan gibi farklı molekülleri tanımaktadır (82).

Toll benzeri reseptörlerin derideki saprofit bakterilerle etkileşmesi, immün sistemin devamlı uyarılmasına ve konak hücrelerinin harabiyetine yol açmaktadır. Travma ya da stres durumlarında salınan TLR-4’ün deri immünolojisinde ayrı bir önemi bulunmaktadır (83). Yapılan bir çalışmada kültüre keratinositlerde TLR-2 ve

TLR-4'ün eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada TLR-2 ve TLR-4'ün lipopolisakkarit tarafından arttığı gösterilmiştir. LPS'lerin keratinositlerdeki etkisinin TLR-4, peptidoglikanların etkisinin ise TLR-2 bağımlı olduğu ileri sürülmüştür (84).

İnflamatuvar akne pilosebase foliküllerdeki *P. acnes* miktarı artmıştır. *P. acnes*'in proinflamatuvar sitokinler yoluyla kemotaktik faktörleri ve doku enzimlerini aktive ettiği düşünülmektedir. Bu yüzden akne tedavisindeki temel hedef noktalarından biri de *P. acnes*'in eliminasyonu olmuştur. *P. acnes* ile uyarılan keratinositlerden kaynaklanan sitokinlerin inflamatuvar akne rol oynadığı düşünülmektedir. Kim ve ark.'ları aknedeki lokal inflamatuvar yanıtın, *P. acnes* ile uyarılan TLR-2+ monositlerden salınan sitokinlerle oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada akne lezyonlarında ve pilosebase folikül çevresinde TLR-2+ makrofajlar bulunmuş ve sayılarının hastalığın seyri sırasında arttığı tespit edilmiştir (57).

Jugeau ve ark.'ları yüzeyel inflamatuvar akne epidermal keratinositlerde TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonlarının yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada epidermal keratinositlerde TLR-2 seviyeleri, TLR-4'den yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde TLR-2 dağılımıyla keratinosit matürasyonu da ilişkili bulunmuştur (5). Hunger ve ark.'larının yapmış oldukları bir çalışmada kronik inflame akne inversadaki bakteri kolonizasyonunun, infiltrate makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından eksprese edilen TLR-2 stimülasyonunu arttırdığı ve doku hasarına sebep olduğu gösterilmiştir (85).

Çeşitli *P. acnes* ekstreleriyle muamele edilen keratinositlerde in vivo koşullarda, TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonlarında artış görülmüştür. TLR-2 ve TLR-4 ile uyarılan keratinositte, akne matriks metalloproteinaz 16, IL-8 ve hBD-2 ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (85). Her iki molekül de aknedeki inflamatuvar reaksiyon ve doku harabiyetiyle ilişkili bulunmaktadır. Bu bulgular inflamatuvar akne, *P. acnes*'in TLR aracılı olarak keratinositleri ve/veya makrofajları uyardığını düşündürmektedir (86). Anti TLR-2 antikollarının veya TLR yanıtını düzenleyecek ajanların akne tedavisinde kullanılması yönünde araştırmalar mevcuttur (78).

Human beta defensinler ve Katelisidinler

Akne vulgarisli hastalarda doğal ve spesifik AMP'lerin üretiminde regülasyon bozukluğu olduğu da ileri sürülmektedir (52).

Mikroorganizmaların vücuda girmesiyle bariyer görevi gören ve deri konakçı savunmasında rol oynayan bir dizi protein salgılanmaktadır. Defensinler küçük bir AMP ailesidir, tüm insan epitelyal dokularında eksprese olur ve mikrobiyal enfeksiyonlara cevap olarak salgılanmaktadır (6). α ve β olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. α -defensinler nötrofil granüllerinde veya ince bağırsak Paneth hücrelerinde bulunmaktadır. β -defensinlerin ise şimdiye kadar human beta defensin-1 (hBD-1), hBD-2 ve hBD-3 olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır ve çeşitli epitellerce eksprese edildiği belirtilmiştir. hBD-1 ilk kez kan filtratlarından, hBD-2 ise ilk kez psoriatik skuamdan izole edilmiştir. Yapılan çalışmalarda polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle deride hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (55).

Mikrobiyal veya proinflamatuvar uyaranlara yanıt olarak β -defensin salınımı artmaktadır (87). IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin β -defensin üretimini artırdığına dair veriler mevcuttur (88-90). Bu nedenle AV'de β -defensin artışının perilezyonel infiltrata sekonder geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca palmitik asit ve oleik asit gibi sebunda bulunan tipik yağ asitlerinin de hBD-2 ekspresyonunu artırarak sebositlerin *P.acnes*'e karşı olan antimikrobiyal aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir (91). Dermal hasar sonrası salınan düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asidin de TLR-2 ve TLR-4 aracılığıyla keratinositlerce hBD-2 üretimini artırdığı gösterilmiştir(67). β -defensinler mikroorganizmaların öldürülmesinde görev almaktadır. Peptidin hidrofobik kısmı nükleik asit sentezinin inhibisyonuna neden olmakta ve hücrenin yok olması sağlanmaktadır (92). hBD-2 ise ek olarak immatür dendritik hücreler için kemotaktik etki göstermekte ve CCR6 aracılığıyla nötrofiller için bir kemoatraktan olarak hareket etmektedir (93).

Yapılan çalışmalarda AV lezyonları ile sağlıklı kişilerin pilosebace foliküllerindeki hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon paternleri değerlendirilmiş ve özellikle dış kök kılıfı distali ile pilosebace kanalda her iki β -defensin ekspresyonunda belirgin yükseklik olduğu gözlenmiştir(52). Pilosebace kanalda ve interfoliküler hücrelerde

defensin ekspresyonunun suprabazal tabakalarda sınırlı olduğu ancak; dış kök kılıfı merkezinde ve kıl kökünde defensin ekspresyonunun bazal keratinositlerde daha belirgin olduğu görülmüştür. Dış kök kılıfı merkezinde ve kıl kökünde epidermal kök hücrelerinin yerleşim göstermesi bu bölgede eksprese olan β -defensinlerin bu kök hücreleri mikrobiyal invazyondan koruma görevini üstlendiklerini düşündürmektedir (94, 95). Chronell ve ark.'ın yaptıkları 11 AV'li ve 5 sağlıklı gönüllünün sırtından alınan biyopsi örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada lezyonlu deride hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonunda belirgin artış olduğu bildirilmiştir. hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon paternlerinin lezyon tipine göre farklılık gösterdiği; hBD-1'in en fazla papüler lezyonlarda eksprese olduğu, hBD-2 ekspresyonunun ise püstüler lezyonlarda maksimum seviyede olduğu görülmüştür (52). Bir diğer çalışmada farklı *P. acnes* suşları keratinosit kültürleriyle muamele edilmiş ve bazı *P. acnes* izolatlarıyla hBD-2 mRNA ekspresyonunda artış gözlenirken, bazı izolatların hBD-2 ekspresyonunu etkilemediği ve keratinositlerin önemli bir hBD-2 kaynağı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca *P. acnes* aracılı hBD-2 yükselişinin anti TLR-2 ve anti TLR-4 antikorlarla inhibe edildiği saptanmıştır. Bu da keratinositlerden *P. acnes* aracılı AMP salınımının TLR-2 ve TLR-4 bağımlı olduğunu akla getirmektedir (6).

Hollox ve ark. hBD-2'yi kodlayan DEFB4 geninin kopya sayısının polimorfik olduğunu ve kopya sayısı ile hBD-2 mRNA transkripsiyon miktarı arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle bazı bireylerde *P. acnes*'e cevap olarak hBD-2 ekspresyonunun düşük olabileceği akla gelmektedir (96).

Bunlara ek olarak, hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonunun yaş, cinsiyet, yüz ve sırt derisi ile kıl folikülü tipleri arasında farklı olması, akne tedavilerine iyi ve kötü cevap veren bireylerde β -defensin seviyelerinde de farklılık olabileceğini düşündürmektedir (74).

Katolisidinler ilk olarak değişik türlerin miyeloid hücrelerinden izole edilmiştir ve yapılan birçok çalışmadan sonra epitel hücrelerinde tanımlanmıştır (97). Son yapılan çalışmalarda katelisidinlerin, solunum yolları ile birlikte, gastrointestinal yolda, deri ve testislerde, doğal katil (natural killer-NK) hücrelerde, T ve B lenfositlerde ve makrofajlarda da bulunduğu gösterilmiştir (97,98). Katelisidinler, farklı vücut sıvılarında da bulunabilmektedir ve serumda, solunum yolu yüzey sıvısında, enfeksiyon ve inflamasyon sırasındaki yara sıvısında yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır (97). Katelisidin ekspresyonu, bazı kronik

inflamatuvar hastalıklardan farklı olarak etkilenmektedir. Psoriasiste katelisidin seviyeleri yükselirken, atopik dermatitte katelisidin ekspresyonu azalmaktadır (99,100).

Bilinen tek insan katelisidin proteini hCAP-18'dir. Bu proteinin moleküler ağırlığı 18 kDa olup, N-terminal ve C-terminal olmak üzere 2 farklı zincirden oluşmaktadır. hCAP-18'in olgun AMP'i C-terminal zinciridir ve LL-37 olarak bilinmektedir (97).

LL-37, hızlı ve geniş spektrumlu öldürme aktivitesine sahiptir ve bu nedenle herhangi bir patojenite durumunda, en erken tespit edilen memeli AMP'lerinden bir tanesidir (101). Bu etkinliğin önceleri sadece C-terminal zincirinden kaynaklandığı düşünülse de N-terminal zincirinin de bu etkinliğe katkıda bulunduğu gösterilmiştir (99).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; sürüngenlerde tanımlanan ilk AMP'nin katelisidin olduğu ve Bungarus fasciatus isimli yılan venomunda katelisidin-BF isminde bir AMP bulunduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada; katelisidin-BF' nin *P. acnes*'e karşı güçlü antibakteriyel aktivitesinin olduğu bunun yanı sıra güçlü antiinflamatuvar etkinliğinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle katelisidinlerin AV tedavisinde yeni bir tedavi alternatifi olabileceği gösterilmiştir (102).

Premenstrüel alevlenme

Kadınların çoğu menstrüel dönemlerinde akne lezyonlarında alevlenme olduğuna dair düşünceye sahiptirler. Yapılan bir çalışmada kadınların %27'sinde akne lezyonlarında premenstrüel dönemde alevlenme olduğu saptanmıştır (103). Menstrüel siklus ile deri fizyolojisi arasındaki ilişki net değildir; ancak yapılan çalışmalarda menstrüel dönemde sebum üretiminde azalma olduğu görülmüştür. Bu yüzden akne lezyonlarında görülen alevlenmenin, premenstrüel dönemde oluşan cilt ödeminin sebumun deri yüzeyine salınımını engellemesine bağlı gerçekleştiği ileri sürülmüştür (104).

Diyet

Akne vulgarisli hastaların çoğu çikolata ve yağlı yiyeceklerle lezyonlarında artış olduğunu düşünmektedir. Yapılan alışmalar diyetin akne gelişimi üzerinde önemli bir rolü olmadığını ve diyetle alınan yiyeceklerin genetik predispozisyon ve hormonal etki aracılığıyla akne oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (105). Son yıllarda süt ve süt ürünleri tüketimi ile akne gelişimi arasında ilişki saptanmış ve sütte bulunan IGF-I, 5 α -steroidler ve α -laktalbumin gibi hormonların pilosebace birimi etkilediği ileri sürülmüştür (105,106). Bunun yanı sıra çalışmalarda glisemik yük, insülin direnci, hormonal mediyatörler ve akne gelişimi arasındaki etkileşimlerden de bahsedilmektedir. Yüksek glisemik indeksli yiyeceklerin fazla tüketimi serum insülin konsantrasyonunu yükseltmektedir. İnsülinin serum konsantrasyonundaki artış sebosit proliferasyonunu uyarmakta, ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının artışına yol açmaktadır (105,107).

Stres

Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır; artan CRH seviyelerinin lipid sentezi ve steroidogenezi uyarak akne oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İn vitro ortamda sebositlerin CRH reseptörleri taşıdığının görölmesi bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan substans P'nin de sebace bezlerin proliferasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (23).

İlaçlar

Birçok ilaç akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine sebep olabilmektedir. İlaçlara bağlı gelişen foliküler epitel hasarı inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna neden olmaktadır. Bu tetikleyici ilaçlar arasında; 8-metoksipsoralen+UVA, aktinomisin D, androjenler, anabolik steroidler, projestinler, disülfiram, glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), izoniazid, fenitoin, lityum, tetrasiklinler ve siyanokobalamin bulunmaktadır. Solid tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanları olan gefitinib ve erlotinib gibi epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör antagonistlerinin de akne oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (108).

Genetik

Aknenin her insanda görülmemesi, bazılarında skar geliştirip bazılarında geliştirmemesi, bazı hastalarda da orta yaşlara kadar sürmesi AV'ye genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda akneye ailesel bir yatkınlık olduğu, bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü ve daha uzun sürdüğü ileri sürülmüştür. Ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin 2,3-4,69 kat fazla olduğu bildirilmiştir (109, 110). Androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olan CAG trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne oluşumunda önem taşımaktadır. Fibroblast büyüme faktör reseptör 2 (FGFR2) mozaisizmi de Apert sendromunda görülen nodülökistik akne oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (111).

Kozmetikler ve nemlendiriciler

Kozmetikler de akne oluşumuna neden olabilecek ekzojen faktörler arasındadır. Akne kozmetika veya akne venenata olarak da adlandırılan kozmetiklere bağlı gelişen akne lezyonları atipik lokalizasyonlarda yerleşmektedir. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol gibi komedojenik ajanlar içeren ve yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler komedojenik etki gösterebilmektedir. Aynı şekilde pomad ve saç jöleleri de akne lezyonlarının oluşumuna sebep olabilmektedir (108).

Ultraviyole

Ultraviyole (UV) sebumun komedon oluşturma özelliğini artırabilmektedir. Ayrıca AV'li hastaların bir kısmı güneş maruziyeti ile akne lezyonlarında düzelme olduğunu belirtse de yapılan çalışmalarda bu durumun doğruluğu ispat edilememiştir (112).

Sigara

Sigara ile akne arasındaki ilişki net olmasa da Schafer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Sigaranın AV gelişimi üzerindeki etkisini polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirerek gösterdiği ileri sürülmüştür (113).

2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

Akne vulgaris en çok yüzde daha az oranda da sırtta ve göğüs bölgesinde yerleşen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Gövdeye yerleşen lezyonlar daha çok orta hatta yerleşmektedir. AV lezyonları polimorfizm göstermektedir. Yaygın olan lezyonun tipine göre komedonlu-komedonsuz, inflamatuvar-noninflamatuvar (inflamasyonlu-inflamasyonsuz) diye adlandırılabilir (9, 13, 114).

2.3.1. Akne Vulgariste Lezyonlar

Noninflamatuvar Lezyonlar

Komedonlar

Akne vulgarisin noninflamatuvar lezyonları, mikrokomedonlardan gelişen açık ve kapalı komedonlardır. Mikrokomedonlar, pilosebace duktal hiperkornifikasyonun klinik göstergesi olup AV'nin erken gelişen öncü lezyonları olarak kabul edilmektedir. Mikrokomedon gelişimi engellendiğinde AV'nin oluşumunun engellendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (115).

Kapalı komedonlar, 1-2 mm çapında, soluk, sert papüllerdir, orifisleri bulunmamaktadır. İnflamasyonlu lezyonların potansiyel öncülleri olarak kabul edilmektedirler (53).

Açık komedonlar ise daha çok burun ve çenede yerleşmişlerdir, folikül orifisleri dilatedir ve melanin pigmentinden dolayı siyah renkte görünmektedirler (116).

İnflamatuvar Lezyonlar

İnflamatuvar lezyonlar, komedonun dermise açılmasıyla meydana gelmektedir. Dermiste şiddetli inflamatuvar reaksiyon, klinik olarak eritemli küçük bir papülden, püstüllere, büyük nodül ve kistlere kadar değişen lezyonlarla sonuçlanabilmektedir (117).

Papül

Papüller; boyutları 1-5 mm arasında değişiklik gösteren foliküler açıklıklar çevresinde yerleşen lezyonlardır. Derin dermal inflamatuvar reaksiyon sonucunda gelişmektedir ve kalıcı skar bırakmadan iyileşebilecekleri gibi bazen püstüler forma da dönüşebilmektedir (142).

Püstül

Püstüller; boyutları eşit olma eğiliminde olan ve steril pürülan içerikle dolu lezyonlardır. Püstüller sıklıkla birkaç gün içinde skar bırakmadan iyileşmektedir (142).

Nodül

Akne vulgariste gerçek kist nadir görülmektedir. Geçmişte büyük nodüllerle seyreden akne “nodülokistik akne” olarak adlandırılmıştır; bugün bunun yerine “nodüler akne” tabiri daha çok kullanılmaktadır. Nodüller derin dermiste yerleşir, palpasyonla ağrılı olup dışarıdan bakıldığında sınırları net seçilemeyen eritemli şişlikler olarak izlenmektedir (13).

Skatris

Akne vulgariste atrofik ve hipertrofik skar oluşumu görülebilmektedir. Karakteristik akne skarının dış yüzeydeki açıklığı dardır, ancak incelerek derine doğru uzanmaktadır. Bu tür skarlar “buz sarkıtı” (ice pick) olarak tanımlanmaktadır. Daha seyrek olarak sırt ve omuzlarda hipertrofik-keloidal skarlar da görülebilmektedir (114).

Akne vulgariste tanı genellikle kolay konmaktadır. Hastanın yaşı, komedonların varlığı, lezyonların yerleşim yeri kolaylıkla tanıya götürmektedir (118).

2.4. DERECELENDİRME

Akne hastasında en uygun tedavi biçimini belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek için hastanın akne lezyonlarının objektif bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir (119).

Esas olarak akneyi lezyonların sayısına ve şiddetine göre değerlendiren iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. AV'yi en basit derecelendirme yöntemi, Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından önerilen inflamatuvar lezyonları hafif, orta ve ağır olarak sınıflandıran yöntemdir (Tablo 1). Bu yöntemde göre komedonal akne, sayısı ne kadar çok olursa olsun hafif şiddette kabul edilmektedir (119).

Tablo 1. Amerikan Dermatoloji Akademisi Konsensus Konferansının Önerdiği Akne Klasifikasyonu (119)

Akne derecesi	Papül/Püstül	Nodül
Hafif	Birkaç tane	Yok
Orta	Birkaç taneden birçoğa kadar	Birkaç tane
Ağır	Çok fazla veya yaygın	Çok sayıda

Doshi ve ark. ise 1997 yılında 'Global Acne Grading System' (Global Akne Derecelendirme Sistemi) adı altında yeni bir yöntem önermişlerdir. Bu yöntemde derecelendirmede yüz, gövde ve sırtın üst kısmını içine alan 6 lokalizasyonun dikkate alınması önerilmektedir. Doshi lezyon sayısının son derece zahmetli ve pratik olmayan bir yöntem olduğunu ifade etmekte ve global akne derecelendirme sisteminin yaklaşık birkaç dakikada gerçekleştirilebileceğini ifade etmektedir (120).

2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) akne derecelendirilmesinde beş aşamalı global bir sistem önermiştir. Bu evreleme sisteminde; lezyon yok, çok az lezyon (1 papül veya püstül), hafif: birkaç papül/püstül ve nodül yok, orta: birçok noninflamatuvar-az sayıda inflamatuvar lezyon ve tek nodül, şiddetli: çok fazla inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyon, birkaç nodül şeklinde sınıflandırılmıştır (121).

2.5. AKNEDE DİĞER KLİNİK TİPLER

2.5.1. Akne Konglobata

Akne vulgarisin ciddi bir varyantı olarak kabul edilmektedir ancak farklı bir hastalık olduğu da düşünülmektedir. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalığa piyoderma gangrenozum eşlik edebilmektedir. Halojenler ile temas predispoze kişilerde akne konglobatayı başlatabilmektedir. Akne konglobata yetişkin erkeklerde daha fazla görülmekte olup sıklıkla sırt, kalça ve göğüste lokalize olmaktadır. Lezyonlar multipl olup iri komedon, papül, püstül, abse ve kist şeklindedir. Genellikle skar bırakarak iyileşmektedir (8).

2.5.2. Akne Fulminans

Akne malign veya akut febril ülseratif akne olarak da isimlendirilmektedir. Genellikle orta yaşlı erkeklerde görülmekte olup ani başlayan papüler ve püstüler lezyonlarla karakterize bir hastalıktır (122). İnflamatuvar nodül ve abseler de oluşarak ülserleşebilmektedir. Lezyonlar sıklıkla yüz, gövde ve göğüste lokalize olmaktadır. Aynı zamanda hastalarda ateş, lökositoz, eklemlerde ağrı ve şişlik (özellikle iliosakral, iliak ve diz eklemi) görülmektedir. Akne fulminansa bazen eritema nodozum, eklemlerde steril osteomyelit, nötrofil sayısı ve sedimentasyon yüksekliği, dolaşan immunkompleksler, anemi ve proteinüri gibi farklı klinik bulgular eşlik edebilmektedir. Hızlı ve agresif tedaviye rağmen skar görülebilir (8).

2.5.3. Piyoderma Fasiyale

Seyrek görülen ve ciddi seyreden akne formlarından birisidir. Kadınlarda 20-40 yaşları arası daha çok görülmekte olup özellikle yüzde akut gelişen inflamatuvar nodülökistik lezyonlarla karakterizedir. Sistemik bulgusu yoktur ve prognozu iyidir (8).

2.5.4. Akne Ekskoriye

Genellikle kızlarda ve genç kadınlarda görülen bir akne formudur. Sıklıkla stresli kişilerde görülen bu akne formu anksiyete ve depresyonun bir bulgusu olabilmektedir. Akne ekskoriye inflamatuvar papüllerle karakterizedir. Genellikle bu

kişiler parmak ve tırnakları ile papülleri sıkarak içindeki hemorajik materyali çıkararak yüzeysel ülser oluşturmaktadır. Bu lezyonlardan sonra skar, hipopigmentasyon, depigmentasyon veya hiperpigmentasyon görülebilmektedir. Lezyonlar sıklıkla alın, yanak, göğüs ve saç çizgisinde görülür (8).

2.5.5. Akne Venenata (Kontakt Akne)

Deriye temas eden kimyasal maddelerin yol açtığı akne tipidir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekte olup seboreik deri yapısı olanlarda daha sık görülmektedir. En sık malar bölge, alın, çene açısı ve kulak arkasında görülür (123).

2.5.6. İlaç Aknesi

İlaç aknesine neden olan sistemik ilaçların arasında kortikosteroidler, izoniazid, halojenler, hidantoin ve lityum, oral kontraseptifler, androjenler ve siklosporin bulunmaktadır. İlaç aknesi, sadece sebace bezlerin yoğun olduğu bölgeler ile sınırlı olmayıp başlıca göğüs, omuz, boyun, sırt ve ekstremitelerde yerleşebilmektedir. Lezyonlar ilacın kesilmesiyle kısa sürede gerilemektedir (122,123).

2.5.7 Klor Akne

Halojenli hidrokarbonlar ve siklik ürünlerine maruziyetle oluşan akne tipidir. Maruziyet fazla olursa ölümle sonuçlanabilmektedir. Sadece yüzde değil boyun, retroauriküler bölge, aksilla ve kasıkta da lezyonlar görülebilmektedir (123).

2.5.8 Neonatal ve İnfantil Akne

Neonatal akne, neonatal 2-4. haftalarda özellikle erkek bebeklerde alın ve yanaklarda komedon, papül ve püstüller şeklinde görülmektedir. Sıklıkla lezyonlar birkaç ayda spontan olarak gerilemektedir (124).

İnfantil akne neonatal aknenin devamı şeklinde olabileceği gibi 3-24 aylık bebeklerde aniden ortaya çıkabilmektedir. Genellikle neonatal akneden daha şiddetli lezyonlarla seyretmektedir (124).

Etyopatogenezi tam anlaşılamamış olsa da anneden bebeğe geçen androjenlerin sebace bezleri uyarmasının rolü olduğu düşünülmektedir (124). Erkek

bebeklerde 6. veya 12. aya kadar luteinizan hormon (LH) ve testosteron seviyesi yüksektir. Bu nedenle neonatal ve infantil aknenin erkek bebeklerde daha sık görüldüğü düşünülmektedir (125).

2.6. LABORATUVAR BULGULARI

Akne vulgariste laboratuvar bulguları hiperandrojenizmi olan olgular ve şiddetli akne formları dışında önemli değildir. Şiddetli akne formlarında yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, proteinüri, lökositoz, lösemik reaksiyon ve anemi gibi bulgular görülebilmektedir (126). Etkili tedavilere rağmen dirençli AV'si olan bir kadın hastada, adet düzensizliği, hirsutismus, erkek tipi alopesi, akantozis nigrikans, trunkal obesite ve libido artışı da eşlik ediyorsa mutlaka over veya adrenal tümörleri, polikistik over sendromu, adrenal hiperplazi ve inkomplet enzim eksikliği araştırılmalıdır. Bunun yanı sıra hastanın ekzojen androjen, gonodotropin ve ACTH alıp almadığı sorgulanmalıdır (127).

2.7. AYIRICI TANI

Akne vulgariste tanı sıklıkla kolaydır. Tanıda en çok karıştığı hastalıklar; folikülit, rozasea ve perioral dermatittir. Ancak bu hastalıklarda komedon olmaması ayırıcı tanı açısından çok önemlidir. Miliarya rubra ve daha az sıklıkta kandidal enfeksiyonlar, neonatal akne ile ayırıcı tanıya girerken sifiliz, lupus miliaris disseminatus fasiyei, piyoderma fasiyale, keratozis pilaris, sarkoidozun papüler fasiyal lezyonları, Behçet hastalığı, akneiform ilaç erüpsiyonları, perioral dermatit ve folikülitler inflamatuvar akne vulgaris ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında yer almaktadır (8).

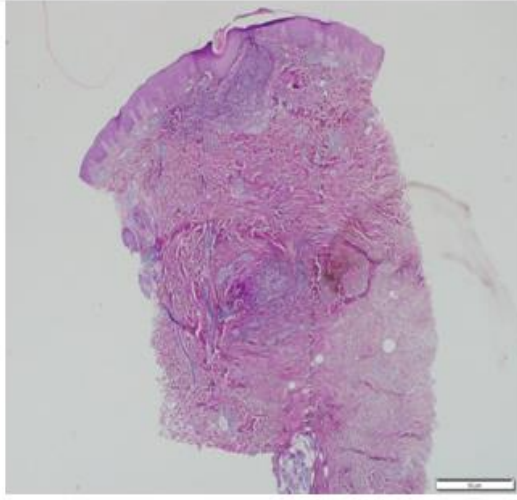
Foliküler orjinli tümörler arasında yer alan trikoepitelyoma, trikodiskoma ve fibrofollikülomalar da akneiform erüpsiyonlar şeklinde görülebilir. Çok sayıda açık komedonlar ve solar elastosis ile karakterize Favre-Racouchot sendromu, nevüs komedonikus, psödofolikülitis barba, akne keloidalis, nörotik ekskoriasyon ve faktitisyal dermatitte ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında yer almaktadır (8).

Akne skarlarında ise ayırıcı tanıda hidroa vaksiniforme, uleritema orifiyogenez ve porfiria kutanea tardanın neden olduğu skarlar bulunmaktadır (8).

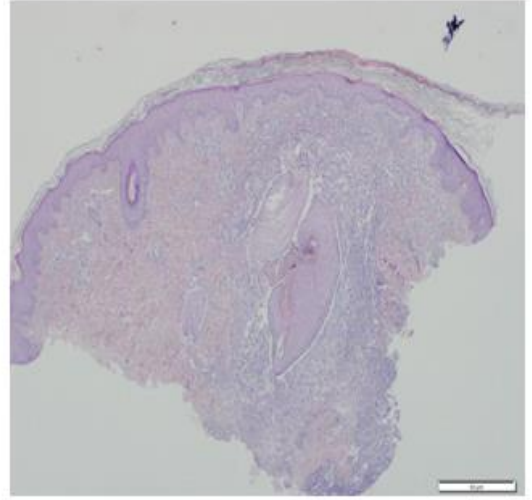
2.8. HİSTOPATOLOJİ

Akne lezyonlarının klinik tipleri ile histopatolojik bulgular arasında paralellik mevcuttur. Folikülün ortasından gelişen mikrokomedonlar aknenin öncü lezyonudur. Folikül epiteli biriken keratinöz materyal sonucu incelmektedir ve bu dönemde granüler tabaka belirginleşmektedir. Kapalı komedonlarda foliküler gerilimde artış ve eozinofiller, keratinöz materyal, kıl ve kistik yapı oluşumu görülmektedir. Açık komedonlarda ise foliküler orifis genişlemiştir ve foliküler gerilim artmıştır. Sebase bezler atrofiktir veya yoktur. Genişlemiş folikülleri çevreleyen perivasküler mononükleer hücre infiltratı izlenebilmektedir (128).

Foliküler epitelin aşırı gerilmesi folikül duvarının parçalanmasına neden olmaktadır. Kistik materyalin dermise geçmesi belirgin bir inflamatuvar yanıtın oluşumuna neden olmaktadır. Akut inflamatuvar yanıtta ilk nötrofiller açığa çıkmakta ve püstül oluşumunu tetiklemektedir. Lezyon olgunlaştıkça gelişen yabancı cisim granülomatöz inflamasyonu sıklıkla skar gelişimine neden olmaktadır (128).



A

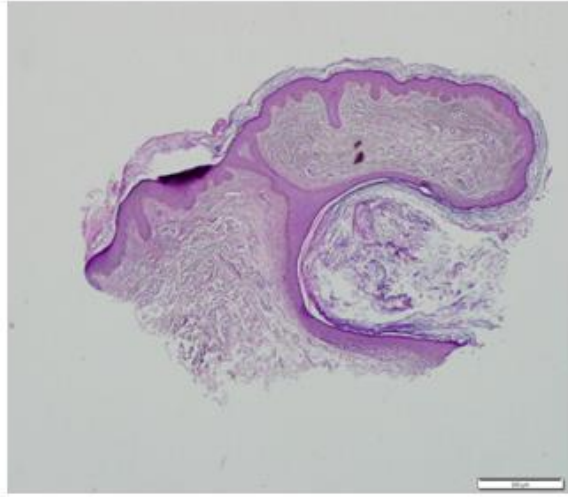


B

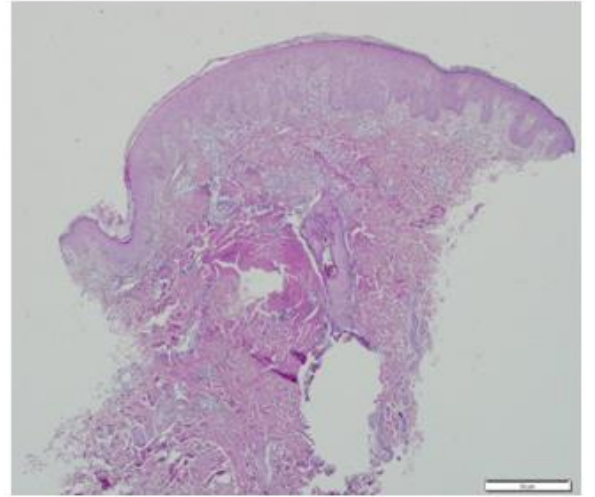
Resim 1. Akne Vulgaris, Nodüler ve papüler lezyonların Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanması

A. Nodüler lezyonda H-E ile boyanma (x4)

B. Papüler lezyonda H-E ile boyanma (x 10)



A



B

Resim 2. Akne Vulgaris, Komedon ve Püstüler lezyonların Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanması

A. Komedonal lezyonda H-E ile boyanma (x4)

B. Püstüler lezyonda H-E ile boyanma (x 4)

2.9. PROGNOZ VE KLİNİK SEYİR

Akne vulgarisin başlangıç yaşı değişkendir ve prognoz sıklıkla iyidir. Başlangıç yaşı 6-8 yaş kadar erken olabilirken, lezyonlar 20 yaş sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla birkaç yılda spontan gerileme gösteren lezyonlar çoğu hastada 20 yaşa kadar tama yakın düzelmektedir. Kadınlarda menstruasyon öncesi dönemde sebase bez aktivitesindeki değişikliklere bağlı olarak alevlenme görülebilmektedir (8).

2.10. TEDAVİ

Akne vulgarisli hastaların yaklaşık %15-30'unda hastalığın şiddetli ve dirençli seyretmesi nedeniyle medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (129). Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene tedavi planı yapılması açısından önem taşımaktadır. Hastanın daha önce kullandığı tedaviler ve kozmetik ürünler dikkate alınmalıdır. Bunun yanı sıra akne lezyonlarının süresi, şiddeti, skar oluşumuna yatkınlık, deri tipi gibi faktörler de tedavi seçimi açısından önem taşımaktadır (129,130).

Akne vulgariste tedavide amaç lezyon sayısı ve şiddetini en aza indirmek ve skar oluşumunu önlemektir. Hafif şiddette aknesi olanlarda topikal tedaviler sıklıkla yeterliken orta şiddette ve şiddetli lezyonu olanlarda topikal ve/veya sistemik tedaviler tercih edilmektedir (131). AV'li hastalar lezyonlarında iyileşmenin yavaş olacağı ve belirgin yanıtın üç ile beş ay içerisinde alınacağı konusunda bilgilendirilmelidir (129).

2.10.1. Topikal Tedavi

Hafif veya orta şiddetteki aknede tek başına veya sistemik tedavilerle kombinasyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavi edici ajanların yeni lezyon oluşumunun önlenmesi açısından tüm alana uygulanması önerilmektedir (132).

Temizleyiciler

Deri yüzey bakteri veya sebum oranının akneyi şiddetlendirdiğine dair henüz kesinleşmiş bir veri olmamasına rağmen günde ortalama iki kez hafif bir temizleyici

ile yapılan yıkama akne tedavisine uyumu artırmaktadır (8).

Sülfür/sodyum sülfasetamid/rezorsinol ve salisilik asit

Sodyum sülfasetamid iyi tolere edilen topikal bir antibiyotiktir. %5'lik sülfür kombinasyonu ile akne de etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Salisilik asit ise komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkiye sahip bir ajandır (8).

Azelaik asit

Komedolitik ve antiinflamatuvar etkinliği olan bir dikarboksilik asit türevidir (133). *P.acnes* ve *Stafilokokus epidermidis* kolonizasyonunu azaltarak antimikrobiyal etki de göstermektedir. Azelaik asit %20 krem ve %15 jel geçici yanma hissi dışında sıklıkla iyi tolere edilen formlarıdır (134).

Benzoil peroksit

Benzoil peroksitin güçlü antimikrobiyal, düşük antiinflamatuvar ve komedolitik etkisi bulunmaktadır (133).

Topikal antibiyotikler

İnflamatuvar akne lezyonlarında etkili olmaktadırlar (135). Eritromisin ve klindamisin en sık kullanılan topikal antibiyotiklerdir. Benzoil peroksit ile kombinasyonları tedavi başarısını artırmakta ve *P.acnes* direncini azaltmaktadır. Topikal retinoidler ile olan kombinasyonlarında da tedavi başarısı artmaktadır. Daha az kullanılan antibiyotikler tetrasiklin ve kinolon türevleridir (133). Topikal antibiyotik kullanımı esnasında eritem, deskuamasyon, kaşıntı ve yanma görülebilen yan etkiler arasındadır. Topikal antibiyotikler ile 6-8 haftada cevap alınamazsa başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir (130).

Topikal retinoidler

Komedolitik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı idame tedavisinde de başarılı olmaktadır (8). Günümüzde kullanılan topikal retinoidler; tretinoin (all-trans retinoik asit), adapalen, tazaroten, izotretinoin, retinaldehit ve retinol beta glukuroniddir (135).

Tretinoin, birçok konsantrasyon ve formülasyonda bulunan topikal bir retinoiddir. Tüm retinoidler gibi tretinoinin de kontakt irritasyon riski bulunmaktadır (8). Adapalen, sentetik bir retinoid türevidir. Komedolitik etkinin yanı sıra polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini baskılayarak, lipooksijenaz aktivitesini ve TLR-2'yi azaltarak güçlü antiinflamatuvar etki göstermektedir (136). %0,1

adapalen jel ve %0,025 tretinoin jel ile yapılan klinik çalışmalarda adapalenin eşit veya daha yüksek etkinlik gösterdiği ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. İzotretinoinin %0,05 jel formu vardır. Etkinliği tretinoin ile benzerdir ancak irritasyon riski daha azdır. Ancak topikal izotretinoin sebum üretimini azaltıcı etki göstermemektedir (135).

Nikotinamid

Antiinflamatuvar etkisi nedeniyle inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabilir (113).

2Dapson

%5'lik Dapson jel, antiinflamatuvar etki göstererek ve *P.acnes* aktivitesini düşürerek akne tedavisinde kullanılabilir (137).

Diğer topikal tedaviler

Triptofanın metaboliti olan pikolinik asit antibakteriyel, antiviral ve immünmodülatör etkilidir. %10'luk jel formu olan bu ajanın inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür (138). Antibakteriyel etkinliği olan alüminyum kloridin akne tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (139).

2.10.2. Sistemik Tedavi

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler başta olmak üzere antibiyotikler, orta ve şiddetli inflamatuvar aknede, topikal tedavilere yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, topikal tedavilerin az etkili olduğu sırt ve gövde yerleşimli akne lezyonlarında sık kullanılmaktadır. Tetrasiklinlerin başlangıç dozları genellikle 500-1000mg/gün'dür. Emilimi artırmak için tetrasiklinler yemekten bir saat önce veya yemekten iki saat sonra alınmalıdır. Tetrasiklinlerin gebelerde ve 12 yaş altında kullanımı kontrendikedir. Tetrasiklinler, gastrointestinal irritabiliteye ve vajinal kandidiyazise neden olabilmektedir (8). Direnç gelişimi nedeniyle tetrasiklinlerin en fazla 4-6 ay kullanılmaları önerilmektedir. Hafif AV'li hastalarda bakteriyel direnç gelişimini

engellemek için sistemik antibiyotik kullanımından kaçınmak gerekmektedir. Tedavinin üçüncü veya dördüncü ayında etkili bir klinik düzelme görülmezse bakteriyel direnç düşünülmeli ve tedavi bırakılmalıdır (133).

Doksisiklin ve minosiklin, tetrasiklin türevleri olup akne tedavisinde sıkça tercih edilmektedir. Emilimlerinin yemeklerle bozulmaması avantajlarından. Ayrıca doksisiklin, tetrasikline göre daha lipofiliktir. Pilosebase birime daha hızlı geçmekte ve etkisi daha hızlı oluşmaktadır. Doksisiklin tedavisi için etkili doz 100-200 mg/gün'dür. Dezavantajı ise fotosensitivite reaksiyonlarına sebep olabilmesidir (8,138).

Minosiklin, en lipofilik antibiyotiktir ve bölünmüş dozlar halinde 100-200mg/gün dozunda önerilmektedir. Minosiklin ile *P.acnes* direnci daha az görülmektedir ve tetrasiklinden daha etkili bulunmuştur. Deri ve mukozalarda mavi-siyah pigmentasyon, otoimmün hepatit, poliarteritis nodoza, psödötümör serebri, alerjik ve ürtikeryal reaksiyonlar, ilaçla ilişkili lupus, pankreatit, pnömoni ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar gibi yan etkilere neden olabilmektedir (8).

Makrolidler

Günümüzde eritromisine dirençli *P.acnes* suşlarının artması nedeniyle kullanımı gebeler ve çocuklar dışında sınırlandırılmıştır. Çinko eksikliğinin *P.acnes*'e dirençte etkili olduğu düşünülmektedir. Eritromisin ile birlikte 30mg/gün çinko glukonat verilen hastalarda eritromisin direncinin azaldığı bildirilmiştir. Eritromisin 1000mg/gün dozunda kullanılmaktadır (133).

Azitromisin de akne tedavisinde kullanılabilen makrolid antibiyotiktir. Üç ay süreyle haftada üç gün 250-500mg azitromisinin noninflamatuvar ve inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri bulantı ve diyaredir (8).

Trimetoprim-Sulfometoksazol

Yan etki profilinin geniş olması nedeniyle diğer antibiyotik tedavilerine yanıtız şiddetli akne olgularında kullanılabilmektedir. Önerilen doz 400-600 mg/gün'dür (8).

Klindamisin

Psödomembranöz enterokolit oluşumuna yol açabildiğinden sistemik klindamisin kullanımı günümüzde pek tercih edilmese de topikal klindamisin benzoil peroksitle kombine edilerek akne tedavisinde kullanılabilmektedir (8).

Dapson

Şiddetli inflamatuvar ve dirençli akne de tercih edilebilmektedir. Önerilen kullanım şekli üç ay boyunca 50-100mg/gün şeklindedir. Hemoliz riski nedeniyle glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyleri incelenmelidir (8).

Hormonal tedavi

Hormonal tedavide amaç; androjenlerin sebace bezler üzerine etkisini azaltmaktır. Özellikle geç başlayan, antibiyotik tedavisine dirençli ve akne kliniğine hiperandrojenizmin eşlik ettiği kadın hastalarda hormonal tedaviden fayda sağlanmaktadır. Bu amaçla OKS'ler, glukokortikoidler, androjen reseptör blokerleri ve enzim inhibitörleri kullanılmaktadır (8). Enzim inhibitörleri ile deride lokal androjen üretimini artıran enzimlerden 5 α -redüktazın inhibisyonu ile akne kliniğinde gerileme beklenmektedir (137).

İzotretinoin

İzotretinoin (13-cis retinoik asit), A vitamini metabolitidir ve doğal, fizyolojik bir bileşiktir. 1982 yılında FDA tarafından oral antibiyotik dahil diğer tedavilere yanıtı orta şiddetli inflamatuvar/nodüler akne de onaylanmıştır (8). Bunun yanı sıra diğer akne formlarında, şiddetli sebore ve piyoderma fasiyale tedavisinde, çeşitli inflamasyon ve keratinizasyon bozukluğuyla seyreden çok sayıda dermatolojik hastalıkta ve nöroblastoma gibi bazı tümörlerin tedavisinde de kullanılmaktadır (129).

İzotretinoin AV tedavisinde %70-89 kadar yüksek remisyon oranıyla günümüzdeki en etkili tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir. Akne lezyonlarında tam ya da tama yakın iyileşme sağlamaktadır. Bu düzelme akne patogenezindeki dört ana basamağı da etkilemesine bağlanmaktadır (140). İzotretinoinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sebace bezleri inhibe ederek sebum

retiminde %90 ve üzerinde azalmaya yol açmaktadır. Buna baēlı olarak *P.acnes* kolonizasyonunu da inhibe etmektedir. Ayrıca foliküler keratinizasyonu normale çevirmekte ve antiinflamatuvar etkisi de bulunmaktadır (140,141).

İzotretinoinin oral biyoyararlanımı %25 olup yiyecekler ile birlikte alınırsa bu oran 1,5-2 kat artmaktadır. Tedavi sonlandırıldığında izotretinoin on gün sonra endojen serum seviyelerine ulaşmaktadır. Bu sayede tedavi sonlandırıldıktan 14 gün sonra tüm metabolitler teratojenik olmayan seviyelere ulaşmakta ve tedavi kesiminden bir ay sonrasına kadar yapılan kontrasepsiyon yeterli güvenlik aralıēı saēlamaktadır (142).

İzotretinoin tedavisi sonrası nüks ilk yılda sık görülmektedir ancak; üç yıl sonrasında bu oran oldukça azalmaktadır. İzotretinoin günümüzde akne tedavisinde en etkili tedavi alternatifi olsa da bir grup hasta izotretinoine daha az cevap vermekte veya birden fazla tedavi krne ihtiyaç duymaktadır. Özellikle 16 yaşından küçük nodülokistik akneli bireyler, izotretinoin tedavisinden sonraki 2-4 yıl içinde tekrarlayan izotretinoin krne ihtiyaç duyabilmektedir. Bu hastalarda tedavi krleri arasında en az 2-3 ay olması önerilmektedir. Altta yatan endokrin bozukluēu olan hastalarda ise tedavi yüz güldürücü deēildir. Özellikle geç başlangıçlı aknesi olan hastalarda, gövde lezyonu olanlarda ve PKOS gibi endokrin bozukluēu olan kadın hastalarda nks sık görülebilmektedir. nceki aktif kistik akne lezyonlarına baēlı gelişen skarlarda ise izotretinoine cevap alınamamakta ve cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulabilmektedir (129,141).

İzotretinoin tedavisine başlamadan tam kan sayımı, karaciēer fonksiyon testleri ve serum kolesterol, trigliserid düzeylerine bakılmalıdır (143).

İzotretinoin kullanan hastaların tamamına yakınında şiddeti deēiřken olan keilit görülmektedir (144). Fotosensitivite ile ilişkili yüzde eritem bunun yanı sıra herpes labiyalis, onikoliz, tırnak distrofisi, piyojenik granülom diēer kutanöz yan etkilerindendir (145). İzotretinoin tedavisi ile sıklıkla hafıf ve geri dönüşümlü karaciēer enzim yksekliēi görülebilmektedir (146). İzotretinoin kullanımı esnasında artrit, artralji, sırt aērısı ve osteoporoz gelişebilmektedir (147).

Diğer sistemik tedaviler

Çinko, polimorfonükleer lökosit kemotaksisini ve *P.acnes* çoğalmasını inhibe ederek akne tedavisinde etkili olmaktadır. Ayrıca TNF- α salımının azaltılması ve keratinositteki TLR-2 ekspresyonunun inhibisyonu ile antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir. Bu nedenle çinko glukonatın inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (148).

Zileuton akne tedavisinde denenmeye başlanılan 5-lipooksijenaz aktivitesini bloke ederek etki gösteren yeni bir sistemik tedavi ajanıdır. Zouboulis yaptığı bir çalışmada; zileuton tedavisinin AV'de etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada; zileuton tedavisi gören AV hastalarında inflamatuvar lezyonların plasebo grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (172).

2.10.3. Akne cerrahisi

Akne cerrahisi komedolitik ajanlara yanıt vermeyen yüzeysel püstüller ve komedonların tedavisinde kullanılabilmektedir. Akne skarlarının tedavisinde ise kimyasal peeling, lokal eksizyon, kolajen enjeksiyonu, lazer ve dermabrazyon uygulanabilmektedir (8).

2.10.4. Fiziksel tedaviler

Komedon ekstraksiyonu gibi fiziksel tedaviler açık komedonlara komedon ekstraktörü ile uygulanabilmektedir (8).

2.11.5. İntralezyonel glukokortikoidler

Derin nodüler ve kistik lezyonlarda etkin olan bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla 2-3 hafta arayla triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılmaktadır (8).

2.10.6. Fototerapi ve lazer

Akne vulgarisli hastaların %70 kadarı güneş maruziyetinden sonra lezyonlarında iyileşme olduğunu bildirmektedir. UV'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak; UVB'nin *P.acnes*'i öldürdüğü ve UV radyasyonun ise sitokin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (8).

Günümüzde lazerler de akne tedavisinde kullanılmaktadır. Orta ve şiddetli AV'de 1320 nm Nd: YAG lazer tedavisi ile inflamatuvar lezyonlarda ve sebum üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (149). Düşük akım VSP Er:YAG lazer tedavisi ile özellikle akne skarlarında başarılı sonuçlar alınmıştır (150). Ayrıca pulse dye lazer ve 1450 nm diod lazerin de inflamatuvar akne lezyonlarında etkili olabildiği bildirilmiştir. Akne skarlarının tedavisinde ise Erbium YAG lazer ve CO2 fraksiyonel lazer teknikleri başarıyla kullanılabilmektedir (151).

Birçok çalışmada fotodinamik tedavi ile inflamatuvar akne de yirmi haftaya kadar klinik iyileşmenin sürdüğü gösterilmiştir (152).

AMAÇ

Çalışmamızda AV'nin farklı klinik lezyonlarında TLR-2, TLR-4 ve AMP'lerden olan hBD-1 ve katelisidin düzeylerine bakıp AV'nin farklı klinik tiplerinde ve sağlıklı deri ile karşılaştırdık. Amacımız AV'nin farklı klinik tiplerinin gelişiminde TLR ve AMP'lerin rolünü karşılaştırmaktı.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. DENEK SEÇİMİ

Şubat 2013-Mayıs 2013 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, yaşları 18-32 arasında değişen hafif, orta veya ağır AV tanısı almış hastalar çalışmaya alındı. Her hastanın gövdesinden 1'er adet lezyonu seçildi. Her grupta 20'şer adet olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu için ise AV veya herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından uyumlu toplam 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul onay no:31/R tarih: 26.02.2013). Çalışmayla ilgili katılımcılara ön bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışma hakkında bilgi içeren, hastanın ve sağlıklı gönüllülerin onayının alındığını belgeleyen "Aydınlatılmış Onam Formu" imzalatıldı. Aydınlatılmış onam formunun bir nüshası katılımcılara verildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18 yaşından büyük, 35 yaşından küçük olmak
2. Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunmak
3. Gebe ve laktasyon döneminde olmamak

4. Sistemik ve metabolik bir hastalığı bulunmamak
5. Akneiform ilaç döküntüsüne neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü olmamak
6. 1 ay öncesine kadar topikal tedavi, sistemik antibiyotik tedavi ve son 6 aydır oral izotretinoin tedavisi kullanmamış olmak

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Aktif psikiyatrik hastalığı olmak
2. 18 yaşından küçük, 35 yaşından büyük olmak
3. Gebe ve laktasyon döneminde olmak
4. Sistemik ve metabolik bir hastalığı bulunmak
5. Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunmamak
6. Akneiform ilaç döküntüsüne neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü olmak
7. 1 ay öncesine kadar topikal tedavi, sistemik antibiyotik tedavi ve son 6 aydır oral izotretinoin tedavisi kullanmış olmak

3.2. KULLANILAN YÖNTEMLER

Tüm hastalar yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hirsutismus, adet düzensizliği, androjenetik alopesi ve AV için daha önce kullanmış oldukları tedaviler açısından sorgulandı. Çalışmada sırt bölgesindeki; 20 hastanın püstüler lezyonu, 20 hastanın papüler lezyonu, 20 hastanın nodüler lezyonu, 20 hastanın komedonal lezyonu, 20 sağlıklı gönüllünün ise normal görünümlü deri alanlarından punch tekniği ile 4 mm'lik biyopsiler alındı. Örnekler alındıktan sonra immunohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. Her örnekte 4 ayrı alanda (epidermis, dermis, deri ekleri, inflamasyon bölgesi) TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidin ekspresyon düzeyleri değerlendirildi. Daha sonra farklı örnekler arasında bu parametreler karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grupundan alınan doku örneklerine patoloji laboratuvarında parafin bloklama işlemleri gerçekleştirildi. Hazırlanan parafin bloklardan her bir doku için poly-L-lysin kaplı lamlara mikrotom vasıtasıyla 4 adet kesit alındı.

Poly-L-lysin kaplı lamlara alınan doku kesitleri deparafinizasyon işleminden sonra immünohistokimya (IHC) yöntemi ile TLR-2 (1:200), TLR-4 (1:500), hBD-1 (1:500) ve katelisidin (1:50) antiserumları (antikorları) ile bölüm 3.3'de ayrıntılı

olarak açıklanan prosedüre göre boyandı. IHC uygulanan preparatların araştırma mikroskopunda boyanma şiddetine bakılarak patolojla birlikte değerlendirmeleri yapıldı ve fotoğrafları çekildi. Değerlendirme boyanma şiddeti için; boyanma olmaması durumu (0), zayıf boyanma (1+), orta şiddette boyanma (2+), şiddetli boyanma (3+) olacak şekilde yapıldı.

3.3 İMMUNOHİSTOKİMYA PROSEDÜRÜ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Dokular, deparafinizasyon için etüvde 70°C’de 1 saat, ısınmış ksilolde 10 dakika bekletildi. Etüvden çıkarılan preparatlar soğuması için oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi ve ardından alçalan alkol serilerinden 1’er dakika geçirildi. Distile suda 1-2 dakika bekletilen preparatlar endojen peroksidaz aktivitesinin inhibisyonu için 10 dakika H₂O₂ blokajında bekletildi. Çeşme suyunda 5 dakika yıkanan preparatlar TBS buffer’a batırılıp çıkarıldıktan sonra Antijen Retrieval Solüsyonu içerisinde düdüklü tencerede 3 dakika kaynatıldı. Nonspesifik boyanmanın engellenmesi amacıyla Protein Blocking Solüsyonunda 10 dakika bekletilen preparatlara 1 saat süreyle hazırlanan antikorlar uygulandı. Aralarda TBS buffer’la 3 kere yıkanmak şartıyla örnekler sırasıyla, 10 dakika sekonder antikor ardından streptavidin-peroksidaz kompleksi uygulandı. Tekrar 3 kere TBS buffer’la yıkanan preparatlar 10 dakika DAB’da tutulduktan sonra 1 dakika distile suda yıkandı. 2 dakika hemotoksilende bekletilen preparatlar yükselen alkol serilerinden 1 er dakika geçirilerek ksilolde 5 dakika bekletildi. Son olarak entellan ile preparatlar kapatıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin takipteki ölçümleri için Friedman Test ve ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Anlamlılık p<0,01 ve p<0.05 düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Şubat 2013 – Mayıs 2013 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde 50 kadın (%50,0) ve 50 erkek (%50,0) olmak üzere toplam 100 olgu ile yapıldı. Olguların yaşları 18 ile 32 yaş arasında değişmekte olup ortalama $21,9 \pm 4,36$ yılıdır.

Tablo 2: Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

		Lezyon Türü				
		Nodül	Papül	Komedon	Püstül	Kontrol
Yaş (yıl)	Min-Mak	18-32	18-31	18-28	18-32	18-30
	Ort $\pm$ SD	22,60 $\pm$ 4,71	24,80 $\pm$ 5,00	19,70 $\pm$ 2,66	21,65 $\pm$ 4,33	21,20 $\pm$ 3,32
Cinsiyet; (%)	Kadın	7 (%35,0)	8 (%40,0)	12 (%60,0)	13 (%65,0)	10 (%50,0)
	Erkek	13 (%65,0)	12 (%60,0)	8 (%40,0)	7 (%35,0)	10 (%50,0)

Nodül görülen olguların %35,0'i (n=7) kadın, %65,0'i (n=13) erkekti. Olguların yaşları 18 ile 32 yaş arasında değişmekte olup ortalama $22,60 \pm 4,71$ yılıdır.

Papül görülen olguların %40,0'ı (n=8) kadın, %60,0'ı (n=12) erkekti. Olguların yaşları 18 ile 31 yaş arasında değişmekte olup ortalama $24,80 \pm 5,00$ yılıdır.

Komedon görülen olguların %60,0'ı (n=12) kadın, %40,0'ı (n=8) erkekti. Olguların yaşları 18 ile 28 yaş arasında değişmekte olup ortalama $19,70 \pm 2,66$ yılıdır.

Püstül görülen olguların %65,0'i (n=13) kadın, %35,0'i (n=7) erkekti. Olguların yaşları 18 ile 32 yaş arasında değişmekte olup ortalama 21,65±4,33 yılıdır.

Kontrol grubu olguların %50,0'si (n=10) kadın, %50,0'si (n=10) erkekti. Olguların yaşları 18 ile 30 yaş arasında değişmekte olup ortalama 21,20±3,32 yılıdır.

Tablo 3: Lezyon Türlerine Göre TLR-2 Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi

TLR-2		Lezyon Türü					p
		Nodül (n=20)	Papül (n=20)	Komedon (n=20)	Püstül (n=20)	Kontrol (n=20)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Epidermis	Yok	2 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%15)	2 (%10)	0,001**
	Hafif	3 (%15)	0 (%0)	1 (%5)	2 (%10)	8 (%40)	
	Orta	11 (%55)	11 (%55)	10 (%50)	7 (%35)	10 (%50)	
	Şiddetli	4 (%20)	9 (%45)	9 (%45)	8 (%40)	0 (%0)	
	Ort±SD (Medyan)	1,85±0,88 (2)	2,45±0,51 (2)	2,40±0,60 (2)	2,00±1,08 (2)	1,40±0,68 (1,5)	
İnflamasyon	Yok	2 (%10)	1 (%5)	3 (%15)	5 (%25)	19 (%95)	0,001**
	Hafif	10 (%50)	4 (%20)	7 (%35)	9 (%45)	1 (%5)	
	Orta	6 (%30)	12 (%60)	9 (%45)	5 (%25)	0 (%0)	
	Şiddetli	2 (%10)	3 (%15)	1 (%5)	1 (%5)	0 (%0)	
	Ort±SD (Medyan)	1,40±0,82 (1)	1,85±0,75 (2)	1,40±0,82 (1,5)	1,10±0,85 (1)	0,05±0,22 (0)	
Dermis	Yok	2 (%10)	2 (%10)	2 (%10)	7 (%35)	14 (%70)	0,001**
	Hafif	9 (%45)	3 (%15)	7 (%35)	7 (%35)	6 (%30)	
	Orta	7 (%35)	14 (%70)	8 (%40)	4 (%20)	0 (%0)	
	Şiddetli	2 (%10)	1 (%5)	3 (%15)	2 (%10)	0 (%0)	
	Ort±SD (Medyan)	1,45±0,83 (1)	1,70±0,73 (2)	1,60±0,88 (2)	1,05±1,00 (1)	0,30±0,47 (0)	
Deri Eki	Yok	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%15)	7 (%35)	0,001**
	Hafif	5 (%25)	4 (%20)	1 (%5)	4 (%20)	8 (%40)	
	Orta	11 (%55)	10 (%50)	15 (%75)	8 (%40)	5 (%25)	
	Şiddetli	3 (%15)	6 (%30)	4 (%20)	5 (%25)	0 (%0)	
	Ort±SD (Medyan)	1,80±0,77 (2)	2,10±0,72 (2)	2,15±0,49 (2)	1,75±1,02 (2)	0,90±0,79 (1)	

Kruskal Wallis Test

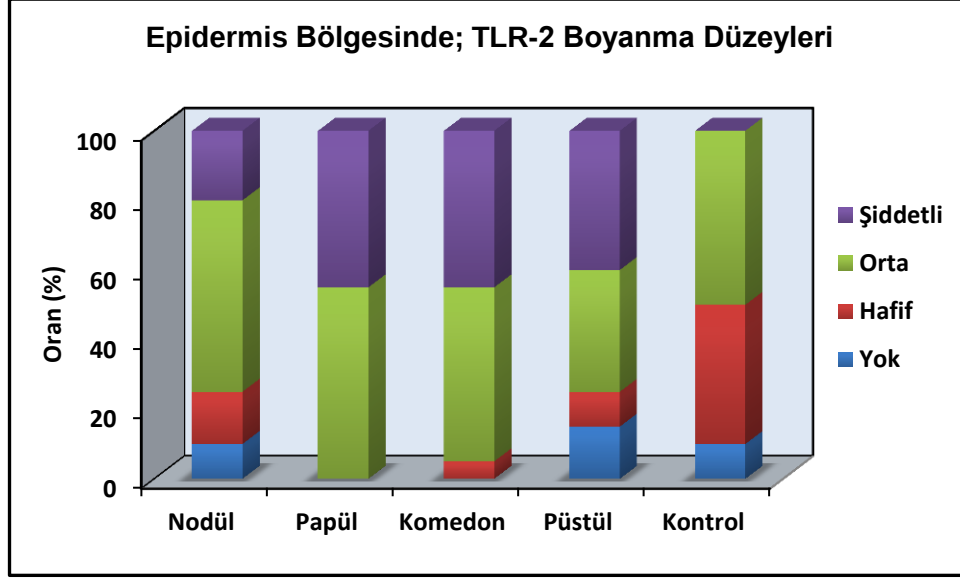
**p<0,01

Tablo 4: TLR-2 Boyanma Düzeyleri İçin; Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları

İkili Karşılaştırmalar	Boyanan Bölgeler			
	Epidermis	İnflamasyon	Dermis	Deri Eki
<i>Nodül- Papül</i>	0,019*	0,055	0,196	0,236
<i>Nodül- Komedon</i>	0,035*	0,862	0,555	0,110
<i>Nodül- Püstül</i>	0,427	0,270	0,143	1,000
<i>Nodül- Kontrol</i>	0,054	0,001**	0,001**	0,001**
<i>Papül- Komedon</i>	0,864	0,075	0,570	0,875
<i>Papül - Püstül</i>	0,266	0,005**	0,019*	0,313
<i>Papül- Kontrol</i>	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
<i>Komedon- Püstül</i>	0,332	0,227	0,064	0,225
<i>Komedon - Kontrol</i>	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
<i>Püstül- Kontrol</i>	0,022*	0,001**	0,009**	0,008**
Mann Whitney U Test	*p<0,05	**p<0,01		

Epidermiste TLR-2 boyanma düzeyleri:

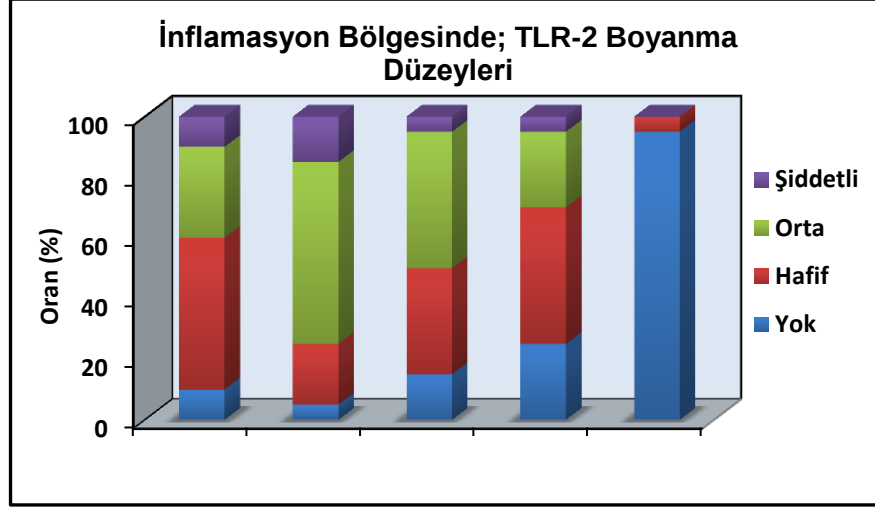
Epidermis bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 2). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; nodül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeyleri, papül ve komedon görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,019$; $p=0,035$; $p<0,05$) (Tablo 3). Kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeylerinin, nodül görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,054$; $p>0,05$) (Tablo 3). Kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeyleri papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,022$; $p<0,05$) (Tablo 3). Diğer grupların TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).



Şekil 1: Gruplara göre Epidermis bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı

İnflamasyon bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri:

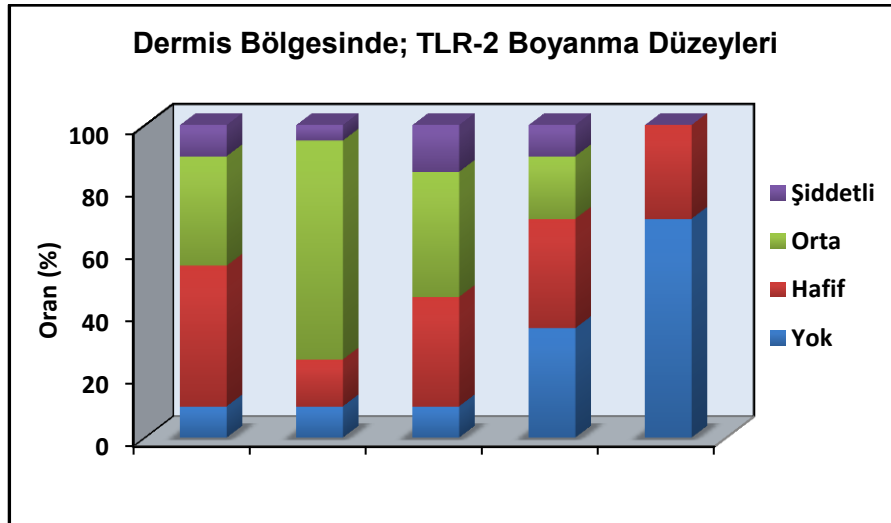
İnflamasyon bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 2). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; papül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeylerinin, nodül ve komedon görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,055$; $p=0,075$; $p>0,05$) (Tablo 3). Papül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeylerinin, püstül görülen olgulardan yüksek olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$; $p<0,01$) (Tablo 3). Kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 3). Diğer grupların TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).



Şekil 2: Gruplara göre İnflamasyon bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı

Dermis bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri:

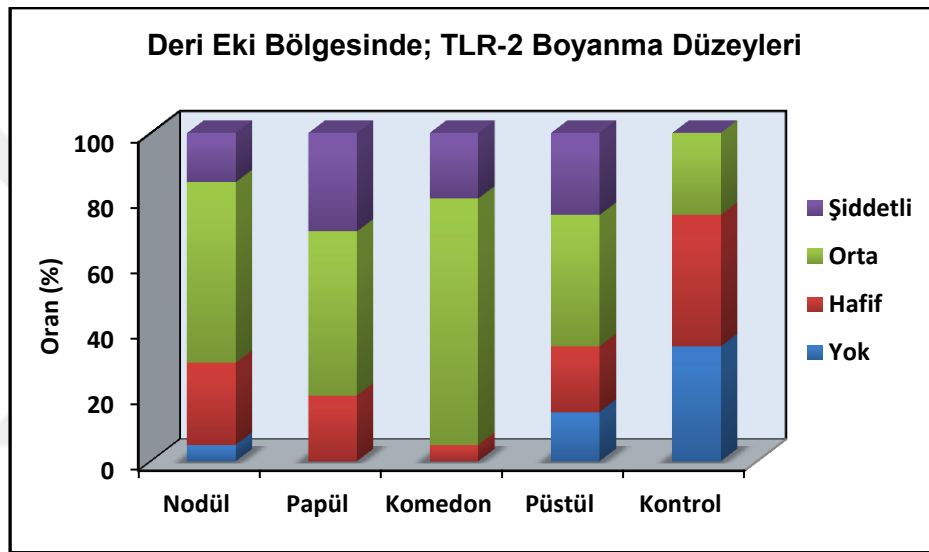
Dermis bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 2). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; püstül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeylerinin, papül görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,001$; $p<0,01$); komedon görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,064$; $p>0,05$) (Tablo 3). Kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,009$; $p<0,01$) (Tablo 3). Diğer grupların TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).



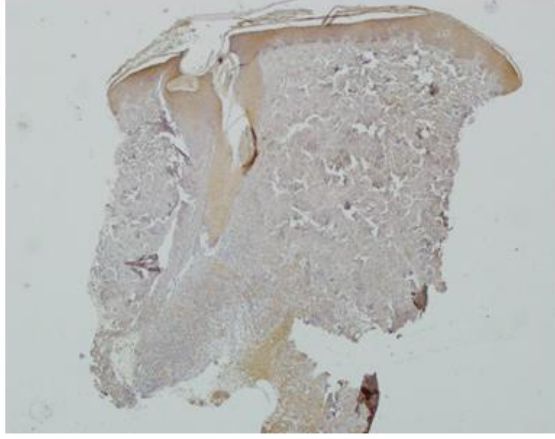
Şekil 3: Gruplara göre Dermis bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı

Deri eki bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri:

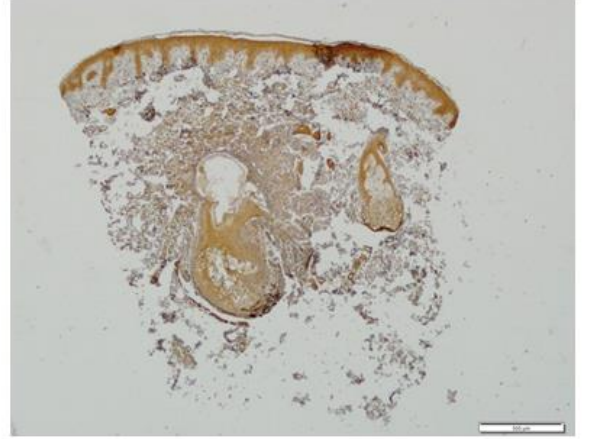
Deri eki bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 2). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,008$; $p<0,01$) (Tablo 3). Diğer grupların TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).



Şekil 4: Gruplara göre Deri eki bölgesinde TLR-2 boyanma düzeyleri dağılımı



A

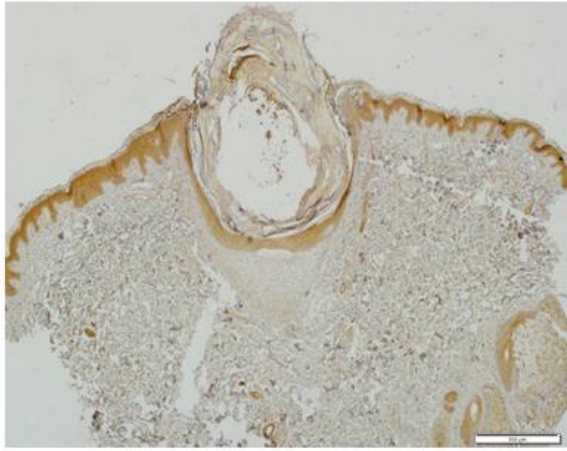


B

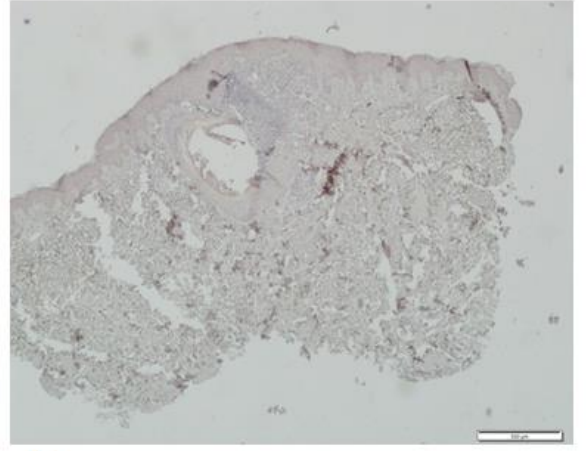
Resim 3. Nodüler ve papüler lezyonların immünohistokimyasal olarak TLR-2 ile boyanması

A. Nodüler lezyonda TLR-2 ile orta şiddette (2+) immünoreaktivite (x4)

B. Papüler lezyonda TLR-2 ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 4)



A



B

Resim 4. Komedon ve püstüler lezyonların immünohistokimyasal olarak TLR-2 ile boyanması

A. Komedonal lezyonda TLR-2 ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x4)

B. Püstüler lezyonda TLR-2 ile boyanma olmaması durumu (0+) (x 4)

Tablo 5: Lezyon Türlerine Göre TLR-4 Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi

TLR-4		Lezyon Türü					p
		Nodül (n=20)	Papül (n=20)	Komedon (n=20)	Püstül (n=20)	Kontrol (n=20)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Epidermis	Yok	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5)	15 (%75)	0,001**
	Hafif	4 (%20)	4 (%20)	6 (%30)	2 (%10)	5 (%25)	
	Orta	10 (%50)	10 (%50)	9 (%45)	10 (%50)	0 (%0)	
	Şiddetli	5 (%25)	6 (%30)	5 (%25)	7 (%35)	0 (%0)	
	Ort±SD	1,95±0,83	2,10±0,72	1,95±0,76	2,15±0,81	0,25±0,44	
	(Medyan)	(2)	(2)	(2)	(2)	(0)	
İnflamasyon	Yok	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%10)	20 (%100)	0,001**
	Hafif	4 (%20)	4 (%20)	8 (%40)	2 (%10)	0 (%0)	
	Orta	9 (%45)	12 (%60)	8 (%40)	10 (%50)	0 (%0)	
	Şiddetli	6 (%30)	4 (%20)	4 (%20)	6 (%30)	0 (%0)	
	Ort±SD	2,00±0,86	2,00±0,65	1,80±0,77	2,00±0,92	0,00±0,00	
	(Medyan)	(2)	(2)	(2)	(2)	(0)	
Dermis	Yok	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5)	17 (%85)	0,001**
	Hafif	0 (%0)	1 (%5)	2 (%10)	2 (%10)	1 (%5)	
	Orta	7 (%35)	5 (%25)	11 (%55)	5 (%25)	2 (%10)	
	Şiddetli	12 (%60)	14 (%70)	7 (%35)	12 (%60)	0 (%0)	
	Ort±SD	2,50±0,76	2,65±0,59	2,25±0,64	2,40±0,88	0,25±0,64	
	(Medyan)	(3)	(3)	(2)	(3)	(0)	
Deri Eki	Yok	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5)	14 (%70)	0,001**
	Hafif	4 (%20)	3 (%15)	6 (%30)	3 (%15)	5 (%25)	
	Orta	10 (%50)	11 (%55)	9 (%45)	7 (%35)	1 (%5)	
	Şiddetli	5 (%25)	6 (%30)	5 (%25)	9 (%45)	0 (%0)	
	Ort±SD	1,95±0,83	2,15±0,67	1,95±0,76	2,20±0,89	0,35±0,59	
	(Medyan)	(2)	(2)	(2)	(2)	(0)	

Kruskal Wallis Test

**p<0,01

Tablo 6: TLR-4 Boyanma Düzeyleri İçin; Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları

İkili Karşılaştırmalar	Boyanan Bölgeler			
	Epidermis	İnflamasyon	Dermis	Deri Eki
Nodül- Papül	0,617	0,859	0,528	0,476
Nodül- Komedon	0,896	0,356	0,127	0,896
Nodül- Püstül	0,393	0,907	0,828	0,285
Nodül- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Papül- Komedon	0,520	0,345	0,035*	0,385
Papül- Püstül	0,701	0,719	0,413	0,619
Papül- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Komedon- Püstül	0,328	0,299	0,265	0,249
Komedon- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Püstül- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**

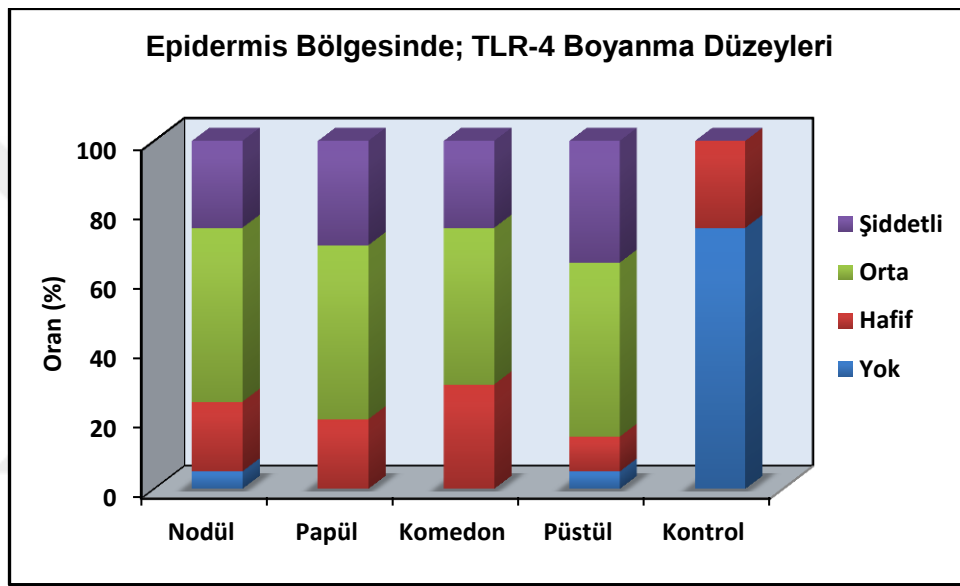
Mann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

Epidermiste TLR-4 boyanma düzeyleri:

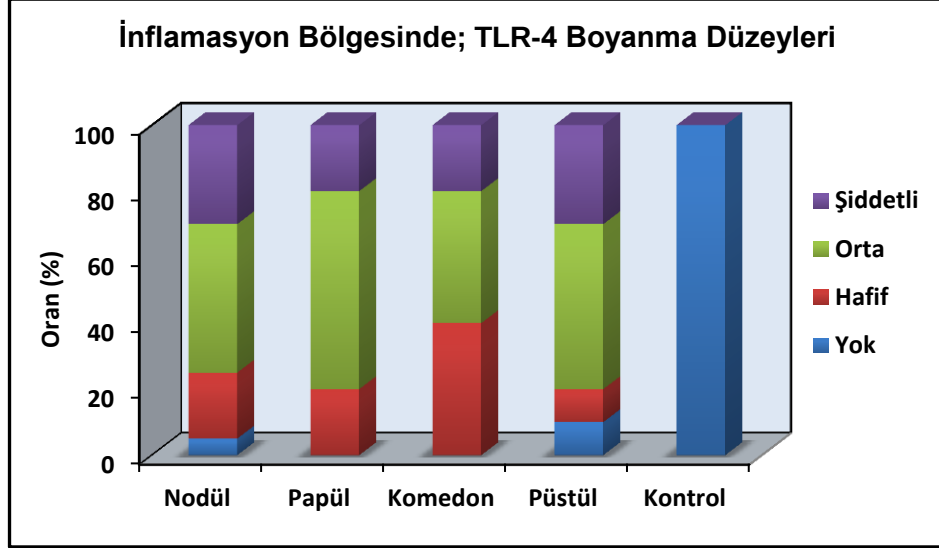
Epidermis bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; kontrol grubunun TLR-4 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 5). Diğer grupların TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).



Şekil 5: Gruplara göre Epidermis bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı

İnflamasyon bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri:

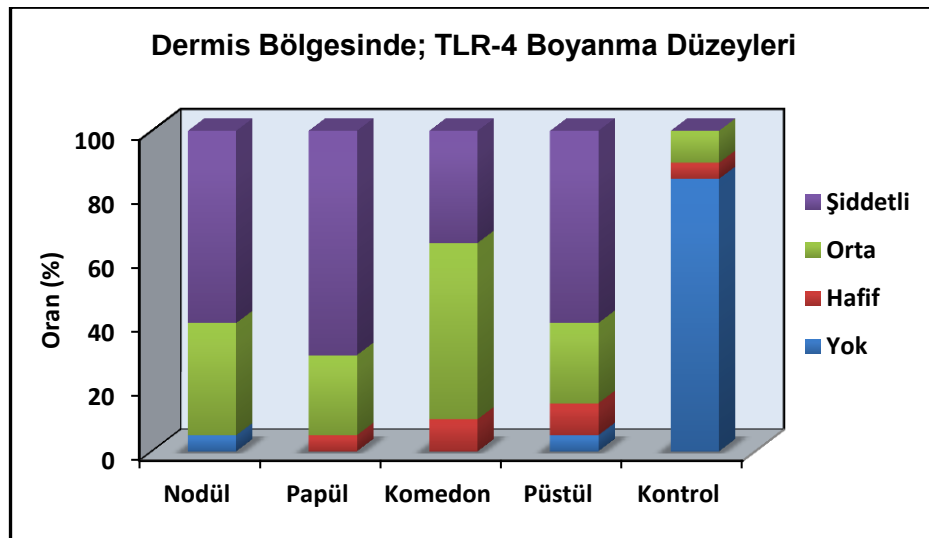
İnflamasyon bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; kontrol grubunun TLR-4 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 5). Diğer grupların TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).



Şekil 6: Gruplara göre İnflamasyon bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı

Dermiste TLR-4 boyanma düzeyleri:

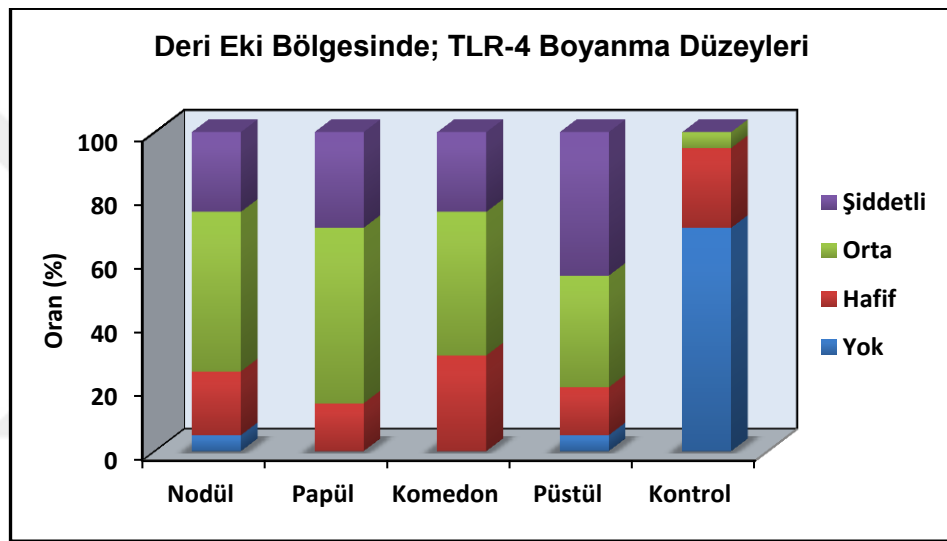
Dermis bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; komedon görülen olguların TLR-4 boyanma düzeylerinin, papül görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$; $p<0,05$) (Tablo 5). Kontrol grubunun TLR-4 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 5). Diğer grupların TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).



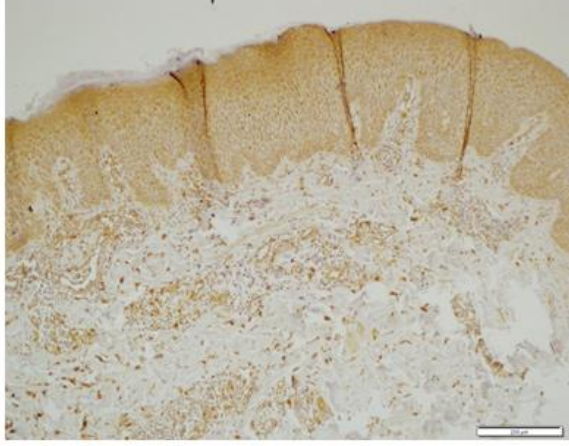
Şekil 7: Gruplara göre Dermis bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı

Deri eki bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri:

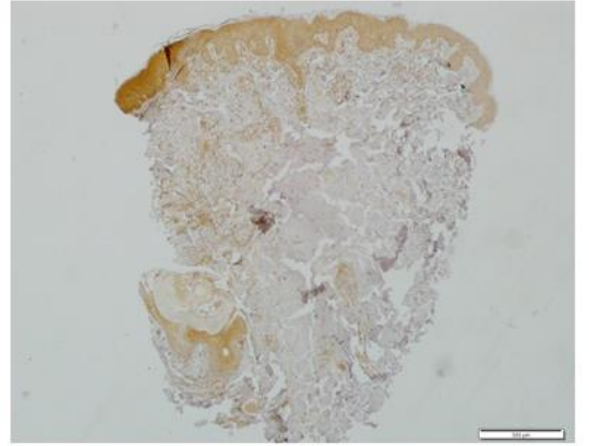
Deri eki bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; kontrol grubunun TLR-4 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 5). Diğer grupların TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).



Şekil 8: Gruplara göre Deri eki bölgesinde TLR-4 boyanma düzeyleri dağılımı



A

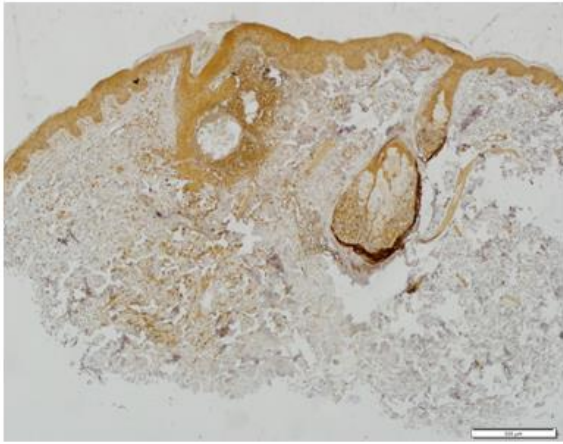


B

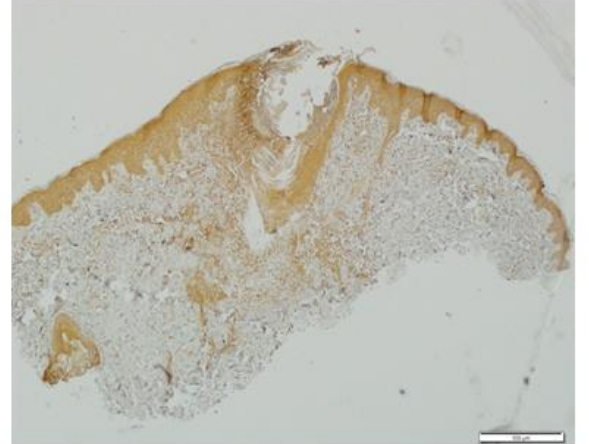
Resim 5. Nodüler ve papüler lezyonların immünohistokimyasal olarak TLR-4 ile boyanması

A. Nodüler lezyonda TLR-4 ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 10)

B. Papüler lezyonda TLR-4 ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 4)



A



B

Resim 6. Komedon ve püstüler lezyonların immünohistokimyasal olarak TLR-4 ile boyanması

A. Komedonal lezyonda TLR-4 ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 4)

B. Püstüler lezyonda TLR-4 ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 4)

Tablo 7: Lezyon Türlerine Göre hBD-1 Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi

hBD-1		Lezyon Türü					p
		Nodül (n=20)	Papül (n=20)	Komedon (n=20)	Püstül (n=20)	Kontrol (n=20)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Epidermis	Yok	5 (%25)	3 (%15)	0 (%0)	3 (%15)	17 (%85)	0,001**
	Hafif	10 (%50)	9 (%45)	10 (%50)	10 (%50)	3 (%15)	
	Orta	4 (%20)	7 (%35)	8 (%40)	7 (%35)	0 (%0)	
	Şiddetli	1 (%5)	1 (%5)	2 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	
	Ort±SD	1,05±0,83	1,30±0,80	1,60±0,68	1,20±0,70	0,15±0,37	
	(Medyan)	(1)	(1)	(1,5)	(1)	(0)	
İnflamasyon	Yok	8 (%40)	5 (%25)	5 (%25)	11 (%55)	20(%100)	0,001**
	Hafif	10 (%50)	11 (%55)	13 (%65)	7 (%35)	0 (%0)	
	Orta	1 (%5)	4 (%20)	1 (%5)	2 (%10)	0 (%0)	
	Şiddetli	1 (%5)	0 (%0)	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	
	Ort±SD	0,75±0,79	0,95±0,69	0,90±0,72	0,55±0,69	0,00±0,00	
	(Medyan)	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	
Dermis	Yok	3 (%15)	2 (%10)	1 (%5)	5 (%25)	14 (%70)	0,001**
	Hafif	8 (%40)	8 (%40)	7 (%35)	7 (%35)	6 (%30)	
	Orta	8 (%40)	9 (%45)	10 (%50)	8 (%40)	0 (%0)	
	Şiddetli	1 (%5)	1 (%5)	2 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	
	Ort±SD	1,35±0,81	1,45±0,76	1,65±0,75	1,15±0,81	0,30±0,47	
	(Medyan)	(1)	(1,5)	(2)	(1)	(0)	
Deri Eki	Yok	6 (%30)	3 (%15)	0 (%0)	5 (%25)	17 (%85)	0,001**
	Hafif	8 (%40)	10 (%50)	13 (%65)	10 (%50)	3 (%15)	
	Orta	5 (%25)	6 (%30)	6 (%30)	5 (%25)	0 (%0)	
	Şiddetli	1 (%5)	1 (%5)	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	
	Ort±SD	1,05±0,89	1,25±0,79	1,40±0,60	1,00±0,73	0,15±0,37	
	(Medyan)	(1)	(1)	(1)	(1)	(0)	

Kruskal Wallis Test

**p<0,01

Tablo 8: hBD-1 Boyanma Düzeyleri İçin; Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları

İkili Karşılaştırmalar	Boyanan Bölgeler			
	Epidermis	İnflamasyon	Dermis	Deri Eki
Nodül- Papül	0,295	0,269	0,693	0,427
Nodül- Komedon	0,027*	0,407	0,248	0,150
Nodül- Püstül	0,436	0,402	0,497	0,942
Nodül- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Papül- Komedon	0,262	0,688	0,425	0,551
Papül- Püstül	0,724	0,063	0,282	0,339
Papül- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Komedon- Püstül	0,121	0,099	0,071	0,094
Komedon- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
Püstül- Kontrol	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**

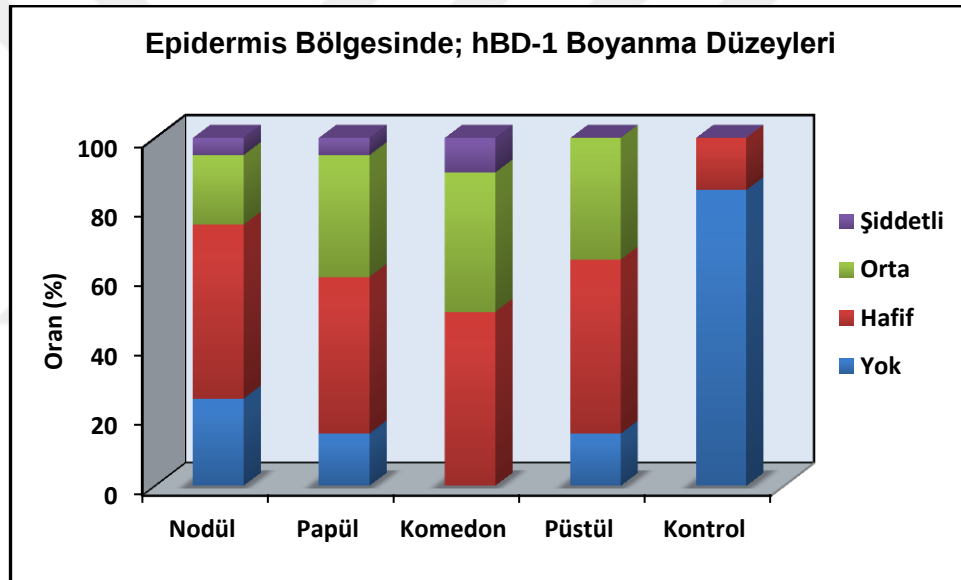
Mann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

Epidermis bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri:

Epidermis bölgesinde; lezyon türlerine göre hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 6). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeylerinin, nodül görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$; $p<0,05$) (Tablo 7). Kontrol grubunun hBD-1 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 7). Diğer grupların hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

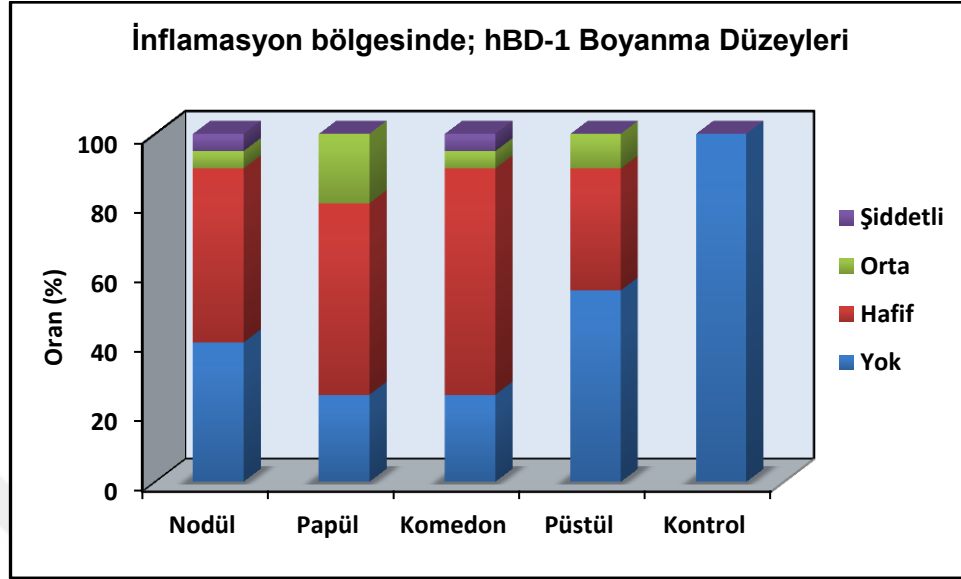


Şekil 9: Gruplara göre Epidermis bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı

İnflamasyon bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri:

İnflamasyon bölgesinde; lezyon türlerine göre hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 6). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; papül ve komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeylerinin, püstül görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,063$; $p=0,099$; $p>0,05$) (Tablo 7). Kontrol grubunun hBD-1 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 7).

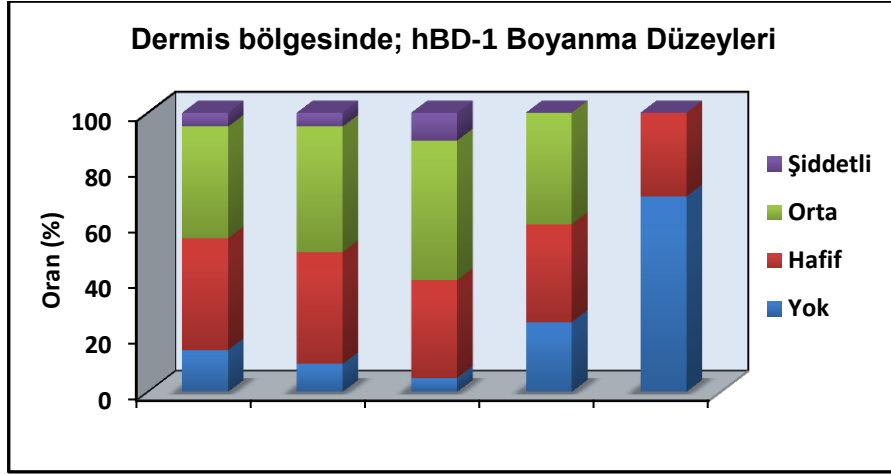
Diğer grupların hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).



Şekil 10: Gruplara göre İnflamasyon bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı

Dermis bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri:

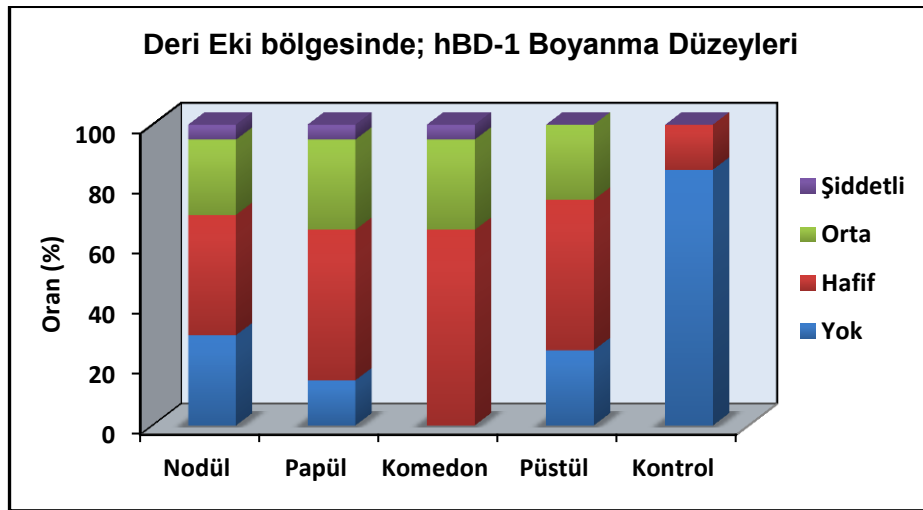
Dermis bölgesinde; lezyon türlerine göre hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 6). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeylerinin, püstül görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,071$; $p>0,05$) (Tablo 7). Kontrol grubunun hBD-1 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 7). Diğer grupların hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).



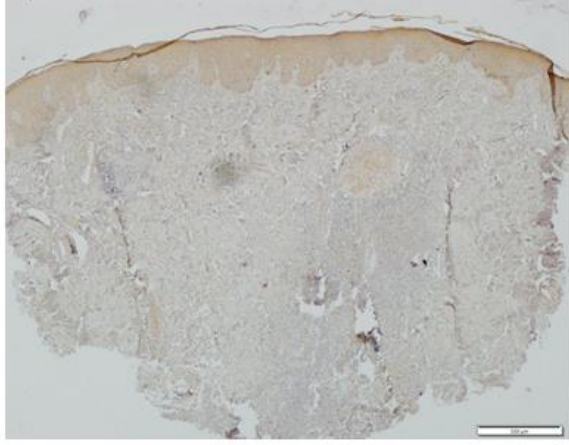
Şekil 11: Gruplara göre Dermis bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı

Deri eki bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri:

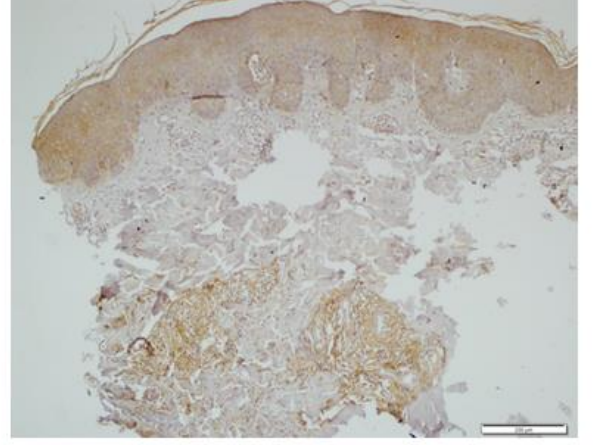
Deri eki bölgesinde; lezyon türlerine göre hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 6). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeylerinin, püstül görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,094$; $p>0,05$) (Tablo 7). Kontrol grubunun hBD-1 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 7). Diğer grupların hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).



Şekil 12: Gruplara göre Deri eki bölgesinde hBD-1 boyanma düzeyleri dağılımı



A

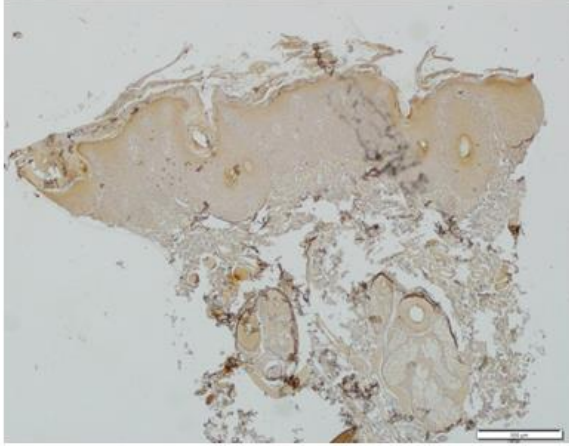


B

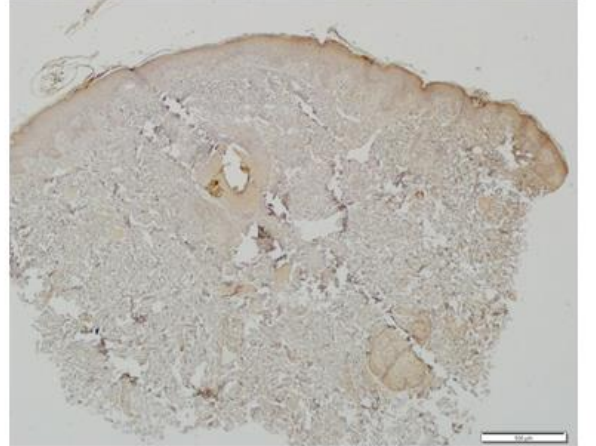
Resim 7. Nodüler ve papüler lezyonların immünohistokimyasal olarak hBD-1 ile boyanması

A. Nodüler lezyonda hBD-1 ile orta şiddette (2+) immünoreaktivite (x 4)

B. Papüler lezyonda hBD-1 ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 10)



A



B

Resim 8. Komedon ve püstüler lezyonların immünohistokimyasal olarak hBD-1 ile boyanması

A. Komedonal lezyonda hBD-1 ile orta şiddette (2+) immünoreaktivite (x 4)

B. Püstüler lezyonda hBD-1 ile orta şiddette (2+) immünoreaktivite (x 4)

Tablo 9: Lezyon Türlerine Göre Katelisinin Boyanma Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Katelisinin		Lezyon Türü					<i>p</i>
		Nodül (n=20)	Papül (n=20)	Komedon (n=20)	Püstül (n=20)	Kontrol (n=20)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Epidermis	Yok	20(%100)	19 (%95)	19 (%95)	19 (%95)	20(%100)	^b 1,000
	Hafif	0 (%0)	1 (%5)	1 (%5)	1 (%5)	0 (%0)	
	Ort±SD	0,00±0,00(	0,05±0,22	0,05±0,22	0,05±0,22	0,00±0,00	
	(Medyan)	0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
İnflamasyon	Yok	10 (%50)	6 (%30)	15 (%75)	9 (%45)	20(%100)	^a 0,001**
	Hafif	5 (%25)	7 (%35)	4 (%20)	4 (%20)	0 (%0)	
	Orta	4 (%20)	3 (%15)	1 (%5)	5 (%25)	0 (%0)	
	Şiddetli	1 (%5)	4 (%20)	0 (%0)	2 (%10)	0 (%0)	
	Ort±SD	0,80±0,95	1,25±1,12	0,30±0,57	1,00±1,08	0,00±0,00	
	(Medyan)	(0,5)	(1)	(0)	(1)	(0)	
Dermis	Yok	20(%100)	20(%100)	19 (%95)	19 (%95)	20(%100)	^b 1,000
	Hafif	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5)	1 (%5)	0 (%0)	
	Ort±SD	0,00±0,00	0,00±0,00	0,05±0,22	0,05±0,22	0,00±0,00	
	(Medyan)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
Deri Eki	Yok	20(%100)	20(%100)	19 (%95)	19 (%95)	20(%100)	^b 1,000
	Hafif	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5)	1 (%5)	0 (%0)	
	Ort±SD	0,00±0,00	0,00±0,00	0,05±0,22	0,05±0,22	0,00±0,00	
	(Medyan)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	

^aKruskal Wallis Test

^bFisher-Freeman-Halton Test

***p*<0,01

Tablo 10: Katelisinin Boyanma Düzeyleri İçin; Lezyon Türlerinin İkili Karşılaştırmaları

İkili Karşılaştırmalar	Boyanan Bölgeler			
	Epidermis	İnflamasyon	Dermis	Deri Eki
Nodül- Papül	0,317	0,185	1,000	1,000
Nodül- Komedon	0,317	0,069	0,317	0,317
Nodül- Püstül	0,317	0,582	0,317	0,317
Nodül- Kontrol	1,000	0,001**	1,000	1,000
Papül- Komedon	1,000	0,002**	0,317	0,317
Papül- Püstül	1,000	0,454	0,317	0,317
Papül- Kontrol	0,317	0,001**	1,000	1,000
Komedon- Püstül	1,000	0,025*	1,000	1,000
Komedon - Kontrol	0,317	0,018*	0,317	0,317
Püstül- Kontrol	0,317	0,001**	0,317	0,317

Mann Whitney U Test

**p*<0,05

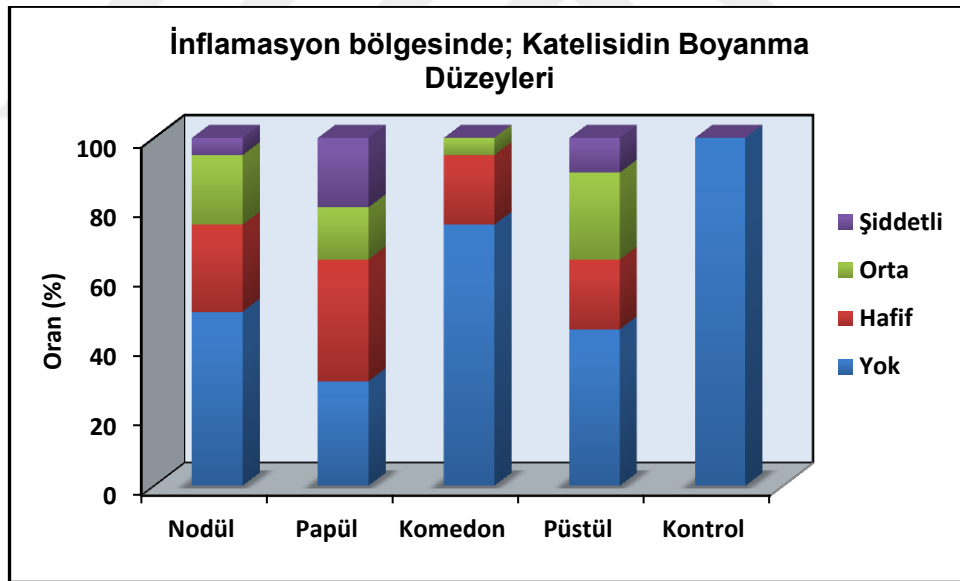
***p*<0,01

Epidermis bölgesinde Katelisinin boyanma düzeyleri:

Epidermis bölgesinde; lezyon türlerine göre katelisinin boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,728$; $p>0,01$) (Tablo 8).

İnflamasyon bölgesinde Katelisinin boyanma düzeyleri:

İnflamasyon bölgesinde; lezyon türlerine göre katelisinin boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 8). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; komedon görülen olguların katelisinin boyanma düzeylerinin, nodül görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,069$; $p>0,05$); papül ve püstül görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$; $p=0,025$; $p<0,05$) (Tablo 9). Kontrol grubunun katelisinin boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,018$; $p=0,001$; $p<0,05$) (Tablo 9). Diğer grupların katelisinin boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).



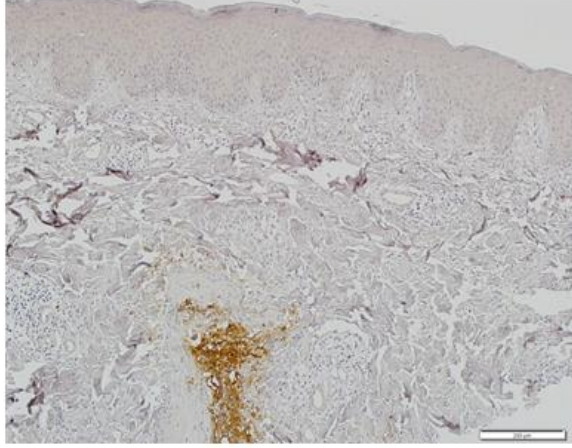
Şekil 13: Gruplara göre İnflamasyon bölgesinde Katelisinin boyanma düzeyleri dağılımı

Dermis bölgesinde katelisinin boyanma düzeyleri:

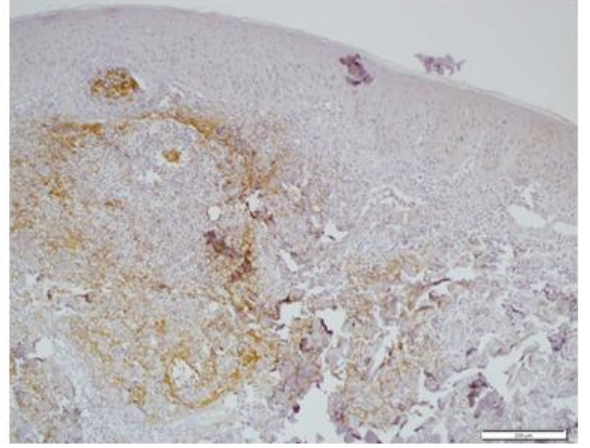
Dermis bölgesinde; lezyon türlerine göre katelisinin boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,553$; $p>0,01$) (Tablo 8).

Deri eki bölgesinde katelisin boyanma düzeyleri:

Deri eki bölgesinde; lezyon türlerine göre katelisin boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,553$; $p>0,01$) (Tablo 8).



A

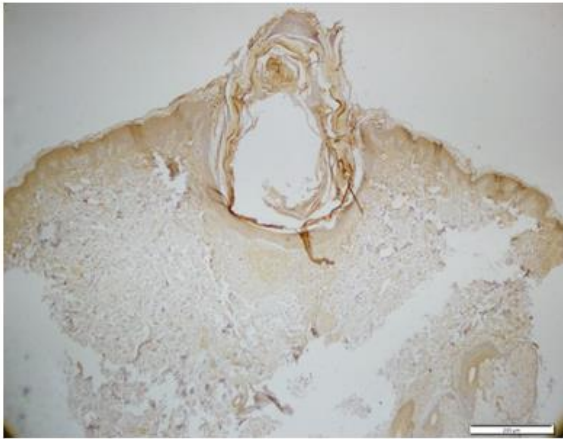


B

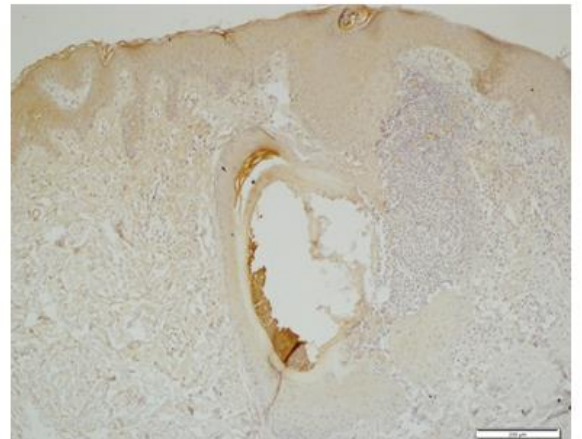
Resim 9. Nodüler, papüler lezyonların immünohistokimyasal olarak katelisin ile boyanması

A. Nodüler lezyonda katelisin ile inflamasyon bölgesinde şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 10)

B. Papüler lezyonda katelisin ile inflamasyon bölgesinde orta şiddette (2+) immünoreaktivite (x 10)



A

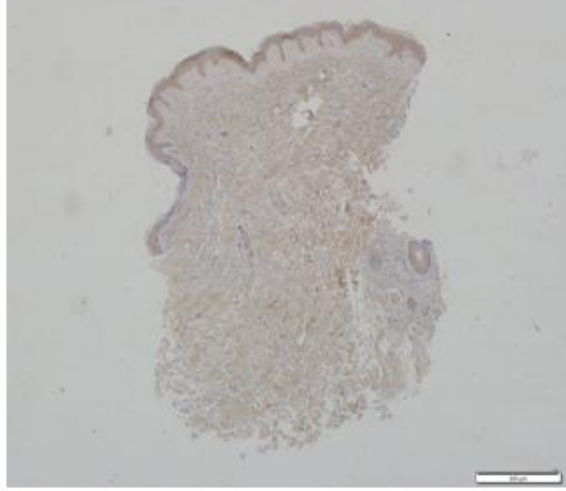


B

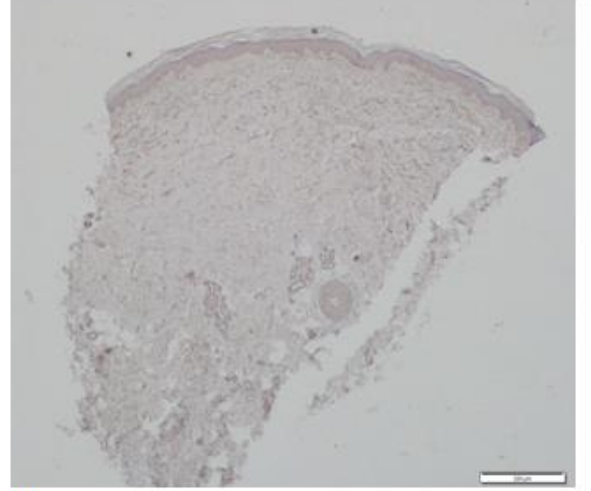
Resim 10. Komedon ve püstüler lezyonların immünohistokimyasal olarak katelisin ile boyanması

A. Komedonal lezyonda katelisin ile şiddetli (3+) immünoreaktivite (x 4)

B. Püstüler lezyonda katelisin ile orta şiddette (2+) immünoreaktivite (x 10)



A

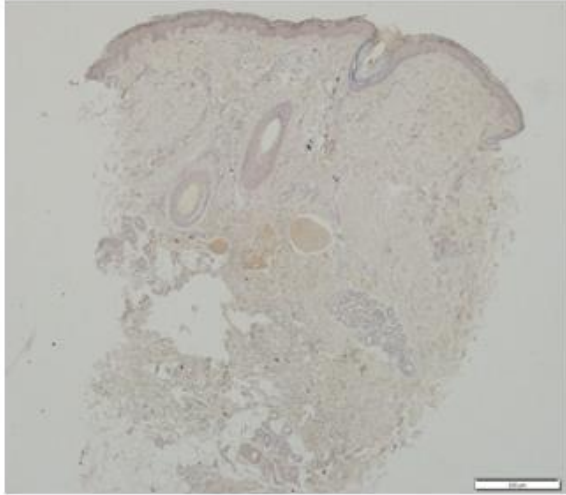


B

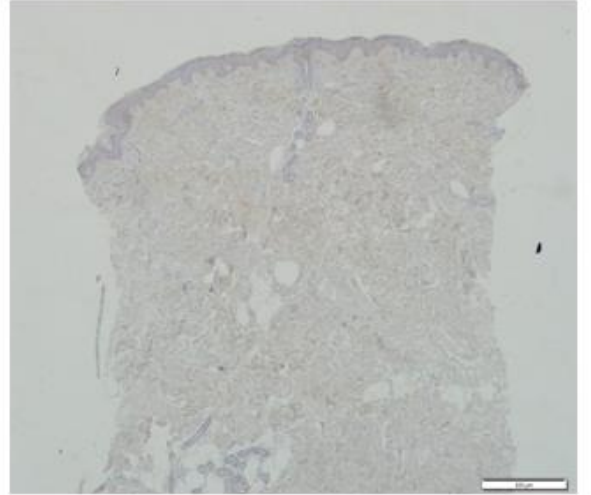
Resim 11. Kontrol biyopsilerinin TLR-2 ve TLR-4 ile immünohistokimyasal olarak boyanması

A. Kontrol biyopsisinde TLR-2 ile zayıf şiddette (1+) immünoreaktivite (x 4)

B. Kontrol biyopsisinde TLR-4 ile boyanma olmaması durumu (0+) (x 4)



A



B

Resim 12. Kontrol biyopsilerinin hBD-1 ve katelisin ile immünohistokimyasal olarak boyanması

A. Kontrol biyopsisinde hBD-1 ile boyanma olmaması durumu (0+) (x 4)

B. Kontrol biyopsisinde katelisin ile boyanma olmaması durumu (0+) (x 4)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AV'nin farklı klinik tipleri arasında TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidin boyanma düzeyleri arasında bazı farklılıklar olduğunu gördük. Toll benzeri reseptör-2, TLR-4, hBD-1 ekspresyonu papül, nodül, komedon ve püstülleri içeren tüm lezyonlarda; epitelyum, dermis, deri eki, inflamasyon alanlarını içeren tüm bölgelerde kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Buna karşın katelisidin ekspresyonu ise sadece inflamasyon bölgesinde; tüm lezyon tiplerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptandı.

Akne vulgaris pilosebase ünitenin multifaktöryel bir hastalığıdır. Akne patogeneğinde suçlanan önemli faktörler arasında; anormal duktal keratinizasyon, aşırı sebum sekresyonu, mikrobiyal floradaki anormallikler ve inflamasyon yer almaktadır (153).

Pilosebase ünite *P. acnes* kolonizasyonunun AV'de görülen inflamatuvar reaksiyonun başlaması için önemli bir basamak olduğu bilinse de *P. acnes*'in bazı bireylerde inflamatuvar olmayan akne lezyonlarının gelişmesine katkıda bulunurken bazılarında inflamatuvar akne lezyonlarına neden olması; inflamatuvar süreç sırasında *P. acnes* kolonizasyonu kadar konakçının immün yanıtının da önemli olduğunu düşündürmektedir (154).

İnsanda doğal ve kazanılmış olmak üzere iki tip immünite bulunmaktadır. Makrofaj ve nötrofillerin doğal immüniteden sorumlu olan hücreler olduğu çok iyi

bilinmektedir. Vücudumuzun en büyük organı olan deride de spesifik bir immünolojik çevre söz konusudur. Deride bulunan dendritik hücre, makrofaj, nötrofil ve lenfositler immün yanıtın oluşmasında çok önemlidir. Bunun yanı sıra pilosebace ünitenin bir immünolojik organ olarak işlev gösterdiği de bilinmektedir. Pilosebace ünitede yer alan keratinosit ve sebositlerin, patojenlerin tanınmasının yanı sıra doğal ve kazanılmış immün yanıtın her ikisinin başlatılmasındaki rolü kaçınılmazdır (153). Keratinosit ve sebositler bir takım AMP'ler salgılayarak da doğal immün yanıtı destek olmaktadır (42). Spesifik AMP'lerin sentezindeki disregülasyonun akne oluşması ve gelişmesine katkıda bulunan bir neden olabileceği akla gelmektedir (155).

Deride doğal immün yanıtı yardımcı olarak salınan AMP'lerden olan hBD'ler mikrobiyal invazyonun engellenmesinde çok önemli rol üstlenmektedir. Bu defensinlerden hBD-1 hem sekonder olarak salgılanmakta hem de yapısal olarak normal deride de sentezlenebilmektedir. hBD-2 sentezinin ise bakteri veya lipopolisakkarit maruziyetiyle eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca hBD-2 dendritik hücreler için kemotaktik özellik göstermektedir. Bunun yanı sıra hafıza T hücrelerini uyararak kazanılmış immünitenin düzenlenmesine de katkı sağlamaktadır (93, 156).

Katolisidinler ilk olarak değişik türlerin miyeloid hücrelerinden izole edilmiştir ve yapılan çalışmalarla epitel hücrelerinde de bulunduğu anlaşılmıştır (97). Son çalışmalarda katelisidinlerin, solunum yolları ile birlikte, deride, doğal katil hücrelerde, T ve B lenfositlerde ve makrofajlarda da bulunduğu gösterilmiştir (97,98). Bilinen tek insan katelisidin proteini hCAP-18'dir. hCAP-18'in olgun AMP'i C-terminal zinciridir ve LL-37 olarak bilinmektedir (97). Katelisidinler hızlı ve geniş spektrumlu öldürme yeteneğine sahiptir ve bu nedenle herhangi bir patojenite durumunda en erken tespit edilen AMP'lerden bir tanesidir (101).

Deride, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve lenfositler gibi profesyonel immün sistem hücreleri; keratinositler ve sebositler gibi profesyonel olmayan immün sistem hücreleri bulunmaktadır. Pilosebace birimde intraepitelyal Langerhans hücrelerinin bulunması; CD14, TLR-2 ve TLR-4'ü eksprese etmesi immünolojik işlevleri olduğunun bir kanıtıdır (157). Sebositler tarafından eksprese edilen TLR-2'nin *P. acnes* ile indüklenen inflamatuvar cevapta çok önemli rolü bulunmaktadır. Doğal immünitenin en önemli işlevlerinden birisi yabancı

molekülleri ve bireyin kendisine ait yapısı değişmiş molekülleri tanıyabilmesidir. Bu uyarılara karşı verilecek anormal bir cevap patolojik durumların oluşmasına sebep olabilir. Pilosebase ünitenin yapısında *P. acnes* bulundurması ve lipitten zengin olması nedeniyle, bu iki mekanizmanın akne oluşumunda önemli olabileceği düşünülmektedir. Bunlar; patojenlerin TLR'ler tarafından tanınması ve CD1d molekülleri aracılığıyla sunulan anormal lipidlerin natural killer T hücrelerini etkinleştirmesidir (153).

P.acnes'in immün cevap oluşturma mekanizması diğer gram pozitif bakterilere benzerlik göstermektedir. Gram pozitif bakterilerin, peptidoglikan ve lipoteikoik asit olmak üzere immün cevap oluşturan iki bileşeni bulunmaktadır. Peptidoglikanın keratinositler üzerindeki etkisi PRR'lerin özel bir grubu olan TLR-2 aracılığı ile olmaktadır (158).

Akne vulgaris hastalarında TLR'nin rolüyle ilgili çalışmalar oldukça yakın zamana dayanmaktadır ve bu konuda oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yine AMP'lerin rolü çeşitli hastalıklarda incelenmiştir, ancak akne patogenezindeki rolüyle ilgili literatürde oldukça kısıtlı veri bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in TLR-2 ve NF- κ B bağımlı yolak aracılığıyla IL-8 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. TLR koreseptörü CD14 de *P. acnes* ile ilişkili IL-8 ekspresyonuna katkıda bulunmaktadır (159,160).

İnsan monositlerinden de kemokin/sitokin sentezi *P. acnes* aracılığıyla TLR-2 aktivasyonu ile indüklenmektedir. Kim ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada akne lezyonlarında pilosebase folliküllerde TLR-2 eksprese eden makrofajların bulunduğu ve bu reseptörlerin hastalık seyriyle orantılı olarak sayıca arttığı gösterilmiştir (57). TLR-2 aracılığıyla proinflamatuvar sitokin salınımının inflamasyon ve doku yıkımına neden olarak hastalığın seyrini kötüleştirdiği ileri sürülmüştür. Monositlerin *P. acnes* aracılığıyla aktive edilmesi için sadece TLR-2'nin yeterli olduğunu savunan çalışmalar da bulunmaktadır (161). Bu çalışmalardan birinde *P. acnes* aktivasyonu ile NF- κ B yolağına giren hücrelerin TLR-2'yi eksprese ederken, TLR-4'ü eksprese etmediği saptanmıştır. TLR genleri silinmiş fare ile yapılan çalışmalarda da *P. acnes* ile indüklenen hücre aktivasyonunun, TLR-2'ye özgül olduğu; TLR-4, TLR-6 veya TLR-1'den bağımsız olduğu saptanmıştır (57).

Çalışmamızda TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidinin akne patogenezindeki rolünü ve lezyon tipleri arasındaki ekspresyon farklılıklarını göstermek amacıyla akneli hastalardan ve kontrol grubundan alınan deri biyopsisi örneklerinde TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidin ekspresyon düzeyi ölçüldü.

Epidermis, dermis, deri eki ve inflamasyon bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-2 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Epidermis bölgesinde; nodül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeyleri, papül ve komedon görülen olgulardan düşük bulunurken; kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeyleri papül, komedon ve püstül görülen olgulardan düşüktü ($p<0,05$). İnflamasyon bölgesinde; papül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeyleri, püstül görülen olgulardan yüksekti ($p<0,01$). Dermis bölgesinde; püstül görülen olguların TLR-2 boyanma düzeyleri, papül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,01$). İnflamasyon, dermis ve deri eki bölgesinde; kontrol grubunun TLR-2 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan düşüktü ($p<0,01$).

Jugeau ve ark. inflamatuvar akne *P.acnes*'in etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; *P.acnes*'in keratinositlerdeki TLR-2, TLR-4 ekspresyonu ve MMP-9 salgılanmasındaki rolünü araştırmıştır. Akne lezyonlarında in vivo olarak TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunun epidermiste arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte; keratinosit kültürlerinin bakteri fraksiyonları ile inkübe edilerek in vitro TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, keratinositlerden salgılanan MMP-9'unda in vitro olarak arttığı gösterilmiştir (5). Bu çalışma ile benzer şekilde, çalışmamızda da püstüler lezyonlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epidermis, inflamasyon, dermis ve deri eki bölgelerinde TLR-2 infiltrasyon derecesi yüksek bulundu ancak; papüller, nodüler, komedonal lezyonlarda da tüm bölgelerde kontrol grubuna göre TLR-2 infiltrasyon derecesi yüksekti. Çalışmamızda epidermis, inflamasyon, dermis bölgelerinde papül, püstül, komedon, nodüler lezyonlarda TLR-2 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanırken; deri eki bölgesinde saptanmaması dikkat çekiciydi. Tüm lezyon tiplerinde TLR-2 infiltrasyonunun kontrol grubuna göre yüksek bulunması; TLR-2'nin akne patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Ek olarak; epidermis, inflamasyon, dermis bölgelerinde farklı lezyonlar arasında TLR-2 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmasına rağmen deri eki bölgesinde

saptanmaması; farklı lezyonlarda TLR-2 ekspresyonunda deri eki bölgesinin çok önemli rol oynamadığını desteklemektedir.

Selway ve ark.'nın komedogenezde TLR-2'nin etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada; TLR-2'nin ex vivo sebace gland ve primer keratinosit kültürleri kullanılarak immünohistokimya ve Western blotting yöntemiyle, akne patogenezindeki rolü ve komedogeneze olan katkısı araştırılmıştır. Bazal, infundibuler keratinositler ve sebace bezlerde TLR-2 ekspresyonu olduğu ve TLR-2 aktivasyonunun insan keratinositlerinde in vitro olarak IL-1 α salınımını artırdığı saptanmıştır. TLR-2 artışının insan sebace bezlerinde ex vivo olarak hiperkornifikasyon ve komedogenezi tetiklediği gösterilmiştir. Çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak komedonal lezyonlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; epidermis, inflamasyon, dermis ve deri eki bölgelerinde TLR-2 infiltrasyonu yüksek olarak saptanmıştır (162).

Akne tedavisinde kullanılan bazı ilaçların TLR-2 ekspresyonunda azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (163-165). Liu ve ark. akne inflamasyon patogenezinde ışık tutmak ve all-trans retinoik asidin (ATRA)'nın TLR-2 ekspresyonu ile ilişkisini gösterebilmek için bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada primer insan monosit hücre kültürlerinde değişik sitokin düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuçta; ATRA tedavisinin, TLR-2 ve koreseptörü CD14'ün ekspresyonunu azaltırken; TLR-1 ve TLR-4 ekspresyonlarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır (163). Tenaud ve ark.'nın akne hastalarında yaptığı bir çalışmada; 24 saat adapalen inkübasyonu sonrasında, keratinositlerde TLR-2 ekspresyonunda azalma gösterilmiştir (164). Benzer şekilde Jarrousse ve ark. çinko tuzlarının akne antiinflamatuvar etkisini TLR-2 düzeylerinde azalmaya neden olarak sağladığı gösterilmiştir (165). Dispenza ve ark. akne sistemik izotretinoin tedavisinin TLR-2 bağımlı doğal immün cevaba olan etkilerini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada; akne hastalarının monosit hücrelerinin sağlıklı gönüllülere kıyasla daha fazla TLR-2 ve daha az TLR-4 eksprese ettiği saptanmıştır. İzotretinoin tedavisinden sonra ise monositlerde in vivo ortamda TLR-2 ekspresyonunun azalırken; TLR-4 ekspresyonunun ise değişmediği gösterilmiştir (166). Bu bulgular bize AV patogenezinde TLR-2'nin çok önemli bir rolü olduğunu ve tedavide kullanılan bazı ilaçların bu yolla etki ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda epidermis, dermis, deri eki ve inflamasyon bölgesinde; lezyon türlerine göre TLR-4 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre epidermis, inflamasyon, dermis ve deri eki bölgesinde; kontrol grubunun TLR-4 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,01$). Dermis bölgesinde; komedon görülen olguların TLR-4 boyanma düzeyleri, papül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,05$). Çalışmamızda tüm bölgelerde kontrol grubunun TLR-4 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon, püstül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,01$). Bu bulgumuz Dispenza ve ark.'nın akneli hastalarda TLR-4 düzeyini düşük buldukları çalışmanın sonucuna göre farklı bulunmuştur (166).

Jeong ve ark. topikal aminolevülinik asit (ALA) – fotodinamik tedavinin sebositlerde apoptozise ve TLR-2, TLR-4 ekspresyon düzeylerine olan etkilerini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada; fotodinamik tedaviden iki hafta sonra sebum sekresyonunun önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Fotodinamik tedavi öncesinde 10 vakanın 5'inde yoğun TLR-2 ekspresyonu olduğu; tedavi sonrasında TLR-2 ekspresyonu yüksek olan hastaların TLR-2 ekspresyonunun azalmasına rağmen, TLR-2 immünoreaktivitesi normal olan hastalarda ise değişiklik olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde tedavi öncesinde 10 hastanın 3'ünde TLR-4 ekspresyonunun yüksek olduğu ve tedavi sonrasında ise bu hastalarda TLR-4 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (167).

IL-8, monositler tarafından üretilen ve salgılanan bir kemotaktik faktördür. Foliküler lezyonda üretilen IL-8 dolaşımdaki nötrofillerin foliküllere çekilip orada birikmesine sebep olmaktadır. Sonuç olarak, püstül oluşumu ve nötrofillerden salınan proteazların etkisiyle folikül duvarlarının yıkımı görülmektedir. Sugisaki ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada TLR-2, TLR-3 ve TLR-4 ligandlarının keratinositleri aktive etmesiyle NF- κ B'nin nükleer translokasyonunda artış ve buna bağlı TNF- α ve IL-8 proinflamatuvar sitokinlerinde yükseklik saptanmıştır. Bu bulgularla akne hastalarında da artmış IL-8 düzeyinin TLR-2 ve TLR-4 aktivasyonu ile ilgili olduğu düşünülebilir (154).

Akne vulgariste *P. acnes* kolonizasyonunun varlığının bilinmesi, deride AMP'ler olan hBD-1 ve hBD-2'nin ekspresyon paternlerinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Chronnell ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada; deri örneklerinde

hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada AV lezyonlarında hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonlarında lezyonsuz deriye göre belirgin artış olmasının, perilezyonel infiltrata sekonder gelişen bir yanıt olduğu ileri sürülmüştür. Bunun yanı sıra hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon düzeylerinin lezyon tipine göre farklılık gösterdiği; hBD-1'nin papüler lezyonlarda en yüksek, püstüler lezyonlarda en düşük düzeyde eksprese edildiği, hBD-2'nin de bunun aksine püstüler lezyonlarda en yüksek, komedonlarda en düşük düzeyde eksprese edildiği saptanmıştır (155).

Çalışmamızda epidermis, dermis, deri eki ve inflamasyon bölgesinde; lezyon türlerine göre hBD-1 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Epidermis bölgesinde; komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeyleri, nodül görülen olgulardan yüksek bulundu ($p<0,05$). İnflamasyon bölgesinde; papül ve komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeylerinin, püstül görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Dermis ve deri eki bölgesinde; komedon görülen olguların hBD-1 boyanma düzeylerinin, püstül görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunun hBD-1 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,01$).

Yapılan bir çalışmada; sağlıklı insan kıl foliküllerinde ve papül, püstül, komedon gibi AV lezyonlarında, perilezyonel deride immünohistokimyasal yöntemle hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada; tüm suprabazal epidermiste, kıl folikülünde ve pilosebase kanalda güçlü hBD-1 ve hBD-2 immünoaktivitesi saptanmıştır. Buna karşılık; apoptotik regresyona gidecek olan proksimal folikül bölümünde ise hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonu olmadığı gösterilmiştir. Akne biyopsilerinin çoğunda özellikle de püstüler lezyonlarda; lezyonel ve perilezyonel epitelde belirgin hBD-2 ekspresyonu ile birlikte kısmi hBD-1 ekspresyonu olduğu saptanmıştır (55). Çalışmamızda ise kontrol grubunun hBD-1 boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan düşük bulundu ($p<0,01$). Chronell ve ark.'ın yaptıkları çalışmada da benzer şekilde lezyonlu derideki hBD-1 ekspresyonu normal deriye göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır (155). Bu da çalışmamızdaki verileri desteklemektedir.

Akneli hastalarda tedavi öncesi lezyonlu deriden alınan deri örnekleri ile sağlıklı kontrollerden alınan örneklerdeki hBD-1 düzeylerini karşılaştırdığımızda,

hBD-1 düzeylerini literatürdeki verilere benzer şekilde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Yine çalışmamızda inflamasyon, dermis, deri eki bölgesinde komedon grubunun hBD-1 boyanma düzeyleri püstül görülen olgulardan yüksekti. Sonuç olarak; AV'li hastalarda tedavi öncesi lezyonlu derideki hBD-1 düzeylerinin papül, püstül, nodül ve komedon grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptamamız, akne patogenezinde hBD-1'nin rolü olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte; komedonal lezyonlarda hBD-1 ekspresyonunun püstüler lezyonlara göre daha fazla saptanması; hBD-1 ekspresyon patogenezinde inflamasyonun önemli bir faktör olmadığını veya hBD-1'in antiinflamatuvar etkili önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Poiraud ve ark.'ın AV gibi inflamatuvar dermatozlarda çinko glukonatın etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; ex vivo lipopolisakkarit deri transfer örneğinde çinko glukonatın hBD-2 ve psoriasin ekspresyonuna olan etkisi araştırılmıştır. hBD-2, hBD-4 ve psoriasin ekspresyon düzeylerinin immüno-histokimyasal yöntemler ile ölçülmesinin yanı sıra; kantitatif PCR tekniği ile mRNA ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Ex vivo lipopolisakkarit deri transfer örneğinde çinko glukonat tedavisinden sonra hBD-2 ve psoriasin ekspresyon ve salınımı artarken; hBD-4 ekspresyon ve salınımının ise artmadığı gösterilmiştir (168).

Harder ve ark. keratinositlerde hBD-1, hBD-2, hBD-3 ve hBD-4 gen ekspresyonunun uyarımını değerlendirmiş ve ATRA'nın hBD-2, hBD-3 ve hBD-4 gen ekspresyonunun proinflamatuvar sitokin aracılı uyarımını inhibe ederken; hBD-1 gen ekspresyonunda ise değişiklik yapmadığını saptamışlardır (169).

Çalışmamızda lezyon türlerine göre katelisin boyama düzeyleri arasında sadece inflamasyon bölgesinde ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). İnflamasyon bölgesinde; komedon görülen olguların katelisin boyanma düzeylerinin, nodül görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$); papül ve püstül görülen olgulardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). İnflamasyon bölgesinde; kontrol grubunun katelisin boyanma düzeyleri; nodül, papül, komedon ve püstül görülen olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$).

Wang ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada; sürüngenlerde tanımlanan ilk AMP'nin katelisidin olduğu ve Bungarus fasciatus isimli yılan venomunda katelisidin-BF isminde bir AMP bulunduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada; katelisidin-BF'nin topikal jel formunda deneysel fare derisinde uygulanmasının *P. acnes*'e karşı güçlü antibakteriyel aktivitesinin olduğu, bunun yanısıra güçlü antiinflamatuvar etkinliğinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle katelisidinlerin AV tedavisinde yeni bir tedavi alternatifi olabileceği gösterilmiştir (102).

Bechara ve ark.'ın akne inversada AMP ve protein düzeylerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada; akne inversalı hastaların inflamatuvar deri lezyonlarından ve sağlıklı deri alanlarından deri biyopsisi alınmıştır. Kantitatif gerçek zamanlı ters transkripsiyon-PCR tekniği ile hBD-1, hBD-2, hBD-3, katelisidini içeren AMP'lerin ve IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF alfa, MMP-1'i içeren inflamatuvar ve antiinflamatuvar etkili sitokinlerin mRNA ekspresyon seviyeleri ölçülmüştür. Akne inversa lezyonlarında lezyonsuz deriye göre hBD-2, katelisidin, IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF alfa, MMP-1 mRNA ekspresyon seviyeleri önemli derecede yüksek saptanmıştır. hBD-2 ve katelisidin mRNA ekspresyonu arasında ise önemli derecede pozitif korelasyon saptanmıştır (170).

Borovaya ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada; AV'de izotretinoin tedavisinin AMP ekspresyon düzeylerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada; kantitatif gerçek zamanlı PCR tekniği ile akne hastalarında ve kontrol grubunda izotretinoin tedavisi öncesinde, tedavi sırasında ve 6 ay tedavi sonrasında AMP ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla tedavi görmemiş akne hastalarında derideki katelisidin, hBD-2, laktoferrin, lizozim, psoriasin, köbnerisin ve ribonükleaz-7 ekspresyonu artarken; alfa defensin-1 ekspresyonunun ise azaldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra katelisidin, hBD-2, laktoferrin, psoriasin ve köbnerisin ekspresyonunun izotretinoin tedavisi sürecinde azaldığı; 6 aylık tedavi sonrasında ise katelisidin ve köbnerisin ekspresyon düzeylerinin normal seviyeye ulaştığı saptanmıştır. Artmış lizozim ve ribonükleaz-7 ekspresyonu ise izotretinoin tedavisinden etkilenmemiştir ve akne de birçok AMP ekspresyonunun değişebildiği ifade edilmiştir (171).

Sonuç olarak çalışmamızda akne hastalarında TLR-2, TLR-4, hBD-1 ekspresyonu papül, nodül, komedon ve püstülleri içeren tüm lezyonlarda; epitelyum, dermis, deri eki, inflamasyon alanlarını içeren tüm bölgelerde kontrol grubuna göre

daha yüksek olarak saptanmıştır. TLR-2, TLR-4 ve hBD-1'in artmış ekspresyonları bu faktörlerin akne immünopatogenezinde çok önemli yerleri olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda katelisidin ekspresyonunun ise sadece inflamasyon bölgesinde; tüm lezyon tiplerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanması; katelisidinin özellikle inflamasyon bölgesinde eksprese edilen bir AMP olduğunu düşündürmektedir.

İleriki yıllarda, TLR-2, TLR-4, hBD-1 ve katelisidin salınımının regülasyonunu hedefleyen farklı tedavi seçenekleri ile AV tedavisinde çok daha yüz güldürücü sonuçlar alınabilir.



6. SONUÇLAR

1. Akne vulgarisli hastalarda TLR-2, TLR-4, hBD-1 ekspresyonunun tüm lezyon tiplerinde; epidermis, dermis, deri eki, inflamasyon alanlarını içeren tüm bölgelerde kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanması akne immünopatogenezinde TLR-2, TLR-4 ve hBD-1'in rolü olduğunu göstermektedir.
2. Akne vulgarisli hastalarda katelisidin ekspresyonunun tüm lezyon tiplerinde sadece inflamasyon bölgesinde kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanması; katelisidinin özellikle inflamasyon bölgesinde eksprese edilen bir AMP olduğunu düşündürmektedir.
3. İnflamasyon bölgesinde; katelisidin ekspresyonunun komedonal lezyonlarda papüler, püstüler ve nodüler lezyonlara göre daha az saptanması komedonal lezyonlardaki inflamasyon şiddetinin azlığı ile paraleldir.
4. Komedonal lezyonlarda hBD-1 ekspresyonunun püstüler lezyonlara göre daha fazla saptanması; hBD-1 ekspresyon patogenezinde inflamasyonun önemli bir faktör olmadığını veya hBD-1'in antiinflamatuvar etkili önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

5. Komedonal lezyonlarda hBD-1 ekspresyonunun püstüler lezyonlara göre daha fazla saptanması; hBD-1'in komedonal lezyonların inflamasyon gösteren püstüler lezyonlara ilerleyişini önleyici etkisinin bulunduğunu düşündürmektedir.
6. Akne vulgaris lezyonlarında TLR-4 ekspresyonunun tüm lezyon tiplerinde, tüm deri bölgelerinde kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması patogeneizde önemli olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın; TLR-4'ün epitel, inflamasyon ve deri eki bölgelerindeki ekspresyonunun lezyon tipleri arasında anlamlı fark göstermemesi ise akne lezyon tiplerinin gelişmesinde etkili olan immünopatogenetik yollarda TLR-4'ün çok etkin olmadığını akla getirmektedir.
7. Epidermis, inflamasyon, dermis bölgelerinde farklı lezyonlar arasında TLR-2 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmasına rağmen deri eki bölgesinde saptanmaması; farklı lezyonlarda TLR-2 ekspresyonunda deri eki bölgesinin çok önemli rol oynamadığını akla getirmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: Prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 462-9.
- 2- Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 41-9.
- 3- Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995; 63: 3158-65.
- 4- Miller LS. Toll Like Reseptors in skin. *Advanced Dermatol* 2008; 24: 71-87.
- 5- Jugeau S, Jenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G et al. Induction of Toll Like Receptor by *Propionibacterium Acnes*. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1105-1113.
- 6- Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E et al. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 931-8.
- 7- Banls R, Wilson JM. Cathelicidins a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Moll Life Sci* 2003; 60: 711-720.
- 8- Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. (7th ed). New York: McGraw Hill. 2008, pp. 690-703.

- 9- Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Brethnach SM (eds.). Textbook of dermatology. (6th ed) Oxford: Blackwell Science Publ; 1998, pp.1927-84.
- 10- Ermertcan AT. Akne ve yaşam kalitesi. *Dermatose* 2007; 2: 91-7.
- 11- Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. *Drugs* 2003; 63: 1579-96.
- 12- Jappe U. Pathological mechanism of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 241-8.
- 13- Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: Etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 367-74.
- 14- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084-91.
- 15- Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and p.acnes GroEL. *Br J Dermatol* 2004; 150: 421-8.
- 16- Antilla HA, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol* 1992; 127: 585-8.
- 17- Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1998; 1: 32-7.
- 18- Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Proinflammatory levels of interleukin 1 alpha like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 6: 895-901.
- 19- Forsmann T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assesment of therapy. *Curr Probl Dermatol* 1995; 22: 91-7.
- 20- Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The pathological and aetiological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol* 1985; 20: 11-6.
- 21- Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: Failure of skin microorganisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. *Dermatology* 1998; 196: 86-8.

- 22- Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20-7.
- 23- Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 29-40.
- 24- Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 410-2.
- 25- Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008; 158: 201-2.
- 26- Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 221-5.
- 27- Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalen and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol* 1983; 109: 191-8.
- 28- Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: An update. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 2-6.
- 29- Ramasastry P, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. *J Invest Dermatol* 1970; 54: 139-44.
- 30- Greene RS, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. *J Invest Dermatol*. 1970; 54: 240-7.
- 31- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22: 360-6.
- 32- Stewart ME. Sebaceous gland lipids. *Semin Dermatol* 1992; 11: 100-5.
- 33- Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci* 2008; 50: 41-52.
- 34- Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: A possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2430-7.
- 35- Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 858176.

- 36- Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment. *Drugs* 2005; 65: 1919-34.
- 37- Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: Relationships with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004; 53: 43-50.
- 38- Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: A model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. *Arch Dermatol Res* 2008; 300: 397-413.
- 39- Russel LE, Harrison WJ, Bahta AW, Zouboulis CC, Burrin JM, Philpott MP. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Exp Dermatol* 2007; 16: 844-52.
- 40- Reichrath J, Mittmann M, Kamradt J, Müller SM. Expression of retinoid-X receptors (-alpha,-beta,-gamma) and retinoic acid receptors (-alpha,-beta,-gamma) in normal human skin: An immunohistological evaluation. *Histochem J* 1997; 29: 127-33.
- 41- Tsukada M, Schnoder M, Roos TC 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: 321-7.
- 42- Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, et al. Effects of 13-cis retinoic acid, all-trans retinoic acid and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 792-7.
- 43- Choudhry R, Hodgins M, Van der Kwast, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: Implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol* 1992; 133: 467-75.
- 44- Liang T, Hayers S, Yu R, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 663-6.
- 45- Sansone G, Reisner RM. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin-a possible pathogenic factor in acne. *J Invest Dermatol* 1971; 56: 366-72.

- 46- Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *Dermatol Foundation* 2003; 37: 1.
- 47- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22: 360-6.
- 48- Burton JL, Libman LJ, Cunliffe WJ, Wilkinson R, Hall R, Shuster S. Sebum excretion in acromegaly. *Br Med J* 1972; 12: 406-8.
- 49- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology* 1999; 140: 4089-94.
- 50- 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; 39: 166-70.
- 51- Zouboulis CC, Seltsmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M et al. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 14:99: 7148-53.
- 52- Chronnell MTC, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ et al. Human beta defensin -1 and -2 expression in human pilosebaceous units: Upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1120-5.
- 53- Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. *Clin Dermatol* 2004; 22: 380-4.
- 54- Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The microbial colonization of inflamed lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 203-8.
- 55- Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol* 2003; 40: 457-62.
- 56- Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 2-7.
- 57- Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535-41.
- 58- 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; 57: 722-4.

- 59- Farrar MD, Ingham E, Holland KT. Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris: Molecular cloning, overexpression and purification of a *Propionibacterium acnes* GroEL and DnaK homologue. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 15; 191: 183-6.
- 60- Yüksek J. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin CD 3 (+), CD 4(+) T hücre ve ICAM-1 üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
- 61- Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 1011-20.
- 62- Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: A comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 2004; 150: 72-81.
- 63- Puhvel SM, Sakamoto M. Cytotoxin production of comedonal bacteria (*Propionibacterium acnes*, *P.granulosum* and *Staphylococcus epidermidis*). *J Invest Dermatol* 1980; 74: 36-9.
- 64- Webster GF, Leyden JJ. Characterization of serum-independent polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors produced by *Propionibacterium acnes*. *Inflammation* 1980; 4(3): 261-9.
- 65- Norris JFB, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 651-9.
- 66- Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 79-83.
- 67- Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S et al. A toll like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram positive bacteria. *Infect Immun* 2005; 73: 4512-21.
- 68- Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR et al. Differential regulation of toll-like receptor and CD 14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology* 2006; 213: 66.
- 69- Nagy I, Pivarsci A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowall A et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8: 2195-205.

- 70- Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J, Zouboulis CC, Park GT, Yang JM et al. Sebocytes express functional cathelicidine antimicrobial peptides and can act to kill *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1863-6.
- 71- Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005; 166: 1691-9.
- 72- 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.* 2006; 84: 75-87.
- 73- Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M et al. A new concept for acne therapy: A pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol* 2003; 139: 668-70.
- 74- Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 1998; 7: 191-7.
- 75- Kim J, Modlin RL. Innate Immunity and the skin. In: Freedberg, IM, Eisen, AZ, Wolff, K, Austen, KF, Goldsmith, LA, Katz, SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 2003: 247-52.
- 76- Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 979-87.
- 77- Gay NJ, Keith F. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature* 1991; 351: 355-356.
- 78- McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The Role of Toll-like Receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1-8.
- 79- Pinhal EG, Ramanathan M, Hasko G, Vogel SN, Salzman AL, Boons GJ et al. An angiogenic switch in macrophages involving synergy between Toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 and adenosine A (2A) receptors. *Am J Pathol* 2003; 163: 711-721.
- 80- Thoma-Uszynski S, Kiertcher SM, Ochoa MT, Bouis DA, Norgard MV, Miyake K et al. Activation of Tolllike receptor 2 on human denritic cells triggers induction of IL-12 but not IL-10. *J Immunol* 2000; 165: 3804-3810.

- 81- Kollisch G, Kalali BN, Voelcker V, Wallich R, Behrendt H, Ring J et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology* 2005; 114: 531-541.
- 82- Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M et al. Expression of functional toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2002; 30: 185-194.
- 83- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335-376.
- 84- Kahlon R, Dutz JP. Skin immune response to peptide and protein antigen are TLR4 independent. *Cell Immunol* 2003; 226: 116-123.
- 85- Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol* 2008; 158: 691-7.
- 86- Andreakos E, Foxwell B, Feldmann M. Is targeting Toll-like receptors and their signaling pathway a useful therapeutic approach to modulating cytokine-driven inflammation?. *Immun Rev* 2004; 202: 250-265.
- 87- Raj PA, Dentino AR. Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 206: 9-18.
- 88- Diamond G, Russell JP, Bevins CL. Inducible expression of an antibiotic peptide gene in lipopolysaccharide-challenged tracheal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 5156-60.
- 89- Harder J, Barters J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; 387: 861.
- 90- Stolzenberg ED, Anderson GM, Ackermann MR, Whitlock RH, Zasloff M. Epithelial antibiotic induced in states of disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 8686-90.
- 91- 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 beta defensin-2 expression. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 985-94.
- 92- Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 710-20.

- 93- Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, et al. Beta defensins: Linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999; 286: 525-8.
- 94- Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990; 61: 1329-37.
- 95- Sun TT, Cotsarelis G, Lavker RM. Hair follicular stem cells: The bulge activation hypothesis. *J Invest Dermatol*. 1991; 96: 77-8.
- 96- Hollox EJ, Armour JA, Barber JC. Extensive normal copy number variation of a beta-defensin antimicrobial gene cluster. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 591-600.
- 97- Bals R., Wilson JM. Cathelicidins--a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60(4): 711- 20.
- 98- Steintraesser L, Oezdogan Y, Wang SC. Steinau HU. Host defense peptides in burns. *Burns* 2004; 30(7): 619-27.
- 99- Frohm M, Agerberth B, Ahangari G. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997; 13(272):15258-63.
- 100- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boquniewicz M, Ganz T et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 10; 347(15): 1151-60.
- 101- Gennaro R, Zanetti M. Structural features and biological activities of the cathelicidin-derived antimicrobial peptides. *Biopolymers* 2000; 55(1): 31-49.
- 102- Wang Y, Zhang Z, Chen L, Guang H, Li Z, Yang H et al. Cathelicidin-BF, a Snake Cathelicidin Antimicrobial Peptide, Could Be an Excellent Therapeutic for Acne Vulgaris. *PLoS ONE* 2011; 6(7) : 1-6.
- 103- Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 498-503.
- 104- Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol* 1973; 53: 81-4.
- 105- Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2009; 63: 124-41.

- 106- Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: More than just syndrome X. *Comp Biochem Physiol* 2003; 136: 95-112.
- 107- Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherotrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 454-61.
- 108- Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 316-23.
- 109- Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 953-7.
- 110- Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community based study. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 2136-41.
- 111- Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: Acne pathophysiology. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 323-33.
- 112- Aksakal AB. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1993.
- 113- Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji*. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1189-1216.
- 114- Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg* 2000; 26(9): 857-71.
- 115- Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(6): 747-53.
- 116- Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351(9119): 1871-6.
- 117- Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 247-53.
- 118- Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co; 2008. p.687-712.
- 119- Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D. C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(3): 495-500.

- 120- Doshi A, Zaheer A, Stiller M. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36(6): 416-418.
- 121- US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry; Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment. 2005.
- 122- İlter NK. Akne vulgarisin klinik özellikleri. *Klinik Aktüel Tıp* 2007; 12: 1-17.
- 123- Aktaş A. Aknede Klinik Tipler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(30): 5-6
- 124- Katsambas AD, Katoulis AC, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *Int J Dermatol* 1999; 38(2): 128-30.
- 125- Hello M, Prey S, Léauté-Labrèze C, Khammari A, Dreno B, Stalder JF et al. Infantile acne: a retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(4): 434-8.
- 126- Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004; 3(4): 220-9.
- 127- Saral Y, Coşkun B, Köse A. Premenarşiyal kızlarda akne vulgaris ile serum seks steroidleri ve pubertal gelişme arasındaki ilişki. *Dermatose* 2004; 4: 215-9
- 128- Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill 2003;672-87.
- 129- Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206: 37-53.
- 130- Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1-37.
- 131- Sidbury R, Paller AS. The diagnosis and management of acne. *Pediatr Ann* 2000; 29: 17-24.
- 132- Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: Current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206: 29-36.
- 133- Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3): 200-210.
- 134- Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: Topical Treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 398-407.
- 135- Alexis AF. Clinical Considerations on The Use of Concomitant Therapy in The Treatment of Acne. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 199–209.

- 136- Czernielewski J, Michels S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(3): 5-12.
- 137- Katsambas A, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for Treating Acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 439-444.
- 138- Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: Acne. *Dermatol Ther* 2008; 21: 86-95.
- 139- Hurley HJ, Shelley WB. Special topical approach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminum chloride in an anhydrous formulation. *Cutis* 1978; 22: 696-703.
- 140- Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 Akne Vulgaris Hastasında Yan Etkilerin Değerlendirilmesi. *Türkderm* 2011; 45(1): 37-42.
- 141- Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of Topical Retinoids in The Treatment of Acne. *Clin Dermatol* 2004; 22(5): 408-411.
- 142- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby, Elsevier, 2008, 495-508.
- 143- Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne Vulgaris And Acneiform Eruptions. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. ed. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. NY: McGraw-Hill, 690-703, 2008.
- 144- Feldman S, Careccia RE, Barham KL. Diagnosis and Treatment of Acne. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2123-2130.
- 145- Kaymak Y, Ilter N. The Results And Side Effects of Systemic Isotretinoin Treatment in 100 Patients with Acne Vulgaris. *Dermatol Nurs* 2006; 18: 576-580.
- 146- Digiovanna JJ, Langmanc CB, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ. Effect of a Single Course of Isotretinoin Therapy on Bone Mineral Density in Adolescent Patients With Severe, Recalcitrant, Nodular Acne. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 709-717.

- 147- Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW. American Academy of Dermatology Consensus Conference on The Safe and Optimal Use of Isotretinoin: Summary and Recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 900-906.
- 148- Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: Acne. *Dermatol Ther*. 2008; 21: 86-95.
- 149- Deng H, Yuan DF, Yan CL, Ding XA. Fractional 1320 nm Nd: YAG laser in the treatment of acne vulgaris: A pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 278-9.
- 150- Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Siriphukpong S, Chen TM. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium: yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1376-83.
- 151- Leheta TM. Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities. *J Cosmet Laser Ther* 2009; 11: 118-24.
- 152- Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 178-88.
- 153- Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003; 206: 96-105.
- 154- Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K et al. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 47-52.
- 155- Chronnell MTC, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ et al. Human beta defensin -1 and -2 expression in human pilosebaceous units: Upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1120-5.
- 156- Ali RS, Falconer A, Ikram M, Bissett CE, Cerio R, Quinn AG. Expression of the peptide antibiotics human beta defensin-1 and human beta defensin-2 in normal human skin. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 106-11.

- 157- Bos JD, Zonneveld I, Das PK, Krieg SR, van der Loos CM, Kapsenberg ML: The skin immune system (SIS): Distribution and immunophenotype of lymphocytes subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol*. 1987; 88: 569–73.
- 158- Pivarcsi A, Bodai L, Réthi B, Kenderessy-Szabó A, Koreck A, Széll M. Expression and function of toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* 2003; 15: 721-30.
- 159- Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *J Dermatol Sci* 2009; 56: 106-12.
- 160- Knor T. The pathogenesis of acne. *Acta Dermatovenereol Croat* 2005; 13: 44-9.
- 161- Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: Activation of Toll-Like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 2005; 211: 193–8.
- 162- Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol* 2013; 13(10): 1-7.
- 163- Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol* 2005; 174: 2467-70.
- 164- Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol* 2007; 16: 500–6.
- 165- Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 492-6.
- 166- Dispenza CM, Wolpert BE, Gilliland LK, Dai P, Cong Z, Nelson AM et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2 mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2012; 132(9): 2198-2205.
- 167- Jeong E, Hong JW, Min AJ, Lee WD, Sohn MY, Lee WJ et al. Topical ALA-Photodynamic Therapy for Acne can Induce Apoptosis of Sebocytes and Down-regulate Their TLR-2 and TLR-4 Expression. *Ann Dermatol* 2011; 23(1): 23-32.

- 168- Poiraud C, Quereux G, Knol AC, Zuliani T, Allix R, Khammari A et al. Human Beta-Defensin-2 and psoriasin, two new innate immunity targets of zinc gluconate. *Eur J Dermatol* 2012; 22(5): 634-9.
- 169- Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schröder JM. Differential gene induction of human beta defensins (hBD-1, -2, -3 and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 522-9.
- 170- Bechara FG, Sand M, Skrygan M, Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T et al. Acne inversa: evaluating antimicrobial peptides and proteins. *Ann Dermatol* 2012; 24(4): 393-7.
- 171- Borovaya A, Dombrowski Y, Zwicker S, Olisova O, Ruzicka T, Wolf R et al. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2014; 11: 35-40.
- 172- Zouboulis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(3): 188-192.