

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA SERUM GHRELİN VE
OBESTATİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zekiye KANAT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM.....

Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM, uzmanlık eğitimin boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Demet ÇİÇEK'e, Yrd. Doç. Dr Selma BAKAR DERTLİOĞLU'na biyokimyasal analizlerin yapılmasında büyük emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, arkadaşlarıma ve bölümde görevli tüm personele teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen özellikle annem başta olmak üzere ailem, minik kızım ve sevgili eşime içtenlikle teşekkür ederim.



ÖZET

Akne vulgaris, kozmetik, psikolojik ve sosyal açıdan ciddi sorunlara yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Etyopatogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte androjen hormonlara duyarlılık, foliküler diskeratinizasyon, sebum artışı, mikroorganizmalar ve inflamasyon hastalığın patogenezinde öne çıkan faktörlerdir. Bu çalışmada antiinflamatuvar, antimikrobiyal özelliğe sahip hormonlar olan ghrelin ve ghrelinle aynı gen tarafından sentezlenen obestatinin akne hastalığının patogenezindeki rolleri araştırıldı.

Çalışmaya vücut kitle indeksleri birbirleriyle uyumlu, Global Akne Derecelendirme Sistemine göre hafif (n=22), orta (n=21) ve şiddetli (n=20) olmak üzere toplam 63 hasta ve tıbben sağlıklı 20 sağlıklı gönüllü denek alındı. Katılımcılardan alınan kan örneklerinden serum ghrelin ve obestatin düzeylerine bakıldı. Ayrıca açlık kan şekeri, trigliserid, LDL, VLDL, HDL, total kolesterol, insülin, C-peptid, HbA1c çalışıldı. HOMA-IR değerleri hesaplandı.

Akne grubunun ghrelin, des-açil ghrelin ve obestatin ortalama değerleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında göreceli olarak daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık göstermemekteydi. Hasta grupları arasında açil-ghrelin değerleri en yüksek şiddetli akne grubunda iken, des-açil ghrelin değerleri hafif şiddetli akne grubunda, ortalama obestatin değerleri ise orta şiddetli akne grubunda en yüksek idi; fakat gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, $p>0.05$ ve $p>0.05$). Çalışılan diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gibi, HOMA-IR ve VKİ açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlılık saptanmadı.

Sonuç olarak akne hastalarının serumlarında azalan açil ghrelin, des-açil ghrelin ve obestatin düzeyleri ile akne arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir. Antimikrobiyal özellik gösteren bu hormonların seviyelerinde gözlemlenen azalma sebebiyle, aknedeki inflamasyonun baskılanamadığı ve hastalığın etyolojisinde rol oynayan mikroorganizmaların üremesinin engellenemediği ve bu hormonların replasmanı ile fizyolojik konsantrasyonlara ulaşılmasının aknenin tedavisine katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, ghrelin, des-açil ghrelin, obestatin,

ABSTRACT

Acne vulgaris is an important public health problem, which leads serious problems both socially and psychologically. Although etiopathogenesis is not known completely, sensitization to androgenic hormones, follicular dyskeratinization, increase in sebum, microorganisms and inflammation are prominent factors in pathogenesis of the disease. In this study, the roles of the hormones such as ghrelin and obestatin synthesized by the same gene with ghrelin, which have anti-inflammatory and antimicrobial characteristics, in pathogenesis of acne disease, were investigated.

According to global acne grading system, sixty three subjects, (mild =22, moderate= 21, severe=22), who have consistent body mass index with one another and twenty medically healthy volunteers were taken to study. The levels of serum ghrelin and obestatin which taken from the blood samples of the participants were measured. In addition to, fasting blood glucose, triglycerid, LDL, VLDL, HDL, total cholesterol, insulin, C-peptid, HbA1c were studied. The values of HOMA-IR were calculated.

The average values of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin of acne group, when compared to control group together with relatively more lower, did not show statistically significance. While the values of acyl-ghrelin are the highest in the severe acne group, the values of des-acyl ghrelin are the highest in mild acne group and the average obestatin values are the highest in moderate acne group. But when the groups compared, these values were not statically significance ($p>0.05$, $p>0.05$ and $p>0.05$). When the groups were compared from the point of other biochemical parameters, there were not seen any important statically difference and significance were not determined between the patient and control groups from the point of HOMA-IR and BMI.

Consequently, it is supposed that there is a relation between the levels of acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin which were determined low in the serums of the acne patients and acne. Because of the decrease observed in the levels of these hormones which show antimicrobial characteristic, we foresee that it is impossible to inhibit reproduction of microorganisms which play ethyology of the disease, and to suppress inflammation in acne but we also foresee that reaching physiological

concentration, with the replacement of these hormones, will contribute to treatment of acne.

Keywords: Acne vulgaris, ghrelin, des-acyl ghrelin, obestatin



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler.....	2
1.1.1. Akne Vulgaris	2
1.1.1.1. Tanım.....	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.1.3. Etyoloji ve Patogenez	2
1.1.1.3.1. Foliküler Duktal Hiperkornifikasyon.....	3
1.1.1.3.2. Aşırı Sebum Üretimi	5
1.1.1.3.3. <i>Propionibacterium acnes</i> kolonizasyonu	8
1.1.1.3.4. İnflamasyon	10
1.1.1.4. Etyolojide Rol Oynayan Diğer Faktörler	12
1.1.1.4.1 Genetik Yatkınlık.....	12
1.1.1.4.2. Diyet.....	13
1.1.1.4.3. Hiperhidroz.....	13
1.1.1.4.4. Stres.....	13
1.1.1.4.5. Ultraviyole.....	14
1.1.1.4.6. Sigara	14
1.1.1.4.7. İlaçlar	14
1.1.1.4.8.Travma	15
1.1.1.4.9. Kozmetikler ve Nemlendiriciler	15
1.1.1.4.10. Premenstruel Alevlenme	15
1.1.1.5. Klinik	15

1.1.1.6. Diğer Akne Tipleri.....	17
1.1.1.6.1. Neonatal Akne	17
1.1.1.6.2. İnfantil Akne.....	17
1.1.1.6.3. Akne Konglobata	17
1.1.1.6.4. PAPA Sendromu.....	18
1.1.1.6.5. Akne Fulminans.....	18
1.1.1.6.6. SAPHO Sendromu	18
1.1.1.6.7. Solid Fasiyal Ödem.....	19
1.1.1.6.8. Akne Mekanika.....	19
1.1.1.6.9. Akne Ekskoriye	19
1.1.1.6.10. Meslek Aknesi	19
1.1.1.6.11. Klor Akne	19
1.1.1.6.12. Kozmetik Aknesi	20
1.1.1.7. Akneiform Döküntüler.....	20
1.1.1.7.1. İlaça Bağlı Akne	20
1.1.1.7.2. Steroid Aknesi	20
1.1.1.7.3. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör İnhibitörleri İle İndüklenen Erupsiyon	20
1.1.1.7.4. Tropikal Akne.....	21
1.1.1.7.5. Radyasyon Aknesi	21
1.1.1.7.6. Akne Aestivalis.....	21
1.1.1.7.7. Gram Negatif Folikülit	21
1.1.1.7.8. Transvers Nazal Katlantı.....	21
1.1.1.7.9. İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom.....	21
1.1.1.7.10. Apert Sendromu.....	22
1.1.1.8. Histopatoloji.....	22
1.1.1.9. Laboratuvar Bulguları.....	22
1.1.1.10. Ayırıcı Tanı	23
1.1.1.11. Tedavi	23
1.1.1.11.1 Topikal Tedaviler.....	24
1.1.1.11.1.1. Topikal Retinoidler	24
1.1.1.11.1.2. Benzoil Peroksit	26

1.1.1.11.1.3. Azelaik Asit	26
1.1.1.11.1.4. Salisilik Asit.....	26
1.1.1.11.1.5. Sodyum Sülfasetamid.....	26
1.1.1.11.1.6. Topikal Antibiyotikler	27
1.1.1.11.1.7. Topikal Dapson	27
1.1.1.11.2. Sistemik Tedaviler	28
1.1.1.11.2.1. Sistemik Antibiyotikler	28
1.1.1.11.2.2. İso­retino­in.....	30
1.1.1.11.2.3. Hormonal Tedavi	31
1.1.1.11.2.4. Dapson.....	33
1.1.1.11.3. Akne Cerrahisi	33
1.1.1.11.4. İntralezyonel Kortikosteroid.....	33
1.1.1.11.5. Lazer ve Fototerapi Işık Kaynakları.....	34
1.1.2. Ghrelin	34
1.1.2.1. Tanımlama.....	34
1.1.2.2. Sentezlenmesi ve Salınımı	34
1.1.2.3. Ghrelin Reseptörleri.....	35
1.1.2.4. Ghrelin Etkileri.....	35
1.1.2.5. İmmün Sistem Üzerine Etkisi	36
1.1.3. Obestatin	37
1.1.3.1. Obestatin Reseptörleri.....	37
1.1.3.2. Obestatin Etkileri.....	37
2.GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1.Çalışma Planı	39
2.2. Serum Ghrelin, Des-açil Ghrelin ve Obestatin Düzeylerinin Ölçümü.....	40
2.3.İstatiksel Analiz.....	40
3. BULGULAR.....	42
4.TARTIŞMA.....	51
5. KAYNAKLAR	59
6. ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	42
Tablo 2. Hasta grupları ve kontrol grubunun açıl ghrelin, des-açıl ghrelin ve obestatin değerleri.	44
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun diğer laboratuvar özellikleri.	46
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubun VKİ ve HOMA-IR değerleri	49



ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Cinsiyete göre grupların şematik dağılımları	43
Şekil 2. Yaşa göre grupların şematik dağılımları	43
Şekil 3. Hasta grupları ve kontrol grubunun açil ghrelin değerlerinin karşılaştırılması	44
Şekil 4. Hasta grupları ve kontrol grubunun des-açil ghrelin değerlerinin karşılaştırılması	45
Şekil 5. Hasta grupları ve kontrol grubunun obestatin değerlerinin karşılaştırılması	45
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun LDL değerlerinin karşılaştırılması	47
Şekil 7. Hasta grupları ve kontrol grubunun HDL değerlerinin karşılaştırılması	48
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun HbA1c değerlerinin karşılaştırılması	49

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
AV	:Akne Vulgaris
CRH	:Kortikotrophin Salgılatıcı Hormon
DHEAS	:Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	:Dihidrotestosteron
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptöründeki
GADS	:Global Akne Derecelendirme Sistemi
GH	:Growth Hormon
FDA	:Food and Drug Administration
GM-CSF	:Granülosit ve Makrofaj Koloni Stimüle Eden Faktör
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	:İnsan Lökosit Antijeni
HLA-Dr	:İnsan Lökosit Antijeni-Dr
HOMA-IR	:Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance
HSD	:Hidroksisteroid Dehidrogenaz
ICAM-1	:İntersellüler Adezyon Molekülü -1
IFN	:İnterferon
Ig A	:İmmünglobulin A
IGF	:Insulin Like Growth Factor
IGF-1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-α	:İnterlökin alfa
IL-1 α	:İnterlökin-1 alfa
IL-1β	:İnterlökin-1 beta
IL-6	:İnterlökin-6
IL-8	:İnterlökin-8
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LOX	:Lipooksijenaz
LT	:Lökotrien
MAPK	:Mitogen Activated Phosphokinase
MMP-9	:Matriks Metalloproteinaz-9

NF-κB	:Nükleer Faktör Kappa B
nm	:Nanometre
OKS	:Oral Kontraseptif
PPAR	:Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptörleri
PUVA	:Psoralen ve Ultraviyole A
RAR-γ	:Retinoik asit reseptör γ
SAPHO	:Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis
TG	:Trigliserid
TSH	:Tiroid stimulan hormon
TLR-2	:Toll-like Reseptör 2
TLR-4	:Toll-like Reseptör 4
TNF-α	:Tümör Nekrozis Faktör-α
UV	:Ultraviyole
UVA	:Ultraviyole-A
UVB	:Ultraviyole-B
VCAM-1	:Vaskuler Hücre Adezyon Molekülü -1
VLDL	:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Sık rastlanması ve daha çok kozmetik şikayetlere neden olduğu düşünülmese de rağmen kişilerde psikolojik ve sosyal açıdan ciddi kısıtlamalara neden olabilmektedir (1, 2). Akne prevalansı %80 lere varabilmektedir. Genellikle puberte döneminde başlamakla beraber postpubertal dönemde de başlayabilir (3).

Etiyopatogenezi net bilinmemekle birlikte son yapılan çalışmalar multifaktöryel olduğunu göstermektedir. Akne vulgaris gelişiminde rol oynayan 4 temel faktör; foliküler duktal hiperkornifikasyon, sebum salgısında artış, foliküler *Propionibacterium acnes* (*P acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyondur (4). Akne vulgarisin hormonlarla ilişkisi olduğuna dair pekçok araştırmada bulunmaktadır (5,6). Androjenler kutanöz biyolojide fazlaca çalışılan hormonlardandır. Sebum üretiminde androjenlerin rolü artık iyi bilinmektedir. Ancak yapılan birçok çalışma androjenlerin yanısıra insan pilosebase ünitesinin aminoasit, oligopeptid, polipeptid, protein, glikoprotein, lipit, fosfolipit yapıda çeşitli hormonların etkisi altında olabileceğini göstermektedir (7).

Son yıllarda tek bir genin ürünü olan üç tane peptid yapılı hormon keşfedilmiştir. Bu hormonlar açıl ghrelin, des-açıl ghrelin ve obestatin (8). Başlangıçta des-açıl ghrelinin herhangi bir biyolojik etkisinin olmadığı ileri sürülmesine rağmen daha sonra hem açıl hem de des-açıl ghrelinin büyüme hormonu salınımında rol aldığı, iştahın düzenlenmesinde fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (8, 9, 10). Tüm bu major etkilerinin yanısıra ghrelinin antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilerinin olduğuda rapor edilmiştir (11, 12, 13). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan obestatin hakkında yapılan ilk çalışmalar her ne kadar obestatinin ghreline zıt etki gösterdiğini ileri sürse de obestatin/ghrelin ilişkisi halen çok net değildir (14).

Bu çalışmada, akne vulgarisli hastaların serum örneklerinden ghrelin ve obestatin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Akne Vulgaris

1.1.1.1. Tanım

Akne vulgaris pilosebase birimin kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Özellikle bir adolesan dönem hastalığı olmakla birlikte tüm yaş gruplarında görülebilir. Daha çok yüz, sırt, omuzlar ve presternal bölgeler gibi sebase bezlerin yoğun olduğu yerlerde görülmektedir (1).

1.1.1.2. Epidemiyoloji

Akne vulgaris sık görülen bir hastalık olmasına rağmen insidansına dair güvenilir bilgiler bulunmamaktadır (15). Esas olarak adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olmakla birlikte yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da akneye rastlanabilmektedir (16). Adölesan dönemde görülme sıklığı %90'lara kadar çıkabilmektedir (15).

Kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzerdir ancak en sık görüldüğü yaşlar değişmektedir (15). Sıklık ve şiddet açısından erkeklerde 16-19, kızlarda 14-17 yaş arasında en yüksek düzeye çıkar (4).

Yirmibeş yaşından sonra başlayan AV geç başlangıçlı akne olarak tanımlanır ve %8 oranında görülür. Akne vulgaris, Amerika'da 40-50 milyon kişiyi etkilemekte olup, bunların çoğu 15-44 yaşları arasındadır (3, 4). Ülkemizde ise AV'in görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, 14-19 yaşları arasında %16-40, pediyatrik yaş grubunda % 10-20 ve 40-49 yaşları arasında ise görülme sıklıklarının %3 ile 5 arasında değiştiği bildirilmektedir (15, 17, 18).

Akne tüm ırklarda görülmekle beraber beyaz ırkta siyah ırka nazaran daha sık görülmekte ve kliniği daha şiddetli seyretmektedir. Ayrıca XYY kromozom genotipli bireylerde, polikistik over sendromu, hiperkortizolizm ve hiperandrojenizm gibi endokrin hastalıkları bulunanlarda akne görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır (1).

1.1.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Akne vulgaris pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Bir kıl folikülü ve beraberindeki sebase bezlerden oluşan yapı pilosebase ünite olarak adlandırılmaktadır (1). Akne etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, pilosebase üniteye yönelik internal ve eksternal çok sayıda faktörün karmaşık etkileşimini içermektedir (1, 19).

Akne gelişiminde temel olarak rol oynayan foliküler duktal hiperkornifikasyon, sebum salgısında artış, folikülde *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyonun yanısıra genetik faktörler, diyet, hiperhidroz, stres, ilaçlar, ultraviyole, sigara, kozmetik kullanımı gibi pek çok faktörde etyopatogeneizde rol oynamakta ve akne şiddetini etkilemektedir (20).

1.1.1.3.1. Foliküler Duktal Hiperkornifikasyon

Anormal foliküler keratinizasyonun, AV oluşumunda saptanan ilk değişiklik olduğu ve AV'nin temel lezyonu olan mikrokomedon oluşumuyla sonuçlandığı bilinmektedir. Klinik olarak genellikle görülmeyen bu ilk akne lezyonu, AV'li hastaların normal görünümlü deri biyopsilerinde %28 oranında gösterilmiştir (21, 22).

Mikrokomedon oluşumu folikülün üst kısmındaki keratinize bölüm olan infrainfundibulumda başlar. Komedogenezde, normal keratinizasyon sürecinde iki temel değişiklik meydana gelir; folikül duvarındaki keratinositlerde hiperproliferasyon ve keratinositlerde kohezyon artışından kaynaklanan desquamasyonda azalma. Normalde folikül içine dökülen keratinositler, foliküler açıklık yoluyla atılır. Ancak artan kohezyon ve hücre proliferasyonu sonucunda keratinositler atılamayarak folikül ağzında bir tıkaç oluşturur. Oluşan bu keratin tıkaçın gerisinde sebum, mikroorganizmalar ve keratinositler birikerek folikülün üst kısmında dilatasyon oluşturur ve sonuçta akne vulgarisin ilk lezyonu olan mikrokomedonlar gelişir (1, 22, 23).

Keratinosit hiperproliferasyonuna ve adezyon artışına neden olan uyarıcı bilinmemektedir. Ancak keratinosit hiperproliferasyonuna neden olduğu düşünülen faktörler arasında; lokal sitokinlerin, sebum yapısındaki değişikliklerin, duktal bakterilerin ve androjenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (23).

Yapılan çalışmalarda, mikrokomedon ve komedonlarda folikül duvarındaki bazal keratinositlerde yer alan Ki 67 (aktif olarak sıklusa giren hücrelerden ekspres edilen nükleer bir mediyatör), keratin 6 ve 16 (keratinositlerin proliferasyon ve anormal diferansiyasyon mediyatörleri) düzeylerinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (24).

İn vitro olarak, lokal proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin (IL)-1 α içeren kültür besisi yerinde, insan pilosebase kanallarında mikrokomedon oluşumu

gösterilmiştir (21, 25). Bu sitokinin keratinosit hiperproliferasyonu ile mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca akne hastalarında, akne lezyonu içermeyen normal görünümlü deride ve komedonlarda IL-1 α seviyesi belirgin oranda yüksek saptanmıştır. IL- α 'nın lokal irritasyona cevap olarak foliküler keratinositlerden ve epidermisten eksprese edildiği gösterilmiştir. IL-1 α reseptör antagonistlerinin mikrokomedon oluşumunu inhibe etmeleri, akne patogenezinde sitokinlerin rolünü desteklemektedir (21, 22, 23).

Sebum lipid içeriğinde görülen değişiklikler, foliküler infundibulumdaki keratinosit hiperproliferasyonunu tetikleyen bir diğer önemli faktördür. Akne ile ilgili yapılan çalışmalarda akneli hastaların ciltlerinde linoleik asit miktarlarında relatif azalma olduğu saptanmıştır. Sebum içeriğindeki linoleik asit miktarındaki azalma foliküler hiperkeratozu tetiklemekte ayrıca inflamatuvar sitokinlerin salınımında uyarmaktadır. Ayrıca düşük seviyelerdeki linoleik asit, epidermal bariyerde bozulma yolu ile komedon permeabilitesini artırarak inflamatuvar mediatörlerin geçişine neden olmaktadır (23, 26, 27). Lipidlerin komedon gelişimindeki rollerini ortaya koymaya yönelik lipid peroksidasyon ürünleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Sebumda normal olarak bulunan serbest yağ asitleri, skualen ve skualen peroksitlerinin artması sonucunda da foliküler hiperkeratinizasyonun tetiklenebileceği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde, skualen peroksidasyon ürünlerinin, foliküler infundibulum epitelinde hiperplazi, hiperkeratoz ve sebase bezlerde proliferasyona neden olduğu ve bununda ötesinde IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve up-regulasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (27).

Stratum korneumdaki sfingolipid düzeylerinin de akne oluşumunda önemli olduğu bildirilmiştir. Akneli hastalarda seramid düzeylerinin normal popülasyona oranla daha az olduğu ileri sürülmektedir. Seramidlerdeki bu azalmanın derinin su bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açarak komedon oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (28).

Androjen hormonların hiperproliferasyonu uyarıcı etkileri ile foliküler keratinizasyonda rol oynayabilecekleri ileri sürülmüştür. Akne oluşumunda önemli rol üstlenen androjen dihidrotestosteron (DHT)'dur. DHT, deri gibi periferik dokular içerisinde 5 α -redüktaz enzimi ile testesterondan üretilir. 5 α -redüktazın üç izoenzimi tespit edilmiştir. İki pilosebace ünitenin infrainfundibular keratinositlerinde, sebase

bezlerde ve dermal fibroblastlarda aktif olan Tip 1 izoenzim, ikincisi prostat bezinde, epidermiste, kıl folikülünün dış kök kılıfında ve genital deri fibroblastlarında aktif olan Tip2 izoenzim ve son olarakta prostat kanserinde ve sebace hücre dizilerinde aktif olan, yeni keşfedilen Tip 3 izoenzimidir (29). İnfrainfundibular segmentdeki keratinositlerin, testosteronu DHT dönüştüren 5 α -redüktaz Tip 1 aktivitesine sahip oldukları dikkati çekmiştir. İnfrainfundibular keratinositlerle epidermal keratinositler enzim aktiviteleri açısından karşılaştırıldığında, infrainfundibular segmentteki keratinositlerin 5 α -redüktaz Tip 1 ve 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitelerinin epidermal keratinosit enzim aktivitelerinden 2-7 kat daha fazla sahip olduğu anlaşılmıştır (21, 30, 31, 32).

Keratinositler arasındaki adezyon artışında, lameller granüller olarak da adlandırılan keratinozomlar, intersellüler dolgu maddeleri ve epidermal lipidlerin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Lipidlerin özel kompozisyonları keratinosit adezyonunun artmasına yol açabilir. Yapılan bir çalışmada serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksit artışının ve linoleik asit azalmasının, foliküldeki hücre kohezyon artışını tetiklediği gösterilmiştir (33, 34).

İntegrinler keratinositler arasında kohezyonu sağlayan adhezyon moleküllerindedir. Keratinositlerin proliferasyonunda ve diferansiasyonunda rol oynarlar. Son yapılan çalışmalarda akne hastalarının folikül infrainfundibulumundaki α 2, α 3 ve α 5 integrinlerin ekspresyonlarında değişiklikler gözlemlenmiştir. Keratinositlerdeki α 3 integrin ekspresyonundaki azalmanın keratinosit proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (21, 35).

Anormal foliküler keratinizasyonun sonucu oluşan komedonlar, kendiliğinden gerileyebilecekleri gibi bazı hastalarda papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar akne lezyonlarına dönüşebilir ki bu gerileme komedonal siklus hipotezi ile açıklanmaktadır. Komedonal siklus hipotezine göre; kıl foliküllerindekine benzer şekilde pilosebace folikül ve komedonlar siklik büyüme göstermektedir. Siklus süresi birkaç gün veya haftadır ve normal folikül siklusu ile komedonal siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (22, 23).

1.1.1.3.2. Aşırı Sebum Üretimi

Sebace bezler yüz ve skalpte daha yoğun olmak üzere, el ve ayaklar dışında, tüm vücut yüzeyinde bulunurlar. Sebositler, holokrin sekresyon adı verilen, hücre

membranının yırtılması ve hücre destrüksiyonuyla sebum salgılayan hücrelerdir. Sebace bezlerin sekretuar ürünü olan sebum; yağ asitleri (%57) (trigliseridler, digliseridler ve serbest yağ asitleri), bal mumu esterleri (%26), skualen (%12), kolesterol ve kolesterol esterleri (%4) ve sekretuar hücre artıklarından oluşan bir karışım olup foliküler kanalın üçte bir üst bölümüne açılan sebace bez kanalları aracılığı ile dışarıya boşaltılır. Kıl folikülerinin olmadığı dudaklar, glans penis ve areola mamma gibi bölgelerde ise sebace bez kanalları yüzeye açılır (36).

Sebum salgısı kantitatif olarak, gravimetrik yöntem, sigara kağıdı yöntemi, kolorimetrik yöntem ve fotometrik yöntemlerle ölçülebilir. Sigara kâğıdı yöntemiyle normal bir insanın alın bölgesinde 1mg/ 10 cm² sebum vardır. Bu miktar 0.5 mg'dan az ise kuru deri, 1.5-4 mg arasında ise sebore olarak değerlendirilir (37).

Sebosit fonksiyonunun üç komponenti olan diferansiyasyon, proliferasyon ve lipid sentezi kompleks endokrinolojik mekanizmaların kontrolü altındadır (38). Sebace bezler androjen, östrojen, tiroid stimulan hormon (TSH), histamin, prostoglandin, kortikotrophin salgılatıcı hormon (CRH), nöropeptidler, peroksizom proliferatör aktive edici reseptörleri (PPAR) ve melanokortin 1 reseptörlerini eksprese etmektedir (39).

İnsanlarda sebumun rolü tartışmalıdır ama epidermal bariyer, ultraviyole B'ye karşı koruma, antioksidan, proinflamatuvar maddeler için kaynak olma rolleri olabilir (36). Sebum ayrıca antimikrobiyal ve antiinflamatuvar peptidler içermektedir. Sebumda serbest yağ asidi olan lauric asitin *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı benzoyl peroksitten 4-60 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Antimikrobiyal peptidlerden olan cathelisin ve human β defensin-1 ve 2 sebositler tarafından salgılanmaktadır (39).

Sebace bezlerin androjen hormonların hedefi oldukları bilinmektedir. Androjen hormonların dolaşımdaki major kaynakları, adrenal bezler ve gonadlar olmakla beraber sebace bezler içerdikleri 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 17β -HSD ve 5α redüktaz enzimleri ile lokal olarak dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve adrenal öncüllerinden bu hormonları sentezleyebilmektedir. Androjen reseptörleri sebace glandların bazal tabakasında ve kıl folikülü dış kök kılıfındaki keratinositlerde lokalizedir. DHT'nin androjen reseptör affinitesi testosterona göre 5-10 kat daha fazladır (30). Testesterondan daha potent bir androjen olan DHT' u

çeviren 5 α redüktaz enzimi, diğer vücut alanları ile karşılaştırıldığında, yüzdeki sebace bezlerde daha fazla aktif bulunmuştur. Androjenlerin sebace bez üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamış olsa da, nüklear androjen reseptörleri ile androjen-reseptör kompleksi oluşturarak sebace bez hücre DNA'larındaki hücre büyümesi ve lipid üretiminden sorumlu genleri etkiledikleri düşünülmektedir. Ayrıca *in vitro* olarak, androjenlerin sebace bezler üzerindeki reseptörleri ile etkileşimleri sonucunda sebositlerde proliferasyona yol açtığı gösterilmiştir (40).

Klinik olarak; prepubertal dönemde akne gelişimi ile yüksek serum DHEAS seviyeleri arasında ilişki olması, androjen reseptör duyarsızlığı olan hastalarda sebum üretiminin ve aknenin olmaması, androjen üretimine neden olan karsinomlarda klinik olarak aknenin daha sık görülmesi, serum androjen seviyeleri yüksek olan bireylerde şiddetli akne görülmesi, vücuda dışarıdan verilen testosteron ve türevlerinin sebace bezlerin salgısını ve boyutunu artırması androjenlerin artmış sebum üretiminde önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamaktadır (30).

Androjenlerin ayrıca peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR)'ler ile etkileşerek lipogenezi etkilediği düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri, linoleik asit ve androjenler retinoik asit X reseptörlerine bağlanarak PPAR'ini aktive ederler. PPAR'de sebosit proliferasyonu ve diferansiasyonunun modifikasyonu ve serbest yağ asidi sentezini indükler ayrıca akne inflamasyonun başlatılmasında da rol oynarlar. Hem sebositler üzerine hemde inflamasyon üzerine olan etkileri nedeniyle PPAR'ler akne etyopatogenezinde rol oynarlar (21).

Androjenlerin serum seviyeleri şiddetli kistik aknelilerde ve hiperandrojenizmi olan aknelilerde artmış olmasına rağmen akneli bayanların çoğunda normal sınırlar içerisinde bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak ise akneli hastaların sebace bezleri içerisinde, lokal androjen üretiminin artmış olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca AV'li hastaların sebace bezlerinin androjenlere karşı daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir (30).

Eksojen östrojen kaynağı olan oral kontraseptiflerin, sex hormon globulini arttırarak ve dolaşımdaki testosteronu azaltarak sebum üretimini ve akne lezyonlarını azalttığı bilinmektedir. Ancak endojen östrojenlerin AV patofizyolojisindeki rolleri hakkındaki bilgiler yetersizdir (19, 40). Östrojenlerin etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamış olsa da özellikle endojen androjenlerin lokal etkilerini azaltmada;

androjenlerin sebace bezlerdeki lokal etkisini tersine çevirme, negatif feedback etkisiyle hipofizden gonadotropin salınımını azaltarak androjen üretimini inhibe etme ve sebace bez büyümesini veya lipid üretimini etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalardan biriyle etkili olabileceği öne sürülmektedir (40, 41).

Progesteronun sebace bezler üzerindeki rolüde tam olarak aydınlatılmamıştır. Menstual siklus sırasında sebum üretimindeki dalgalanmalardan progesteron sorumlu tutulmuş ancak deneysel olarak ispat edilememiştir (19, 40). Menstrual siklus boyunca akne lezyonlarındaki artışta ayrıca progesteronun potansiyel olarak monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyararak etkilediği gösterilmiştir (40, 42).

Sebum üretiminde androjen ve östrojenlerin yanı sıra insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), prolaktin, melanokortinler ve bazı nöropeptidlerin de etkili olduğu ileri sürülmektedir (38). IGF-1; 5 α redüktazı, adrenal ve gonadal androjen sentezini ve androjen reseptörlerinin sinyal iletimini artırarak sebosit proliferasyonunu ve lipogenezini uyarmaktadır (40, 43). Stresle ilişkili olarak salgılanan CRH, sebositler içindeki dehidroepiandrosteron (DHEA)'u testesterona dönüştüren enzim olan 3 β -HSD'in gen ekspresyonunu artırarak ve lipogenezini artırarak sebositleri etkiler. Bu da aknenin stres ilişkili alevlenmesinden sorumlu tutulmaktadır (40, 44). Hiperprolaktinemi kadınlarda seborenin gözlenmesi, prolaktinin sebace bezler üzerindeki etkilerini destekler niteliktedir. Prolaktin adrenal androjenlerin üretimini artırma yoluyla dolaylı olarak etkilemektedir (38). Ayrıca β -endorfin, vasoaktif intestinal polipeptid, nöropeptid Y ve substans P maddesinde sebum üretiminde rol aldıkları bilinmektedir (45, 46).

1.1.1.3.3. *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu

Akne vulgarisin enfeksiyöz bir hastalık olmadığı bilinmekle beraber, AV'li hastalarda antibakteriyel tedavilerle lezyonlarda gerileme izlenmesi, etyolojide mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir. Foliküler mikroflorada yer alan ve AV'de rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), *Malassezia furfur* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir; ayrıca akneli hastalardan *P. avidum* ve *P. granulosum* da izole edilmiştir (19). *Propionibacterium acnes*'i baskılayan antibiyotiklerle akne lezyonlarında iyileşme görülmesi, buna ek

olarak *P. acnes* direnci ile klinik yanıtızlık arasında ilişki saptanması *P. acnes*'in akne etyolojisinde rol oynayan en önemli mikroorganizma olduğunu düşündürmektedir (47, 48).

Propionibacterium acnes, gram (+), anaerobik, mikroaerobik, hareketsiz bir basildir, sebace foliküllerde bulunmaktadır. Özellikle yüz, göğüs ve sırt gibi sebace bezlerden zengin foliküllerde kolonize olmaktadır. Sebum sekresyon oranları ile *P. acnes* yoğunluğu pozitif korelasyon göstermektedir. Akne vulgarisli adolesanlarda aknesi olmayanlara oranla daha yüksek konsantrasyonlarda *P. acnes* varlığı saptanmıştır. Bununla birlikte sebace foliküllerdeki *P. acnes* sayısıyla akne şiddeti arasında bir korelasyon olmadığı da görülmüştür (39, 49).

Propionibacterium acnes'in çeşitli mekanizmalarla AV etyopatogenezinde rol aldığı bilinmektedir. İn vitro olarak *P. acnes*'in keratinosit büyümesini indüklediği gösterilmiştir (50). *Propionibacterium. acnes*, ürettiği porfirinlerle skualen oksidasyonunda görev alarak komedon oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca *P. acnes*' in ürettiği biyofilm tabakasının biyolojik bir yapıştırıcı gibi davranıp keratinositler arasındaki adhezyonu artırarak komedogenezde rol oynadığı öne sürülmektedir (51, 52, 53). Trigliceridler, pilosebace ünitenin normal florasında yer alan *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 neden olduğu öne sürülmektedir. İn vitro ve in vivo olarak, hamster sebositlerinde hem canlı hemde formalinle öldürülmüş *P. acnes*'in her ikisinde, diaçil gliserol açıl transferaz aktivitesini artırarak sebum üretimine ve birikimine neden olduğu gösterilmiştir. *Propionibacterium acnes*' in artırdığı lipogenez sonucunda linoleik asit seviyelerinde meydana gelen relatif azalma ile de komedon oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (49, 51, 54).

Propionibacterium acnes'in komedogenezde rol oynayan $\beta 1$, $\alpha 3$, $\alpha 6$ integrinlerin ve fillagrinin epidermal hücrelerdeki ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (51, 55). *Propionibacterium. acnes* ayrıca keratinositlerin diferansiasyonunda rol oynayan bir protein olan involucrin ve keratin 17 nin ekspresyonlarını da artırmaktadır (56).

Foliküler infundibulumda hiperkornifikasyona yol açan IL-1 α 'nın *P. acnes*'in stimüle ettiği keratinositlerden salınımının arttığı *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (51, 57).

Propionibacterium acnes çeşitli mekanizmalarla foliküler epitelin bozulmasına ve sonrasında inflamatuvar reaksiyonlara yol açmaktadır. *Propionibacterium. acnes*'in ürünleri alternatif ve klasik yoldan komplemanı aktifleyerek inflamasyonu tetiklemekte ayrıca lipaz, proteaz, hyaluronidaz ve nötrofil kemotaktik faktörleri salarak lokal doku hasarına neden olmaktadır. *Propionibacterium. acnes*'e karşı gelişen konak yanıtı ile tumor nekrozis faktor- α (TNF- α), IL-1 α ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler salınmakta ve böylece hastalığın klinik belirtilerinin gelişimine katkı sağlamaktadır. Ayrıca monositlerden TNF- α , IL 1 β ve IL-8 salgılanmasına da neden olmaktadır (50, 51).

Propionibacterium acnes; bakteri, fungus ve parazitlere karşı konak savunmasında immun sistemin başlama komponentlerinden olan, toll-like receptor 2 (TLR2)'yi aktive ederek akne inflamatuvar sitokin yanıtını tetikleyebilir. Akneli hastaların pilosebace birimlerinin etrafındaki makrofajların ve monositlerin yüzeyinde TLR2 ekspresyonunu artırarak IL-8 ve IL-12 sitokinlerinin üretimini indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca *in vitro* çalışmalarda, *P. acnes* fraksiyonlarının, insan keratinositleriyle inkübasyonu sonucu keratinositlerden TLR2, TLR4 ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonlarını artırdığı gözlemlenmiştir. Keratinositlerden TLR2, TLR4 yoluyla tarafından β -defensin-2 gibi antimikrobiyal peptid ve IL-8 üretimini indüklemektedir. Ayrıca *P.acnes* hücre duvarında bir ısı şok proteini olan GroEL yer almakta ve keratinositlerden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmaktadır (50, 58, 59, 60).

1.1.1.3.4. İnflamasyon

Akne etyopatogenezinde önemli bir yer tutan inflamasyonun hangi mekanizmalarla başlatıldığı halen netlik kazanmamıştır. Komedon oluşumu ilk başta inflamatuvar bir olay olmadığı düşünülmeyle beraber daha sonra yapılan detaylı immunohistokimyasal çalışmalarla, mikrokomedonların inflamatuvar akne lezyonlarının en erken basamağı olduğu gösterilmiştir (61).

Pilosebace ünite de gelişen tıkaçın gerisinde biriken sebum, keratin ve bakteriler folikül duvarına baskı yaparak komedon duvarını rüptüre eder ve komedon

içeriği dermiste inflamatuvar yanıtı tetikler. Ancak inflamasyon sadece komedon rüptürünün bir sonucu değildir (1, 62). Folikül duvarı bozulmadan en az 6 saat öncesinde lezyon çevresinde CD4 (+) T lenfosit infiltrasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Aknesi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akneli hastaların akneye yatkın olan bölgelerinde tutulmamış normal görünümlü ciltlerinde çok sayıda CD4 (+) T lenfosit ve makrofaj olduğu görülmüştür. Ek olarak, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epidermiste perifoliküler langerhans hücrelerinin sayılarında, lenf nodlarına göçleri nedeniyle azalma olduğu ve nötrofillerin olmadığı gözlemlenmiştir. Komedon rüptüründen bir iki gün sonra ise nötrofiller baskın hücre haline gelmektedir. Tüm bu bulgular inflamasyonun komedon içeriğine karşı gelişen non spesifik yanıtın ziyade bir antijene karşı gelişen spesifik immun yanıt sonucu geliştiğini göstermektedir. Ancak, erken dönemde inflamasyonda yer alan lenfositlerin, *P. acnes*'in kendisi veya hücre duvarındaki bir antijene karşı ya da başka bir sebebe bağlı oluşup oluşmadıkları netlik kazanmamıştır (19, 61).

İnflamasyon şiddeti ile foliküldeki canlı *P. acnes* sayısı korelasyon göstermemekle beraber cansız *P. acnes*' inde immun stimulator olduğu bilinmektedir. *Propionibacterium. acnes* kemotaktik aktivitesi olan pek çok enzim ve biyolojik aktif molekül üretmekle beraber non spesifik immun yanıtta rol oynayan monositlerden TLR-2 aktivasyonu aracılığı ile TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de indüklemektedir. *Propionibacterium. acnes*'in ayrıca T lenfositleri üzerine mitojenik etkisi olduğuda gösterilmiştir. İn vitro olarak, *P. acnes* keratinositleri uyarak IL-1 α , IL-1 β , IL-8, GM-CSF, TNF- α ve β -defensin-2 salgılanmasına yol açmaktadır. *Propionibacterium. acnes*, proinflamatuvar sitokin genlerinin upregülasyonunda rol oynayarak infeksiyon bölgesine immun hücrelerin ve makrofajların toplanmasını sağlayan nuclear factor kappa B (NF- κ B) ve mitogen activated phosphokinase (MAPK) yollarını aktifleyerek de inflamasyona katkıda bulunmaktadır (56, 61).

Akneli hastalarda perifoliküler IL-1 seviyelerinde artış saptanmıştır ve bu sitokinin kutanöz inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundan sorumlu olabileceği, ayrıca normal bir folikülün akne lezyonuna dönüşümünde rol oynayabileceği düşünülmektedir (62).

Bir proinflatuar mediyatör olan lökotrien (LT) B4'ün lipidler üzerinden etki göstererek akne inflamasyonunda rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Lökotrienler araşidonik asitten lipooksijenaz (LOX) enzim yolu ile sentezlenen ve dokuda inflamasyon gelişiminde önemli rol oynayan biyolojik maddelerdir. Akneli hastaların sebositlerinde 5-LOX (LTB4'ün sentezinde görev alır) ve siklooksijenaz - 2 (COX-2) enzimlerinin ekspresyonlarının arttığı görülmüştür. LTB4'ün PPAR α için doğal ligand olduğu ve bu reseptör aracılığı ile sebace bezlerdeki lipogenez üzerine etki gösterdikleri bilinmektedir. Spesifik LOX inhibitörlerinin uygulanması inflamatuar akne lezyonlarını azaltmakla beraber LTB4'ün inflamasyondaki rolünü de desteklemektedir. Hayvan deneylerinde, akne bakterilerce indüklenen inflamasyonun COX-2 inhibitörlerinin kullanımı ile azaltılabileceği gösterilmiştir (63, 64).

Akneli hastaların sebumunda linoleik asit eksikliği sonucu epidermal bariyer fonksiyonu bozulmakta, inflamatuar mediyatörlerin geçirgenliği artmakta ve böylece inflamasyon şiddetlenmektedir. Ayrıca linoleik asit eksikliğinde, nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin üretilmesi engellenemediği için de inflamasyonda alevlenme olmaktadır. Yapılan çalışmalarda topikal olarak uygulanan linoleik asitin komedon oluşumunu ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (26, 27, 64, 65).

Ayrıca yapılan çalışmalarda hem folikülü infiltre eden hücreler hemde folikül duvarındaki bazal keratinositler üzerinde intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selectin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve insan lökosit antijeni-Dr (HLA-DR) gibi hücre yüzey moleküllerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Başta IL-1 α olmak üzere çeşitli inflamatuar sitokinlerin vasküler endotelial hücreleri ve inflamatuar hücreleri uyararak bu moleküllerin artışını sağladıkları ve akne inflamasyonunda rol aldıkları ileri sürülmüştür (61).

1.1.1.4. Etyolojide Rol Oynayan Diğer Faktörler

1.1.1.4.1 Genetik Yatkınlık

Aknenin kalıtımla ilişkisine sıklıkla değinilmektedir ancak genetik geçişle ilgili kesin kanıtlar bulunmamaktadır ve geçiş mekanizması tam olarak bilinmemektedir (20). Sebace bezlerin sayısı, boyutu ve aktivitelerinin kalıtımla iletildiği bilinmektedir. Ayrıca tek yumurta ikizleri arasında akne prevalans ve şiddet uyum oranları oldukça yüksek bulunmaktadır (1).

Akne patogeneğinde androjen ve lipid anormalliklerine neden olan birçok genin rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle neonatal akne de CYP21 gen mutasyonu sonucu steroid 21- hidroksilaz enzim eksikliği gösterilmiştir (46).

İngilterede yapılan retrospektif bir çalışmada, aknesi olan monozigot ve dizigot ikizlerde akne gelişiminde uyuma saptanmıştır (33). Ancak akne prevalansının çok yüksek olması nedeniyle patogenezi sadece genetik faktörlere bağlamak yanlış bulunmaktadır (1).

1.1.1.4.2. Diyet

Akne gelişiminde diyetin rolü her zaman tartışma konusu olmaktadır. Çoğu akne hastası aknelerinin çikolata, çerez, yağlı yiyecekler ile arttığını ifade etseler de yapılan çalışmalar diyetin akne etyolojisinde önemli bir rolü olmadığını göstermektedir (66, 67).

Son yıllarda yapılan çalışmalar yüksek glisemik yüklü diyetle akne arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Kırsal kesimde yaşayanlarda akne sıklığının daha az olmasının diyetdeki glisemik yük farkı ile açıklanabileceği düşünülerek çeşitli araştırmalar yapılmış, yüksek glisemik yüklü diyetle akne arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Yüksek glisemik yük içeren batı tarzı beslenmenin kan insülinini ve IGF-1'i yükseltebileceği, bu hormonlarında hem adrenal hemde gonadal androjen üretimini uyararak sebun üretimini etkileyip akne oluşumuna neden olabileceği öne sürülmüştür (33, 68).

Yapılan bazı çalışmalarda araştırmacılar, süt ve süt ürünleri tüketimi ile akne gelişimi arasında ilişki saptamış ve sütün hormon, androjen, progesteron ve IGF-1 gibi biyolojik aktif moleküller içerdiği ve bunların da akneyi stimüle edici etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (68, 69, 70).

1.1.1.4.3. Hiperhidroz

Hastaların yaklaşık %15 kadarında terleme ile akne sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Sıcak hava ve nemin foliküler tıkanmaya neden olabileceği düşünülmektedir (20, 71).

1.1.1.4.4. Stres

Aknenin kendisi psikolojik stres faktörü olduğu gibi streste akne etyolojisinde yer almaktadır (33). Akneli hastalarda özgüvende azalma, düşük benlik saygısı, sosyal ilişkilerde zorluk, sosyal fobi, ağrı ve keyifsizlik gibi psikosomatik bulgular,

depresyon ve anksiyete prevalansında artış söz konusudur. Akne tedavisi sonrasında psikolojik durumda düzelme olması da akne ile psikiyatrik bulgular arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (72).

Stresin akne lezyonlarında artışa neden olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Yeni ve devam eden çalışmalarda insan sebositlerinde fonksiyonel olarak CRH, melanokortin, β -endorfin, vasoaktif intestinal polipeptid, nöropeptid Y reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Burada sayılan özellikle stresle ilişkili olarak artan CRH ve diğer nöropeptidlerin, akne lezyonlarını, bu reseptörlere bağlandıktan sonra sebositlerde proliferasyon, diferansiasyon, inflamatuvar sitokinlerin üretimi, androjen metabolizasyonu ve lipogenez yolu ile artırdığı düşünülmektedir (44, 45, 46).

Son yapılan çalışmalarda, akne patogeneğinde rol oynadığı saptanan substans P'nin akneli hastaların sebese bezlerinin etrafında yer aldığı ancak kontrol grubunda bu duruma rastlanmadığı görülmüştür (73). Stres durumunda periferik sinir uçlarından salınımı artan substans P maddesinin, sebosit proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerinde uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (45).

1.1.1.4.5. Ultraviyole

Güneş ışığının, hastaların yaklaşık %70'inde akne lezyonlarını azalttığı bilinmektedir. Akne gelişiminde önemli bir role sahip olan *P. acnes*, normal metabolizmasının bir sonucu olarak çeşitli porfirinler üretir ve bu üretim ışıkla beraber artış göstermektedir. *In vitro* deneyler de düşük doz ultraviyole (UV) ile *P. acnes*'in inaktive olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen UVA ve UVB ile yapılan tedaviler pratikte başarısızlıkla sonuçlanmıştır (74).

1.1.1.4.6. Sigara

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sigaranın, akne prevalansı ve şiddetinde klinik olarak önemli olduğunu göstermiştir. Çalışmalar özellikle sigara dumanının yüksek oranda polisiklik aromatik hidrokarbon ve araşidonik asit içerdiğini, bunlarında fosfolipaz A2 bağımlı inflamasyon yolağını tetiklediklerini göstermiştir (46, 75).

1.1.1.4.7. İlaçlar

Kortikosteroidler, androjenik hormonlar, progestinler, adrenokortikotropik hormon, psoralen + ultraviyole A (PUVA), halojenli bileşikler (brom, iyot, klor),

tetrasiklinler, pridoksin (vitamin B6), siyanokobalamin (vitamin B12), barbitüratlar, lityum, izoniyazid, fenitoin, aktinomisin D gibi ilaçlar akneye neden olabilmektedir. Ek olarak son yıllarda kanser tedavisinde kullanılan gefitinib, setuksimab, erlotinib gibi epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü gibi ilaçların da akne oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (76). Bu ilaçlar mevcut akne lezyonlarını artırabildikleri gibi yeni lezyon oluşumuna da neden olabilmektedir. İlaçlar çeşitli mekanizmalarla akneye yol açabilirler (77).

1.1.1.4.8. Travma

Lokal travmaya yanıt olarak epidermal keratinositlerden ve infrainfundubulumdan salgılanan IL-1 α mikrokomedon oluşumunu tetikleyerek akne oluşmasına katkıda bulunmaktadır (21). Ayrıca tekrarlayan travma ve friksiyon ile pilosebase ünite oklüzyonu ile akne lezyonları gelişebilmektedir (19).

1.1.1.4.9. Kozmetikler ve Nemlendiriciler

Kozmetik ürünler akne etyolojisinde yer alan eksojen faktörlerden biridir. Birçok kozmetik ürün, komedojenik özelliğe sahip olan lanolin ve diğer petrol türevleri, bitkisel yağlar, lauril alkol, bütül stearat, stearil alkol ve oleik asit içermektedir. Bu tür ürünler kullanan kişilerde daha çok kapalı komedonlar oluşmakta ve ürünün kullanımının kesilmesiyle lezyonlar gerilemektedir (19, 71).

1.1.1.4.10. Premenstruel Alevlenme

Akneli kadınların %70 kadarı premenstruel dönemde (menstrasyondan 2-7 gün önce) lezyonlarının şiddetlendiğini ifade etmektedir (20). Menstruel siklus ve akne arasındaki ilişki net olmamakla beraber yapılan çalışmalarda menstruel dönemde sebum yapımında azalma olduğu bulunmuştur. Akne lezyonlarında görülen alevlenmenin, premenstrüel dönemde gelişen cilt ödeminin foliküler kanalı tıkayarak sebumun deri yüzeyine salınımını engellemesine bağlı olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür (78).

1.1.1.5. Klinik

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik inflamasyonla seyreden bir hastalığıdır. Sebase bezlerin daha yoğun olduğu seboreik bölgeler olarak tanımlanan başlıca yüz olmak üzere daha az sıklıkla da omuzlar, sırt ve göğse yerleşir. Göz kapakları ve dudakların vermilion bölgesi dışında yüzün her yerinde yerleşebilirken en çok tutulan yüz bölgeleri alın ve yanaklardır (4).

Akne vulgarisin non inflamatuvar lezyonları komedon adını alır. Komedonlar açık ve kapalı olmak üzere iki tiptir. Daha nadir olarak çapları 3-4 milimetre (mm)'yi bulan makrokomedonlarda bulunabilir. Kapalı komedonlar (beyaz noktalar), tipik olarak 1-2 mm deri renginde veya beyazımsı foliküler papüllerdir. Foliküler açıklık ve eritem izlenmez. Çıplak gözle görülmesi zor olan bu lezyonlar palpasyonla kolaylıkla hissedilebilir. Açık komedonlar (siyah noktalar) ise belirgin foliküler açıklığa sahip 1mm çapında düz veya deriden hafif kabarık olarak izlenen lezyonlardır(1, 4, 79). Ortasında melanin ve lipid peroksidasyonuna bağlı olduğu düşünülen siyah renkli keratin ve lipidden oluşan bir tıkaç bulunur (1). Kapalı komedonlar açık komedonlara göre daha fazla oranda inflamatuvar akne lezyonlarına dönüşür (4).

Komedonların dermise açılarak gelişmesine yol açtığı inflamatuvar akne lezyonları klinik olarak papül, püstül, nodül ve kist olarak tanımlanmaktadır. Papüller foliküler yerleşimli, eritemli 1-5 mm çapındaki lezyonlardır. Kalıcı skar bırakmadan iyileşebilecekleri gibi püstüllere de dönüşebilirler. Püstüller papüller üzerinden gelişen içleri beyaz steril pü ile dolu olan inflamatuvar lezyonlardır. Lezyonların şiddeti ilerledikçe daha inflame, endüre ve hassas olan yaklaşık 1 santimetre (cm) çapındaki nodüller gelişir. Kistler klinik olarak nodüllere benzeyebilmekle beraber daha yumuşak kıvamlıdırlar ve daha derin yerleşimli olabilirler. Yoğun pürülan veya kanlı seröz nitelikte sıvı içerebilirler. Bu kistler diğer apse formasyonları gibi deriye açılıp içeriklerini boşaltmazlar. Şiddetli nodülökistik aknesi olan hastalarda bu kistler sıklıkla birleşme eğilimi göstererek sinüs traktları içeren inflame plakları oluştururlar (1, 4, 79).

Aknenin papül ve püstülleri sıklıkla herhangi bir iz bırakmadan bir-iki hafta içinde gerilerken daha derin yerleşim gösteren püstül, nodül ve kistleri çoğunlukla daha uzun süre devam ederek eritem, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, atrofik veya hipertrofik skarlar bırakarak iyileşebilirler (4). Genellikle nodüler ve kistik aknenin komplikasyonu olarak görülen akne skarları; ice pick, rolling, boxcar ve hipertrofik olmak üzere dört farklı şekilde izlenmektedir (49).

Akne şiddetini değerlendirmek amacıyla çok sayıda derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu derecelendirme sistemlerinden biride Global Akne Derecelendirme Sistemidir (GADS). Bu derecelendirme sisteminde alın, yanaklar,

burun, çene, göğüs ve sırtın üst kısmı değerlendirmeye alınan vücut bölgeleridir. Bu vücut bölümlerinin yüzey alanına uygun belirli bir katsayısı bulunmaktadır. Bu bölgelerde bulunan lezyon tiplerine göre belirlenen bir puan bulunmaktadır ve puanı en yüksek olan lezyon değerlendirmeye alınır. Bölgelere verilen klinik puan ile bölge katsayılarının çarpımı sonucu çıkan tüm bölge puanları toplanır. Elde edilen değer hastanın global akne skorudur. Lezyonların puanı, komedon için 1, papül için 2, püstül için 3, nodül için 4'dür. Bölgelerin puanı, alın ve yanaklar için 2, burun ve çene için 1, göğüs ve sırt için ise 3'dür. Bu derecelendirme sistemi ile elde edilebilecek en yüksek puan 44'tür. Toplam puan, 1-18 arasında olanlar hafif şiddetli, 19-30 arasında olanlar orta şiddetli, 31-44 arasında olanlar ise şiddetli akne olarak kabul edilir (80).

1.1.1.6. Diğer Akne Tipleri

1.1.1.6.1. Neonatal Akne

Sağlıklı yenidoğanların %20'den fazlasında görülen neonatal akne tipik olarak yanaklar ve burun üzerinde inflame papüller olarak ortaya çıkar. Genellikle doğumdan iki hafta sonra ortaya çıkıp ilk üç ay içinde geriler. Patogenezi net olmamakla beraber *Malassezia* suşlarının ve maternal androjenler tarafından uyarılarak artan sebum sekresyonunun etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Topikal %2 ketokonazol uygulanmasının ardından lezyonlarda gerileme gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir (1, 81).

1.1.1.6.2. İnfantil Akne

Yaşamın ilk 6-16 ayları arasında görülen infantil akne, neonatal akneye göre daha çok komedonların baskın olduğu nadir akne formudur. Komedonların yanı sıra papül, püstül, nodül ve nadiren kistik lezyonlar izlenmekle beraber bu lezyonlar kalıcı skar gelişimi ile iyileşebilmektedir. Erkek bebeklerde daha sık görülür. İmmatür infantil adrenal bezlerden salgılanan DHEA seviyelerindeki geçici yükselmelerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Genellikle lezyonlar 1-2 yaşında gerilemektedir (1, 81).

1.1.1.6.3. Akne Konglobata

Genellikle erişkin yaşlarda başlayan, nadir görülen, tedaviye dirençli nodülökistik bir akne formudur. Geç başlangıçlı olması ve kronik, tedaviye dirençli

seyri ile akne vulgaristen ayrılır. Kadınlarda da görülebilmekle beraber erkeklerde daha sıktır (1, 4).

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çok sayıda grube komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, drene olan ve birleşen sinüslerle seyretmekle beraber sistemik semptomlar eşlik etmemektedir. Akne vulgarisin aksine yüzden çok gövde, sırt, üst kollar, uyluk ve gluteal bölgeleri tutar. Lezyonlar sıklıkla keloidal ya da deprese skatrile iyileşir. Tedavisi oldukça zor bir hastalıktır (4).

1.1.1.6.4. PAPA Sendromu

Piyoderma gangrenozum, steril piyojenik artrit ve akne konglobatanın beraber görüldüğü bir akne varyantı olan PAPA sendromu otozomal dominant geçişli kalıtsal bir sendromdur. CD2 antijen bağlayan protein 1 (CD2BP1) genindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkar (1).

1.1.1.6.5. Akne Fulminans

Akne fulminans sistemik semptomların da eşlik ettiği, kistik aknenin en şiddetli formudur. Daha çok genç erkeklerde görülür. Akut olarak başlayan nodüler ve süpüratif akne ile karakterizedir. Etkilenen bireyler akne başlangıcından önce hafif-orta şiddette akneye sahipken hızlıca mikrokomedonlarda artış gözlenir. Bunlar belirgin bir şekilde inflamatuvar, hassas, hemorajik kabuklu, ağrılı nodüller, plaklar ve hatta ülserasyonlara dönüşürler. Yüz, boyun, göğüs, sırt ve kolların hepsi etkilenir, skarlar iyileşir (1).

Deri lezyonlarına ek olarak genellikle yüksek ateş, artralji, artrit, miyalji ve hepatosplenomegali eşlik eder. Laboratuvar bulgusu olarak sedimantasyon yüksekliği, lökositoz, proteinüri ve anemi eşlik edebilir. En fazla sternum ve klavikulada olmak üzere osteolitik kemik lezyonları da izlenebilir (1, 49).

1.1.1.6.6. SAPHO Sendromu (Sinovit, akne, püstülozis, hiperostosis, osteitis)

Göğüs ön yüzde hiperostosis, palmoplantar püstülozis, hidradenitis süpürativa ve akne fulminans birlikteliği ile karakterize bir sendromdur. Etyolojisi bilinmemektedir. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Püstüler psoriasis ve psoriasis vulgaris, Sneddon-Wilkinson hastalığı, lineer Ig A dermatozu, Behçet hastalığı, Sweet sendromu ve pyoderma gangrenozum SAPHO sendromu ile ilişkili diğer kutanöz hastalıklardır (1, 49).

1.1.1.6.7. Solid Fasiyal Ödem

Akneli hastalarda yüzde solid, sürekli, inflamatuvar ödemle karakterize akne vulgarisin nadiren görülen bir varyantıdır. Morbihan hastalığı olarak da bilinir. Yüz orta hattı ve yanaklarda şekil bozukluğuna yol açan yumuşak doku şişliği mevcuttur. Bu şişliğe eritem ve aknede eşlik etmektedir. Persistan ödemin patogenezi tam olarak bilinmemektedir; ancak mast hücreleri ile indüklenen kronik inflamasyon sonucu gelişen fibrozisin lenf damarlarında obstrüksiyona neden olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavilere oldukça dirençli olup spontan gerileme görülmez (1, 81).

1.1.1.6.8. Akne Mekanika

Pilosebase ünitenin tekrarlayan mekanik ve friksiyonel obstrüksiyonuna sekonder gelişen akne mekanika komedonların görüldüğü iyi sınırlı likenifiye hiperpigmente papül ve plaklarla karakterizedir. Kask, yaka, askı, kemer gibi kullanılan eşyalara bağlı olarak gelişmektedir (1).

1.1.1.6.9. Akne Ekskoriye

Esas olarak genç kadınlarda görülen nörotik ekskoriasyonun varyantı olarak düşünülen komedon ve püstüllerin olduğu hafif bir akne varyantıdır. Hastanın bu lezyonları sıkması veya koparması ile lineer kırmızı erozyonlar oluşmakta ve tekrarlayan yolma eylemi ile beraber kalıcı hiperpigmentasyonla seyrebilmektedir. Çoğunlukla psikolojik sıkıntılarla birliktelik gösterir (4, 81).

1.1.1.6.10. Meslek Aknesi

Çalışma ortamında belli endüstriyel ve kimyasallara maruz kalan bazı kişilerde ortaya çıkabilen büyük komedon, papül, püstül ve yer yer kistlerden oluşan diffüz erüpsiyondur. Foliküler oklüzyon yaparak akne gelişimine neden olan bu bileşikler arasında klorlu hidrokarbonlar, endüstriyel çözücüler, kömür katranı türevleri ve yağlar yer alır. Lezyonlar kimyasallar ile doymuş giysilerle uzun süre yakın temasta kalan deride gövde ve ekstremitelerde oluşur (81).

1.1.1.6.11. Klor Akne

Elektrik iletkenleri ve yalıtkanları, insektisidler, fungusidler, herbisidler ve ahşap koruyucularda bulunan klorlu aromatik hidrokarbonlarla birkaç haftalık temas sonrası gelişen mesleksel akne için kullanılan bir terimdir. Baş ve boyunun malar,

retroaurikular ve mandibular bölgeleri ile aksilla ve skrotum gibi bölgelere yerleşen küçük kistik lezyonlar ve nodüller ile karakterizedir (1).

1.1.1.6.12. Kozmetik Aknesi

Birçok kozmetik ürün, komedojenik özelliğe sahip olan lanolin ve diğer petrol türevleri, bitkisel yağlar, lauril alkol, bütil stearat ve oleik asit içermektedir. Bu ürünleri kullanan 20-40 yaş arası kadınlarda daha çok kapalı komedonlardan oluşan ve topikal uygulama kesildiğinde kendiliğinden iyileşebilen bir akne görülmektedir (20).

1.1.1.7. Akneiform Döküntüler

1.1.1.7.1. İlaça Bağlı Akne

Anabolik steroidler, kortikosteroidler, fenitoin, lityum, izoniazid, iyod, bromidler daha az sıklıkla da tetrasiklin, siklosporin, azotiyoprin, propiltiyourasil gibi pek çok ilaç akne lezyonlarına veya erüptif akneiform lezyonlara neden olabilir. Akne vulgariste görülen heterojen morfolojinin aksine ilaca bağlı akne monomorfik görünümlü inflamatuvar papüller ve püstüller lezyonların gelişimi ön plandadır (1, 76, 77).

1.1.1.7.2. Steroid Aknesi

Yatkınlığı olan bireylerde, sistemik veya topikal kortikosteroid kullanımından 2 -5 hafta sonra, ani başlangıçlı foliküler papül ve püstüller meydana gelebilir. Steroid aknesi boyun, göğüs, kolların üst kısmı ve sırtı tutmakla beraber monomorfik görüntüsü, simetrik dağılımlı olması ile akne vulgaristen ayrılır. Komedon, kist, skar bulunmaz. Steroid aknesi puberteden önce ve ileri yaşta nadiren görülür. Bu ilaç erüpsiyonu oral kortikosteroid devamı veya gelecekteki kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaz (81).

1.1.1.7.3. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör İnhibitörleri İle İndüklenen Erupsiyon

Son dönemlerde solid tümörlerde kullanımları artmış olan gefitinib, setuksimab, erlotinib ve transtuzumab gibi EGFR inhibitörleri ile ilişkili olarak görülen akneiform lezyon insidansı artmaktadır. Klinik olarak yüz, saçlı deri ve üst gövdede erüptif, monomorfik foliküler papüller ve püstüller gözlenir. Komedonal lezyonların yokluğu ile akne vulgaristen ayrılır (1).

1.1.1.7.4. Tropikal Akne

Aşırı ısıcağa maruziyet sonucu gelişen akneiform foliküler erupsiyondur. Daha çok tropikal iklimlerde ortaya çıkar. Gövde ve kalça tutulumunun yoğun olduğu derin, büyük inflamatuvar nodüllerle karakterizedir (1, 79).

1.1.1.7.5. Radyasyon Aknesi

İyonize radyasyon, UV radyasyon gibi farklı radyasyon türleri komedon benzeri papüllerle karakterize akneiform döküntüleri tetikleyebilmektedir. İyonize ışınların foliküler epiteldeki metaplaziyi tetikleyerek yapışık hiperkeratotik tıkaçlara neden olduğu öne sürülmektedir (1).

1.1.1.7.6. Akne Aestivalis

Güneşe maruziyet sonrasında gelişen monomorfik çok sayıda eritemli papüller ile karakterizedir. Özellikle 20-30 yaşındaki kadınlarda görülmekte ve sıklıkla omuz, kol, boyun ve göğüste yerleşmektedir (49).

1.1.1.7.7. Gram Negatif Folikülit

Akne için uzun süreli tetrasiklin gibi oral antibiyotik tedavisi alan hastaların burun deliklerinde gram negatif basil taşıyıcılık oranlarının artmasına bağlı gelişen akneiform lezyonlardır. Hastalar sıklıkla başlangıçta tedaviden fayda gördüklerini; fakat sonrasında lezyonlarında kötüleşme olduğunu belirtmektedir. Burun çevresi, çene, yanaklar gibi yüz bölgesinde gelişen yüzeysel püstüller daha az olarak da nodül ve kistlerle karakterizedir. Burun delikleri ve lezyon kültürlerinden *Escherichia aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* ve diğer gram negatif organizmalar üreyebilir (81).

1.1.1.7.8. Transvers Nazal Katlantı

Erken çocukluk döneminde burnun alar kıkırdak ile triangüler kıkırdağının anatomik olarak birleşim yerine denk gelen transvers lineer olukta ortaya çıkan akneiform eritemli papüller ve milia ile karakterize bir durumdur (1).

1.1.1.7.9. İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom

Küçük çocuklarda özellikle yanaklarda görülen, kendiliğinden gerileme eğilimi gösteren kronik, ağrısız, soliter nodülle karakterize bir durumdur. Çoklu lezyonlar gözlenmez. Ortalama 3.8 yaşında görülür (1).

1.1.1.7.10. Apert Sendromu

Akrosefalosindaktili olarak da bilinen bu sendrom otozomal dominant olarak kalıtılan ve kraniyum, vertebralar, el ve ayaklarda sinostozun izlendiği herediter bir hastalıktır. Bu hastalarda kollar, kalçalar ve bacakların tüm ekstansörlerinde görülen akneiform erupsiyonlara belirgin sebore, tırnak distrofisi, kutanöz ve oküler hipopigmentasyon da eşlik edebilmektedir (1).

1.1.1.8. Histopatoloji

Akne vulgariste henüz klinik olarak komedonlar görülmezken bile histopatolojik olarak mikrokomedonlar gözlenmektedir. Histopatolojik olarak mikrokomedonlarda, infrainfundibular kanal seviyesinde genişleyen sebace bezler, korneosit birikimi ve granüler tabakada belirginleşme gözlenir. Kapalı komedonlarda lezyon içerisindeki bakteri, sebum ve keratinden oluşan içerik yoğunlaşmaya başlayarak foliküler distansiyonu artırır, folikül duvarı incelmış ve sebace bezler küçülmüş olarak izlenir. Açık komedonlarda ise büyük, genişlemiş bir foliküler açıklık ile daha fazla distansiyona uğramış folikül izlenir. Sebace bezler atrofiktir veya yoktur. Daha folikül yırtılmadan önce, erken dönemlerde bile, lezyon çevresinde lenfositler izlenmektedir. Foliküler epitelde spongios gelişmesini takiben foliküle nötrofil göçü gözlenir. İyice gerilip dermis içine rüptüre olan folikül içeriğinde immünojenik bileşenler olan kıl, keratin, bakteriler belirgin olarak inflamatuvar cevabı tetikleterek perifoliküler püstül oluşumuna neden olurlar. Lezyon olgunlaştıkça yabancı cisim granülamatöz inflamasyonu izlenir. İnflamatuvar lezyonları atrofik veya hipertrofik fibrozis izleyebilir (1,4).

1.1.1.9. Laboratuvar Bulguları

Akne vulgarisin rutin laboratuvar incelemelerinde özel bir bulguya rastlanılmamaktadır. Laboratuvar incelemeleri daha çok sistemik tedavi öncesi kullanılması düşünülen ilacın kullanımına bir engel olup olmadığını belirlemede ya da tedavi sürecinde yan etkilerin izleminde kullanılır. Menstrual düzensizliği ile beraber hirsutizm bulguları olan, klasik tedavilere direnç gösteren, geç başlangıçlı aknesi olan adrenal veya over kaynaklı olduğu düşünülen hastalarda hormonal incelemeler yapılmalıdır. Bu amaçla kanda luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), prolaktin, total testesteron, DHEAS, 17- α hidroksi progesteron

düzeyleri ölçülmeli overler ve adrenal bezler ultrasonografik olarak değerlendirilmelidir (4, 82).

Akne vulgaris tanısı konulan her hastaya mikrobiyolojik inceleme yapılmasına gerek duyulmamaktadır. Yapılan anaerobik kültürlerde *P. acnes* ve daha az sıklıkla da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilebilmektedir (4, 49).

1.1.1.10. Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris çok sayıda hastalık ile ayırıcı tanıya girmektedir. Ancak lezyonların morfolojisi, lokalizasyonu ve hastalığın başlangıç yaşı tanı seçeneklerinin sınırlandırılmasına yardımcı olmaktadır (1).

Komedonal ve inflamatuvar olmayan aknenin ayırıcı tanısında trikoepitelyoma, trikodiskoma, fibrofoliküloma gibi deri eki tümörleri, sebace hiperplazi, nevus komedenikus, kolloid milyum, siringoma, foliküler musinoz, kontakt akne, trikostazis spinuloza, sistemik steroidler ve anabolik steroidlere bağlı akne yer almaktadır (1).

İnflamatuvar akne ayırıcı tanısında ise Gram negatif folikülit, stafilokoksik folikülit, eozinofilik folikülit, *Pitrosporum ovale* ve *Demodex* folikülit gibi folikülitler, akne rozasea, dış etkenlere bağlı akneler (akne mekanika, akne medikamentoza, ilaç aknesi gibi), akne konglobata ve akne fulminans gibi şiddetli akne formları, fronkül, karbonkül, sikozis simpleks, perioral dermatit, sifiliz, lupus miliaris disseminatus faciei, foliküler mikozis fungoides, sarkoidoz, adenoma sebaceum gibi hastalıklar düşünülmelidir (1, 4, 49, 83).

Neonatal akne ayırıcı tanısında sebace hiperplazi, miliarya rubra, milyum, kandidal enfeksiyonlar, neonatal sefalik püstüloz yer almaktadır (1, 4).

1.1.1.11. Tedavi

Akne sıklıkla kendini sınırlayan bir hastalık olmakla beraber şiddetli seyrettiği durumlarda kalıcı skatrislere ve kozmetik sıkıntılara yol açabilmektedir. Bu durum hastalarda sosyal uyum bozukluğuna, strese ve anksiyeteye neden olabilmektedir. Fiziksel ve psikolojik komplikasyonları önlemek amacı ile hastalara etkili ve erken tedavi başlamak gerekmektedir (84).

Akne tedavisi tamamen hastaya özel olarak planlanan bir tedavidir. Tedavi planı yapılırken hastalığın şiddetini azaltıp sonlandıracak tedavi belirlenmeli, böylece skar riski azaltılarak hastanın psikososyal açıdan iyilik halinin sağlanması

amaçlanmalıdır. Detaylı bir anamnez ve fizik muayene, uygun ve etkili bir tedavi planı yapılmasına yardımcı olmaktadır. Tedavi seçimi lezyonların şiddetine, lezyonun türüne, hastanın yaşına, deri rengine ve deri tipine, skarlanma veya postinflamatuvar pigment değişikliklerinin varlığına ve daha önce uygulanmış tedavilere göre planlanır (1, 85, 86).

Akne tedavisinde amaç, hastalığın etyopatogenezinde yer alan patolojik süreçleri normale çevirmektir. Buradan yola çıkarak tedavide kullanılan ajanların (lokal veya sistemik) etkileri, akne patogenezindeki mekanizmalara olan etkileri nedeniyle dört grupta toplanmaktadır:

1. Foliküler keratinizasyonu düzelten (komedolitik),
2. Sebace bez aktivitesini azaltan,
3. Foliküldeki bakteriyel popülasyonu, özellikle de *P. acnes*'i azaltan,
4. Antiinflamatuvar etki gösteren ilaçlar (85, 86).

1.1.1.11.1 Topikal Tedaviler

Topikal ajanlar özellikle komedonal akne ve düşük şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde tek başına veya sistemik ajanlarla beraber kullanılabilir. Bu ilaçların keratolitik, keratinizasyonu azaltıcı, *P. acnes*'in üremesini engelleyici ve antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılmaktadır (20).

Topikal tedaviler etkilenen alana uygulandığında tedavinin yanısıra yeni lezyon çıkışını da önleyebilir. Jeller, ilaçlı pedler ve yıkama solüsyonları yağlı ciltlerde kurumaya yardımcı olmaktadır. Losyon, krem ve pomad formlarının uygulanması ise kuru ve kolay tahriş olan ciltlerde uygun olmaktadır (87).

1.1.1.11.1.1 Topikal Retinoidler

Komedonal ve hafif- orta inflamatuvar akne vulgaris monoterapisinde kullanılmaktadır. Topikal retinoidler, anormal keratinosit mitozunu, hiperkeratinizasyonu ve inflamasyonu azaltarak komedolitik etki gösteren A vitamini türevleridir (1, 88). Retinoidler etkilerini nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptör ve retinoid X reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederek biyolojik yanıt oluşturmaktadır (89). Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini azaltarak anti inflamatuvar etki de gösterirler (87).

En sık yan etkileri iritasyon, eritem ve deride soyulmadır. Bunu önlemek için hastalara küçük miktarlarla tedaviye başlaması anlatılmalıdır. Optimal yanıt 12 hafta sonra alınır. Sürekli uygulama alevlenmeleri önleyebilir. Kullanımlarının ilk 3-4 haftasında akne alevlenmesi gözlenir ancak kullanıma devam edilmesi halinde bu durum düzelmektedir (1, 87).

En sık kullanılan topikal retinoidler tretinoin, isotretinoin, adapalen ve tazoretendir (1).

Tretinoin akne tedavisinde kullanılan ilk komedolitik ajandır. Ayrıca belirgin antiinflamatuvar özellik de gösterdiğinden komedonal ve hafif, orta şiddetli aknede tek başına kullanılabilir. Diğer topikal ajanlarla kullanıldığında ilaçların sebace folikül içine penetrasyonunu artırmaktadır (1).

En sık olarak iritasyona neden olmakla beraber stratum korneumda incelmeye neden olması dolayısı ile kullanıcının güneş duyarlılığını da artırmaktadır. Tretinoin fotolabil olduğundan gece uygulanımı önerilmektedir. Potansiyel iritasyon etkilerini azaltmak için düşük konsantrasyonlarda tretinoin krem ile tedaviye başlanıp sonrasında daha yüksek konsantrasyonlar ve jel formları kullanılır. Gebelik kategorisi C dir (1, 88).

İsotretinoin tretinoinle benzer etki göstermekle beraber daha az iritasyona neden olmaktadır. Sistemik isotretinoinden farklı olarak ise sebace bez boyutlarını ve sebum sekresyonunu azaltmaz (89).

Sentetik bir retinoid olan adapalen aromatik naftoik asit türevidir. RAR- γ reseptörüne spesifik olarak bağlanır. Tretinoinle benzer mekanizmalarla etki etmekle beraber tretinoinden farklı olarak daha az komedolitik etki gösterir ve fotostabildir. Ayrıca daha az iritasyona neden olmaktadır (1, 89).

Tazoretin sentetik asetlenik retinoiddir ve adapalen gibi RAR- γ reseptörüne spesifik olarak bağlanmaktadır. Foliküler korneosit adhezyonunu ve keratinizasyonu normale dönmesini sağlayarak etki göstermektedir. Günlük ve ya 5-30 saniye gibi kısa süreli kontakt tedaviler şeklinde uygulanabilmektedir. Gebelik kategorisi X dir (89).

Ayrıca motretinid, retinol β - glukuronid ve retinaldehid gibi vitamin A metabolitleride akne tedavisinde kullanılmaktadır (89).

1.1.1.11.1.2. Benzoil Peroksit

Akne tedavisinde uzun yıllardır kullanılan benzoil peroksit güçlü antimikrobiyal, hafif anti inflamatuvar ve komedolitik etki göstermektedir. Folikül içindeki *P. acnes*' i serbest oksijen aracılığı ile öldürerek etki etmektedir. Diğer antimikrobiyal ajanların aksine benzoil peroksit'e karşı mikrobiyal direnç bildirilmemiştir. Antibiyotiklerle kombine kullanımları etkinliklerini artırmaktadır. %2,5, %5 ve %10 gibi değişik konsantrasyonlarda jel, sabun, losyon ve krem formları mevcuttur. Bunlara ek olarak %5 benzoil peroksitin %3 eritromisin ve %1 klindamisinle kombine preparatları mevcuttur. Günde iki kez uygulanması önerilmektedir. Deride kuruluk ve irritasyona, nadiren de alerjik kontakt dermatite neden olabilmektedir. Ayrıca benzoil peroksit beyazlatıcı bir ajan olduğundan saç ve kıyafetleri beyaza boyayabilmektedir (1, 87, 88, 89).

1.1.1.11.1.3. Azelaik Asit

Azelaik asit tahıl ürünlerinde bulunan ve doğal olarak ortaya çıkan bir dikarboksilik asit türevidir. Epidermal keratinizasyonu düzenler, anti bakteriyel ve anti inflamatuvar etki gösterir. Tirozinazın kompetitif inhibitörü olması postinflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılmasına olanak tanımaktadır. %20'lik krem ve %15'lik jel formu bulunmaktadır ve günde iki kez uygulanabilmektedir. Gebelikte kullanılabilir. Eritem, kaşıntı ve geçici yanma hissi gibi yan etkiler dışında iyi tolere edilmektedir (1, 49, 89).

1.1.1.11.1.4. Salisilik Asit

Salisilik asit, komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Ayrıca hafif kimyasal iritan etki ile aktif akne lezyonlarını kurutarakta tedaviye katkıda bulunmaktadır. % 0.5- 2'lik konsantrasyonda jel, krem, losyon, sabun ve solüsyon formları mevcuttur. Günde bir veya iki defa uygulanabilir. Yan etkileri arasında eritem ve deskuamasyon yer almaktadır (1, 88).

1.1.1.11.1.5. Sodyum Sülfasetamid

Sülfür preparatları Hipokrat döneminden beri akne tedavisinde kullanılmaktadır. İyi tolere edilen bir topikal antibiyotik olan sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimini yarışmalı olarak inhibe ederek *P. acnes* üremesine engel olmaktadır. Sodyum sülfasetamid %10'luk losyon

tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile akne tedavisinde kullanılmaktadır (1, 88).

1.1.1.11.1.6. Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler orta şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde kullanılmaktadır. Folikül içindeki ve deri yüzeyindeki *P. acnes* popülasyonunu azaltarak ve dolayısıyla *P. acnes*' in lipaz aktivitesini azaltıp deri yüzeyindeki serbest yağ asiti üretimini baskılayarak etkilerini gösterirler. Ayrıca kemotaksisi baskılayarak anti inflamatuvar etki ile de akne tedavisine katkıda bulunurlar (89).

En sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisinidir. Topikal antibiyotikler monoterapiden çok tretinoin, azelaik asit veya benzoil peroksit ile kombine edilerek kullanılır. Kombinasyon tedavi uygulanması hem *P. acnes*' e karşı gelişen antibiyotik direncini önlemekte hemde uygulanan tedavinin deriye penetrasyonunu artırmaktadır. Eğer monoterapi tercih edilecekse 3-4 haftadan daha uzun süreli kullanımlar önerilmemektedir (89).

Eritromisinin %1-4 arasında değişen oranlarda solüsyon, jel ve pomad formları mevcuttur ve gebelerde güvenle kullanılabilir. Klindamisinin de %1'lik konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formu bulunmaktadır. Ayrıca %3 eritromisin %5 benzoil peroksit jel, % 4 eritromisin % 0.25 tretinoin jel, %2 eritromisin % 0.05 isotretinoin jel ve %1 klindamisin % 5 benzoil peroksit jel kombine preparatları da mevcuttur (89).

Akne tedavisinde kullanılan bir diğer antibiyotik seçeneği olan topikal tetrasiklinlerin %3'lük merhem formu mevcuttur (90).

Florokinolon türevi olan nadifloksasin akne tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan bir topikal antibiyotiktir. %1'lik krem formu bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliğin yanı sıra nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1 α , IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını baskılamaktadır (91).

Topikal antibiyotiklere bağlı olarak eritem, deskuamasyon, kuruluk, kaşıntı ve yanma gibi yan etkiler görülebilir (88).

1.1.1.11.1.7. Topikal Dapson

Son dönemlerde topikal olarak uygulanan dapsonun antimikrobiyal ve anti inflamatuvar etkilerinden faydalanılarak akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

%5 dapson jel preparatı mevcuttur. Günde iki defa uygulanan dapsonun hem etkili hem güvenli olduğu gösterilmiştir (92, 93).

1.1.1.11.2. Sistemik Tedaviler

1.1.1.11.2.1. Sistemik Antibiyotikler

Topikal ajanların yetersiz kaldığı ya da tolere edilemediği veya orta-şiddetli akne tedavisinde, özellikle göğüs, sırt ve omuzun yaygın olarak tutulduğu akne hastalarında sistemik antibiyotikler sıklıkla kullanılmaktadır. *P. acnes* iv vitro olarak makrolid, tetrasiklin, penisilin, klindamisin, aminoglikozid, sefalosporin, trimethoprim ve sülfonamid grubu antibiyotikler gibi pek çok antibiyotiğe duyarlıdır. Ancak antibiyotiklerin etkinlik gösterebilmesi için *P. acnes*' in çoğaldığı pilosebace folikülün lipidden zengin ortamına ulaşması gerekmekte olduğundan penisilin ve sefalosporinler gibi hidrofilik antibiyotikler akne tedavisinde etkili değildir. Trimethoprim ve klindamisin ise yan etkilerinden dolayı tercih edilmez. Akne tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotikler arasında tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, ve azitromisin yer almaktadır. Oral tedavi yanıtı tedaviden ortalama 6 hafta sonra görülmeye başlar. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra oral tedavi doz azaltılarak kesilmeli ve topikal tedavi ile idame edilmelidir. Oral tedaviye en az 4 ay devam edilmelidir. Oral antibiyotiklerle beraber topikal uygulamalar kombine edilerek uygulanabilir ki bu tedaviye yanıtı artırmaktadır (86, 87, 94).

Aknenin sistemik antibiyoterapisinde sıkça kullanılan tetrasiklinler, nötrofil ve monosit kemotaksisini engelleyerek, makrofaj fonksiyonları üzerinde etki göstererek ve matriks metalloproteinaz ve kollajenaz aktivitelerini azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir. Tetrasiklinlerin akne tedavisinde başlangıç dozları 500-1000 mg/gün arasında değişkenlik göstermektedir. Absorbsiyonu yiyeceklerden etkilendiği için yemeklerden bir saat önce veya iki saat sonra alınmalıdır. İskelet sistemi üzerinde etkili olması ve dişlerde renk değişikliği yapması nedeniyle gebelerde ve 12 yaş altında kullanımı kontrendikedir. Yan etkileri arasında gastrointestinal irritasyon, fotosensitivite, vulvovajinal kandidiazis, foto onkoliz yer almaktadır. Ayrıca benign intrakranial hipertansiyon ve sweet sendromunada neden olabilmektedir (86, 94, 95).

Tetrasiklin türevleri olan doksisiklin ve minosiklin de akne tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Tetrasiklinden farklı olarak emilimleri yiyeceklerden etkilenmez. Ayrıca doksisiklin tetrasikline nazaran daha lipofiliktir; bu nedenle pilosebase birime daha hızlı geçmekte ve daha hızlı etki göstermektedir. Doksisiklinin önerilen tedavi dozu 100-200 mg/gün'dür. Fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabilmektedir (94, 95).

Minosiklin ise en lipofilik antibiyotiktir, pilosebase birimde yüksek yoğunluğa ulaşmaktadır. Bölünmüş dozlar halinde 100-200 mg/gün kullanımı önerilmektedir. Gastrointestinal sistem absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmez. Olası yan etkileri arasında; deri ve mukozalarda karbofusin benzeri pigmentasyon, psödötümör serebri, poliarteritis nodoza, otoimmün hepatit, alerjik ve ürtikeryal reaksiyonlar, ilaç ilişkili lupus, pankreatit, pnömoni ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar yer almaktadır. Ayrıca hepatotoksisite ve miyokard nekrozu sonucu ölüme neden olabilmektedir. Her 3-4 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ve anti nükleer antikor kontrol edilmelidir (94, 95).

Limesiklin yeni kuşak tetrasiklinlerdendir. Minosikline benzer etkinliği mevcuttur. 300 mg/gün dozunda başlanıp iki hafta sonunda 150 mg/gün' e düşülür. Hiperpigmentasyon, vestibüler bozukluklar, fotosensivite en önemli yan etkileridir. Gıda ile alınabilir (86, 94).

Eritromisin, klindamisin ve azitromisin akne tedavisinde sık olarak kullanılan makrolid grubu antibiyotiklerin üç üyesidir. Eritromisinin 500 mg günde iki defa kullanımı önerilmektedir. Gastrointestinal rahatsızlığa yol açtığı için yemeklerle beraber alınması önerilir. Gebelerde ve emzirenlerde güvenle kullanılabilir (95).

Klindamisin mevcut yan etki profilinden dolayı akne tedavisinde çok fazla tercih edilmez. Klindamisin kullanan hastaların %20-30' unda diare, pseudomembranoz kolit görülebildiğinden akne tedavisinde daha çok topikal kullanımı tercih edilmektedir (95).

Azitromisin haftada 3 gün 500 mg dozda 3 ay boyunca önerilen diğer bir makrolid grubu antibiyotiktir. Gebelikte güvenle kullanılabilir (95).

Trimethoprim-sulfometoksazol, yan etki profilinin geniş olması nedeniyle sadece diğer antibiyotik tedavilerine yanıtız şiddetli akne olgularında kullanılmaktadır. Günde iki defa 200-300 mg dozlarında önerilmektedir (49, 95).

1.1.1.11.2.2. İsoetreinoin

Oral isotretinoin yaklaşık olarak 20 yıldır akne tedavisinde kullanılan A vitamini türevi bir ajandır. Akne patogenezindeki tüm basamaklara etki eden tek ajan olma özelliğini taşıyan isotretinoin, %70-89 gibi uzun remisyona dönemine sahip olan akne tedavisindeki en etkili ilaçtır. Sadece şiddetli, kistik, skarlarla iyileşen akne tedavisinde kullanılmakla kalmayıp uzun süre topikal tedavi ve oral antibiyotiklere yanıtızsız ve psikolojik sorunlara yol açan orta-şiddetli akne hastalarında da kullanılmaktadır. Ayrıca akne fulminans, gram-negatif folikülit, pyoderma fasialede kullanım endikasyonları içinde yer almaktadır (84, 87, 94, 96, 97).

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber ana etkisi pilosebace folikül üzerine olup, bazal sebositlerin üretimini ve olgunlaşmasını engelleyerek, sebum yapımını azaltır ve sebase bezlerin küçülmesine neden olur. Sebum salgısının azalması sonucunda da *P.acnes* üremesi baskılanmaktadır. Hem *P. acnes* üremesinin baskılanması ile hem de bilinmeyen mekanizmalarla antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Ayrıca duktal kornifikasyonu azaltıp, keratinizasyonu düzenleyerek komedogenezini baskılamaktadır (97).

Doz 0.5-1 mg/kg/gün arası kullanılmaktadır, daha düşük dozlarda etki çok zayıftır ve daha hızlı nüks meydana gelir. Doz tek seferde veya ikiye bölünmüş olarak verilebilir. Yemeklerle beraber kullanımı emilimini artırmaktadır. Kullanılan toplam doz tedavi etkinliğini belirlemektedir. Önerilen kümülatif doz 120-150 mg/kg'dır. Klinik yanıt ilk 1-3 ay içinde alınmaktadır. Ayrıca düşük doz tedavi rejimlerinde (her ay bir hafta günde 20 mg ve ya haftada 3 gün 10 mg) hastalığı kontrol altına almada etkili olduğu bildirilmiştir. Düşük dozlu tedavi rejimleri özellikle yaşlı hastalarda, aşırı seboresi olan ve uzun süre tedaviye ihtiyacı olan hastalarda tercih edilebilmektedir (84, 94). Şiddetli kistik aknesi olan hastalarda kullanımın ilk aylarında lezyonlarda alevlenme meydana gelebilmektedir. 0.5 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda tedaviye başlamak ve ilk 2-3 hafta beraberinde 0.5-1 mg/kg/gün oral kortikosteroid kullanmak bu alevlenmeyi önleyebilmektedir (84, 94, 96, 97).

İsoetreinoinin yan etkileri A hipervitaminozuna bağlı olarak gelişmektedir. En önemli yan etkisi teratojenitedir. Gebelikte kesinlikle kullanılmamalıdır. Tedaviye menstrual siklusun 3. günü başlanmalı ve biri bariyer yöntem olmak üzere iki farklı

kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. İstretinoin ve oral kontraseptifler (OKS) arasında etkileşim bulunmamaktadır. İstretinoin mutajenik olmamakla beraber erkeklerde kullanımı bir sorun yaratmamaktadır (84). Tedavi bittikten 1 ay sonrasında kadar da kontrasepsiyon sağlanmalıdır (98). Teratojenite dışındaki yan etkilerin hepsi doz bağımlıdır, tedavinin kesilmesi ile geri dönüşlüdür. En sık mukokutanöz yan etkiler gözlenmektedir. Sebum üretiminde azalma, stratum korneum tabakasında incelme, deri bariyer işlevinde bozulma sonucunda bu yan etkiler gelişmektedir. Dudaklarda, deride, burun mukozasında ve gözlerde kuruluk sonucu keilit, dermatit, epistaksis ve konjunktivit gelişebilmektedir. Ayrıca saç dökülmesi, el ayaklarda hiperkeratoz gelişebilmektedir (84, 94, 98).

Kafa içi basınç artış belirtileri ortaya çıkabileceğinden tetrasiklin grubu antibiyotiklerle beraber kullanılmamalıdır. Uzun süre yüksek doz kullanımı kemiklerde ağrı, hiperosteoz, osteoporoz yapabilir. Artralji, miyalji, depresyonda görülebilmektedir. Hepatotoksik olmasından dolayı retinoik asit kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinin izlemi önerilmektedir. Ayrıca kan kolesterol ve trigliseridlerinde yükselmeler yapabildiği için tedavinin ilk 2 ayı ayda bir sonrasında ise 3 aylık periyotlarla lipid düzeylerinin izlemi önerilmektedir. İstretinoin aşırı granülasyon dokusu oluşumunu tetikleyebildiği için yüz cerrahisi gibi işlemler tedavi bitiminden en az 6 ay sonra planlanmalıdır. Yine tedavi süresince artan fotoduyarlılıktan dolayı aşırı ultraviyole maruziyetinden ve fotoduyarlandırıcı kullanımından kaçınılmalıdır (84, 94, 97, 98).

1.1.1.11.2.3. Hormonal Tedavi

Hormonal tedavide amaç özellikle androjenler tarafından artırılan sebum üretimini azaltarak akne lezyonlarının gerilemesine katkı sağlamaktır. Özellikle geç başlangıçlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne lezyonlarına hirsutizm, androjenetik alopesi, menstrüel düzensizlik gibi bulguların eşlik ettiği ovarian veya adrenal hiperandrojenizmi olan kadın hastalarda tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu amaçla oral kontraseptifler, glukokortikoidler, androjen reseptör blokörleri ve enzim inhibitörleri kullanılmaktadır (94).

En çok kullanılan hormonal tedavi seçeneğini OKS oluşturmaktadır. Oral kontraseptifler karaciğerden sex hormonu bağlayan globulin yapımını artırarak serbest testosteron düzeylerinin azalmasına katkıda bulunur. Ayrıca hipofizden

gonadotrophinlerin salgılanmasını baskılayarak ovulasyonu ve over kaynaklı androjenlerin yapımında azaltmaktadır. Sonuç olarak sebun üretiminde azalma meydana gelmektedir (40, 41, 94).

Oral kontraseptifler endometrial kanser riski nedeniyle çoğunlukla östrojen ve progesteron kombinasyonları şeklinde kullanılmaktadır. Akne tedavisinde kullanılmak üzere norgestimat / etinil estradiol ve noretindron asetat / etinil estradiol Food and Drug Administration (FDA)'dan onay almıştır. Aynı zamanda, yapılan çalışmalarda drospirenon / etinil estradiol ve levonorgestrel / etinil estradiol de akne tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur (82, 99).

Oluşabilecek yan etkiler arasında melazma, baş ağrısı, halsizlik, kilo alımı, menstrüasyon anormallikleri, meme hassasiyeti, melazma ve kilo alımı yer almaktadır. Vasküler trombozlar ve depresyon daha nadir görülen ancak daha ciddi yan etkilerdendir (82, 94).

Spirolakton inflamatuvar akne tedavisinde kullanılan etkili bir androjen reseptör blokeridir. Testesteron ve DHT reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanarak androjenlerin artırdığı sebosit proliferasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca 5α redüktaz inhibisyonu ve steroid hormon bağlayan globulini artırarakta serbest androjen düzeylerini azaltmaktadır. Günlük dozlar 25-200 mg arasındadır. İlaça bağlı yan etkileri en aza indirmek için düşük dozlarda başlayıp zaman içinde doz artırmak en uygun yaklaşım olmaktadır. Tedavi süresince gebelikten kaçınılmalıdır. Doza bağımlı olarak memelerde hassasiyet, menstrual düzensizlik, baş ağrısı ve hiperkalemi gelişebilmektedir. Oral kontraseptiflerle beraber kullanımları yan etkilerini azaltmaktadır. Libido azalması ve jinekomasti gibi ciddi yan etkilerinden dolayı kullanımı sadece kadınlarla sınırlandırılmıştır (82, 94).

Siproteron asetat bir androjen reseptör blokörü gibi etki gösteren sentetik bir 17 hidroksi progesteron derivativesidir. Adrenal androjenlerin üretimini azaltarak etki göstermektedir. Tek ajan olarak menstrual siklusun 5 ile 14. günlerinde günlük 50-100 mg'lık dozlarda kullanılmaktadır. Ancak menstrüasyon bozukluğuna neden olduğu için OKS'lerle beraber kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında memede hassasiyet, baş ağrısı, mide bulantısı ve ani kanamalar olmakla beraber en önemli yan etkisi doza bağımlı olarak gelişebilen hepatotoksitesidir (82, 97).

Flutamid, nonsteroid bir androjen reseptör blokörüdür. Akne ve hirsutizmin bir arada görüldüğü kadınlarda 250 mg dozda ve OKS ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Fatal hepatite neden olabileceği bilindiğinden karaciğer fonksiyon testleri sık aralıklarla takip edilmelidir (82).

Ayrıca buserelin, naferelin ve löproid gibi gonadotrophin salgılatıcı hormon reseptör agonistleride hirsutizmle beraber aknesi olan kadınların tedavisinde kullanılmaktadır. Etkilerini hipofizden FSH ve LH salınımını bloke edip ovaryan androjen sentezini baskılayarak gösterirler. Nasal sprey veya injektabl olarak uygulanabilmektedir. Menopozal semptomlar ve kemik kaybı gibi yan etkileri olduğundan kullanımları sınırlıdır (82).

Glukokortikoidler antiinflamatuvar etkileri dolayısıyla özellikle şiddetli akneli hastalarda lezyonlardaki alevlenmeyi baskılamak amacıyla kısa süreli olarak kullanılabilir. Ayrıca düşük dozda kullanımları adrenal androjen sentezinde azaltmaktadır (82).

1.1.1.11.2.4. Dapson

Diğer tedavilere dirençli, şiddetli inflamatuvar akneli hastalarda dapson kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Üç ay süreyle 50-100 mg/gün dozda, üç ay süresince kullanılması önerilmektedir. Hemolize neden olabileceği bilindiğinden tedaviye başlamadan önce glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyi değerlendirilmelidir. Ayrıca tedavi süresince düzenli olarak tam kan sayımı yapılmalı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır (49).

1.1.1.11.3. Akne Cerrahisi

Akne cerrahisi komedonların giderilmesi, püstül ve kist drenajı ile kozmetik olarak hızlı bir tedavi ve görünümde düzelme sağlar (81). Akne skarlarının tedavisinde tedavi alternatifleri; subsizyon, kimyasal peeling, ablatif CO2 ve Er:YAG lazerler, nonablatif lazerler, dermabrazyon, dolgu maddeleri, punch eksizyon ve yağ greftidir (100).

1.1.1.11.4. İntralezyonel Kortikosteroid

Derin nodüler ve kistik lezyonlarda dramatik iyileşme sağlayan bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla 2-3 hafta arayla triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılmaktadır. Özellikle koyu tenli bireylerde hipopigmentasyon ve atrofi riski bulunmaktadır (49).

1.1.11.5. Lazer ve Fototerapi Işık Kaynakları

Güneş ışığının, hastaların yaklaşık %70'inde akne lezyonlarını azalttığı bilinmesine rağmen pratikte UV A ve UV B ile yapılan tedaviler başarısızlıkla sonuçlanmıştır (101).

Akne tedavisinde lazer uygulamanın hedefi P. acnes ve sebace bezlerdir. Pulsed potasyum-titanyum-fosfat lazerin (532 nanometre (nm)) topikal tedavi ile birleştirildiğinde akne lezyonlarında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. 1450 nm diod lazerin de sebace bezler üzerine termal hasar oluşturarak hafif ve orta şiddetteki akneli hastaların tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (101). 1320 nm Nd: YAG lazerin ve 1540 erbium glass lazerlerin de akneyi iyileştirdiği saptanmıştır (102).

Mavi ışık (405-420nm) akne tedavisinde FDA onayı almıştır. Diğer akne tedavilerine yanıt vermeyen akne hastalarında önerilmektedir. Mavi ışık tedavisi haftada iki defa dört hafta süre ile önerilmektedir (101, 103).

1.1.2. Ghrelin

1.1.2.1. Tanımlama

İlk olarak Kojima ve arkadaşları (104) tarafından 1999 yılında keşfedilen ghrelin, Hint-Avrupa dillerinde gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” sözcüklerinin birleşiminden türetilmiştir (105).

Temel olarak mide fundusunda endokrin fonksiyona sahip X(A) hücreleri tarafından üretilen ghrelin 28 aminoasitlik (aa) lipopeptid yapıda bir hormon olup büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün endojen ligantıdır (105).

1.1.2.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

Ghrelin vücutta başlıca mideden salgılanmakla beraber hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrek, kalp, pankreas, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde sentezlenmektedir. Ayrıca ghrelinin mRNA'sının, deride dahil olmak üzere hemen hemen tüm dokularda tesbit edildiği bildirilmiştir (8).

Ghrelin vücut sıvılarında ve dokularda iki farklı formda bulunmaktadır. 28 aa'ten oluşan insan ghrelininin N-terminal ucundaki 3. aa olan serine oktanil grubu bir yağ asitinin bağlanması sonucu biyolojik olarak aktif olan açil ghrelin

oluşmaktadır. Yapısında bu yağ asitini içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelin olarak tanımlanmaktadır. Desaçile ghrelin biyolojik aktivite göstermemekle beraber dolaşımdaki toplam ghrelinin %80-90'ını oluşturmaktadır. Ghrelinin dolaşımdaki yarılanma ömrü 15-20 dakikadır (8).

Ghrelin salgılanmasındaki en önemli düzenleyici gıda alımıdır. İnsanlarda dolaşımdaki ghrelin seviyeleri açlık halinde artmakta ve tokluk durumunda azalmaktadır. Gün içinde gece 2-4 saatleri arasında en yüksek düzeylerine ulaşır (105, 106). Ghrelin hormon düzeyleri açlık, tokluk, glukoz, diyet, obezite, insülin, insülin direnci, diabetes mellitus, barsak hormonları, yaş, gebelik, cinsiyet, hipotiroidi ve hipertiroidi, akromegali, büyüme hormonu (GH) eksikliği, bazı nöroendokrin tümörlerin varlığı gibi durumlara bağlı olarak ayarlanmaktadır (8).

1.1.2.3. Ghrelin Reseptörleri

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS), GH salgılanmasını tetikleyen ve bunu özelleşmiş reseptörleri (GHS reseptör (R)) aracılığıyla gerçekleştiren bileşiklerdir. GHS-R 1a ve 1b olarak tanımlanan iki formu bulunmaktadır. Bu reseptörler beyinde ve periferik dokularda yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Ghrelin, GH'un güçlü bir endojen salgılatıcısıdır. Ghrelin etkilerini GHS reseptör 1a (GHS-R1a) üzerinden göstermektedir. Des açıl ghrelin ise GHS-R 1a'ya bağlanmaz ve dolayısı ile endokrin aktivitesi bulunmaz (10).

1.1.2.4. Ghrelin Etkileri

Ghrelin insanlarda pek çok sistem üzerine etki göstermektedir. Ghrelin temel olarak GH üretimini artırarak etkilerini gerçekleştirmektedir. Ghrelin ayrıca, gıda alınımını stimüle etmekte ve enerjinin dengesini düzenlemektedir. Prolaktin ve ACTH salınımının stimülasyonunu sağlamaktadır. Karbonhidrat metabolizması üzerine kan glukozu ve insülin sekresyonunu regüle ederek etki etmektedir. Adipogenezde ve enerji depolanmasında rol almaktadır. Kronik kalp rahatsızlığı olanlarda kardiyak performansı iyileştirmektedir. Isı regülasyonu, üreme, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi ve osteogenezisde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (8, 106). Hücre proliferasyonu üzerine etkileri araştırılmış, birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir (105, 106, 107). Ayrıca ghrelinin obezite, tip 2 diabet ve hipertansiyon gibi durumlarda seviyelerinin azaldığı ve bu yolla metabolik sendrom gelişiminde rol

aldığı düşünülmektedir (108). Ghrelinin büyüme hormonu ve insülinle olan ilişkisi değerlendirildiğinde sadece IGF-1 ile ghrelin arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. IGF-1 ile insülin arasında bir ilişki olmasına rağmen ghrelin ve insülin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamaktadır (109).

Yapılan çalışmalar desaçile ghrelininde biyolojik rolünün olabileceğini göstermektedir. Desaçile ghrelinin adipogenez ve lipolizde, hücre proliferasyonunda, kardiyovasküler fonksiyonlarda, karbonhidrat metabolizmasında, apoptoziste rol oynadığı belirtilmektedir. Ancak burada sayılan rolleri klasik ghrelin reseptörleri üzerinden değil, henüz tam olarak aydınlatılamamış başka reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği öne sürülmektedir (106).

1.1.2.5. İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine olan antagonist etkisi gibi zit düzenleyici etkilerinin immün sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan çalışmalarında leptinin; IL-6 ve tümör nekroz faktörü arttırdığı gösterilmiştir (106, 110). Ghrelin ise mononükleer hücrelerden ve T lenfositlerden inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın üretimini ve ekspresyonunu azaltmaktadır. İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı ve immün sistemde ghrelinin antiinflamatuvar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (110).

Pek çok dokuda olduğu gibi lenfoid dokularda da ghrelin ve GHS-R1a'nın ekspresyonu gösterilmiştir. İmmün sistem komponentlerinden olan lenfoid organlar, B hücreleri, T hücreleri ve alt grupları, monositler ve doğal öldürücü hücrelerde de ghrelin mRNA'sı bulunmaktadır. Akut ve kronik inflamasyon süresince hem dokuyla ilişkili hemde sistemik ghrelin seviyeleri, GHS-R ve mRNA seviyelerinin değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda artmış serum ve plazma ghrelin seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon olduğu, aynı zamanda ghrelin seviyeleri ile proinflamatuvar sitokinlerden özellikle inflamasyonun göstergelerinden olan TNF- α , IL-6, IL-1 β ekspresyonlarının korele olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar GHS-R1a'nın T hücreleri ve diğer immün sistem hücrelerinin gelişimi, farklılaşması ve aktivasyonu üzerinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (111). Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit, sepsis, pankreatit, romatoid artrit gibi pek çok inflamatuvar hastalıkta serum ve plazma ghrelin seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir (111).

1.1.3. Obestatin

Ghrelin gen ürünü olan obestatin hormonu, preproghrelinin posttranslasyonel modifikasyonu ile üretilen 23 aminoasitlik bir hormondur. Zhang ve arkadaşları tarafından ilk kez mideden izole edilmiştir (112, 113).

Gronberg ve ark. (114) obestatin ve ghrelinin hücre içi lokalizasyonu bulmuşlar ve aynı salgı keselerinde biriktiğini belirtmişlerdir. Obestatin gastrointestinal sistemde, dalakta, mide, ince barsak, hipofiz, hipotalamusta, meme bezlerinde, anne sütü ve plazmada bulunmaktadır (14, 115, 116)

1.1.3.1. Obestatin Reseptörleri

Ghrelinin etkileri için kullandığı reseptör tespit edilmiş olmasına rağmen, obestatinin reseptör türü ile ilgili çelişkili görüşler vardır. Zhang ve ark. (113) obestatinin G proteinine bağlı reseptör-39 (GPR39) ile ortak bağının olduğunu bildirmişlerdir. Obestatin ile tedavi edilen farelerde c-fos ekspresyonu indüklenmiş ve bu da obestatin ile GPR39 arasında ligand-reseptör ilişkisi için daha fazla destek sağlamıştır (116).

Chartrel ve ark. (117) çeşitli fonksiyonel deneylerde obestatinin GPR39-transfekte hücreler üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gözlemleyerek, obestatinin GPR39 ile etkileşimi olmadığına dair bağımsız kanıtlar elde etmişlerdir (116).

1.1.3.2. Obestatin Etkileri

Obestatinin insanlardaki fizyolojik rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Obestatin salınımı pulsatildir ve ultradian ritim sergiler. Ghrelin ve büyüme hormonu sekresyonuna benzer bir yolla salgılanır; ancak plazma ghrelin ve obestatin düzeyleri tam olarak korele değildir ve obestatinin pulsatil epizot sayısının ghrelin ve GH'da gözlenenenden biraz daha az olduğu görülmektedir (116).

Obestatin ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanan peptid yapılı bir hormon olup ghrelinle zıt etki göstermektedir (14). Obestatin anorektik bir peptiddir ve kilo alımını baskılamaktadır. Bu etkisini kemirgenlerde gıda alımını azaltarak, mide boşalmasını ve jejunal motilite yavaşlatarak ve kilo alımını azaltarak oluşturduğu görülmektedir (116). Yeme esnasında salınarak doyumluk hissi vermektedir. Ghrelin yemeyi başlatırken, obestatinin iştahı baskıladığı düşünülmektedir (14). Yapılan çalışmalarda farelerde obestatinin

intraserebroventriküler ve sistemik uygulanmasının beslenmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca sıçanlarda tekrarlayan sistemik uygulamaların kilo alımını yavaşlattığı gösterilmiştir (8). Bununla beraber, ek çalışmalar obestatinin etkileri arasında hafızayı geliştirme, uykuyu düzenleme, hücre çoğalmasını etkileme, pankreatik enzimlerin salgısını arttırma, pankreas β hücrelerinin sağkalımını uyarma ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu inhibe etme olduğu da göstermiştir (116).

Başlangıçta obestatinin enerji dengesinin kontrolünde ghrelinle işbirliği içinde olabileceği öne sürülmüş fakat daha sonra yapılan araştırmalarda obestatinin enerji dengesi, besin alımını, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcanması veya enerji dengesiyle ilişkili hipotalamik merkezlerle arasında bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (118). Obestatin; bel çevresi, açlık insülin düzeyleri ve insülin rezistansı (Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance; HOMA-IR) ile negatif ilişkili iken, insülin sensitivite indeksi ile pozitif ilişkilidir. Plazma obestatin düzeylerinin bozulmuş glukoz toleransı olanlarda, tip 2 diyabetlilerde, insülin rezistansında, kronik atrofik gastritte, ülseratif kolitte, karaciğer yağlanmasında, hemodiyalizde ve oral skuamoz hücreli kanserde azaldığı buna rağmen, anoreksia ve epilepsi hastalıklarında kandaki düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (118).

Hormon sekresyonunun regülasyonunda obestatinin rolü in vivo ve in vitro olarak kemirgenlerde çalışılmıştır. İn vivo olarak obestatin büyüme hormonu ve kortikosteron sekresyonunu değiştirmemektedir. Obestatin verilen ratlarda plazma GH, PRL, ACTH ve TSH seviyelerinde obestatinin herhangi bir etki oluşturmadığı gösterilmiştir (119).

Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan obestatin hakkında yapılan ilk çalışmalar her ne kadar obestatinin ghreline zıt etki gösterdiğini ileri sürsede obestatin/ghrelin ilişkisi halen çok net değildir (8).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 12.08.2011 tarih ve 12/12 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı.

Araştırma Ocak 2012 – Eylül 2012 döneminde Fırat Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine akne vulgaris nedeniyle başvuran Global Akne Derecelendirme Sistemine göre hafif-orta ve şiddetli gruplarda sırasıyla 22, 21, 20 olmak üzere toplam 63 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinden yapıldı. Çalışmaya alınan hasta ve gönüllülere gerekli bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı.

2.1.Çalışma Planı

Bu çalışmada hasta grupları “Acne vulgaris: review and guidelines 2009” (120) göre akne vulgaris tanısı konulan;

- 18-30 yaş aralığında
- Normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahip
- Diyet uygulamayan
- Gebe olmayan
- Diyabet, hiper ve hipotiroidi gibi endokrinolojik hastalığı bulunmayan
- Herhangi bir kanser öyküsü olmayan
- Alkol kullanmayan
- Sistemik ilaç tedavisi almayan ve çalışmayı kabul eden hastalardan oluşturuldu.

Kontrol grubu ise aynı VKİ ve yaş aralığında olan alkol ve herhangi bir ilaç kullanımını olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Çalışmaya alınan gruplardaki hastaların anamnezleri alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca çalışmaya alınan bireylerin cinsiyet, yaş, boy ve kiloları çalışma formlarına kayıt edildi. Hasta gruplarında tanı ve akne şiddetinin belirlenmesi aynı doktor tarafından yapıldı. Hasta gruplarında hastalık şiddeti GADS' e göre değerlendirilerek;

- Puanı ≤ 18 olan hastalar hafif şiddetli,
- Puanı 19-30 arası olan hastalar orta şiddetli ve
- Puanı ≥ 31 olan hastalar ise şiddetli akne olarak sınıflandırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol Siemens Advia 1800, insülin Siemens Advia Centaur XP, C-peptid Siemens İmmulite 2000 XPİ otoanalizörle, HbA1c Shimadzu Prominence HPLC cihazı ile çalışıldı ve VKİ hesaplandı. VKİ hesaplanırken; (kilo) kg/(boy) cm² formülü kullanıldı (121). İnsülin direncini hesaplamada, homeostasis model assesment of insülin resistance (HOMA-IR) (0.dk glukoz mg/dl x 0.dk insülin U/ml)/405 formülü kullanıldı (122).

2.2. Serum Ghrelin, Des-açıl Ghrelin ve Obestatin Düzeylerinin Ölçümü

Serum ghrelin ve obestatin düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. Peptid yapıda olan bu hormonlar proteazlar tarafından parçalanabileceğinden, proteolizi önlemek amaçlı katılımcılardan kan almadan önce düz biyokimya tüplerine 1 mililitreye 500 kallikrin ünite aprotinin ilave edildi. Her bir katılımcıdan sabah aç karnına 5 ml kan örneği alındı ve 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum ependorf tüplere aktarıldı ve çalışma gününe kadar derin dondurucuda - 20°C'de saklandı.

Hasta sayısı tamamlandıktan sonra toplanan serum örneklerinde ghrelin ve obestatin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Bu amaçla spesifik olarak üretilmiş insan ghrelin ve obestatin kitleri kullanıldı. Açıl ve des-açıl ghrelin için Bertin Pharma firmasının ürettiği SPI-BIO marka kit (A05119: Unacylated Ghrelin (human) EIA kit ve A05106: Acylated Ghrelin (human) EIA kit) kullanıldı. Obestatin için Cusabio Biotech firmasına ait human-obestatin ELISA-kit (Catalog Number CSB-E-12818-h) kullanıldı.

2.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 12.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Kontrol grubu ile akne grubunun ve akne grubunun kendi içinde ölçümle elde edilen değerlerinin karşılaştırılmasında student-t test, kontrol grubu ile akne grubunun sayımla elde edilen değerlerinin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Akne grubunun sayımla elde edilen veriler açısından kendi arasında karşılaştırılmasında ki-kare ve kolmogorov smirnov testi kullanıldı. Ayrıca grup ortalamalarının karşılaştırılmasında

varyans analiz testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kriter kabul edildi.



3. BULGULAR

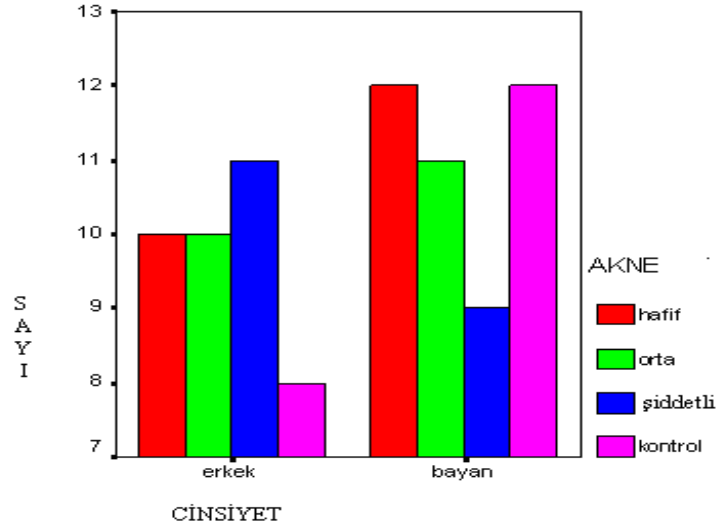
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran gereç ve yöntemlerde belirtilen özellikleri taşıyan 63 akne vulgarisli hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Altmış üç hasta GADS'ne göre sınıflandırıldığında 22 olgu (%34.9) hafif, 21 olgu (% 33.3) orta ve 20 olgu (%31.7) şiddetli akne grubu olarak değerlendirildi. Hafif grupta kadın/erkek (K/E) oranı 12/10, orta şiddetli grubunda 11/11, şiddetli grupta 9/11 olup kontrol grubunda ise 12/8 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Cinsiyete göre grupların şematik dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Yaş aralığı hafif ve orta şiddetli gruplarda 18-29, şiddetli grupta 18-24 ve kontrol grubunda 18-29 yıl aralığındaydı. Yaş aralığına göre grupların şematik dağılımı Şekil 2'de verilmiştir. Hafif grubun yaş ortalaması 21.18 ± 2.7 , orta şiddetli grubun yaş ortalaması 21.09 ± 2.6 , şiddetli grubun yaş ortalaması 20.71 ± 2.1 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 23.8 ± 3.42 yıl idi. Kontrol grubu ile akne grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

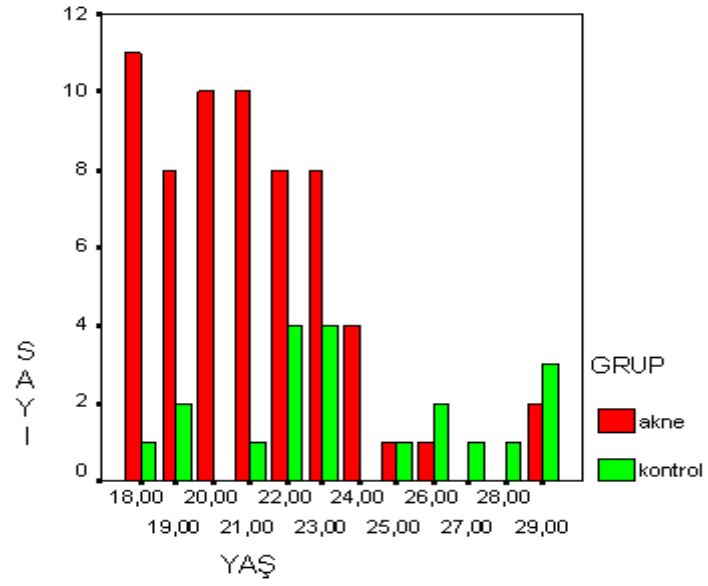
	Hasta Grubu				Kontrol Grubu	P
	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam		
N*	22	21	20	63	20	$p>0.05$
%*	34.9	33.3	31.7	75.9	24.1	$p>0.05$
Cinsiyet (K/ E)*	12/10	11/11	9/11	32/31	12/8	$p>0.05$
Yaş (yıl)*	21.18 ± 2.7	21.09 ± 2.6	20.71 ± 2.1	21.03 ± 2.9^a	23.8 ± 3.42^a	$p<0.05$

*(Ortalama±Standart Deviasyon)

^a Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.00$)



Şekil 1. Cinsiyete göre grupların şematik dağılımları



Şekil 2. Yaşa göre grupların şematik dağılımları

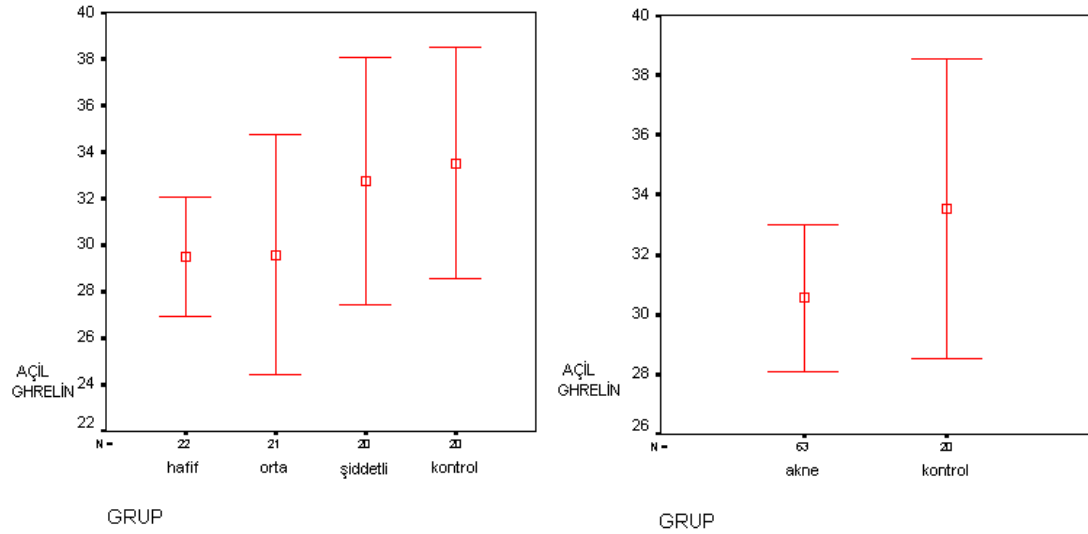
Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar verileri Tablo 2’de verilmiştir. Bu değerler ayrıntılı olarak tek tek incelendiğinde hafif, orta ve şiddetli grubun açılışhrelinin ortalama değerleri birbirlerine yakındı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 2. Hasta grupları ve kontrol grubunun açıl ghrelin, des-açıl ghrelin ve obestatin değerleri.

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu	P
	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam		
Açıl Ghrelin*	29.51 ± 5.79	29.40 ± 11.08	32.43 ± 11.14	30.54 ± 9.72	33.53±10.67	0.24
Des-açıl Ghrelin*	384.21 ± 256.29	339.32±191.91	366.76 ± 216.53	363.61 ± 224.07	436.90 ± 249.45	0.21
Obestatin*	76.19 ± 48.47	84.28 ± 54.12	64.64 ± 33.35	76.08 ± 46.74	91.49 ± 30.00	0.17

*(ortalama±Standart Deviasyon)

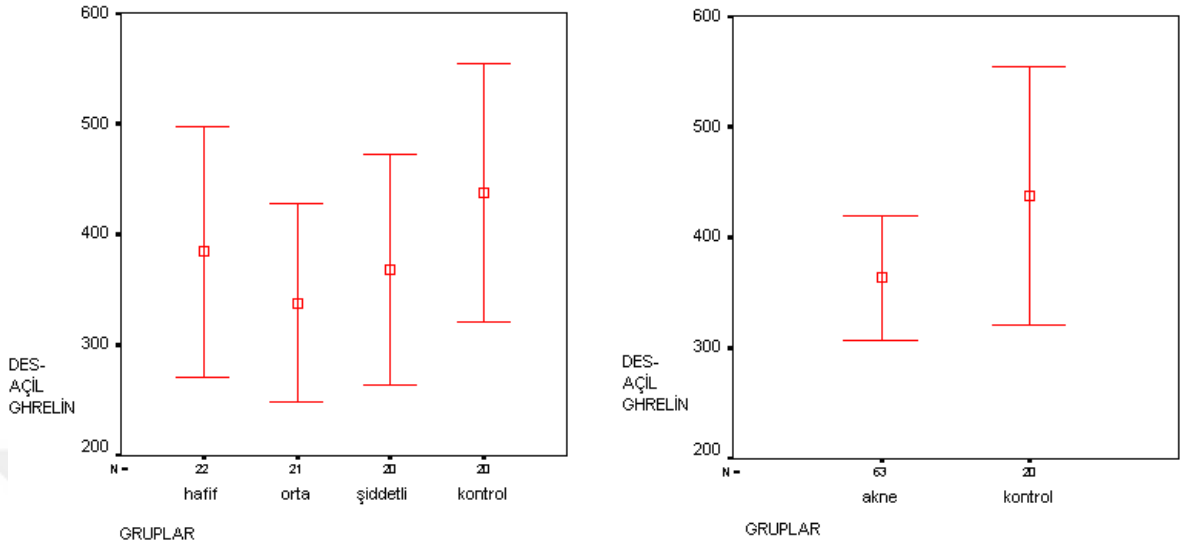
Şekil 3’de görüldüğü gibi hasta grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise tüm grupların açıl-ghrelin değerleri kontrol grubuna göre göreceli olarak biraz daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (P> 0.05).



Şekil 3. Hasta grupları ve kontrol grubunun açıl ghrelin değerlerinin karşılaştırılması

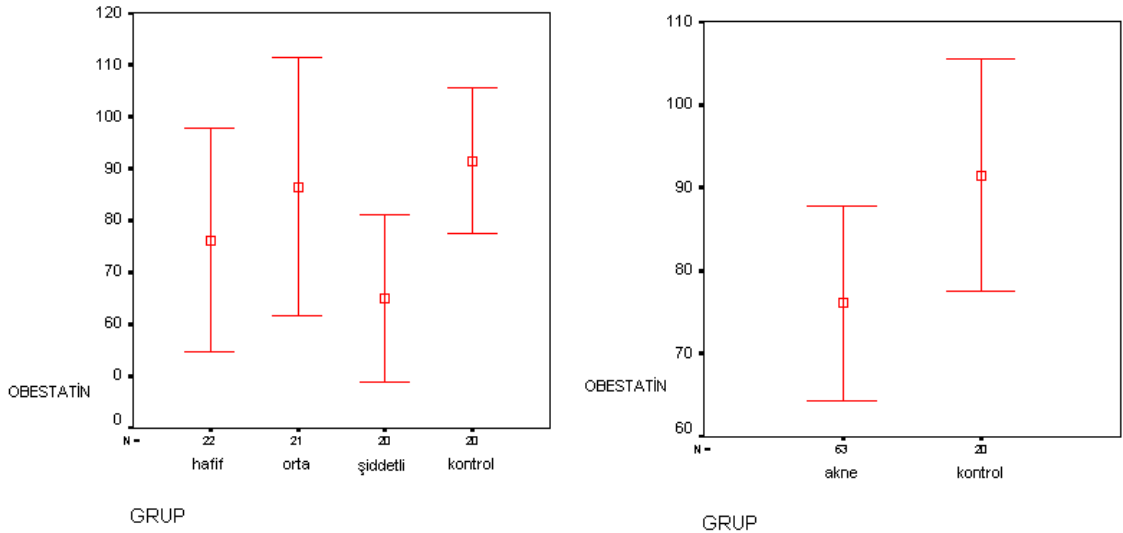
Şekil 4’de görüldüğü üzere akne grupları kendi içinde ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında des-açıl ghrelin seviyelerine bakıldığında en düşük ortalama, orta derecedeki akne grubunda tespit edilmişken en yüksek ortalama değer kontrol

grubunda ölçülmüştür. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında anlamlı değildi ($P > 0.05$ ve $P > 0.05$).



Şekil 4. Hasta grupları ve kontrol grubunun des-açıl ghrelin değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5’de görüldüğü üzere gruplar obestatin değerleri açısından karşılaştırıldığında en yüksek ortalama değer kontrol grubunda tespit edilmiştir. Ancak gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı değildi ($P > 0.05$ ve $P > 0.05$).



Şekil 5. Hasta grupları ve kontrol grubunun obestatin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun diğere laboratuvar özellikleri.

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu	P
	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam		
Glukoz*	84.72±11.97	90.00±11.68	87.47±13.30	87.01±12.32	81.50±13.80	0.09
Trigliserid*	90.72±22.95	87.36±42.16	87.28±29.60	88.38±32.41	93.60±50.43	0.58
LDL*	84.22±18.04	24.24±94.09	92.80±29.72	90.22±24.65 ^a	114.20±83.10 ^a	0.04
HDL*	45.40±1.38 ^b	54.01±14.90 ^b	48.63±9.31	49.43±12.66	46.60±16.99	0.03
VLDL*	18.40±5.00	16.90±8.95	17.00±6.21	17.41±6.92	18.70±10.09	0.52
Total kolesterol*	145.90±18.49	158.04±28.11	156.28±30.57	153.61±26.7	164.90±23.37	0.09
HbA1c*	4.60±0.40108	4.43±0.28	4.52±0.46	4.53±0.38 ^c	4.81±0.41 ^c	0.00
İnsülin*	8.85±7.27	6.34±5.64	5.34±4.58	7.02±6.08	9.08±6.88	0.2
C-peptid*	1.84±0.51	1.90±0.64	1.91±0.65	1.9±0.6	2.00±1.23	0.61

*(Ortalama±Standart Deviasyon)

^a Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.04)

^b Hafif grup ile orta şiddetli grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.03)

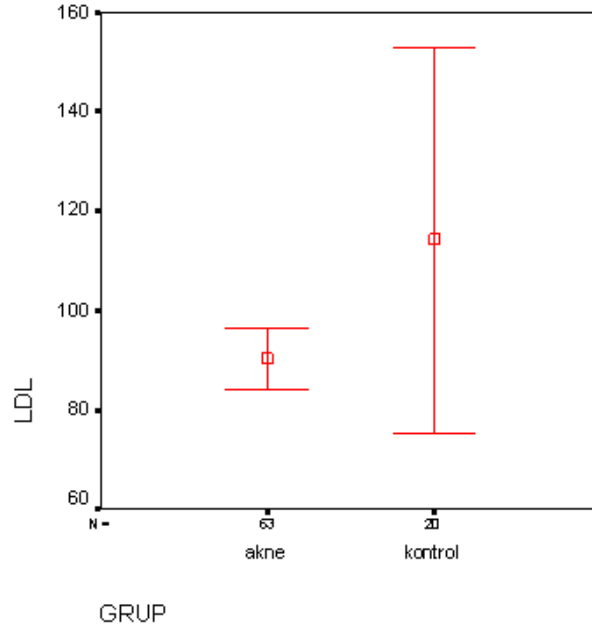
^c Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.00)

Hasta ve kontrol grubuna ait ghrelin ve obestatin dışında kalan laboratuvar verileri Tablo 3'te sunulmuştur. Akne vulgarisli hastaların ortalama glukoz değeri 87.01±12.32 iken, gruplar tek tek incelendiğinde hafif grupta ortalama glukoz değeri 84.72±11.97, orta şiddetli grupta ortalama glukoz değeri 90.00±11.68 ve şiddetli grupta ortalama glukoz değeri 87.47±13.30 idi. Kontrol grubunda ise 81.50±13.80 olarak saptandı. Glukoz değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Akne vulgarisli hastaların ortalama trigliserid değeri 88.38±32.41 iken, gruplar tek tek incelendiğinde hafif grupta ortalama trigliserid değeri 90.72±22.95,

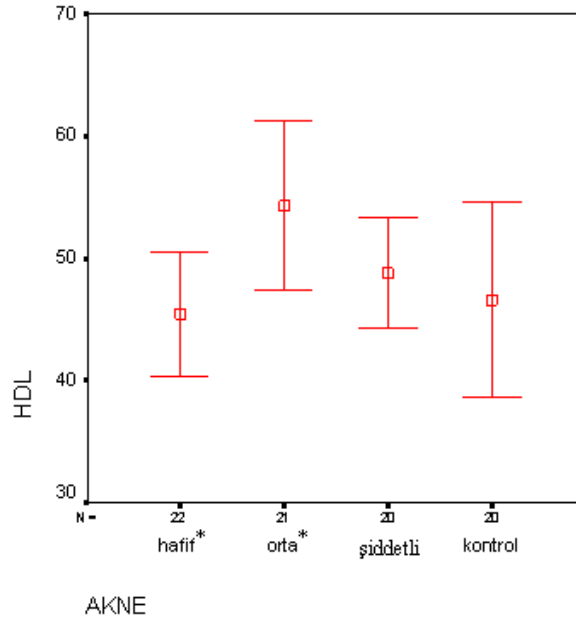
orta şiddetli grupta ortalama trigliserid değeri 87.36 ± 42.16 ve şiddetli grupta ortalama trigliserid değeri 87.28 ± 29.60 'dı. Kontrol grubunda ortalama trigliserid değeri ise 93.60 ± 50.43 'dü. Trigliserid değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubun ortalama LDL değeri 90.22 ± 24.65 iken kontrol grubunun ise 114.20 ± 83.10 idi. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p = 0.04$) (Şekil 6). LDL düzeyleri incelendiğinde; hafif grupta ortalama LDL değeri 84.22 ± 18.04 , orta şiddetli grupta ortalama LDL değeri 24.24 ± 94.09 ve şiddetli grupta ortalama LDL değeri ise 92.80 ± 29.72 idi. LDL değerleri açısından akne grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun LDL değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 7'de görüldüğü üzere akne vulgarisli hastaların ortalama HDL değeri 49.43 ± 12.66 iken hafif AV'li grupta ortalama HDL değeri 45.40 ± 1.38 , orta şiddetli AV'li grupta ortalama HDL değeri 54.01 ± 14.90 ve şiddetli AV'li grupta ortalama HDL değeri 46.63 ± 9.31 'di. Kontrol grubu ortalama HDL değeri 46.60 ± 16.99 'du. HDL değerleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak AV grupları kendi arasında karşılaştırıldığında hafif grup ile orta şiddetli grup karşılaştırıldığında iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p = 0.03$).



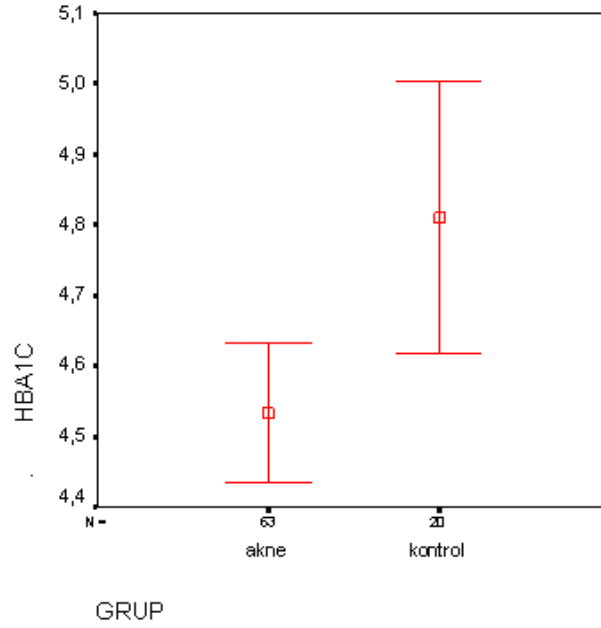
Şekil 7. Hasta grupları ve kontrol grubunun HDL değerlerinin karşılaştırılması

Hafif grupta VLDL ortalama değeri 18.40 ± 5.00 , orta şiddetli grupta 16.90 ± 8.95 ve şiddetli grupta 17.00 ± 6.21 idi. Akne vulgarisli hastaların toplam ortalama değeri 17.41 ± 6.92 iken kontrol grubunda ise 18.70 ± 10.09 'du. VLDL değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Total kolesterol açısından gruplar incelendiğinde AV grubunun toplam ortalama total kolesterol değeri 153.61 ± 2.67 olup hafif grupta ortalama total kolesterol değeri 145.90 ± 18.49 , orta şiddetli grupta ortalama total kolesterol değeri 158.04 ± 28.11 ve şiddetli grupta ortalama total kolesterol değeri 156.28 ± 30.57 idi. Bu değer kontrol grubunda ise 164.90 ± 23.37 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Şekil 8'de görüldüğü üzere hasta grubun ortalama HbA1c değeri 4.53 ± 0.38 iken kontrol grubunun ise 4.81 ± 0.41 idi. Bu iki değer karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p = 0.00$). HbA1c düzeyleri AV'li gruplar karşılaştırıldığında hafif grupta ortalama HbA1c düzeyi 4.60 ± 0.40 , orta şiddetli grupta ortalama HbA1c düzeyi 4.43 ± 0.28 ve şiddetli grupta ortalama HbA1c düzeyi

ise 4.52 ± 0.46 idi. HbA1c düzeyleri açısından akne grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).



Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

Akne vulgarisli hastaların ortalama insülin değeri 7.02 ± 6.08 iken, gruplar tek tek incelendiğinde hafif grupta ortalama insülin değeri 8.85 ± 7.27 , orta şiddetli grupta ortalama insülin değeri 6.34 ± 5.64 ve şiddetli grupta ortalama insülin değeri 5.34 ± 4.58 'di. Kontrol grubunda ortalama insülin değeri ise 9.08 ± 6.88 'di. İnsülin değerleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Gruplar C-peptid düzeyleri açısından değerlendirildiğinde akne grubunun toplamında ortalama C-peptid düzeyleri 1.9 ± 0.6 iken, hafif grupta ortalama C-peptid düzeyleri 1.84 ± 0.51 , orta şiddetli grupta ortalama C-peptid düzeyleri 1.90 ± 0.64 ve şiddetli grupta ortalama C-peptid düzeyleri 1.91 ± 0.65 idi. Kontrol grubunda ortalama C-peptid düzeyleri ise 2.00 ± 1.23 idi. Akne vulgarisli grupların toplam ortalama C-peptid düzeyi ile kontrol grubunun ortalama C-peptid düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca AV'li grupların kendi aralarında ortalama C-peptid düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4. Hasta gupları ve kontrol grubun VKİ ve HOMA-IR değerleri

	Hafif	Orta	Şiddetli	Kontrol Grubu	p
HOMA-IR*	1.78 ± 1.41	1.35 ± 1.15	1.16 ± 1.05	1.90 ± 1.59	0.2
VKİ *	20.97 ± 2.31	21.37 ± 1.91	21.98 ± 2.13	21.75 ± 2.56	0.3

*(Ortalama±Standart Deviasyon)

HOMA-IR ve VKİ açısından hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gibi hasta grupların kendi aralarında da karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4).

4.TARTIŞMA

Akne vulgaris (AV), pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Hastalığın adolesanlarda sık rastlanması ve daha çok kozmetik şikayetlere neden olduğu düşündürse de psikolojik ve sosyal açıdan ciddi kısıtlamalara neden olabilmektedir (1, 2). Toplumdan topluma AV'in sıklığı değişir; Amerika'da 15-44 yaşları arasında %13-16 oranında görülürken (3,4), ülkemizde yapılan çalışmalarda, 14-19 yaşları arasında %16-40, pediyatrik yaş grubunda % 10-20 ve 40-49 yaşları arasında görülme sıklıklarının %3 - 5 arasında değiştiği bildirilmektedir (15, 17, 18).

Akne gelişiminde temel olarak foliküler duktal hiperkornifikasyon, sebum salgısında artış, folikülde *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyon rol oynamakla beraber ergenlik döneminde %80 gibi yüksek görülme oranlarına sahip olan bu hastalığın halen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarla genetik faktörlerin, bazı hormonların, mikroorganizmaların, inflamasyonun, ilaçların etyolojideki yeri gösterilmiştir (20). Deri, özellikle pilosebace ünite, çok sayıda hormon ve reseptörlerinin sentezlendiği endokrin bir organ olarak kabul edilebilir. Son yıllarda steroid hormonlar, fosfolipid hormonlar, polipeptid ve protein yapıdaki kortikotropin salgılatıcı hormon, adrenokortikotropik hormon, melanosit stimule edici hormon gibi çok sayıda hormonun pilosebace birimin gelişimindeki rollerini gösteren fazlaca çalışma yapılmıştır (7).

Son zamanlarda aynı gen tarafından kodlanan birkaç hormon keşfedilmiştir (obestatin, des-açil ghrelin ve biyoaktif peptid olarak da bilinen açil ghrelin). Ghrelinin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. Çalışılan dokularda ghrelin mRNA miktarının en fazla mide fundusunda olduğu bunun yanı sıra deri dahil birçok dokuda bulunduğu ve insanlarda pek çok sistem üzerine etki gösterdiği tespit edilmiştir (8). Ghrelin temel olarak büyüme hormonu üretimini artırarak etki göstermekle beraber gıda alımı, karbonhidrat metabolizması, adipogenez, üreme, hücre proliferasyonunda da rol almaktadır (8, 106). Yapılan çalışmalar ghrelinin antiinflamatuvar özelliği olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmalarda ghrelin geni tarafından kodlanan hormonların da inflamasyonla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (8, 14). Özellikle obestatinin ghrelinle zıt etkiye sahip

olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olsa da obestatin-ghrelin ilişkisi halen çok net değildir (14).

Zhang ve ark. (113) ghrelinle aynı gen tarafından kodlanan 23 aa'lık bir peptid olan obestatin keşfetmişlerdir. Obestatinin rolü tam aydınlatılmamış olmakla beraber obestatin seviyelerinin açlık veya tokluktan etkilenmediği bilinmektedir. Obestatin anorektik bir peptiddir ve kilo alımını baskılamaktadır. Ghrelin ile aynı gen ürünü olmasına rağmen obestatin ile ilgili çalışmalar daha sınırlıdır. Bu nedenle obestatinin insanlardaki fizyolojik rolü hakkında çok az şey bilinmektedir (116).

Ghrelin ve ghrelin gen ürünü olan obestatin ve des-açil ghrelinle yapılan çalışmalar bu hormonların birçok hastalıkta ve bazı hastalıkların da tedavisinde rolü olduğunu göstermiştir. Diabet, kanser, polikistik over hastalığı, hipertansiyon, karaciğer hastalıkları, endokrin hastalıklar, inflamatuvar hastalıklarda ghrelinin hastalıklarla ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır (8, 106). Bu hormonlarla ilgili deri ve deri hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalar oldukça az sayıda olup bu hormonların deri ile ilgileri merak uyandırmaktadır (8, 113, 116).

Hastalığın temel nedeni bilinmemekle birlikte, inflamasyonun akne patogenezinde önemli bir yeri olduğu kabul edilmektedir. Bu yüzden inflamasyonu başlatan faktörler ve inflamasyon göstergesi olabilecek serum belirteçleri birçok kez araştırılmak istenmiştir (61).

Bu çalışmada, obestatin ve ghrelin hormonlarının akne hastalığının etyopatogenezinde rolleri olup olmadığını ortaya koymak amaçlandı. Bahsi geçen bu hormonların akne hastalığındaki düzeylerini incelemek amacıyla akne hastaları GADS'e göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılarak açil ghrelin, des-açil ghrelin ve obestatin düzeyleri açısından incelendi. İnceleme sonucunda bu grupların açil ghrelin, des-açil ghrelin ve obestatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen akne grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak izlendi.

Ghrelinin proinflamatuvar hastalıklardaki rolünü göstermeye yönelik insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (110). Ülseratif kolit, Chron hastalığı, ankilozan spondilit, sepsis, pankreatit, koliti içeren çok sayıda inflamatuvar hastalıkta serum veya plazma ghrelin seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıklarda artmış serum ve plazma ghrelin seviyeleri ile hastalık

şiddeti arasında korelasyon olduğu, aynı zamanda ghrelin seviyeleri ile proinflamatuvar sitokinlerden özellikle inflamasyonun göstergelerinden olan TNF- α , IL-6, IL-1 β ekspresyonlarının korele olduğu gösterilmiştir (111). Ghrelin mononükleer hücrelerden ve T lenfositlerden inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın üretimini ve ekspresyonunu azaltmaktadır (110). Buna göre akne de inflamatuvar süreç arttıkça ghrelin seviyelerinin artması beklenirdi. Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen kontrol grubunda daha yüksek değerler mevcuttu. Buradan yola çıkarak bu hormonların aknedeki inflamasyonu baskılamada yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

Koca ve ark. (123) yaptıkları bir çalışmada romatoid artrit ve Behçet hastalarında, hastalık aktivitesi ile serum ghrelin ve obestatin seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemişler. Otuzyediyedi romatoid artrit, 29 Behçet hastası ve 28 sağlıklı gönüllünün alındığı bu çalışmada serum ghrelin ve obestatin seviyeleri değerlendirilmiş ayrıca hastalık aktivitelerini belirlemek amacıyla eritrosit sedimentasyon hızı, TNF- α , IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri de tayin edilmiştir. Total ghrelin seviyelerinde herhangi bir inflamatuvar parametreyle korelasyon gözlenmemiş olmakla birlikte ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan obestatinin seviyeleri ile bazı inflamatuvar parametrelerin korele olduğu gösterilmiştir (123). Ghrelin, inflamatuvar hücrelerden proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bununla beraber bu sitokinlerin de direkt olarak ghrelin üretimini baskılayabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Yazarlar, romatoid artritte serum ghrelin seviyelerinin sitokinlere veya inflamatuvar sürece bağlı olarak azalmış olabileceğini bundan dolayı da inflamasyon göstergeleri ile korelasyon göstermediğini öne sürmüşlerdir (123).

Peracchi ve ark. (124) inflamatuvar barsak hastalığında ghrelin düzeylerini araştırmışlar. Aktif inflamatuvar barsak hastası olan ve inflamatuvar barsak hastası olup remisyonda seyreden hastaların ghrelin seviyelerini karşılaştırmışlar. Remisyondaki hastalara oranla, aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan olgularda anormal yüksek ghrelin seviyeleri tespit etmişler. Yine Peracchi ve ark. (125) tarafından yapılan başka bir çalışmada, yeni tanı almış aktif çölyak hastalarının ghrelin seviyelerinde yükseklik ve bu yükseklikle intestinal mukozadaki lezyon şiddetinin korele olduğu

gösterilmiş. Glutensiz diyetle başarılı bir şekilde tedavi olan hastalarda ise ghrelin seviyelerinde normal seviyelere düşüş saptamışlar (125). Sonuç olarak ise ghrelinin inflamatuvar barsak hastalıklarında inflamatuvar süreçte olası rolü olduğunu vurgulamışlardır. Bu duruma, hastalık sırasında salgılanan bazı inflamatuvar mediatör ve ürünlerin ghrelin salgılanmasını stimüle etmesinin sebep olabileceğini ileri sürmüşler. İnflamatuvar hastalıklarda, ghrelin seviyelerinde yükseklik tespit edilebileceği gibi normal veya düşük ghrelin seviyeleriyle de karşılaşılabilceğini vurgulamışlardır (124).

Aknenin şiddeti ile inflamasyonun şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu uzun zamandır bilinmektedir (61). Bizim çalışmamızda şiddetli akne ile hafif şiddetteki akneli hastaların serum ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen şiddetli akne grubunda ise daha yüksek tespit edildi. Aknede oluşan inflamasyon sistemik bulgulara yol açmadan bölgesel olarak kaldığından inflamatuvar mediatörler de lokalize olarak hastalık bölgesinde salınmaktadır (61). Bu nedenle gerek salgılanan mediatör cinsinden gerekse de lokalize inflamasyon olduğundan ghrelin seviyeleri azalmış olabilir. Bu bağlamda inflamasyonun geliştiği doku düzeyinde ghrelin seviyeleriyle ilgili çalışmalar yapılması ile bu hormonların akne etyopatogenezindeki rolleri hakkında daha tatmin edici sonuçlara ulaşılabileceği kanaatindeyiz.

Ghrelinin inflamatuvar süreçlerle olan ilişkisinde deneysel olarak araştırılmıştır. Örneğin Kerem ve arkadaşlarının (126) 90 rat üzerinde yapmış oldukları çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş hafif pankreatitli grup ile şiddetli pankreatitli grup karşılaştırmışlar. Pankreatitte ilk 48 saat içinde serum ghrelin düzeylerinin arttığı gözlemlenmiş, şiddetli pankreatitli grupta hafif pankreatitli gruba göre daha çok arttığı rapor edilmiş ve pankreatitin şiddetini belirlemede kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Buna dayanak olarakta pankreatit şiddetinin inflamasyon şiddeti ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle inflamatuvar süreçte ghrelin seviyesinin artmış olabileceğini belirtmişlerdir (126).

Bizim çalışmamız insan çalışması olmakla beraber hormonların düzeyine bakmış olduğumuz zaman dilimi olarakta bu çalışmadan farklıdır. Çalışmada hasta grubunda ghrelin düzeylerine hastalık sürecinin başladığı anda değil de herhangi bir

zaman diliminde bakılmıştır. Dolayısıyla gelecekte tedavi öncesi ve sonrası ghrelin düzeylerine bakılmasının daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Başka bir araştırma grubu (127) 53 pankreatitli hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada akut pankreatit şiddetiyle serum ghrelin konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırmışlar ve çalışmalarında ghrelin düzeylerinin riskli grupta başvuru anında daha yüksek olarak tespit etmişler ancak 48 saat sonra ve taburcu olduğunda iki grup arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. (127). Her iki çalışmada da kan örnekleri hastalığın başlangıç anında alınmıştır. Çalışmamızda ise hastalar hastalığın başlangıç anında değil de, kronik dönemde çalışmaya alındı. Ölçülen ghrelin ve obestatin değerleri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aslında inflamatuvar süreçte ghrelin değerlerinin artması beklenirdi. Yapılan birçok çalışmada da bu şekilde değerler tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi, kan örneğinin alındığı dönem hastalığın kronik sürecinde olan çalışmalarda, ghrelin seviyesi düşük tespit edilmiştir. Bu durum ghrelinlerin antiinflamatuvar özellikleri bulunduğundan, inflamasyonu ortadan kaldırmak için biyokimyasal yollarda kullanıldığı için azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ghrelinler antioksidan özelliğe de sahip olduklarından hastalık yükünü ortadan kaldırmak için miktarlarında azalma olabileceğini de düşünmekteyiz. Bizim bulgularımız ve diğer araştırma gruplarının bulguları ghrelin düzeylerinin hastalık dönemleriyle değiştiği, sonuçları yorumlarken de hastalığın hangi döneminde çalışıldığının göz önüne alınmasında fayda olacağını düşünmekteyiz.

Sebumun akne patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Sebum üretimi IGF-1 ve büyüme hormonu (GH) gibi pek çok hormon tarafından kontrol edilmektedir. GH reseptörlerine bağlanarak karaciğerden IGF-1 sentez ve sekresyonunu artırır. Sebositlerde IGF-1 ve GH reseptörlerinin ekspresyonu gösterilmiştir. Bu hormonların sebosit proliferasyonunu ve lipogenezi artırarak akne de rol oynadığı düşünülmektedir (5,40,43,128). Postadölesan akneli kadınlarda serum büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada akne hastalarında sağlıklı gruba göre bu hormonların düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada nodül ve kistleri olan akne hastalarında bu hormon seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit

edilmiş. Sonuç olarak bu hormonların hem akne etyolojisinde rol oynayabileceği hem de akne şiddetiyle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (5). Ghrelinin büyüme hormonu salınımını artırdığı bilinmektedir (8). Yaptığımız çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubunda daha düşük ghrelin seviyeleri tespit edildi. Akne ile GH arasında doğrusal ilişki olduğu rapor edilmiş olmasına rağmen çalışmamızda GH seviyeleri hakkında bir veri bulunmamaktadır. Bu yüzden ghrelinin GH üzerinden akne vulgaris etyopatogenezinde rol oynayıp oynamadığını mevcut verilerle değerlendirememekteyiz.

Bilindiği gibi aknenin gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörlerden biriside mikroorganizmalardır. Foliküler mikroflorada yer alan ve AV patogenezinde rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), *Malassezia furfur* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir (19). Ayrıca yapılan çalışmalarda *S. aureus*' unda akne gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir (129, 130). Ghrelinin daha önce yapılan çalışmalarda antimikrobiyal etki gösterdiği, örneğin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram-negatif bakterilerin yanı sıra *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) *Enterococcus faecalis* gibi gram-pozitif bakterilerin üremesini engellediği bildirilmiştir (131). Yaptığımız bu çalışmada araştırılan ghrelinin, *S. aureus* üzerine antimikrobiyal özellik gösterdiğini düşünüldüğünde ve çalışmamızda tespit etmiş olduğumuz ghrelin düzeylerindeki düşüklük göz önüne alındığında azalan ghrelin düzeylerinin *S. aureus* üremesini baskılayamadığından dolayı aknenin ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir. Ancak ileri sürülen bu hipotez, hayvan deneyleri ile doğrulandıktan sonra hatta deriden alınan kazıntılarda ghrelin hormonunun konsantrasyonlarının düşüp düşmediği ortaya çıkarıldıktan sonra, ghrelinin akne tedavisindeki rolünün daha net ortaya konulacağını düşünmekteyiz. *P. acnes*'in akne etyopatogenezinde *S. aureus*' dan daha önemli olduğu bilinmektedir. Çalıştığımız ghrelin hormonunun *P. acnes* üzerine antimikrobiyal etkisi olup olmadığını gösteren bir çalışmaya rastlayamadık. Daha önce yapılan çalışmalar dikkate alındığında *S. aureus* gibi dirençli bir mikroorganizmaya antimikrobiyal etki gösteren ghrelinin, *P. acnes*' e de muhtemel olarak etki edeceğini ileri sürmekteyiz. Dolayısıyla ghrelinin, *P. acnes* üzerine antimikrobiyal etkisinin olup olmadığı ve ghrelin konsantrasyonları ile bu bakterinin

üremesi arasındaki ilişkinin araştırılmasının akne tedavisi ve etyolojisine katkı sağlayacağını öngörmekteyiz.

Bresciani ve ark. (132) in vivo obestatinin GH ve kortikosteron sekresyonunu değiştirmedini göstermişler. Yamamoto ve ark. (133) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada obestatinin plazma GH, PRL, ACTH ve TSH seviyelerini etkilemediğini göstermişlerdir. Bu verilere göre obestatinin akne patogenezinde rol oynadığı bilinen hormonların seviyeleri ile ilişkisi olmadığı görülmektedir (116, 132, 133).

Ceranowicz ve arkadaşları (134) , cerulein vererek akut pankreatit oluşturduğu ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada intraperitoneal obestatin enjeksiyonu yaparak obestatinin pankreatit üzerindeki koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmışlar. Çalışmalarının sonucunda obestatinin seruleine bağlı akut pankreatitin şiddetini azalttığını tespit etmişler. Koca ve arkadaşları (123) ise romatoid artrit serum obestatin düzeylerini araştırmışlar ve obestatinin serumdaki bazı inflamatuvar markerlarla korele olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta obestatinin romatoid artrit patogenezinde ghrelinden daha değerli olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta grupta ortalama obestatin değeri 76.08 ± 46.74 iken kontrol grubunda bu değer 91.49 ± 30.00 olarak bulundu. Bu bilgilerden hareketle çalışmamızda akne grubunda obestatin değerlerinin daha düşük olması, inflamatuvar yollarda kullanılıp azalmış olabileceğini akla getirmektedir.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ); obeziteyi değerlendirmek için kullanılan en önemli parametredir. Tsai ve arkadaşları (135) yaptıkları çalışmada okul çağı çocuklarında yüksek VKİ'nin akne için belirgin bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Çoğu olguda lezyonların yağlı yiyeceklerle aktive olduğunu; yüksek glisemik diyetle beslenmenin sex hormonları ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üzerinden akne oluşumunu artırdığını saptamışlar (136). Çalışmamızda normal VKİ'ne sahip olgular çalışmaya alındığından VKİ ile akne şiddeti arasındaki ilişki saptanmamıştır.

Homeostasis model assesment of insülin resistance (HOMA-IR) insülin direncini belirlemede kullanılan bir parametredir. Protein ve karbonhidrattan zengin gıdalarla beslenen akneli grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada; iki grup arasında inflamasyon şiddeti ile HOMA-IR değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (137). Bizim çalışmamızda da hasta grupları diyet alışkanlığından bağımsız olarak

oluşturulmuş olsa da bu çalışmaya benzer şekilde HOMA-IR ile akne şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak; akne vulgaris etyolojisinde rol oynayan androjen duyarlılığında artış, sebum salgısı, mikroorganizmalar ve inflamasyona ek olarak azalan açil ghrelin, des-açil ghrelin ve obestatin düzeylerinin de patogeneizde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Antimikrobiyal zellik gösteren bu hormonların seviyelerinde gözlemlenen azalma sebebiyle, aknedeki inflamasyonun baskılanamadığı ve hastalığın etyolojisinde rol oynayan mikroorganizmaların üremesinin engellenemediği dolayısıyla bu hormonların replasmanı ile fizyolojik konsantrasyonlara ulaşılmasının aknenin tedavisine katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. Second edition. Mosby Elsevier. 2008: 495-508.
2. Dunn LK, Feldman SR. Acne in adolescents: Quality of life, self esteem, mood and psychological disorders. *Dermatol online J* 2011;17:1 Review.
3. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006 Jan;4(1):8-9.
4. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008: 1189-1216.
5. Polat M. , Ekioglu M., Postadölesan Akneli Kadınlarda Serum Büyüme Hormonu ve İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri. *Orijinal Araştırma , Türkderm* 2010; 44: 69-72.
6. Kaymak Y, Adısen E, İter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glyceic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein 3 and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:819-823.
7. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009;1: 81-86.
8. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmalar ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32; 76-89.
9. Inui A, Asakawa A, Bowers C, Mantovani G, Laviano A, Meguid M, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *The FASEB journal* 2004; 18:439–456.
10. Bilgin M, Ghrelin; Gündemdeki Hormon. *Dicle Tıp Dergisi*, 2006; 268-272.
11. Hirayama T, Kawabe T, Matsushima M, Nishimura Y, Kobe Y, Ota Y., et al. Ghrelin and obestatin promote the allergic action in rat peritoneal mast cells as basic secretagogues. *Peptides* 2010;31: 2109-2113
12. Aydın S, Kendir Y. Effects of sodium octanoate, acylated ghrelin and desacylated ghrelin on the growth of genetically engineered Escherichia coli. *J Med Biochem* 2011;30 (baskıda).
13. Chorny A, Anderson P, Gonzalez-Rey E, Delgado M. Ghrelin protects against experimental sepsis by killing bacteria. *J Immunol* 2008;180:8369-8377.
14. Cetin F, Aygun C, Erman E, Aydın S, Poyrazoglu OK, Bahcecioglu İH. Fonksiyonel dispepside obestatin ve ghrelinin rolü. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*.2009;8:102-107.
15. Akyol M, Özçelik S. Akne Vulgarisin Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(3):6-10.
16. Tom WL, Fallon Friedlander S. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008; 47:
17. Tamer E, İlhan MN, Polat M, Lenk N, Allı N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol* 2008; 35: 413- 418.

18. Tunalı Ş, Tokgöz N, Özcan A, Birgül Ö, Kan İ. 12-18 yaş gruplarında akne vulgaris prevalansı. 8. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı. Ed. Birgül Ö, Palazlı Z, Tunalı Ş. Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi 1982 : 673-687.
19. Layton AM. Disorders of sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's textbook of dermatology. Eighth edition. Oxford Blackwell Science 2010;42:1-89
20. Saçar T, Saçar H. Akne Vulgaris .Tıp Araştırmaları Dergisi 2010; 8 (2) :126-130.
21. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. Eur J Dermatol 2004; 14:4-12.
22. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol. 2000;142:1084-91.
23. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. Clin in Dermatol. 2004; 22: 367-74.
24. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. Dermatology. 2003; 206:11-6.
25. Guy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. J Invest Dermatol 1998; 110: 410-15.
26. M. E. Stewart, M. O. Grahek, L. S. Cambier, P. W. Wertz, and D. T. Downing. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. Journal of Investigative Dermatology 1986;87:733-736.
27. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. Mediators of inflammation 2010;2010:1-6.
28. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc.2001;34:29-40.
29. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. Arch Dermatol Res 2012;304:499-510.
30. Thiboutot D. Hormones and Acne:Pathophysiology, Clinical Evaluation and Therapies. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2001;20: 144-153.
31. Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5 α reductase and 17 β hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. Dermatology 1998; 196: 38-42.
32. Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 α -reductase is greater in the follicular infrainfundibulum compared with the epidermis. Br J Dermatol 1997;136:166-171.
33. Akay BN, Şanlı H. Akne vulgariste etyopatogenezi. Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2009;2:11-16.
34. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I:pathogenesis and diagnosis. Cutis 2002;70:101-105.
35. Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. EMBO J 2002; 21:3919-26.

36. Özçelik S, Özel Şahin G. Pilosebase ünitenin yapısı. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:1-5.
37. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the sebaceous gland. In: *Dermatology*, 2nd ed. Berlin, Springer, 2000:1051-81.
38. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clinics in Dermatology* 2004;22:360-366.
39. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 323-33.
40. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clinical Biochemistry* 2011; 44: 1035–1040.
41. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27(3):188–96.
42. Konecna L, Yan MS, Miller LE, Scholmerich J, Falk W, Straub RH. Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle *in vivo* and *in vitro*. *Brain Behav Immun* 2000;14:49–61.
43. Bodo CM, Gerd S. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;1:1–9.
44. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2009;160:345-359.
45. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004; 13: 31–35.
46. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*. 2005; 14: 143-52.
47. 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.
48. Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol*. 2003;40:457-62.
49. 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;690-703.
50. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010;28:2-7
51. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *British Journal of Dermatology* 2011;165:474-485.
52. Cohen E, Chivot M. a possible role of squalene in the pathogenesis of acne. *In vitro* study of squalene oxidation. *Br J Dermatol* 1986;114:535-42.
53. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the mikrocomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:22-4.

54. Iimuma K, Sato T, Akimoto N. Involvement of *Propionibacterium acnes* in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands *in vivo* and *in vitro*. *J Invest Dermatol* 2009;129:2113-19.
55. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A. Modulation of integrins and fillagrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007;299:441-7.
56. Grange PA, Weill B, Dupin N, Batteux F. Does inflammatory acne result from imbalance in the keratinocyte innate immune response. *Microbes and Infection* 2010;12:1085-1090.
57. Graham G, Farrar M, Cruse-Sawyer. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol* 2004;150:421-8.
58. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine response. *J Immunol* 2002;169:1535-41.
59. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *British J Dermatol* 2005;153:1105-13.
60. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szall M, Urban E, Kemany L. 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.
61. Farrar MD, Ingham E. Acne:Inflammation. *Clinics in Dermatology* 2004;22:380-384.
62. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121:20-27.
63. 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.
64. Kendall AC, Nicolaou A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Progress in Lipid Research* 2012 in pres.
65. Morganti P, Berardesca E, Guarneri B, Guarneri F, Fabrizi G, Palombo P, et al. Topical clindamycin 1% vs. linoleic acid-rich phosphatidylcholine and nicotinamide 4% in the treatment of acne: a multicentre-randomized trial. *Int J Cosmet Sci* 2011;33:467-76.
66. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2009;63:124-141.
67. Danby FW. Nutrition and acne. *Clinics in Dermatology* 2010; 28,:598-604.
68. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology* 2009; 18: 833-841.
69. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J* 2006;12:1.
70. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:787-93.
71. Kaminer MS, Gilschrest BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:6-14.

72. Ermertcan AT. Akne ve yaşam kalitesi. *Dermatose* 2007 ; 2: 91-97.
73. Toyoda M, Nakamura M, Makino T. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral peptidase. *Exp Dermatol* 2002;11: 241-7
74. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(3):267-78.
75. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. *Br J Dermatol*. 2001;145:100-104.
76. Erkek E. Kutanöz ilaç erüpsiyonları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008:269-316.
77. Başak PY. Akneiform erüpsiyonlar. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1999;(1):31-35.
78. Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstain A. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:957-60.
79. James WD, Berger TG, Elston DM . Andrews' *Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji*. EH Aydemir (Çeviri Editörü) s. 231-250. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2008
80. Onsun N. Akne şiddetinin derecelendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:17-20.
81. Habif TP. *Clinical Dermatology*. 5th Edition, Elsevier, 2010:217-247.
82. Sendur N, Görgülü A. Akne hormonal tedavi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:32-7.
83. Baykal C. Akneiform dermatozlar. *Dermatoloji Atlası*. 2. Baskı, İstanbul: Argos İletişim, 2004: 120-131.
84. Seyhan M. Akne tedavisinde sistemik retinoidler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:38-45.
85. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:207-211.
86. Bahadır S. Akne vulgariste sistemik antibiyotik tedavileri ve bakteriyel direnç. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:28-31.
87. Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ* 2011;183:430-435.
88. Russell JJ. Topical therapy for acne. *Am Fam Physician* 2000;61:357-365.
89. Krauthaim A, Gollnick H. Acne: topical treatment. *Clinics in Dermatology*. 2004;22:398-407.
90. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:293-300.
91. Murata K, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura J. Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2006;42:91-9.

92. Tan J. Dapsone 5% gel a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett.* 2012; 17: 1-3.
93. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56: 1-10.
94. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clinics in Dermatology* 2004;22:412-418.
95. Webster GF, Graber EM. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:183-7.
96. Nguyen R, Su J. Treatment of acne vulgaris. *Pediatrics And Child Health* 2010;21:119-125.
97. Aydemir EH. Akne sistemik tedavi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:21-7.
98. Özkan ŞÖ, Alper S. Sistemik Tedavi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 2008: 2147-2250.
99. Heymann WR. Oral contraceptives for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:1056-7.
100. Koç E. Akne skarlarının tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:53-7.
101. Ergenekon G, Aybey B, Çubukçu E. Akne vulgaris tedavisinde lazer ve fototerapi ışık kaynakları. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:46-52.
102. Yeunk CK, Shek SY, Yu CS, Kono T, Chan HH. Treatment of inflammatory facial acne with 1450-nm diode laser in type IV to V Asian skin using an optimal combination of laser parameters. *Dermatol Surg.* 2009;35:593-600.
103. Koç E, Tunca M, Erbil H, Taştan B, Kurumlu Z. Efficacy of 415 nm wave length blue light on treatment of mild to moderate acne vulgaris: pilot study. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17(2):87-91.
104. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
105. İlhan T, Erdost H. Ghrelin. *Uludag Univ J Fac Vet Med* 2009;1:67-74.
106. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İst Tıp Fak Derg* 2007;70:82-92.
107. Papotti M, Ghe C, Volante M, Muccioli G. Ghrelin and tumors. In: *Ghrelin (More Than Simply a Natural GH Secretagogue and/or on Orexigenic Factor)* (ed. E. Ghigo), Kluwer Academic, Boston, 2004; 143-164.
108. Gerkowicz A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Radej S, Chodorowska G. Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. *Folia Histochemistry and Cytochemistry* 2012; 50:155-170.
109. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon.. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:196-201.

110. Dixit VD, Schaffer H, Pyle R, Collins RT, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
111. Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and immune system. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011;340:44-58.
112. Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *Journal of Neuroendocrinology* 2010;793-804.
113. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelins effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
114. Gronberg M, Tsolakis AV, Magnusson L. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas and mammary glands. *J Histochem Cytochem* 2008;56:793-801.
115. Aydın S, Ozkan Y, Erman F. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin and leptin in lactating women. *Nutrition* 2008;24:689-693.
116. Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, Buemi A, Buemi M. Obestatin: an interesting but controversial gut hormone. *Ann Nutr Metab* 2011;59:193-199.
117. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J. Comment on 'Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelins effects on food intake'. *Science* 2007;315-766.
118. Çatak Z. Fruktözla metabolik sendrom oluşturulmuş ratlarda serum ve gonadal ghrelin, obestatin ve nesfatin-1 ekspresyonlarının incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ, 2012.
119. Sheng-Qiu T, Qing-Yan J, Yong-Liang Z, Xiao-Tong Z, Gang S, Ping G et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008;29:639-645.
120. Ramos-e-Silva M, Carneiro SC. Acne vulgaris: review and guidelines. *Dermatol Nurs.* 2009; 21: 63-68.
121. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity In Psoriasis: The Metabolic, Clinical And Therapeutic Implications. Report Of An Interdisciplinary Conference And Review. *Br J Dermatol* 2007; 157: 649-655
122. Kondo N, Nomura M, Nakaya Y, Ito S, et al. Association Of Inflammatory Marker And Highly Sensitive C Reactive Protein With Aerobic Exercise Capacity, Maximum Oxygen Uptake And Insulin Resistance In Healthy Middle Aged Volunteers. *Circ J* 2005; 69: 452-457
123. Koca SS, Ozgen M, Aydın S, Dag S, Evren B, Isık A. Ghrelin and obestatin levels in rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2008;31:329-335.
124. Peracchi M, Bardella MT, Caprioli F, Massironi S, Conte D, Valenti L et al. Circulating ghrelin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2006 Mar;55(3):432-433
125. Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V et al. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2003 Nov;98(11):2474-2478.

126. Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofluoglu E, Sahin TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2007;52: 950–955.
127. Lee SH, Kim YD, Kong YH, Han KH, Jeong WJ, Lee SJ, Cheon GJ. The relevance of serum ghrelin concentration to severity of acute pancreatitis. *Gut Liver* 2010;4:234–240.
128. Danby FW. Nutrition and acne. *Clinics in Dermatology* 2010; 28:598–604.
129. Hassanzadeh P, Bahmani M, Mehrabani D. Bacterial resistance to antibiotics in acne vulgaris: An *in vitro* study. *Indian J Dermatol.* 2008;53:122–4.
130. Khorvash F, Abdi F, Kashani HH, Naeini FF, Narimani T. *Staphylococcus aureus* in acne pathogenesis: A case-control study. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):573-576.
131. Min C, Ohta K, Kajiya M, Zhu T, Sharma K, Shin J, et al. The antimicrobial activity of the appetite peptide hormone ghrelin. *Peptides.* 2012;36(2):151-156.
132. Bresciani E, Rapetti D, Donà F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, Torsello A. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest.* 2006 Sep;29(8):RC16-8.
133. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept.* 2007 Feb 1;138(2-3):141-144.
134. Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Cieszkowski J, Dembinski M, Sendur R, et al. Pretreatment with obestatin inhibits the development of cerulein-induced pancreatitis. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2009; 60: 95-101.
135. Tsai MC, Chen W, Cheng YW, Wang CY, Chen GY, Hsu TJ. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren. *Eur J Dermatol.* 2006 May-Jun;16(3):251-253.
136. Smith R, Mann N, Makelainen H, Roper J, Braue A, Varigos G. A pilot study to determine the short term effects of a low glycemlic load diet on hormonal markers of acne: A non randomized paralel, controlled feding trial. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(6):718- 726.
137. Smith R, Mann N, Makelainen H, Roper J, Braue A, Varigos G The effect of short-term altered macronutrient status on acne vulgaris and biochemical markers of insulin sensitivity. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2004;13: 567.

6. ÖZGEÇMİŞ

24.01.1981 tarihinde Malatya'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 1999 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2006 yılında mezun oldum. 2008 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasını kazanarak 2009 yılı Ocak ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim. Evli ve bir kız çocuğu annesiyim.

