

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİSTE İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN
İNSÜLİN DİRENCİ VE ADİPOZİTOKİN DÜZEYİ ÜZERİNE
OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gonca Soyuduru

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Burhan AKSAKAL**

ANKARA 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Etyoloji ve Patogenez	5
2.2.1. Folliküler Hiperkeratinizasyon.....	5
2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi	8
2.2.3. Propionibacterium acnes kolonizasyonu	14
2.2.4. İnflamasyon	15
2.2.5. Akne Rol Oynayan Diğer Faktörler.....	21
2.3. Klinik Özellikler.....	26
2.4. Diğer Akne Tipleri	29
2.4.1 Neonatal akne	29
2.4.2. İnfanTil akne.....	29
2.4.3. Akne konglobata.....	30
2.4.4. Akne fulminans	30
2.4.5. SAPHO (Sinovit-Akne-Püstülozis-Hiperostozis-Osteitis) sendromu.....	31
2.4.6. PAPA sendromu	31
2.4.7. Akne ekskoriye.....	31

2.4.8. Akne mekanika.....	32
2.4.9 Yüzün solid ödemi ve akne	32
2.4.10 Akne ve ilişkili endokrinolojik bozukluklar.....	32
2.5. Akneiform döküntüler	33
2.5.1. Steroid folliküliti	33
2.5.2. İlaç ilişkili akne	33
2.5.3. Epidermal büyüme faktör inhibitör ilişkili akne	33
2.5.4. Mesleki akne ve klor aknesi	34
2.5.5. Gram negatif follikülit.....	35
2.5.6. Radyasyon aknesi	35
2.5.7. Tropikal akne.....	36
2.5.8. Akne aestivalis	36
2.5.9. Nazal katlantının psödoaknesi.....	36
2.5.10. Apert sendromu	36
2.5.11. Kozmetik ve pomad aknesi	37
2.5.12. İdiyopatik fasiyal aseptik granülom	37
2.5.13 Çocukluğun fleksural komedonları	37
2.6. Komplikasyonlar	37
2.7. Laboratuvar Bulguları	38
2.8. Ayırıcı Tanı	39
2.9. Histopatoloji	40
2.10. Prognoz ve Klinik Seyir	41
2.11. Tedavi.....	41

2.11.1. Topikal Tedavi	42
2.11.2. Sistemik Tedavi.....	50
2.11.3. Diyet	65
2.11.4. Akne cerrahisi.....	65
2.11.5. Fiziksel tedaviler	65
2.11.6. İntralezyonel glukokortikoidler	66
2.11.7. Fototerapi ve lazer	66
2.12. İ isotretinoin, İnsülin Direnci ve Adipositokinler.....	67
3. GEREÇ VE YÖNTEM	76
3.1. Denek Seçimi	76
3.2. Kullanılan Yöntemler	77
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	79
4. BULGULAR	81
5. TARTIŞMA.....	94
6.SONUÇLAR	109
7. KAYNAKLAR.....	114
8. ÖZET	136
9. SUMMARY	138

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri	81
Tablo 2. Gruplara göre olguların bazal klinik ölçümleri	83
Tablo 3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ölçümler	90
Tablo 4. Çalışma grubunda evre ile tedavi öncesi ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası klinik ölçümlerde meydana gelen değişimler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	91
Tablo 5. Çalışma grubunda bazal klinik ölçümlerle tedavi öncesine göre tedavi sonrası HOMA, leptin, adiponektin, rezistin ve RBP ölçümlerinde meydana gelen değişimler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri	86
Şekil 2. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum adiponektin düzeyleri	87
Şekil 3. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum resistin düzeyleri	88
Şekil 4. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum RBP4 düzeyleri	89

KISALTMALAR VE SİMGELER

AV: Akne vulgaris

Ark: Arkadaşları

AtRA: All-trans retinoik asit

α : Alfa

AMP: Antimikrobiyal peptit

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

β : Beta

COX: Siklooksijenaz

CRP: C reaktif protein

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

DHT: Dihidrotestesteron

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat

EGF: Epidermal büyüme faktörü

FGFR: Fibroblast büyüme faktör reseptör

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FSH: Follikül uyarıcı hormon

FFA: Serbest yağ asitleri

γ : Gama

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

GH: Büyüme hormonu

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HSD: Hidroksisteroid dehidrogenaz

HETE: Hidroksieikozatetraenoik asit

IL: İnterlökin

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

K: Keratin

LTB4: Lökotrien B4

LOX: Lipooksijenaz

LH: Luteinizan hormon

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MCR: Melanokortin

MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz

PABA: Paraamino benzoik asit

P.acnes: Propionibacterium acnes

PPAR: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör

PGE2: Prostaglandin E2

PAR-2: Proteaz aktive reseptör-2

PKOS: Polikistik over sendromu

RBP-4: Retinol bağlayıcı protein-4

RXR: Retinoid X reseptörü

RAR: Retinoik asit reseptörü

SP: Substans P

SHBG: Seks hormonu bağlayan globülin

TNF- α : Tümör nekrozis faktör α

TLR: Toll like reseptör

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

TGF: Değişirici büyüme faktörü

UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktör

Zn: Çinko

1.GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), adölesanlarda sık görülen pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir bozukluğudur. Karakteristik lezyonları açık veya kapalı komedonlar, inflamatuvar papüller, püstüller ve skar oluşumuna ve pigmentasyon değişikliklerine yol açabilen nodül ve kistlerdir (1).

AV patogenezi multifaktöriyeldir. Anormal foliküler keratinizasyon, sebum üretiminde artış, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyon suçlanmaktadır (1).

13-*cis*-retinoik asit (isotretinoin) nodülökistik ve diğer tedavilere dirençli AV tedavisinde yaklaşık 30 yıldır kullanılan A vitamini (retinol) metabolitidir (2). İsoetretinoin sebace bezlerde bulunan retinoid reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu modifiye eder. Sonuçta sebace bezlerde küçülme ve aktivitesinde azalma, sebum üretiminde azalma, keratinizasyonda regülasyon ve anti-inflamatuvar etkiler ortaya çıkar (3).

İnsülin direnci genellikle ileri yaşlarda görülen yaygın bir rahatsızlıktır. Lipid düzeyinde görülen bozukluklar insülin direncinde santral bir rol oynamaktadır. Genç, sağlıklı ve normal kilolu kişilerde ise insülin sensitivitesinin inflamatuvar durumlarda azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak insülin direnci inflamasyon ve lipid metabolizması ile yakından ilişkilidir (4).

Vitamin A ve metabolitleri insülin sensitivite regülasyonunda kompleks bir rol oynarlar. Bazı retinoik asit izomerleri peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR) aracılığıyla insülin sensitivitesinde artışa neden olurken, isotretinoin total kolesterol ve trigliserit düzeyini arttırıp, yüksek dansiteli

lipoprotein (HDL) düzeyini azaltarak insülin direnci benzeri bir duruma neden olur (5). Yapılan çalışmalarda bu konuyla ilgili olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (6, 7).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece enerji depolayan bir organ olmadığını, aynı zamanda endokrinolojik ve immünolojik fonksiyonlarının bulunduğunu da göstermiştir. Adipoz doku tarafından salgılanan biyoaktif mediatörler adipositokinler olarak adlandırılır (8).

Adiponektin dolaşımda bulunan adipoz doku kaynaklı bir sitokindir (5). İnsülin duyarlılığını arttıran bu adipositokinin aynı zamanda kardiyoprotektif, antineoplastik, anti-inflamatuar, antiaterojenik ve antiapoptotik etkileri olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncine yol açan durumlarda serum konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Serum düzeyi vücut kitle indeksi (VKİ) ile ters ilişkili olan bu sitokin sistemik insülin sensitivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (9). Yapılan bazı çalışmalarda izotretinoin tedavisi alan AV'li hastalarda adiponektin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (4, 5).

Leptin çoğunlukla subkutan adipoz doku tarafından sentezlenen sitokin benzeri bir hormondur. Düzeyi VKİ ve doku miktarı ile koreledir.

İştah ve enerji tüketimini düzenleyen bu sitokin, insülin ve glukoz metabolizmasıyla da yakından ilişkilidir. Leptin aynı zamanda proinflamatuardır (9). İzotretinoin tedavisi alan AV'li hastalardaki leptin düzeyi ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır (10).

Resistin adipositler, adipoz dokudaki monosit, makrofajlar ve periferik kan monositleri tarafından üretilen bir adipositokindir. Adipogenez, inflamasyon ve

kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. İnsulin direnciyle giden hastalıklarda ve obezitede plazma ve doku seviyesinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (9).

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4) son yıllarda tanımlanan, dolaşımda bulunan retinol bağlayan bir proteindir. Retinolü karaciğerden perifer dokulara taşır ve düzeyi retinol düzeyi ile koreledir. Obezite, insulin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (11). İnsulin direnci ve metabolik sendrom gelişiminin erken göstergesi olabileceği öne sürülen bu adipokinin, insulin sensitivitesini göstermede adipnektin, leptin, interlökin-6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP)'den daha hassas olduğu bildirilmektedir (12).

AV tedavisinde kullanılan isotretinoin nispeten yeni bir molekül olup halen birçok bilinmeyişi vardır. İsoetretinoinin insanlar üzerindeki metabolik etkilerini ele alan az sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların bir kısmı birbirisiyle çelişmektedir.

Çalışmamızın amacı AV'li hastalarda insulin direnci ve adipositokin düzeylerinin hastalıkla olan ilişkisini değerlendirmek, adipositler üzerinden etki gösteren isotretinoin tedavisinin metabolik ve anti-inflamatuar etkilerini açıklamak, isotretinoin tedavisi sırasında ve sonrasında adipositokinlerin düzeyini değerlendirerek insulin direnci gelişimi ve inflamatuar süreçler üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

AV pilosebase ünitenin multifaktöriyel bir hastalıdır. Klinik görünüm; hafif komedonal akneden, fulminant sistemik hastalığa kadar büyük farklılıklar gösterebilir. Her ne kadar tüm yaş grupları AVin birçok farklı türünden etkilenebilirse de, primer olarak akne bir adölesan hastalıdır. Aknenin ekonomik ve psikososyal etkisi inkar edilemez ve genellikle etkilenen bireylerde kendi içine dönme ve sosyal izolasyon yaratır. Son zamanlarda akne patogenezinin biraz daha aydınlatılması, akne alt tiplerinin tanımlanması ve etkin tedavi rejimlerinin oluşturulmasına büyük katkıda bulunmuştur (13).

2.1 Epidemiyoloji

AV oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. Esas olarak adölesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir (14). İnsidansının zirveye ulaştığı dönem olan adölesan çağda 12-24 yaş arasındaki genç popülasyonunun %85'ini etkiler ve %15-20'sinde orta-şiddetli seyrederek (13, 15). Kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzerdir; ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır. Ortalama akne başlangıç yaşı kızlarda 11 iken erkeklerde 12'dir (16). Kadınlarda 16-17, erkeklerde 17- 18 yaşları arasında pik yapmakta, çoğu hastada bu dönemden sonra azalmaktadır (17). Tipik olarak genç popülasyonda görülen bir hastalık olsa da, kadınların %12'sinde, erkeklerin ise %3'ünde 44 yaşına kadar devam edebilir (13). Özellikle kadınlarda hiperandrojenizme bağlı olarak üçüncü dekad ve sonrasına kadar devam edebilmektedir (18).

Akne prevalansını ve şiddetini etkileyen diğer faktörler etnik köken ve genetik yatkınlıktır. Akne tüm ırklarda görülmekle birlikte hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti etnik kökene göre değişebilmektedir (16). Beyaz ırkta zencilere nazaran daha sık görülür (13). Skar oluşumu ve hiperpigmentasyon gelişimi ise deri rengi koyu olan ırklarda daha sık görülmektedir (16).

Genetik faktörler de akne prevalansı üzerinde etkilidir. Ailesinde akne öyküsü olan bireylerde akne gelişme riski daha yüksektir (16). Tek yumurta ikizleri arasında akne prevalansı ve şiddeti konkordans oranı oldukça yüksektir(13).

2.2 Etiyoloji ve Patogenez

Hastalık patogenezinde dört temel faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar; anormal foliküler hiperkeratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P.acnes* kolonizasyonu ve inflamasyondur. Tüm bu süreçler birbiriyle ilişkili olup hormonal ve immun sistemin etkisi altındadır (19).

2.2.1 Folliküler Hiperkeratinizasyon

AV oluşumunda en önemli başlatıcı faktör mikrokomedon oluşumuyla sonuçlanan foliküler hiperkeratinizasyon olarak bilinmekle beraber son yapılan çalışmalar CD4+ lenfositleri ve makrofajları içeren immun aracılı inflamatuvar süreçlerin pilosebace bezdeki vaskülarizasyonu artırarak foliküler hiperkeratinizasyona öncülük ettiğini göstermiştir (3, 15). Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve kohezyonlarındaki artış foliküler hiperkeratinizasyon

patogenezinde suçlanmaktadır. Hücrelerin sayısındaki ve yapışkanlığındaki artış foliküler kanalda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanır ve tıkaçın gerisinde biriken keratin ve sebum kıl folikülünü genişleterek mikrokomedon oluşumuna neden olur (19).

Keratinositler arasındaki adezyon artışında lameller granüller olarak da adlandırılan keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler rol oynamaktadır (13). Serbest yağ asitlerinde, skualen ve skualen oksit düzeyindeki artış ve linoleik asit düzeyinde azalma sebace foliküldeki hücrelerin anormal kohezyonunda tetikleyici rol oynamaktadır (20).

İnfundibuler keratinositlerdeki hiperproliferasyon hiperproliferatif markerlar olan keratin (K) 6 ve K16 ekspresyonu ile gösterilmiştir (3). Keratinosit hiperproliferasyonu etiyolojisinde birçok faktör üzerinde durulmaktadır. Androjen stimülasyonu, azalmış linoleik asit düzeyleri, artmış interleukin-1 alfa (IL-1 α) aktivitesi ve *P. acnes* bu faktörler arasındadır (19).

Dihidrotestesteron (DHT) akne patogenezinde rol oynayan potent bir androjendir. 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) ve 5- α redüktaz dihidroepiandrosteron sülfatın (DHEA-S) DHT'na dönüşümünü sağlayan enzimlerdir. Epidermal keratinositlerle karşılaştırıldığında foliküler keratinositlerde 17- β HSD ve 5- α redüktaz düzeyinin yüksek olması artmış DHT üretimi artışı ile sonuçlanır ve DHT de foliküler keratinosit proliferasyonunu uyarır (3, 19, 20).

Foliküler keratinosit proliferasyonu aynı zamanda linoleik asit tarafından regüle edilir. Linoleik asit derideki esansiyel yağ asididir ve akneli kişilerde

düzeyi relatif olarak azalır. Linoleik asit düzeyinin normalin altında olması foliküler keratinizasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler. Bunun yanında sebum içeriğindeki serbest yağ asitleri ve sebum içerisinde *P. acnes* tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseridleri parçalaması sonucu oluşan skualen peroksitlerin artışı da foliküler hiperkeratinizasyonu tetikler (15, 19-21)

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1 α 'nın lokal irritasyona cevap olarak folliküler keratinositlerden eksprese edildiği gösterilmiştir. IL1- α keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunan faktörlerden biridir. In vitro çalışmalarda IL1- α ile komedon gelişimi gözlenmiş ve lezyonlar IL1- α reseptör antagonisti ile gerilemiştir (19, 20).

Antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi mikroorganizmaların özellikle de *P. acnes*'in komedogenezde rol oynadığını düşündürmüştür (22). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 α , tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir (23, 24). *P. acnes*'in IL-1 α üzerinden folliküler keratinizasyonda rol oynadığı da iddia edilmektedir. Ayrıca *P. acnes*, ürettiği hücre dışı lipaz sayesinde sebumdaki trigliseritten serbest yağ asidi oluşumunu sağlayarak da komedogenezde etkili olabilmektedir (25, 26).

Foliküler epidermal hiperproliferasyon sonucu gelişen komedonlar inflamatuvar akne lezyonlarına dönüşebildikleri gibi kendiliğinden de gerileyebilirler. Bu nedenle kıl folliküllerinde olduğu gibi normal pilosebace follikül ve komedonların da siklik büyüme gösterdiği iddia edilmektedir

(*komedonal siklus hipotezi*). Siklus süresinin birkaç gün veya birkaç hafta olduğu ve normal follikül siklusu ile komedonal siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu ileri sürülen fikirlerdendir (24, 27).

2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi

Sebase bezler bir yandan derinin bağımsız endokrin fonksiyonlarını düzenlerken diğer yandan direkt ve indirekt antibakteriyel etkilere sahip bir organ olarak görev yaparlar. Antibakteriyel peptitler ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde görevli olan bu organ endokrin kontrol altındadır. Androjenler, östrojenler, tiroid uyarıcı hormon (TSH), histamin, prostaglandinler, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), nöropeptidler, peroksizom proliferatör aktive reseptörler (PPARs), ve melanokortin-1 gibi pek çok reseptör eksprese ederler (28, 29).

Yeni doğanlarda sebase bezler büyüktür ve anneden plasental yol veya emzirme ile geçen ve çocuğun adrenal bez ve testislerinde sentezlenen androjenler ile hormonal kontrol altındadır. Hayatın bu döneminde akne gelişim riski oldukça yüksektir. Prepubertal dönemde sebum sekresyonu azalmakla birlikte 7 yaşından itibaren adrenal korteksin aktivasyonu ile tekrar bir artış görülür. Puberte boyunca sebum sentezi maksimum düzeyine ulaşır. Androjen üretiminin azalmasıyla üretimi yavaşça düşer (28).

Sebase bezler holokrin bezlerdir ve innervasyonları akneli hastalarda daha gelişmiştir (30). İnsan sebositleri çok yüksek biyolojik ve metabolik aktivite gösterirler. Birçok reseptör proliferasyon, diferansiasyon ve lipid sentezini kontrol

eder. Sebace bez hücrelerinde bulunan nükleer reseptörler iki gruba ayrılır: steroid reseptör ailesi (androjen ve progesteron reseptörleri) ve tiroid reseptör ailesi (alfa ve beta östrojen reseptörleri, retinoik asit reseptörü (RAR) alfa ve gama, retinoid X reseptörü (RXR) alfa, beta ve gama reseptörleri) (31-33).

İnsan sebumu trigliseritler, serbest yağ asitleri (FFA), balmumu esterleri, skualen ve kolesterol ve onun esterlerinin karışımından oluşur. Trigliseritlerin bakteriler tarafından hidrolizi sonucu oluşan serbest yağ asitleri nedeniyle deri yüzeyindeki sebumun oranı bez içerisindekinden farklıdır. Sebum sekresyonunun amacı epidermal bariyer oluşturmaktır. Bunun dışında antibakteriyel ve nemlendirici etkisi de bulunan sebum, epidermis içerisindeki metabolik aktivitelerde ve D vitamini sentezinde de rol oynar (34).

Sebum akne etiyolojisinde önemli bir rol oynamakla birlikte akne oluşumu için tek başına yeterli değildir. Pubertenin başlangıcıyla adrenal ve gonadal androjenlerin artışı sebace bezlerde büyümeye ve sebum üretiminde artışa neden olur. Akneli hastalarda sebum içeriğindeki birtakım değişiklikler suçlanmıştır. Akneli hastalarda sebum içeriğindeki linoleik asitin kontrol grubuyla kıyaslandığında görece daha düşük olduğu tespit edilmiştir (20). Foliküler epitel diferansiasyonunun sebumdaki linolat seviyesinin düşüklüğünden etkilendiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte son yapılan çalışmalar sebumdaki sature yağ asitlerinin monoansature yağ asitlerine oranının artmasının akne gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Akne hastalarındaki sebum içeriğindeki bir diğer farklı özellik skualen peroksidasyonuna bağlı oluşan lipoperoksitlerin varlığı ve bir antioksidan olan E vitamininin azalmasıdır. Oluşan bu monoansature

serbest yağ asitleri ve peroksitler aynı zamanda keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunu da artırma kapasitesine sahiptir. Peroksitler aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırırken PPAR yolağını da aktive ederler (3, 19, 20).

Androjenik hormonlar sebosit proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerinden sebum üretimini etkilemektedir. Androjenler hem sebace bez dışında, pitüter bezin kontrolünde adrenal bezler ve gonadlar tarafından üretilir, hem de sebace bezlerde lokal olarak bulunan 3β -HSD, 17β -HSD ve 5α -redüktaz tip 1 enzimleriyle metabolize edilir. 3β -HSD ve 17β -HSD enzimleri DHEA-S 'den testosteron oluşumunda, 5α -redüktaz ise testosterondan DHT oluşumunda görev alır. Androjen reseptörleri yoğun olarak sebace bezlerin bazal tabaka hücrelerinde ve kıl folikülünün dış kök kılıfında bulunur. Sebum üretiminden esas sorumlu androjenler testosteron ve ondan 5-10 kat daha güçlü etkiye sahip olan DHT'dur. DHT aktivitesi özellikle akneye yatkın olan bölgelerde (yüz, göğüs ve sırt) daha fazladır. Bununla birlikte kadınlarda adrenal bez tarafından üretilen ana androjenler olan DHEA ve DHEA-S sebace bez üzerindeki androjen kontrolünü sağlarlar. Prepubertal kızlarda komedonal aknenin şiddeti serum DHEA-S düzeyiyle koreledir. Akneli kadın hastalarda kontrolle kıyaslandığında serbest testosteron düzeyi yüksek bulunmakla birlikte normal referans aralığında kalmıştır. Sebum üretimi artışından androjenlerin üretim artışı, sebace bezlerin normal androjen seviyelerine cevabında artış veya her ikisi beraber sorumlu olabilir (19, 20, 35).

Östrojenin sebum üretimi üzerindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Sebum üretimini azaltmak için gerekli olan östrojen miktarı ovulasyonu inhibe etmek için gerekenden çok daha fazladır. Östrojenin sebace bez üzerindeki etkisi direk androjenlerin etkisini tersine çevirmesi, negatif feedback ile pituiter gonadotropin salınımını baskılayarak androjen üretimini inhibe etmesi veya sebace bez gelişimini ve lipid üretimini baskılayan genleri regüle etmesi yoluyla olabilir (19).

Progesteronun sebum üretimi üzerindeki etkisi net değildir. Doğal progesteron fizyolojik şartlarda seboreyi artırmazken; sentetik deriveleri sebum sekresyonunu uyarmaktadır (28).

Bunun dışında sebum sekresyonuna neden olan diğer hormonlar büyüme hormonu (GH), insülin, tiroid stimulan hormon (TSH) ve hidrokortizondur (28).

Son yıllarda sebace bezlerde sebum üretimini uyaran farklı reseptörler de tanımlanmıştır. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, nöropeptid reseptörleri ve PPAR'leridir. IGF-1 reseptörlerinin akne ile diyet arasındaki ilişkide rol oynadığı ve sütün doğrudan, glisemik indeksi yüksek gıdalarla beslenmenin ise hiperinsulinemiye yol açarak, IGF-1 düzeylerini arttırdığı, bunun da sebum üretimini uyardığı öne sürülmüştür (35).

Nöropeptid reseptörleri sebositlerde inflamatuvar sitokinlerin üretimini, proliferasyon ve farklılaşmasını, lipogenezi ve androjen metabolizmasını modüle eder. Nöropeptid reseptörleri stres ile akne lezyonlarının alevlenmesi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmesi bakımından önemlidir. Melanokortin (MCR)-1 ve MCR-5 reseptörleri (ACTH ve α -MSH için) sebace bez hücreleri üzerinde gösterilmiştir

ve sebum üretimini arttırdığı doğrulanmıştır (28, 35). Strese yanıt olarak hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptörlerinin de akneli hastaların sebositlerinde arttığı gösterilmiştir (19). Substans P (SP)'nin akneli hastalarda sebace bezler çevresindeki dermal sinirlerde eksprese edildiği tespit edilmiştir. İn vitro olarak SP'nin sebace bez proliferasyon ve diferansiasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Bunların dışında sebositler üzerinde β -endorfinler, vazoaaktif intestinal polipeptit, nöropeptit Y ve kalsitonin gen- ilişkili peptide ait reseptörler de gösterilmiştir (3).

PPAR'ler lipid metabolizması ve inflamasyonun kontrolünde rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR'leri öncelikle kolesterol ve serbest yağ asitleri tarafından uyarılır ve sebositler ile keratinositlerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenlerler. PPAR α ve PPAR γ , sebosit biyolojisinde etkili olan izoformlardır. PPAR α yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve lipid katabolizmasıyla, PPAR γ aktivasyonu ise lipogenezle ilişkilidir. Araşidonik asit yolağından orijin alan lökotrien B₄ (LTB₄) ve 15-hidroksieikozatetraenoik asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin sırasıyla PPAR α ve PPAR γ 'nın ligandları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir. Androjen sekresyonunun ayrıca PPAR ekspresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (28, 35-38).

Prostaglandinlerin de sebosit biyolojisinde önemli bir rol üstlendiği ileri sürülmüştür. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ve prostaglandin E₂ (PGE₂)

düzeyleri artmış olan farelerde, sebase bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artış olduğu görülmüştür (39).

Liver-X reseptör ligandları (LXR), histamin, asetil kolin, retinoidler ve vitamin D sebosit biyolojisini düzenleyen diğer faktörlerdendir. Oluşan ligand-reseptör kompleksleri; hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, lipogenez, hormon metabolizması ve sitokin/kemokin salınımını sağlayan yolları aktive ederek etki göstermektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda insan sebase bezindeki sebositlerde, nükleer reseptör süperailisinin bir üyesi olan LXR'nin kolesterol homeostazında ve lipid metabolizmasında önemli rol oynadığı saptanmıştır (40-42).

Diğer yandan histamin ve antihistaminiklerin de sebase bezler üzerinde etkili olduğundan bahsedilmektedir. Sebase bezlerde histamin-1 reseptörleri tanımlanmış ve bir histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebase bezlerdeki skualen düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (3).

Retinoidler ise sebositlerde eksprese edilen RAR ve RXR aracılığıyla etki gösterir. RAR ve RXR doğal ligandları olan all-trans retinoik asit (atRA), 9-cis retinoik asit (9cRA) ve 13-cis retinoik asit (13cRA) izoformu, antiproliferatif etki sergileyerek sebosit diferansiyasyonunu ve lipid sentezini inhibe etmektedir (43-45).

İn vitro çalışmalarda 1,25 dihidroksivitamin D3'ün de sebositler üzerinde doz bağımlı olarak, hücre proliferasyonu, lipid içeriği ve IL-6, IL-8 sekresyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (46).

2.2.3. *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu

Gram pozitif, anaerob/mikroaerofil, hareketsiz bir bakteri olan *P.acnes* derinin kalıcı flora elemanıdır ve sebace bezlerden zengin bölgelerde daha yoğun olarak bulunur. Normal derinin *P.acnes* ile kolonizasyonu yaş ve vücut bölgesine göre farklılık gösterir. Saçlı deri ve yüz gibi sebace bezlerin yoğun olduğu lokalizasyonlarda daha yoğundur. *P.acnes* infantlarda bulunur, ancak prepubertal dönemdeki çocuklarda nadiren saptanır. Sebace bez fonksiyonlarının puberteyle maturasyonunu takiben deride görülmeye başlar. Sebum üretimiyle *P.acnes* seviyeleri arasında yüksek derecede korelasyon vardır. Bu bulgular sebumun *P.acnes* çoğalması için bir substrat olduğunu gösterir. Deri yüzeyindeki *P.acnes* sayısı akneli hastalarda kontrollere göre yüksek olmakla birlikte, akne şiddeti ile *P.acnes* sayısı arasında korelasyon yoktur. *P.acnes* akne patogenezinde hem komedogenezis hem de inflamasyon üzerinden etkili olmakla birlikte akne de primer etiyolojik bir faktör mü yoksa sekonder bir durum mu olduğu halen tartışmalıdır. (29, 35).

P.acnes hücre duvarı antikor gelişimini ve antimikrobiyal peptitlerin (AMP) sekresyonunu uyaran lipopolisakkarrit ve peptidoglikan bir antijen içerir. Ciddi aknesi olan hastalarda yüksek antikor titreleri tespit edilir. Bu antikor kompleman aracılı proinflamatuvar kaskadı aktive eder. Defensinler, katelisinler ve histon H4'ü de içeren AMP'ler ise hücre zarının parçalanmasına neden olarak inflamasyona katkıda bulunurlar (13, 29, 47).

P. acnes ayrıca ürettiği fosfataz, lipaz, proteaz, nöraminidaz, hyaluronidaz gibi hücre dışı enzimleri vasıtasıyla foliküler epitelin geçirgenliğini artırıp doku

hasarına neden olmakta ve salgıladığı kemotaktik faktörler ile de inflamasyonu kolaylaştırmaktadır. Nötrofillerin folliküllere girmesi ve propiyonibakterilerin fagositozu ile salınan hidrolitik maddeler ve reaktif oksijen türevleri de inflamasyona ve keratinosit bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bakteriyel lipazların ortaya çıkardığı serbest yağ asitleri, belli bir konsantrasyonun üzerinde irritasyon yapıcı ve proinflamatuvar özellikte olmanın yanı sıra foliküler keratinizasyonu da artırır. *P. acnes*'in, sebace folikülleri çevreleyen monosit ve polimorfonükleer hücrelerin yüzeyindeki TLR-2'ye bağlanarak sitokinlerin regülasyonunu uyardığı da gösterilmiştir. TLR-2 ve TLR-4'e bağlandıktan sonra IL-1 α , IL-8, IL-12, TNF- α ve matriks metalloproteinazları gibi proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. *P.acnes* kalıtsal immun sistemin elemanları olan CD209(+) makrofajlar ve CD1b(+) dentritik hücreleri de arttırmaktadır (13, 19, 20).

Ayrıca *P. acnes*'in β 1, α 3, α 6s ve α V β 6 integrin ekspresyonu ve keratinositlerde filagrin ekspresyonunu uyararak keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediği bilinmektedir. *P. acnes* hücre duvarında yer alan bir ısı şok proteini olan GroEL'in keratinositlerden proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığına ve *P. acnes* biyofilminin korneositlerdeki artmış kohezyondan sorumlu olabileceğine dair veriler de bulunmaktadır (48, 49).

2.2.4. İnflamasyon

İnflamasyon akne patogeneğinde anahtar rol oynayan faktörlerden biridir. Mikrokomedonun gerisinde biriken sebum, keratin ve bakteriler komedonun

giderek genişlemesi ve foliküler duvarın rüptürüyle sonuçlanır. Keratin, sebum ve bakterilerin dermise sızması inflamatuvar yanıtı uyarır. Komedo rüptürünü takiben 24 saat içinde baskın olan hücre tipi lenfositlerdir. $CD4^+$ lenfositler pilosebase ünite çevresinde bulunurlarken $CD8^+$ lenfositler perivasküler alanda bulunur. Komedo rüptüründen 1-2 gün sonra baskın hücre tipi nötrofiller olmaya başlar (19). İnflamatuvar yanıtın tipi klinikte görülen lezyon tipinin belirleyicisidir. Eğer nötrofiller baskınsa süpüratif bir püstül oluşur. Nötrofiller lizozomal enzimlerin salınımı ve reaktif oksijen türevlerinin üretimiyle inflamatuvar yanıtı arttırırlar. Lenfositler ve yabancı cisim benzeri dev hücrelerin gelişiyile inflame papül, nodül ve kistler oluşur. İnflamasyonun tipi aynı zamanda skar gelişiminde de rol oynar. Erken tip nonspesifik inflamasyon, gecikmiş tip spesifik inflamatuvar yanıtı göre daha az skarla sonuçlanır (13).

Son zamanlarda inflamasyonun aslında komedon rüptürünün bir sonucu olmadığı, erken dönemde başladığı öne sürülmüştür. Akneye yatkın bölgelerde hiperkeratinizasyondan önce perifoliküler ve dermal $IL-1$, $CD4^+$, $CD3^+$ T hücre ve makrofaj sayısında artış olduğu gösterilmiştir (13, 50). Birçok karşılaştırmalı çalışma erken akne lezyonlarında inflamasyonun başladığını desteklemektedir. Direkt ve indirekt anti-inflamatuvar etkileri bulunan dapson, retinoidler, antibiyotikler ve benzoil peroksitin komedonal lezyonları azalttığı gösterilmiştir (50).

P.acnes inflamasyona katkıda bulunan en önemli faktörlerden biridir. *P.acnes* TLR2 aktivasyonu üzerinden çok erken ve geç akne lezyonlarında doğal immun reaksiyonu başlatabilir (50).

P.acnes'in proinflamatuvar sitokin salınımı ve antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunun başlattığı gösterilmiştir. *P.acnes* kolonizasyonu monositlerde TLR2 aktivasyonuna neden olur. TLR2 aktivasyonu TNF- α , IL-1 β , IL-12 ve IL-8 üretimine ve nötrofil ve lenfositlerin folikül içine çekilmesine neden olur. Bu aktivasyon aynı zamanda epidermal keratinositlerde β -defensin-2 ekspresyonunu uyarır (28, 51, 52). β -defensinler mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak deride üretilen antimikrobiyal bir peptit ailesidir. Klinik olarak inflamatuvar akne lezyonlarının oluşumunda suçlanmışlardır. Hücre göçü ve maturasyonunun modifikasyonu, sitokinlerin indüksiyonu, immunkompetan hücrelerin kemoatraksiyonunda rol oynarlar (53).

Sebum içerisinde *P.acnes* etkisiyle oluşan yağ asitleri de TLR sinyalizasyonunun endojen regülatörleri olarak görev yaparlar ancak etkilerinin proinflamatuvar yönde mi antiinflamatuvar yönde mi olduğu açık değildir (50).

P.acnes salgıladığı çeşitli proteazlar ile keratinositler üzerindeki proteaz aktive reseptör-2 (PAR-2)'yi aktive ederek IL-1 α , IL-8, TNF- α gibi, proinflamatuvar sitokinlerin ve çeşitli matriks metalloproteinazlarının transkripsiyonunu arttırabilir. Bu durum *P.acnes*'in TLR dışındaki bir yolakla da inflamasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir (50).

Bunların dışında birçok yapılan bağımsız çalışmada komedonların her zaman *P.acnes* ile kolonize olmadığı gösterilmiş ve komedogenezis ve inflamasyonun başlangıcı için mikroorganizmanın mutlak gerekli olmadığı öne sürülmüştür. İnflamatuvar sürecin *P.acnes* olmadığında da gelişebilmesi

P.acnes'den bağımsız farklı immunokimyasal yolların varlığını göstermektedir (50).

IL-1 genel olarak inflamatuvar ve immun yanıtların regülasyonunda santral bir rol oynamaktadır. Birçok çalışmada akne patogenezindeki yeri de gösterilmiştir. Akne gelişiminin erken dönemlerinde IL-1 ekspresyon ve sekresyonunun dramatik olarak arttığı ispatlanmıştır. Bu artış proinflamatuvar yanıtı başlatacak düzeylere ulaşmaktadır (54). Proinflamatuvar sitokinlerin pilosebace ünitenin yeniden yapılanması, keratinosit disorganizasyonu ve komedogenezin başlamasında tetikleyici olabileceği yapılan in vitro çalışmalarla da desteklenmiştir (55). IL-1 α kıl folikülü içerisindeki hiperkeratinizasyondan sorumlu olan K16, K6 ve K17 üretmeleri için keratinositlere ilk uyarıyı verir. Aynı zamanda IL-1 α düzeyindeki artış endotelial adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin regülasyonunda, T lenfositlerin ve makrofajların migrasyonunda bozukluğa yol açar (28). Yapılan bir çalışmada akne inflamatuvar ve immun reaksiyonun başlatılmasında TNF- α ve IL-1 α düzeyindeki yükselmenin TLR-2 aktivasyonundan sonra başta gelen faktörlerden biri olduğu öne sürülmüştür (56).

IL-8 ekspresyonu normal deride nispeten yok denecek kadar azdır. IL-8 AV'de nötrofilleri inflamasyon bölgesine çekmede kritik bir rol oynar. Nötrofiller tarafından salgılanan lizozomal enzimler foliküler epitelin rüptürü ve inflamasyonunun daha da artmasıyla sonuçlanır (50).

Defensinler de erken akne lezyonu oluşumunda suçlanmıştır. Sağlıklı deri sebace bezinde β -defensin mRNA ve protein ekspresyonunun bulunması

defensinlerin pilosebace bezi mikrobiyal invazyondan koruduğunu düşündürmektedir. Çoğu AV lezyonunda β -defensin-1 ve β -defensin-2 düzeyinde belirgin artış görülmüştür. B-defensin-1 protein ekspresyonu özellikle komedonlarda püstüler lezyonlardan daha yüksek bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinlerin β -defensinleri arttırdığı tahmin edilmekte, komedonlarda gözlenen β -defensin-1 artışının perilezyonel infiltrasyona sekonder olduğu düşünülmektedir (57).

Sebore direkt akne gelişimiyle ilişkili olmamakla birlikte inflamatuvar değişiklikleri etkilemektedir. Üretilmiş sebositlerde bakteriyel tutulum olmaksızın serbest yağ asitlerinin sentezi ve bu duruma belirgin IL-1 ekspresyonunun eşlik etmesi sebositlerin intrinsik bir mekanizma ile akne oluşumunu başlattığını düşündürmüştür. Sebace bez lipidlerinin proinflamatuvar etkilere sahip olabileceği ve oleik asit ve palmitoleat gibi bazı lipidlerin antibakteriyel aktivitelerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu antibakteriyel etkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte TLR-2 üzerinden olabileceği tahmin edilmektedir (50). Bunun yanı sıra direkt proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikleri olan sebum lipidleri 5-lipoksijenaz ve siklooksijenaz yolağını kullanarak proinflamatuvar lipidlerin üretimine neden olurlar (58).

Lipidlerin postsentetik modifikasyonu ve lipid peroksidlerinin oluşumu da komedonlardaki inflamatuvar değişikliklerden sorumlu olabilir. Lipid peroksidler AVli hastaların komedonlarında sağlıklı deriye göre oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Lipid peroksidler proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarırlar ve PPAR'leri aktive ederler. Özellikle skualenin peroksidasyon

ürünleri komedojenik olmakla birlikte proinflamatuvar aktiviteye de sahiptir ve erken akne lezyonlarında inflamasyonu başlatır. Sonuç olarak sebum lipid kompozisyonundaki değişimler akne oluşumunda erken dönemde inflamatuvar kaskadı başlatan faktörlerden biri gibi görünmektedir (50).

Dipeptidil peptidaz-4 ve aminopeptidaz-N gibi peptidazlar hemen her dokuda eksprese edilen, birçok biyolojik süreçte rol oynayan enzimlerdir. Bu enzimlerin farmakolojik olarak inhibisyonu büyüme, sitokin aktivitesi ve T hücre fonksiyonlarını etkilemektedir. Her iki enzim de normal insan keratinositlerinde eksprese edilir ve hiperproliferatif deri bozukluklarında artarlar. Erken akne lezyonlarında fenotipinin değiştiği gösterilmiştir (59). Bununla birlikte inhibisyonları *P.acnes* stimüle T hücrelerden IL-3 üretimini baskılar ve immunsupresif bir sitokin olan transforme büyüme faktörü(TGF)- β 1 ekspresyonunu artırır (59). Bu durum erken akne patogenezinde bu enzimlerin proinflamatuvar olarak rol aldıklarını göstermektedir.

Aknenin erken dönemlerinde nöropeptidlerin ekspresyonunda da bir takım değişiklikler saptanmıştır. CRH ve melanokortin-1 reseptör ekspresyonu artmıştır ve her ikisi de proinflamatuvar özelliklere sahiptir. SP de akneli hastalarda sebase bez çevresinde artmıştır ve nörojenik inflamasyonun potansiyel başlatıcısı olarak kabul edilmektedir (50).

Sonuç olarak son bilgiler ışığında AV primer inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve histolojik, immünolojik ve klinik veriler inflamasyonun aknenin her evresinde bulunduğunu göstermektedir.

2.2.5. Aknede rol oynayan diğer faktörler

2.2.5.1. Premenstrüel alevlenme

Kadınların çoğu menstrüel dönemlerinde akne lezyonlarında artış olduğunu bildirmektedir. Yapılan bir çalışmada kadınların %60-70'inde premenstrüel dönemde akne lezyonlarının arttığı bildirilmiştir (60). Menstrüel dönemdeki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak sebum üretiminde bu dönemde azalma olduğu görülmüştür. Pilosebase epitelin östrojen ile indüklenen ödemi sonucu folikülün tıkanması ve sebum sekresyonunu engellemesi etiyolojide suçlanmıştır (61). Ayrıca keratinin hidrasyonu ve moleküler yapısındaki değişikliğin de önemli olduğu düşünülmektedir (62).

2.2.5.2. Diyet

Akne pilosebase ünite üzerinde etkili olan hormonlar ve büyüme faktörleri ile alevlenmektedir. Süt ürünlerinin 5- α redüktaz steroid hormonları ve DHT'un diğer steroid prekürsörlerini içerdikleri ve böylelikle sebase bez fonksiyonlarını etkilediklerine dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca süt içiminin, kan şekeri yüksekliği ve serum insülin seviyesi ile orantısız bir şekilde direkt olarak IGF-1 seviyesini yükselttiği bildirilmiştir. IGF-1, 5 alfa redüktaz aktivitesini arttırarak, seks hormonu bağlayan globulini (SHBG) azaltarak adrenal ve gonadal androjenleri arttırarak akne gelişimine etki etmektedir (3, 63).

Yüksek glisemik indekse sahip gıdalar kronik hiperinsülinemiye neden olarak DHT seviyesinde IGF-1 aracılı yükselmeye neden olmaktadır. İnsülinin serum konsantrasyonundaki bu artış aynı zamanda sebosit proliferasyonu ve

sebum üretimini uyarmakta, ayrıca SHBG konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının artışına neden olmaktadır. Ayrıca dolaşımdaki IGF-1 direkt olarak sebogenezisi de arttırabilir. Genç yaşlarda IGF-1 düzeylerinin akne aktivitesi ile paralel seyrettiği ve muhtemelen steroid hormonlarla da ilişkili olduğu öne sürülmektedir (3, 29). Akneli kadın hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında IGF-1, serbest testosteron, DHEA-S ve DHT düzeyleri anlamlı derece yüksek bulunmuştur (64, 65). Yapılan diğer bir çalışmada ise düşük glisemik indeksli diyet ile beslenmenin, doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine oranını arttırarak sebum üretimini ve lezyon sayısını azalttığı öne sürülmüştür (66).

Normal foliküler fonksiyon için gerekli olan A vitamini sıklıkla gençlerde eksiktir. Diyetle alınan yağ asitleri de inflamasyonu proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar yönde etkilemektedir. İyot komedojenik olmamakla birlikte inflamasyonu arttırabilir (3).

2.2.5.3. Hiperhidroz

AV hastalarının %15'i terleme sonrası lezyonlarında alevlenme bildirmektedir. Terleme, sıcak ve nemli ortam foliküler tıkanmaya yol açarak akne lezyonlarını arttırabilmektedir (21).

2.2.5.4. Stres

Birçok hasta stresli dönemlerinde akne lezyonlarının artmasından şikayet etmektedir. Stres hipotalamustan CRH salınımını arttırmaktadır. Artmış CRH

seviyeleri adrenal androjenlerin sekresyonuna neden olarak sebace bezlerde hiperplazi ve komedogeneze yol açar (67). Bunun dışında sebositler üzerindeki CRH reseptörleri aracılığıyla lipid sentezi, steridogenez ve testosteron sentezini uyarak da akne oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca stres periferik sinirlerden SP salınımını da arttırmaktadır. SP sebace bezlerin proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerinden akneyi tetiklemektedir (27, 68).

2.2.5.5. İlaçlar

Birçok ilaç akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine yol açabilmektedir. İlaçlara bağlı gelişen folliküler epitel hasarı, sebore ve folliküler hiperkeratoz olmadan inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna neden olmaktadır. Bu tetikleyici ilaçlar arasında; 8-metoksipsoralen+UVA, aktinomis D, androjenler, anabolik steroidler, progestinler, disülfiram, halojenli bileşikler (brom,klor,iyot), glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), izoniazid, fenitoin, kloralhidrat, lityum, tetrasiklinler, siklosporin, pridoksin ve siyanokobalamin yer almaktadır. Son zamanlarda solid tümörlerde kullanılan kemoterapi ajanları olan gefitinib, erlotinib ve setüksimab gibi EGF reseptör antagonistlerinin de akne oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (69).

2.2.5.6. Travma

Basınç, sürtünme, aşırı ovalama veya yıkama mikrokomedonların rüptürü ve inflamatuvar reaksiyonun başlatılması ile mevcut aknelerin alevlenmesine

neden olabilmektedir. İritasyonun IL-1 α aracılığıyla mikrokomedon ve dolayısıyla akne oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (70).

2.2.5.7. Genetik

Aknenin bazı insanlarda görülüp bazılarında görülmemesi, bazılarında skar geliştirip bazılarında geliştirmemesi, bazı hastalarda da orta yaşlara kadar sürmesi AV'ye genetik bir predispozisyon olduğunu akla getirmekle birlikte tamamen doğrulanmamıştır. Genetik geçişte multigen kalıtımın mı, farklı gen penetrasyonlarıyla otozomal dominant kalıtımın mı daha önemli olduğu bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda akneye genetik bir yatkınlık olduğu, bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü ve erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmüştür. Pozitif aile öyküsü varlığında akne gelişme riskinin 2.3-4.6 kat arttığı bildirilmiştir (28, 29).

Androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olan CAG trinükleotid tekrarlarının uzun olduğu kişilerde androjen ilişkili hastalıklar olan prostat kanseri, polikistik over ve akne gibi hastalıkların gelişme insidansı daha düşüktür. Bunun yanı sıra TNF- α , TLR2, IL-1 α , sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. FGFR2 mozaizmi de Apert sendromunda görülen nodülökistik akne oluşumundan sorumludur (29).

2.2.5.8. Kozmetikler ve nemlendiriciler

Kozmetikler akne oluşumuna neden olabilen ekzojen faktörlerden biridir. Akne kozmetika veya akne venenata olarak da adlandırılan kozmetiklere bağlı gelişen akne lezyonları atipik lokalizasyonlarda yerleşim göstermektedir. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol ve oleik asit gibi komedojenik ajanlar içeren ve yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler, ayrıca halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir. Benzer lezyonlar pomad veya saç jöleleri ile temas sonrası da ortaya çıkabilmektedir (69).

2.2.5.9. Ultraviyole (UV)

Ultraviyole (UV) radyasyon sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir. Akne lezyonlarını şiddetlendirme açısından suni UV'nin doğal radyasyon ve PUVA'ya göre daha etkili olduğu düşünülmektedir (71). Bunun dışında yapılan bir çalışmada UV radyasyon uygulanan klinik olarak stabil olan AV'li hastalarda sitokin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (72).

2.2.5.10. Sigara

Sigara ve akne arasındaki ilişki tartışmalı olsa da postadölesan aknenin sigara içen kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Sigara deri mikrodolaşımında, keratinositler, kollajen ve elastin sentezi üzerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Sigaranın AV gelişimi üzerindeki etkisini polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirmek suretiyle gösterdiği

düşünülmektedir (73). Başka bir çalışmada ise sigaranın sebum içerisindeki lipid peroksidasyonunu ve lokal IL-1 α düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (74).

2.2.5.11. Oksidatif stres

Serbest radikaller oksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan ürünlerdir. Aşırı üretilmeleri halinde toksik olan bu moleküller hücrelerdeki lipidleri, proteinleri ve DNA'yı oksitleyerek DNA modifikasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada oksidatif stresin akne etiyojisindeki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda dokulardaki oksidatif hasarın aknenin etiyojik faktörleri arasında yer alabileceği öne sürülmüştür (28, 75).

2.3. Klinik Özellikler

AV'li hastalarda lezyonlar genellikle pubertede ve yavaş yavaş başlar. Lezyonlar başlıca yüz, daha az sıklıkla da sırt, göğüs ve omuzlar gibi pilosebace foliküllerden zengin bölgelerde görülür. Nadiren yüz tutulumu olmaksızın trunkal akne görülebilir. Gövdede yerleşen lezyonlar genellikle orta hatta yoğunlaşmaktadır. Akne bulguları sebore, inflame olmayan lezyonlar (açık ve kapalı komedonlar), yüzeysel inflame lezyonlar (papüller ve yüzeysel püstüller) ve derin inflame lezyonlar olan nodüllerden oluşur. Lezyonlar klinik olarak çeşitlilik gösterse de bir lezyon tipi predominant olarak görülmektedir (13, 19).

Aknenin ilk belirtisi genellikle yüz ortasında yerleşen komedonlardır. Açık komedonlar, ortasında keratin ve lipidden oluşan koyu renkli bir tıkaç bulunan

deriden hafif kabarık veya düz olarak izlenen lezyonlardır. Merkezdeki siyah renkten melanin birikimi ve lipid peroksidasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kapalı komedonlar ise folliküler açıklık veya eritemin izlenmediği yaklaşık 1mm boyutunda ve çıplak gözle görülmesi genellikle zor olan deri renginde papüllerdir. İnflame lezyonlara öncülük eden bu lezyonlar palpasyonla, derinin gerilmesi veya yandan ışık tutulması ile daha iyi görülebilirler. Bazı komedonlar kendiliğinden kaybolurken bazen buz kıracağı şeklinde skar ile sonuçlanabilir (13, 19, 35).

Komedonların dermise açılması sonucu inflamatuvar akne lezyonları gelişir. Dermisteki inflamasyonun lokalizasyonu ve şiddeti lezyon tipinin belirleyicisidir. Eritemli papüller foliküler açıklıklar çevresinde yerleşen 1-5 mm çapında lezyonlardır. Püstüller ise hemen hemen eşit büyüklükte olma eğiliminde, içleri derinin normal florasını içeren püy ile dolu olan lezyonlardır. Lezyonların şiddeti arttıkça daha inflame, derin yerleşimli, endüre ve ağrılı nodüller gelişir. Akne kistleri daha derin yerleşimli, püy, seröz sıvı ve kan karışımı ile dolu olan lezyonlardır. Aslında aknede epitelle sınırlı gerçek bir kist oluşumu nadiren görüldüğü için nodülökistik akne terimi terkedilerek bunun yerine ‘ciddi nodüler akne’ tabiri kullanılmaya başlanmıştır. Bazı nodüller sinüslerle birbirleriyle bağlantı oluşturarak kompleks inflame plaklara neden olur (13, 19).

İnflamatuvar akne lezyonlarından sonra eritem ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon kalabilir fakat aknenin tedavisiyle genellikle birkaç ay içinde düzelir. Skar gelişimi hem inflamatuvar olmayan hem de inflamatuvar akne lezyonlarının komplikasyonu olabilir. Skar gelişme riski akne şiddetiyle artmasına

karşın komedonal lezyonlardan da buz kıracağı şeklinde skarlar gelişebilir. Akne skarları buz kıracağı (ice pick), deprese fibrotik, atrofik, hiperrofik/keloidal olabilir. Hipertrofik skarlar nadir görülür ve genellikle gövde etkilenir (13, 19, 35).

Akne tek başına görülebilen bir kutanöz bulgu olsa da bazen akne lezyonlarına hiperandrojenizm bulguları da eşlik edebilmektedir. Hirsutizm, ses kalınlaşması, androjenetik alopesi ve düzensiz menstrüel siklus gibi hiperandrojenizm bulguları izlenen kadınlarda olası hormonal bozukluk açısından mutlaka ileri tetkikler yapılmalıdır (19).

Akne şiddetini değerlendirmek amacıyla birçok evrelendirme sistemi geliştirilmiştir. Lezyonların sayılması ve fotoğraflanması gibi değişik yaklaşımlar evrelendirmede objektif yaklaşımı arttırmakla birlikte uygulanmaları oldukça zordur. Akne evrelemede inflamasyonun olup olmaması, baskın olan lezyon tipi ve etkilenen alanın genişliği gibi özellikler göz önünde bulundurulmalıdır (76). Bu amaçla AV klinik şiddetini Allen-Smith skalasına göre beş grupta ele almak daha kolay olacaktır;

Evre 0: Yalnızca dikkatli incelemede görülen birkaç komedon ve papül izlenir.

Evre 2: Yüzün yaklaşık dörtte biri tutulmuştur. Sıklıkla küçük papül ve komedonlar görülür. Nadiren büyük papül ve püstüller eşlik edebilir.

Evre 4: Yüzün yaklaşık yarısı tutulmuştur. Küçük ve büyük komedonlara ek olarak küçük papüller, nadiren de büyük papül ve püstüller görülür.

Evre 6: Yüzün dörtte üçü tutulmuştur. Büyük ve açık komedonların yanı sıra çok sayıda büyük papül ve püstüller izlenir.

Evre 8: Yüzün tamamı inflamatuvar lezyonlarla kaplıdır (77).

2.4. Diğer Akne Tipleri

Klinik, prevalans veya patogeneze yönünden farklılık gösterse de akne adı altında incelenen birçok klinik tablo vardır.

2.4.1 Neonatal akne

Sağlıklı yenidoğanların %20'sinden fazlasında görülür. Lezyonlar çoğunlukla yaşamın ikinci haftasında ortaya çıkar ve 3 ay içinde geriler. Burun sırtı ve yanaklarda küçük inflame papülopüstüler lezyonlar izlenirken komedonların görülmemesi tipiktir. Etiyolojide perinatal dönemde geçici olarak artan sebum sekresyonunun ve derinin normal florasındaki *Malassezia sympodialis*'in rol aldığı öne sürülmüştür. Maternal androjenlerin de rolü üzerinde durulmaktadır. Tedaviye gereksinim duyulduğunda topikal imidazoller kullanılabilir (13, 35).

2.4.2. İnfantil akne

Doğumdan sonraki 3-6. Aylar arasında görülmektedir. Erkeklerde daha sıktır. Neonatal aknedan farklı olarak komedonlar ve skar gelişimi, nadiren de kist ve nodül oluşumu söz konusudur. Etiyolojide immatur adrenal bezden salgılanan DHEA miktarının geçici olarak yükselmesinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Ayrıca erkeklerde yaşamın 6-12. ayında testosteron üretimini uyaran luteinize hormon (LH) seviyelerinde artış görülmesinin akne oluşumuna katkıda bulunacağı ileri sürülmektedir. Lezyonlar genellikle 1-2 yaşında gerilemektedir. Nadiren adolesan döneme kadar devam edebilir. Tedavisinde benzoil peroksit ve /veya topikal retinoidler önerilir. Şiddetli olgularda oral eritromisin ve izotretinoin kullanılabilir (13, 19, 35).

2.4.3. Akne konglobata

13-19 yaş arası erkeklerde daha sık görülen, derin nodüller, birbiriyle bağlantılı sinüsler, gruplaşmış komedonlar ve deprese veya keloidal skarlarla karakterize çok şiddetli bir akne formudur. Genellikle gövde tutulumu görülür. Bazen foliküler oklüzyon tetradının bir parçası olarak hidradenitis süpürativa, saçlı derinin disekan selülit ve pilonoidal sinüsle beraber görülebilir. Sistemik bulgular yoktur. Seyri kronik olan bu formun tedavisi oldukça güçtür. Tedavide oral izotretinoin birinci seçenektir, beraberinde sistemik antibiyotikler ile akut alevlenmeyi önlemek için oral steroidler kullanılabilir (35).

2.4.4. Akne fulminans

Akut febril ülseratif akne olarak da adlandırılan akne fulminans sistemik semptomların eşlik ettiği en şiddetli nodüler akne formudur. Sıklıkla 13-16 yaşındaki erkekleri etkilemektedir. Etyopatogenezi tam olarak belli olmasa da, *P.acnes*'e karşı oluşan anormal immünolojik cevap olabilir. Genellikle sırt ve göğüste yerleşim gösteren, ani başlangıçlı inflamatuvar, ağrılı, hemorajik kurutlu

ve sızıntılı plaklar hızla ülserleşir ve skar bırakarak iyileşir. Yüz sıklıkla etkilenmez. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji, myalji, eritema nodosum ve hepatosplenomegali gelişebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, anemi, proteinüri, radyolojik olarak osteolitik kemik lezyonları görülebilir. İzotretinoin tedavisi akne fulminansı indükleyebilir. Tedavide hemen oral steroid 0,5-1 mg/kg/gün dozunda başlanmalı ve 6 haftada kesilmelidir. Oral izotretinoin 6 haftadan sonra tedaviye eklenmelidir(13, 19, 35).

2.4.5. SAPHO (Sinovit-Akne-Püstülozis-Hiperostozis-Osteitis) sendromu

Göğüs ön yüzde hiperostozis, palmoplantar püstülozis, hidradenitis süpurativa ve akne fulminans birlikteliği ile karakterizedir. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, sülfasalazin ve infliksimab tedavide başarıyla kullanılmaktadır (19).

2.4.6. PAPA sendromu

Otozomal dominant geçişli kalıtsal bir otoinflamatuar bozukluktur. CD2 antijen bağlayıcı protein 1 geninde mutasyon vardır. Steril pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne konglobata ile karakterizedir (35).

2.4.7. Akne ekskoriye

Sıklıkla genç kadınlarda görülen psikojenik bir durumdur. Komedonlar ve inflammatuar papüllerin koparılması ekskoriasyon ve skar oluşmasına neden olur. Anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik bozuklukları eşlik edebilir (35).

2.4.8. Akne mekanika

Pilosebaze kanalın tekrarlayan mekanik ve friksiyonel tıkanmasına bağlı olarak gelişir. Klinik olarak aralarda yer yer komedonların görüldüğü iyi sınırlı likenifiye hiperpigmente papül veya plaklar izlenmektedir. Kemer ve yaka gibi kıyafetlere bağlı olarak ya da futbol kaskı, omuz yastığı gibi spor araçlarının kullanımıyla ortaya çıkabilmektedir (13).

2.4.9 Yüzün solid ödemi ve akne

Morbihan hastalığı olarak da bilinen bu bozukluk AVin oldukça nadir görülen ve şekil bozukluğuna neden olan bir varyantıdır. Klinik olarak yüzün üçte bir orta kısmında görülen sert ödeme eritem ve akne eşlik etmektedir. Kronik inflamasyon zemininde bozulmuş olan lenfatik drenaj ve fibrozis patogeneizde suçlanmıştır. Rosacea ve Melkersson-Rosenthal sendromunda da benzer değişiklikler görülebilmektedir. Ödem şiddetinde değişiklik görölse de kendiliğinden gerileme izlenmemektedir (13, 19).

2.4.10 Akne ve ilişkili endokrinolojik bozukluklar

Akneye ilaveten menstrüel siklularda düzensizlik, ses kalınlaşması, kliteromegali, libido artışı ve hirsutizm olan bayan hastalarda ve 2-7 yaş arasındaki akne gelişen çocuklarda endokrinolojik bozukluktan şüphelenilmelidir. Böyle hastalarda sıklıkla akne ani başlangıçlı, şiddetli ve tedaviye dirençlidir. Akne ile ilişkili olan en sık endokrinolojik bozukluklar polikistik over sendromu

(PKOS) konjenital adrenal hiperplazidir. Laboratuvar tetkikleri akneye neden olan bozukluğun aydınlatılmasında yardımcı olabilir (13, 19).

2.5. Akneiform Döküntüler

2.5.1. Steroid follikülit

Sistemik glukokortikoid veya kortikotropin kullanımından en az 2 hafta sonra erişkinlerde gelişen bir tablodur. Çocuklarda nadirdir. AV'den lezyonların tipi ve dağılımı açısından farklıdır. Monomorfik görünümlü küçük püstül ve kırmızı papüller ile karakterize olan lezyonlar, en sık gövde, omuz ve kolların üst kısmında yerleşim göstermekte ve yüz daha az sıklıkla tutulmaktadır. Komedon, kist ve skar oluşumu nadirken, postinflamatuar hiperpigmentasyon gelişebilir (19).

2.5.2. İlaç ilişkili akne

Glukokortikoidler gibi anabolik steroidler, fenitoin, lityum, izoniazid, yüksek doz B vitamini kompleksleri, halojenli bileşikler daha az sıklıkla da azatioprin, siklosporin, tetrasiklinler, fenobarbital, PUVA, propiltiourasil, disülfiram, kinidin ve radyopak kontrast maddeler monomorfik görünümlü inflamatuvar papül ve püstüllerin gelişimine neden olabilmektedir (13, 19)

2.5.3. Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitör ilişkili akne

EGF reseptör inhibitörleri (gefitinib, setuksimab, erlotinib ve trastuzumab gibi) küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolorektal karsinom ve meme kanseri gibi

solid tümörlerin tedavisinde kullanılan nispeten yeni kemoteröpatik ajanlardır. EGF reseptör inhibitörlerinin sık bir yan etkisi olan perifoliküler papülopüstüler erüpsiyon sıklıkla yüz ve üst gövdede yerleşir. Bu yan etki hastaların yaklaşık %86'sında görülmektedir. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen bu durumun, epidermis bazal tabakası, folliküler keratinositler ve sebace bez epitelinde yüksek miktarda EGF reseptörünün eksprese edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu döküntünün gelişmesi ve şiddetiyle tedaviye yanıt arasında pozitif koreleasyon olduğu bildirilmiştir (19).

2.5.4. Mesleki akne ve klor aknesi

Çalışma koşullarında petrol ürünleri, yağlar, aromatik hidrokarbonlar ve katran gibi folikülleri tıkayan maddelere maruz kalanlarda görülür. Klorlu hidrokarbonlara bağlı ortaya çıkan akne klor aknesi olarak adlandırılmaktadır. Komedonlar ön planda olmakla beraber papüller, püstüller, büyük nodüler lezyonlar ve kistler de görülmektedir. Kömür katranına bağlı akne lezyonlarına sıklıkla hiperpigmentasyon eşlik etmektedir. Akne lezyonları sadece yüz ile sınırlı kalmayıp maruz kalınan bileşiğin temas ettiği her yerde gelişme eğilimi göstermektedir (13, 19).

Klorlu hidrokarbonlar fungusidler, insektisidler ve ahşap koruyucular içerisinde bulunmaktadır. Maruziyetten birkaç hafta sonra gelişen lezyonlar malar, retroauriküler ve mandibuler bölge, boyun, aksilla ve skrotumda yerleşim gösteren küçük kistik papüller veya nodüller şeklindedir. Kistik lezyonlar skarla

iyileşebilir. Maruziyet sonlanırsa çoğu lezyon iki yıl içinde kaybolur ancak maruziyetten yıllar sonra rekürrensler görülebilir (13, 19).

2.5.5. Gram negatif follikülit

AV'li hastaların mevcut lezyonlarının uzun süreli olarak özellikle tetrasiklin gibi oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi sonucunda gelişebilmektedir. Hastalar sıklıkla başlangıçta tedaviden fayda gördüklerini; fakat sonrasında lezyonlarında kötüleşme olduğunu ifade etmektedir. Gram negatif follikülit, burun çevresinde yoğun yerleşim gösteren papülopüstüler lezyonlar ya da derin yerleşimli nodüller şeklinde izlenmektedir. Papülopüstüler lezyonlardan alınan kültürlerde *Enterobacter*, *Klebsiella* veya *Escherichia*, nodüler lezyonlardan alınan kültürlerde ise *Proteus* üreyebilir (19).

2.5.6. Radyasyon aknesi

İyonizan radyasyon ve UV radyasyon gibi farklı radyasyon tipleri akneiform döküntülere neden olabilmektedir. Lezyonlar iyonizan radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon benzeri papüller şeklindedir. İyonizan radyasyon folikülde epitelyal metaplaziyi tetikler ve pilosebace birimde hiperkeratotik tıkaçların oluşumuna neden olur (19).

Aşırı UV radyasyon maruziyeti ise Favre-Racouchot sendromu olarak bilinen geniş açık komedonlarla kaplı sarı atrofik plakların gelişimine neden olabilmektedir. Lezyonlar genellikle temporal ve periorbital bölgede simetrik yerleşim göstermektedir. Patogenezi bilinmemektedir (19).

2.5.7. Tropikal akne

Özellikle tropikal iklimlerde aşırı sıcak maruziyetinin sonucu olarak gelişen şiddetli bir folliküler erupsiyondur. Lezyonlar akne konglobataya benzer şekilde başlıca kalça ve gövdede yerleşim gösteren derin, büyük inflamatuvar nodüller şeklindedir. Sekonder stafilokoksik enfeksiyon sık görülen bir komplikasyondur (13, 19).

2.5.8. Akne aestivalis

Güneşe maruziyet sonrasında gelişen monomorfik çok sayıda eritemli papüller ile karakterizedir. Özellikle 20-30 yaşındaki kadınlarda görülmekte ve sıklıkla omuz, kol, boyun ve göğüslerde yerleşmektedir (19).

2.5.9. Nazal katlantının psödoaknesi

Adölesan dönem öncesinde 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. Histolojik inceleme papüllerin aslında keratin granülomları olduğunu gösterir (13, 19).

2.5.10. Apert sendromu

Akrocefalosindaktili olarak da adlandırılan bu sendrom otozomal dominant olarak kalıtılır ve FGF reseptör-2'yi kodlayan gendeki mutasyon sonucu oluşur. Kraniyum, vertebralar, el ve ayaklarda sinostoz ve kollar, bacaklar ve kalçalarda yaygın, tedaviye dirençli akneiform erüpsiyonlar görülür (19).

2.5.11. Kozmetik ve pomad aknesi

Lanolin, bitkisel yağlar, yağ asidi esterleri ve balmumu içeren içeren kozmetikler folikülleri tıkayarak akneye yol açabilir. Özellikle saçlara uygulanan pomadlar alın ve şakaklarda çok sayıda kapalı komedondan oluşan akneiform döküntüye neden olabilir (35).

2.5.12 İdiyopatik fasiyal aseptik granülom

Küçük çocuklarda özellikle yanaklarda görülen, kronik, ağrısız, soliter nodülle karakterize bir durumdur. Ortalama görülme yaşı 3,8'dir. Kültürler negatiftir. Ortalama 11 ay içerisinde kendiliğinden geriler (13).

2.5.13 Çocukluğun fleksural komedonları

Son zamanlarda tanımlanan bu antite aksillada ve daha az sıklıkla kasıklarda yerleşen birbirinden ayrı, çift orifisli komedonlarla karakterizedir. Hastaların çoğunda tek lezyon mevcuttur ve ortalama tanı yaşı 6'dır. Genellikle tesadüfen farkedilen bu durumun başka hastalıklarla herhangi bir ilişkisi yoktur (13).

2.6. Komplikasyonlar

Hemen hemen tüm akne lezyonları geriledikten sonra hafif maküler bir eritem bırakır. Koyu tenli hastalarda postinflamatuvar hiperpigmentasyon aylarca kalabilir. Bazı hastalarda ise lezyonlar kalıcı skarlar sonuçlanır (19). Aknede en sık görülen skar tipi atrofik skarlardır. Hipertrofik skarlar daha nadir görülür ve

zamanla iyileşme eğilimindedir. Skarlaşmanın en sık görüldüğü bölgeler sırt ve omuzlardır. Ayrıca perifoliküler elastik doku harabiyetine bağlı gelişen anetodermal cepleşmeler sonucunda gelişen skarlar da kapalı komedon izlenimi veren küçük, yumuşak papüller şeklinde izlenmektedir (77, 78). Yüzün solid ödemi, pyojenik granülom, nöroma oluşumu ve osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar oldukça nadir görülen akne komplikasyonlarıdır (19). Özellikle şiddetli olgularda AV depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir. Akneli adölesanların %30-50'sinde psikiyatrik bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir (19).

2.7. Laboratuvar Bulguları

AV'li hastalarda rutin laboratuvar bulgularında belirgin bir değişiklik saptanmaz. Ancak inflamatuvar lezyonların belirgin olduğu hastalarda nadiren lökositoz ve akut faz reaktanlarında artış görülebilir (19). Anaerob kültüründe sıklıkla *P. acnes*, daha az olarak da koagülaz negatif stafilokoklar üreyebilmektedir (79). Şiddetli olgularda *P. acnes*'e karşı oluşan antikor seviyelerinde belirgin artış görülebilmektedir (47).

Genel olarak AV'li hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilen durumlar hariç laboratuvar incelemesi yapmaya gerek yoktur. Serum androjen düzeyleri şiddetli kistik akneli hastalarda ve konjenital adrenal hiperplazi, adrenal veya ovaryan tümörler ve PKOS gibi endokrinolojik bozukluklarda yükselebilir (19). Hormonal taramanın önerildiği diğer durumlar içinde geleneksel tedaviye cevap vermeyenler, ani başlangıçlı şiddetli aknesi olanlar, SAHA (sebore-akne-

hirsutismus-androjenik alopesi) veya HAIR-AN (hiperandrojenizm-insulin direnci-akantozis nigrikans) sendromundan şüphelenilenler ve uygun süre ve dozdaki izotretinoin tedavisinden hemen sonra relaps gösterenler sayılabilir (35).

Hiperandrojenizm için tarama testleri DHEAS, total ve serbest testosteron, lüteinize hormon (LH) / foliküler stimüle edici hormon (FSH) oranı, prolaktin ve 17-OH progesteronu içermelidir (35).

2.8. Ayırıcı Tanı

AV' de her ne kadar bir lezyon tipi baskın olsa da, tanı lezyon çeşitliliğinin varlığıyla konur. Tanısı kolay bir hastalık olan AV'in ayırıcı tanısında birçok hastalık vardır. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların morfolojisi ve lokalizasyonu tanı seçeneklerinin sınırlandırılmasına yardımcı olmaktadır (13, 19).

Neonatal aknenin ayırıcı tanısında sebace hiperplazi, milia, miliaria rubra, kandida enfeksiyonlar, hiper-IgE sendromunun papülopüstüler erupsiyonu ve geçici myeloproliferatif hastalığın vezikülopüstüler erupsiyonu yer almaktadır (13).

Komedonal akne ayırıcı tanısında ise milia, osteoma kutis, sebace hiperplazi, siringoma, trikoepitelyoma, steatokistoma multipleks, koloid milia, kontakt akne, folliküler müsinöz, trikostazis spinuloza, Favre-Racouchot sendromu, nevus komedonikus, bazaloid folliküler hamartom sendromu ve sistemik kortikosteroidler ile anabolik steroidlere bağlı akne lezyonları yer almaktadır (13).

İnflamatuvar aknede ayırıcı tanıda rozasea, perioral dermatit, follikülitler, akneiform erupsiyonlar, psödofollikülitis barba, akne keloid, fronkül, karbonkül, keratozis pilaris, lupus miliaris disseminatus fasiyei, pyoderma fasiyale, sarkoidozun papüler fasiyal lezyonları, Behçet hastalığı, nörotik ekskoriyasyon ve folliküler mikozis fungoides düşünülmelidir (13, 19).

Akne skarları da hidroa vaksiniforme, uleritema orifojenez ve porfiria kutanea tardaya bağlı gelişen skarlarla karışabilmektedir (19).

2.9. Histopatoloji

Akne lezyonlarının histopatolojik incelemesinde aknegenez evrelerinin klinik bulgularla paralel olduğu görülmüştür. Erken lezyonlarda mikrokomedonlar gözlenir. Daralmış foliküler açıklığı olan hafif genişlemiş folikül, dökülmüş keratinositlerle dolar. Bu evrede granüler tabaka belirgindir. Kapalı komedonlarda foliküler genişleme düzeyi artmıştır ve kompakt bir kistik yapı oluşur. Kist içinde eozinofilik, keratinden zengin bir birikim; kıl ve bol miktarda bakteri bulunur. Açık komedonlar geniş bir foliküler açıklığa ve daha fazla foliküler gerilime sahiptir. Sebase bezler atrofiktir ya da gözlenemez. Hafif bir perifoliküler mononükleer hücre infiltratı genişlemiş folikülü çevreler (13).

Foliküler epitel genişledikçe kist içeriği dermiş içersine rüptüre olmaya başlar. Bu yüksek immunojen kistik içerik belirgin bir inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. İlk beliren hücreler olan nötrofiller püstül oluşuma neden olurlar. Lezyon olgunlaştıkça yabancı maddelerin oluşturduğu granümatöz inflamasyon folikülü çevreler ve sonuçta skar oluşumu gözlenir. Akne

fulminansta masif inflamasyon belirgindir ve farklı derecelerde nekroz görülebilir; fakat komedonlar nadirdir. Lezyonlar iyileşirken şiddetli bir skar oluşumu görülebilir (13).

2.10. Prognoz ve Klinik Seyir

Genellikle prognozu iyi olan AV'nin başlangıç yaşı değişkendir. Başlangıç yaşı 6-8 yaş kadar erken olabilirken, lezyonlar 20 yaş sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Genellikle birkaç yıl içinde spontan gerileme gösteren lezyonlar çoğu hastada 20 yaşa kadar tamamen düzelse de bazı olgularda üç veya dördüncü dekadlara kadar sürmektedir. Kadınlarda özellikle menstruasyon öncesi dönemde alevlenme görülebilir. Prepubretal dönemde komedonal aknesi olan ve DHEAS düzeyi yüksek olan kadın hastalarda şiddetli ve uzun süreli akne geliştiği gösterilmiştir (19).

Hastalığın erken tanısı ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi psikososyal sorunların ve kalıcı sekellerin gelişmesini önlemek açısından önem taşımaktadır. Kalıcı skarların geliştiği durumlarda cerrahiden yararlanılabilmektedir (80).

2.11. Tedavi

AVli hastaların %15-30'unda hastalığın şiddetli ve dirençli olması nedeniyle medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (81). AV tedavisinde amaç lezyonların şiddetini ve tekrarlamasını azaltmak, skar oluşumunu önlemektir (1). Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene uygun ve etkin tedavi seçiminde anahtar rol oynamaktadır (13). Hastanın yaşı, lezyonların başlangıç zamanı, daha önce

kullandığı tedaviler ve bu tedavilere yanıtı, kullandığı temizleyiciler, kozmetikler, güneşten koruyucu ürünler, ve kullandığı ilaçlar değerlendirilmelidir (13, 35). Kadın hastalarda menstrüel siklus, hirsutismus,ve hiperandrojenizmin diğer bulguları, oral kontraseptif kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede lezyonların yerleşimi, morfolojisi ve şiddeti; skar oluşumu ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon gibi sekonder değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın deri rengi ve tipi de tedavi seçiminde önemlidir (13, 35).

Çeşitli tedavi seçenekleri AV patogenezindeki farklı basamakları hedeflemektedir (19):

1. Folliküler hiperkeratinizasyonun düzenlenmesi
2. Sebase bez aktivesinin baskılanması
3. Başta *P. acnes* olmak üzere folliküler bakteri kolonizasyonunun azaltılması
4. Antiinflamatuvar etki oluşturulması

Hafif şiddette aknesi olan olgularda topikal tedaviler genellikle yeterli iken, orta şiddette ve şiddetli lezyonu olanlarda topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanımı tercih edilmektedir (82).

2.11.1. Topikal Tedavi

Hafif ve orta şiddette aknede topikal tedavi tekli veya kendi aralarında kombine şeklinde kullanılabilir. Orta veya şiddetli aknede ise oral tedavilerle birlikte kullanılabilir. Topikal tedavide hastanın deri tipine uygun krem, jel, losyon gibi farklı formların seçilmesi tolerabiliteyi etkileyerek hastanın tedaviye

uyumunu arttıracaktır (35). Tedavi edici ajanların sadece lezyona değil, yeni lezyon oluşumunun önlenmesi açısından tüm alana uygulanması önerilmektedir (15).

2.11.1.1. Temizleyiciler

Deri yüzeyindeki bakteri veya sebum oranının akneyi alevlendirdiği henüz tam olarak kanıtlanmamış olsa da günde iki kez hafif bir temizleyiciyle yıkamanın AV'li hastaların tedavi uyumunu artırdığı bilinmektedir. Benzoil peroksit veya salisilik asit içeren medikal temizleyiciler sırt gibi ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılmaktadır (19).

2.11.1.2. Sülfür/sodyum sülfasetamid/rezorsinol ve salisilik asit

Sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit (PABA) inhibisyonu yaparak antibakteriyel etki gösterir. İyi tolere edilen bu topikal antibiyotik P.acnes çoğalmasını inhibe eder (13). Tek başına veya %5 sülfürle kombine kullanılır (35). Çeşitli formülasyonlarda bulunan sodyum sülfasetamidin etkinliği akne tedavisinde sınırlıdır (83). Sülfür serbest yağ asitlerinin oluşumunu inhibe eder ve muhtemelen aynı zamanda keratolitik etki gösterir. Rezorsinol antimikrobiyal özelliği nedeniyle akne tedavisinde %2 konsantrasyonda %5 sülfür ile kombine kullanılır (19).

Salisilik asit komedolitik ve anti-inflamatuvar etkilere sahip bir beta hidroksi asittir. Hafif akne tedavisinin yanı sıra şiddetli akne de adjuvan olarak

verilebilir (84). Stratum korneumun eksfoliasyonuna neden olarak diğer ajanların penetrasyonunu artırır. Hafif irritasyona neden olabilir (19).

2.11.1.3 Azelaik asit

Antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve komedolitik etkileri olan bir dikarboksilik asittir. %20 krem ve %15 jel formülasyonunda bulunur. Aynı zamanda tirozinaz inhibitörü olduğu için postinflamatuvar hiperpigmentasyonu da azaltabilir (19). İnflamatuar ve komedonal aknede günde 2 kez tek başına veya diğer tedavilerle beraber kullanılabilir. İnflamatuar lezyonlarda daha etkilidir. Yan etkileri topikal retinoidlerden daha hafiftir ve genellikle iyi tolere edilir. Gebelerde kullanımı güvenlidir (13, 19).

2.11.1.4. Benzoil peroksit

Benzoil peroksit folikül içerisinde reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu sağlayarak bakterisidal etki gösteren, antibiyotik olmayan antimikrobiyal bir ajandır. Aynı zamanda komedolitik ve anti-inflamatuar özellikleri de bulunmaktadır. Bakterisidal etkisi nedeniyle inflamatuvar lezyonlarda hızlı bir iyileşme sağlar (85). İnflamatuar lezyonlar üzerinde topikal retinoidlerden daha etkilidir. Hafif-orta inflamatuvar akne tedavisinde kullanılan benzoil peroksit, tek başına, oral veya topikal antibiyotiklerle kombine kullanılabilir (15). Şimdiye kadar benzoil peroksit karşı direnç bildirilmemiştir (35). Kombinasyon tedavilerinde antibiyotiklere direnç gelişimini önler. Birçok formülasyonu bulunan benzoil peroksit, %2,5, %5 ve %10 konsantrasyonlarında bulunur. Yan

etki olarak görülen lokal irritasyon düşük konsantrasyonlarda daha az görülür (85). Okside bir ajan olması nedeniyle giysilerin rengini açabileceği hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

2.11.1.5. Topikal antibiyotikler

Akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisinidir. Bu ajanlar bakteriyostatik ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Hafif- orta şiddetli aknele inflamatuvar lezyonların varlığında kullanılır (85). Topikal antibiyotiklerin etkisi yavaştır ve mikrobiyal direnç riskinden dolayı monoterapi şeklinde ve üç aydan fazla kullanılmaları önerilmemektedir (35). Bunun yerine topikal antibiyotiklerin retinoidler veya benzoil peroksit ile kombinasyonları tercih edilmelidir. Retinoidler penetrasyonu arttırarak ve komedolitik ve anti-inflamatuar etkiyle topikal antibiyotiklerin etkisini arttırırken, benzoil peroksit bakteriyel direnç gelişimini de önler. Topikal ve oral antibiyotiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (85).

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 anti-inflamatuar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1 α , IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını baskılamaktadır (86).

Son yıllarda dapsonun %5'lik jel formu akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Antimikrobiyal ve anti-inflamatuar etkileri olan bu molekül özellikle konvansiyonel tedavileri tolere edemeyen hafif inflamatuvar akne hastalarında

alternatif bir seçenek olabilir. Sistemik dapsonun yan etkilerini göstermez ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda bile kullanılabilir. Deride kahverengimsi bir değişikliğe neden olduğu için benzoil peroksitle beraber kullanılmamalıdır (87, 88).

Topikal antibiyotiklere bağlı olarak eritem, deskuamasyon, kuruluk, kaşıntı ve yanma gibi yan etkiler görülebilir (35). Topikal antibiyotiklerle tedavide altı veya sekiz hafta içinde lezyonların dörtte birinde azalma beklenmektedir; tedaviye cevap alınamazsa başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir (89).

2.11.1.6. Topikal retinoidler

Retinoidler foliküldeki anormal deskuamasyonu ve adezyonu düzelterek dolayısıyla komedolitik ve yeni komedon oluşumunu önleyen A vitamini türevi ilaçlardır. Bazı retinoidler aynı zamanda anti-inflamatuar özellik de taşırlar. Birçok randomize çalışmada bu ilaçların etkinliği gösterilmiş ve aknenin her tipinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Komedonal ve hafif inflammatuar akne de tek başına kullanılabilirler. İnflamatuar lezyonların ön planda olduğu hastalarda ise antimikrobiyal tedavi veya benzoil peroksitle kombine edilerek kullanılırlar. Topikal tedavilerle kombinasyonu ilaç penetrasyonunu artırırken topikal veya oral antibiyotiklerle kullanımı direnç gelişimini azaltır ve etkinliği artırır. Mikrokomedon gelişimini önleyen topikal retinoidler idame tedavide de kullanılabilirler (35, 85).

Etkilerini moleküler düzeyde RAR ve RXR nükleer reseptörleri üzerinden gösterirler. Bu reseptörlere bağlandıktan sonra hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, melanogenezis ve inflamasyonla ilişkili gen transkripsiyonunu aktive ederek biyolojik yanıt oluşturmaktadırlar. Retinoidler bu reseptörler dışında IL-6'nın nükleer faktörü, aktivatör protein 1 gibi diğer transkripsiyon faktörlerini azaltarak da gen ekspresyonu üzerinde etki göstermektedir (19, 90, 91).

En sık görülen yan etkisi 'retinoid dermatiti' olarak adlandırılan eritem, kuruluk, deskuamasyon, kaşıntı, yanma ve batma ile karakterize durumdur. İlk aylarda görülen bu yan etki zamanla geriler. Fotoalerjik ve fototoksik reaksiyonlara neden olmamalarına rağmen güneşe karşı hassasiyet oluşturur. İlk 3-4 haftada akne lezyonlarında alevlenme olabilir. Tedaviye optimal yanıt 12 haftadan sonra alınır. Tedaviye en düşük konsantrasyonda ve aralıklı olarak başlamak, az miktarda kullanmak irritasyon riskini azaltmaya yardımcı olur (35).

Akneli hastalarda normal deride bile histopatolojik olarak mikrokomedonlar tespit edildiği için retinoidler ve diğer topikal tedaviler sadece akne lezyonlarına değil, normal görünen tüm cilde ve gece uygulanmalıdır (92).

Aknede kullanılan birçok retinoid tipi vardır: Tretinoin, adapalen, tazaroten, izotretinoin, motretinid, retinaldehit ve beta retinoil glukuronid. Her birinin kimyasal yapıları farklı olup, farklı yollardan komedon ve mikrokomedon oluşumunu önlerler (90).

Tretinoin (all-trans-retinoik asit) ilk tanımlanan topikal retinoid olup, retinolün doğal metabolitidir. Farklı konsantrasyonlar ve formülasyonlarda bulunur. Komedolitik ve anti-inflamatuardır. Yapılan çalışmalarda 12 haftalık

tedavi sonunda non-inflamatuar lezyonlarda %33-81, inflamatuvar lezyonlarda %17-71, total olarak tüm lezyonlarda %22-83 oranında gerileme yaptığı bildirilmiştir. Yurtdışında tolerabilitesini arttırmak için mikrosferik ve polimerize formu geliştirilmiştir. UV ile inaktive olduğu için gece tek doz halinde kullanılmalı, benzoil peroksitle okside olduğu için eş zamanlı kullanılmamalıdır. Teratojen etkisi olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır (13, 19, 35).

Adapalen üçüncü jenerasyon bir sentetik retinoid olup, stabil ve lipofilik bir moleküldür. Spesifik olarak RAR- γ reseptörüne bağlanır. Lipofilik özellikleri nedeniyle pilosebace üniteden selektif olarak alınır. Tretinoinden farklı olarak ışıktan etkilenmez ve benzoil peroksitle oksidasyona dirençlidir. Adapalen tretinoine göre daha iyi tolere edilir. Yapılan çalışmalarda etkinlik bakımından tretinoinle benzer bulunmuştur (90, 93, 94). %0.1 ve %0.3'lük formülasyonları bulunmaktadır. %0.1 adapalen ve %2.5 benzoil peroksit içeren kombinasyonu, bazı ülkelerde bulunmaktadır (19).

Tazaroten hızla aktif metaboliti olan tazarotenik asite dönüşen sentetik bir asetil retinoiddir. Adapalen gibi selektif olarak RAR γ 'ya bağlanır. %0.05 ve %0.1 krem ve jel formunda bulunur. Klinik çalışmalarda komedonal ve inflamatuvar akne tedavisinde etkili bulunmuştur. Papül ve açık komedonlar üzerindeki etkisi tretinoinden daha iyidir. Hafif bir irritasyon dışında ciddi yan etkisi bulunmamaktadır. Gebelik kategorisi X'tir (13, 90, 94).

Retinaldehit keratinositlerdeki doğal A vitamini metabolizmasında anahtar bir ara molekül olan retinaldehit, alltrans retinoik asite dönüşerek düşük konsantrasyonlarda topikal retinoik asit gibi etki eder. Yapılan hayvan

alışmalarında komedolitik aktivitesi gösterilen ilaç, iyi tolere edilir. Retinaldehitin aynı zamanda in vitro *P.acnes* proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (91, 94, 95).

Retinoil beta glukuronid retinol ve retinoik asidin metabolizma ürünüdür. Retinoil beta glukuronidin %0,1'lik krem formu inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne lezyonlarında tretinoin kadar etkilidir. İrritasyon ve diğer yan etkiler oldukça az oranda grlmştir (91).

Motretinid 2. kuşak monoaromatik retinoiddir. Etkisi de yan etkisi de tretinoinden daha azdır. İsviçre'de %1'lik krem ve solüsyon formunda bulunmaktadır (91).

2.11.1.7. Nikotinamid

Vitamin B3'n amid türevi olan nikotinamid güçlü anti-inflamatuvar etkinliğinden dolayı akne tedavisinde kullanılmaktadır. %4'lk jel formu bulunmaktadır. Anti-inflamatuvar etkisini sitokin üretimi ve lökosit kemotaksisini inhibe ederek göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden *P. acnes* aracılı IL-8 üretimini ve NFB ile mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolaklarını inhibe ettiği saptanmıştır (96).

2.11.1.8. Diğer topikal tedaviler

Triptofanın ana metaboliti olan pikolinik asit antibakteriyel, antiviral ve immünmodülatör etki göstermektedir. %10'luk jel formu olan bu ajanın

inflatuar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür (97).

2.11.2. Sistemik Tedavi

2.11.2.1. Tetrasiklinler

Akne tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik grubu olan tetrasiklinler, orta ve şiddetli inflamatuvar akne, topikal tedavilere yanıt vermeyen veya topikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skar bırakma eğilimi gösteren akne ve topikal tedavilerin daha az etkili olduğu sırt, omuz ve gövde lezyonlarında sıklıkla tercih edilmektedir (77, 81, 94).

Tetrasiklinlerin oral kullanımı sebum üretimi üzerinde değişiklik yapmazken, esterifiye yağ asidi konsantrasyonunda artışa ve bakteriyel lipazları inhibe ederek serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Serbest yağ asidi oluşumunda azalma eritromisin, dimetilklortetrasiklin, klindamisin ve minosiklin ile de bildirilmiştir. Serbest yağ asitleri sebum içerisindeki major iritan olmasa da, düzeyi *P. acnes* ve salgıladığı proinflatuar sitokinlerin metabolik aktivitesinin bir göstergesidir. Serbest yağ asitleri düzeyindeki azalma haftalar içinde gelişir. Bu da klinik yanıtın geç başlamasına neden olur (19).

Tetrasiklinler ayrıca folikül içerisindeki *P. acnes* sayısının azalmasında direkt rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak nötrofil kemotaksisini engelleyerek, makrofaj fonksiyonları üzerinde etki göstererek ve matriks metalloproteinaz-9 üretimini azaltarak anti-inflatuar etki göstermektedir (1, 98-100).

Bakteriyel direnç gelişimini önlemek ve tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla tetrasiklinlerin benzoil peroksit, azelaik asit ve topikal retinoidlerle kombine edilmesi önerilmektedir. Tedaviye yanıt 6-8. haftada değerlendirilerek gerekirse tedavi değişikliği yapılmalıdır. İdeal kullanım süresi 12 haftadır (85, 101).

Tetrasiklinlerin başlangıç dozu genellikle 500-1000 mg/gündür. Ciddi olgularda karaciğer fonksiyonlarının yakın takibiyle 3500 mg/güne kadar çıkılabilir. Tetrasiklinler aç karnına alınmalıdır. Demir preparatları ve süt ürünleri absorpsiyonunu azalttığı için birlikte alınmamalıdır. En sık gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler görülür: özofajit ve pankreatit gelişebilir. Vajinal kandidiyazise neden olabilir. Bunun dışında hepatotoksisite, hipersensitivite reaksiyonları, lökositoz, trombositopenik purpura ve psödötümör serebri nadir görülen yan etkileridir. İskelet gelişimini inhibe ettikleri ve kalıcı dişlerde diskolorasyon yaptıkları için 9 yaş altında ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (19, 35).

Tetrasiklin deriveleri olan doksisisiklin ve minosiklin de akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tetrasikline göre daha lipofilik olan bu moleküller pilosebace foliküle daha iyi penetre olurlar. Tetrasikline göre daha az gastrointestinal yan etkilere sahiptirler ve absorpsiyonları gıda alımından etkilenmez. Doksisisiklin günde 2 kez 50-100 mg dozunda kullanılır. Doksisisiklin diğer tetrasiklinlere göre daha fotosensitizandır ve foto-onikolize neden olabilir. Minosiklin bölünmüş dozlar halinde 100-200 mg/gün olarak kullanılır (19, 35). Daha önce akne tedavisinde daha etkili olduğu düşünülen bu antibiyotiğin son

yapılan çalışmalarda diğerk antibiyotiklerden üstün olmadığı gösterilmiştir (85, 102). Minosiklin kullanan hastalar yakın takip edilmelidir. İlaç özellikle akne skarlarında, sert damak, alveolar sırt ve bacak n yüzünde mavi-siyah pigmentasyona neden olabilir. Otoimmün hepatit, vertigo, poliarteritis nodoza, otoimmün hepatit, alerjik ve ürtikeryal reaksiyonlar, ilaç ilişkili lupus, pankreatit, pnömoni ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar nadiren görülebilir. (19, 81, 103).

Limesiklin ise yeni, ikinci kuşak bir tetrasiklidir. Etkinliği minosikline benzer orandadır ve 300-600 mg/gün dozda kullanımı önerilmektedir (94).

2.11.2.2. Makrolidler

Eritromisin ve azitromisin akne tedavisinde kullanılan makrolidlerdir. Rezistans gelişiminin sık olması nedeniyle eritromisinin kullanımı günümüzde gebe ve ocuk hastalar gibi diğerk antibiyotiklerin kullanılamadığı hastalarla sınırlıdır (1, 19). Günlük 1000 mg iki eşit dozda verilir.

Azitromisin daha sık kullanılan bir makrolid olup, haftada 3 kez 250-500 mg dozda verilir. En sık yan etkisi bulantı ve diyaredir (104).

2.11.2.3. Trimetoprim-Sulfometoksazol

Akne tedavisinde etkili bir antibiyotiktir ancak yan etki profilinin geniş olması nedeniyle sadece diğerk antibiyotik tedavilerine yanıtız şiddetli akne olgularında kullanılabilmektedir (19). Gram-negatif folliklitte de kullanılabilmektedir (81). Önerilen doz 400-600 mg/gün'dür (94).

2.11.2.4. Sefalekssin

İn vitro olarak *P.acnes*'i öldürdüğü gösterilen 1. kuşak sefalosporindir. Hidrofilik yapısından dolayı pilosebace üniteye penetrasyonu iyi değildir. Akne tedavisinde muhtemelen antimikrobiyal etkisinden çok anti-inflamatuar etkisinden dolayı etkilidir. Özellikle stafilokoklara karşı direnç gelişimini tetiklediği için akne tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (19).

2.11.2.5. Klindamisin

Psödomembranöz enterokolit oluşumuna neden olduğundan sistemik klindamisin kullanımı günümüzde tercih edilmemektedir. Topikal klindamisin özellikle benzoil peroksitle kombine edilerek akne tedavisinde kullanılmaktadır (19).

2.11.2.6. Dapson

Dapson sıklıkla nötrofilik dermatozlarda kullanılan bir sülfondur. Şiddetli inflamatuvar akneli ve diğer tedavilere dirençli seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Üç ay süreyle 50-100 mg/gün dozda 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 (19).

2.11.2.7. Hormonal tedavi

Hormonal tedavinin amacı androjenlerin sebace bezler üzerindeki etkisini azaltmaktır. Bu antiandrojen ajanlarla veya endojen androjen üretimini baskılayan oral kontraseptifler, glukokortikoidler veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleriyle sağlanır (19). Özellikle geç başlangıçlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne lezyonlarına hirsutizm, androgenetik alopesi, menstrüel düzensizlik gibi hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği, premenstrüel alevlenme ve şiddetli seboresi olan kadın hastalarda tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (35, 105, 106). Özellikle yüzün alt kısmı, çene ve boyun yerleşimli aknesi olan hastalarda daha faydalı olduğu bildirilmiştir (1, 85). Erkeklerde ve gebelerde kullanımı kontrendikedir. Hormonal tedavinin etkilerinin ortaya çıkması 3 ayı bulabilir (35).

2.11.2.7.1. Oral kontraseptifler

Birçok oral kontraseptif ilaç östrojen ve progesteron kombinasyonundan oluşur. Progestinlerin intrinsik androjenik aktiviteleri olduğundan düşük androjenik aktiviteye sahip ikinci jenerasyon (etinodiyol diasetat, noretindiron, levonorgesterel) veya üçüncü jenerasyon (desogestrel, norgestimat, gestoden) progestinlerin olduğu oral kontraseptifler tercih edilmelidir (13, 35). Drospirenon, siproteron asetat ve dienogest ise antiandrojenik aktiviteye sahip progestinlerdir (13).

Oral kontraseptifler akne 4 mekanizma üzerinden etki gösterirler: LH üretimini baskılayarak gonadal androjen üretimini azaltırlar, seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini arttırarak serbest testosteron düzeyini azaltırlar, 5- α

redüktaz aktivitesini inhibe ederek DHT oluşumunu önlerler ve antiandrojenik aktiviteye sahip progestinler keratinosit ve sebositler üzerindeki androjen reseptörlerini bloke ederler (19, 106).

Genellikle iyi tolere edilen oral kontraseptiflerle görülebilen en ciddi yan etki olan tromboembolizm riski modern formülasyonlardaki düşük östrojen düzeyleriyle azaltılmıştır. Bulantı, kusma, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, ara kanamalar, ödem ve kilo alımı geçici yan etkiler olup, tedavinin ilk aylarından sonra kaybolur. Tromboflebit, pulmoner emboli ve hipertansiyon daha nadir görülen ancak daha ciddi yan etkilerdendir (35, 106).

2.11.2.7.2. Glukokortikoidler

Anti-inflamatuar etkilerinden dolayı yüksek doz sistemik glukokortikoidler akne tedavisinde faydalı olabilir. Aknenin akut alevlenmelerinde veya çok şiddetli akne tiplerinde tedavinin başlangıcında kullanılabilirler. Potansiyel yan etkilerinden dolayı bu ilaçlar genellikle belirli periyotlarda kullanılırlar. Uzun süreli kullanımlarında steroid aknesi gelişebilir. Düşük dozda glukokortikoidler 11 veya 21-hidroksilaz eksikliğiyle giden serum DHEAS düzeyleri yüksekliği olan kadın ve erkek hastalarda androjenleri bloke etmek amacıyla kullanılırlar. Yatmadan önce alınan düşük doz prednizon (2.5-5mg) veya deksametazon (0.025-0.075 mg) adrenal androjen üretimini baskılayabilir. Östrojen ve glukokortikoid kombinasyonu kadınlarda dirençli akne kullanılabılır (19, 94, 107) .

2.11.2.7.3. Androjen reseptör blokörleri

Anti-androjenler veya androjen reseptör blokerleri arasında siproteron asetat, drospirenon, spironolakton ve flutamid sayılabilir (35).

Siproteron asetat progestasyonel bir antiandrojendir. Antigonadotropin etkisi de olan tek antiandrojendir. FSH ve LH üretimini inhibe ederek ovaryan fonksiyonları baskılar ve serum androjen düzeylerini düşürür. DHT'nun reseptörlerine bağlanmasını engeller, 5- α redüktaz aktivitesini azaltır (35). Etinil estradiol ile kombine olarak bir oral kontraseptif içerisinde bulunur ve Avrupa'da akne tedavisinde yaygın olarak kullanılır (19). En sık yan etkileri baş ağrısı, göğüslerde hassasiyet, bulantı, menstrüel anormalliklerdir. Hepatotoksisite ve tromboembolizm nadiren görülen komplikasyonlardır (13).

Spironolakton androjen reseptör blokajının yanısıra 5- α redüktazı da inhibe eden bir aldosteron antagonistidir. Günde 2 kez 50-100 mg dozunda kullanıldığında sebum üretimini azaltarak akneyi düzeltir. Yan etkiler doz bağımlıdır bu nedenle tedaviye düşük dozla başlanmalıdır. Diürez, hiperkalemi, düzensiz menstrüasyon, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı ve yorgunluk yan etkileridir. Oral kontraseptiflerle kombinasyonu düzensiz menstrüel siklusları engellemektedir. Gebelerde kullanıldığında erkek fetüste feminizasyona neden olabilir (13, 94, 107, 108).

Drospirenon bir spironolakton derivativesidir. Antiandrojenik etkinin yanısıra mineralokortikoid aktiviteyi de azaltır. Böylece oral kontraseptiflerin sıvı retansiyonu yan etkisini de azaltmaktadır (94, 109).

Flutamid kadınlarda akne veya hirsutizm tedavisinde, oral kontraseptiflerle kombine, günde 2 kez 250 mg kullanılan bir nonsteroid androjen reseptör

blokeridir. Fatal hepatite yol açabileceği için yakın karaciğer fonksiyon testleri takibi gereklidir. Yan etkilerinden dolayı aknede kullanımı sınırlıdır (19, 94, 109).

2.11.2.7.4. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri

GnRH agonistleri olan nafarelin, leuprolide ve buserelin pituer bezden LH ve FSH'nın siklik salınımını engelleyerek ovaryan androjen üretimini inhibe ederler. Ovaryan hiperandrojenizm tedavisinde kullanılan bu ajanlar oral yoldan verilemezler, nazal spreyleri ve enjektabl formları vardır. Pahalı olmaları ve menopozal semptomlar, başağrısı ve kemik kaybı gibi yan etkileri akne tedavisinde kullanımlarını kısıtlar (19, 94, 109).

2.11.2.7. İstretinoin

İstretinoin (13-cis-retinoik asit), normalde kanda ve dokularda çok az miktarda bulunan bir A vitamini türevidir. Kısmen suda çözünebilen bu molekül karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilir. İstretinoin karaciğerde 4-oxo-istretinoine okside olur ve tretinoin de dahil olmak üzere birçok izomeri oluşur. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğradıktan sonra enterohepatik sirkülasyona girer ve %99 oranında plazma albuminine bağlanır. Oral alımını takiben 1-4 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Retinoid düzeyleri ilaç kesildikten 1 ay sonra bazal değerlerine ulaşır (110).

İstretinoin aknenin tüm majör etiyolojik faktörleri üzerinde etkili olan tek ilaçtır (111). İstretinoin aslında öncül ilaçtır, hücre içerisinde beş majör aktif

metabolitine (13-cis-4-oxoretinoik asit, tretinoin /all-trans retinoik asit, all-trans-4-oxo-retinoik asit, 9-cis retinoik asit ve 9-cis-4-oxo-retinoik aist) dönüşür. Bu metabolitler nükleer retinoik asit reseptörlerine (RAR veya RXR) bağlanarak aktivite gösterirler. RAR ve RXR'leri hücre çoğalması, farklılaşması, hayatta kalması ve ölmesinden sorumlu olan genlerin düzenlenmesinden sorumludur (112). Üç retinoik asit A reseptörü (RAR α , RAR β , RAR γ) ve üç retinoik asit X reseptörü (RXR α , RXR β , RXR γ) vardır fakat RAR γ ve RXR α deride en sık ekprese edilen subtiplerdir (110). Aknenin retinoid ile tedavisinde önemli olduğu düşünülen reseptör olan RAR γ 'ya sadece tretinoin ve 4-oxo-tretinoin bağlanabilir. Tretinoinin aksine isotretinoinin selüler retinol bağlayan proteinler veya retinoik asit nükleer reseptörlerine bağlanma yeteneği çok azdır veya hiç yoktur. Metabolitlerin plazma konsantrasyonundaki farklılıklar, tedaviye yanıtın ve yan etkilerin hastadan hastaya değişmesini açıklamaktadır (111).

İsotretinoinin sebositler üzerindeki antiproliferatif etkisinin sonucu olarak hücre farklılaşması, sebum sekresyonu inhibe olur ve sebace bezin boyutu küçülür. Sebosit apoptozu RAR aktivasyonundan bağımsız olarak meydana gelebilir (113). İsotretinoin hiperkeratinizasyonu azaltarak komedogeneziste önemli bir azalma sağlar (111). İsotretinoin kullanımı aynı zamanda *P.acnes* kolonizasyonunda ve inflamasyonda azalmaya neden olur. Sebum üretimindeki azalma ve sebace bez kanalındaki daralma *P.acnes* gelişimi için uygunsuz bir ortam oluşturur. Bu polimorfonükleer lökosit kemotaksisini baskılmanın yanı sıra, *P.acnes* tarafından indüklenen proinflamatuvar mediatörlerin de azalmasıyla sonuçlanır ve dolayısıyla anti-inflamatuvar bir etki oluşur (110). Bununla birlikte

isotretinoinin dolaşımdaki monositler üzerindeki TLR-2 ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (114).

İsotretinoinin aknedeki etkinliği ilk olarak 1970’li yıllarda keşfedilmiştir. 1982 yılında FDA tarafından konvansiyonel tedavilere dirençli, şiddetli ve inatçı akne tedavisinde kullanımına onay verildi (110). Günümüzde tedavi deneyiminin artmasıyla endikasyonları genişletilmiştir. Bunlar; geleneksel tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar orta şiddette akne, relaps gösteren kronik akne hastaları, şiddetli hiperseboresi olan akne hastaları, skarlaşmaya yol açan aknesi olan hastalar, ciddi psikososyal etkiye yol açan akne lezyonları, akne konglobata, akne fulminans ve gram (-) follikülittir (35). Bunun dışında inflamatuvar rozasea ve pyoderma fasiyale/rozasea fulminans tedavisinde de kullanılabilir. Etkinliği pitriazis rubra pilaris, Darier hastalığı, iktiyozlar ve keratodermalar gibi keratinizasyon bozukluklarında da gösterilmiştir. Kutanöz neoplazmlardan koruyucu bir ajan olan isotertinoin, kseroderma pigmentozum ve epidermodisplazya verrusiformis gibi genodermatozlarda adjuvan tedavide kullanılır (110).

İsotretinoin yağlı yemekle emilimi artan lipofilik bir moleküldür. Yarı ömrü 10-20 saat olan isotretinoinin günde iki doz halinde alınması önerilmektedir. Önerilen isotretinoin dozu 0.5-1 mg/kg’dır. Uzun süreli remisyonun sağlanabilmesi için önerilen kümülatif doz ise 120-150 mg/kg’dır. Bu dozun 20 haftada tamamlanması önerilmektedir. Tedaviye ilk ay 0.5mg/kg/gün ile başlanması, birinci ayın sonunda hastanın tolere edebildiği kadarıyla 1mg/kg/güne kadar çıkılması önerilmektedir. Günlük düşük doz yaşlı hastalarda, yan etkileri

tolere edemeyen hastalarda, yüksek dozlarda akne alevlenme görülen hastalarda tercih edilebilir. Bu hastalarda da kümülatif doza ulaşmak hedeflenmeli ve tedaviye uzun süre devam edilmelidir. Bir kez tam doz tedaviyi tamamlayan hastaların çoğunda sürekli bir remisyon sağlanırken bazı hastalarda ek tedaviye ihtiyaç duyulur. Kümülatif doza ulaşılmayan hastalarda daha sık relaps görüldüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (35, 110, 111, 115). Meta-analizler, hastaların en azından yarısında uzun süreli remisyon sağlandığını, %20'sinde ise tekrar tedavi gerektiğini göstermektedir (85). Relapsların çoğu tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 3 yıl içinde görülmektedir. Relapsların %65'inin nedeni olarak kümülatif doz olan 120mg/kg'a ulaşılmaması gösterilmiştir. Bunun dışında aralıklı doz rejimleri, erkek cinsiyet, trunkal ağırlıklı akne, erken başlangıçlı akne ve androjen fazlalığıyla giden durumlar (PKOS gibi) relaps riskini arttırmaktadır (110, 115). Yüksek doz tedavi rejimleri ile yapılan çalışmalarda rekürrens oranlarının daha düşük olduğu ve yüksek doz tedavinin de güvenli olduğu gösterilmiştir (116-118). Yapılan çalışmalarda kısa dönem tedavi başarısı olarak tanımlanan ilk kür sonunda aknedeki temizlenme, düşük (0.1mg/kg), orta (0.5mg/kg) ve yüksek (1mg/kg) dozlarda benzer bulunmuştur. Uzun dönem tedavi başarısı olarak tanımlanan birinci kür sonrası aknesiz kalma süresinin ise büyük oranda kümülatif dozun (120-150 mg/kg) tamamlanmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (115).

İsotretinoinle tedavi edilen çoğu hasta ilk 1-2 ay içerisinde hızlı bir iyileşme yaşarken, özellikle yüksek doz (>1mg/kg/gün) ile başlanan hastalarda ilk ay multiple derin inflamatuvar papül ve nodüllerle karakterize belirgin bir

alevlenmeyle karşılaşılabilir. Bu alevlenme ilaca ara vermek yerine başlangıç dozunu düşük tutarak (0.5mg/kg/gün) önlenir (115). Oral kortikosteroidler (0.5-1mg/kg/gün 2-6 hafta) bu alevlenmeyi önlemek amacıyla isotretinoinle eş zamanlı olarak başlanarak 2-4 hafta içerisinde yavaş yavaş azaltılabilir. Bunun dışında hastalara isotretinoin tedavisinden önce 1-2 hafta oral steroid tedavisi verilebilir. Tedavi başlangıcındaki bu akne alevlenmesi için prediktif faktörler, erkek cinsiyet, makrokomedonların varlığı, trunkal komedonlar, nodüllerle seyreden şiddetli akne ve yüzde yerleşen çok sayıda komedonun olmasıdır (119-121).

İsotretinoin teratojen bir ilaçtır ve gebelik kontrendikedir. Gebelikte kullanımı kardiyovasküler ve kraniyofasiyal anomalilere yol açmaktadır. İlaça başlamadan önce gebelik testi yapılmalı ve menstrüel siklusun 1-3. gününde tedaviye başlanmalıdır. Gebelik testinin her ay düzenli olarak yapılması ve ilaç kesiminde 1 ay sonrasına kadar gebeliğe izin verilmemesi gerekmektedir. Hastalara en az iki kontrasepsiyon metodunu uygulamaları önerilmelidir (35, 117, 122).

Mukokutanöz yan etkiler sık görülür ve genellikle doz bağımlıdır. Keilit yaygındır ve hastaların %98'inde gelişir. Keilitin olmaması tedaviye uyumsuzluğun bir göstergesi olabilir (123). Kserosis ve eşlik eden pruritus hastaların %50'sinde görülür (111). Kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nörit gibi oftamolojik bulgular görülebilir. İsotretinoin kullanımıyla korneal opasiteler ve işitme kaybı bildirilmiştir (19). Mukokutanöz reaksiyonlar nemlendiriciler, suni gözyaşları, dudak balmları ile kontrol edilebilir.

Diğer mukokutanöz yan etkiler akral deskuamasyon, fasiyal eritem, ekzema, deri fragilitesi, paronişi, burun kanaması, pyojenik granülomlar, erüptif ksantomlar, fotosensitivite, onikoliz ve alopesidir (85, 110).

Son yıllarda isotretinoin kullanımıyla inflamatuvar barsak hastalığı gelişme riski üzerinde durulmaktadır. Olası bir birliktelik yönünde bildirimler olmakla birlikte halen kesin bir ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda ise isotretinoinden bağımsız olarak şiddetli aknenin kendisinin inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (35, 110).

Santral sinir sistemi yan etkileri oldukça nadir olup, artmış intrakranial basınca bağlı baş ağrısı, görme bulanıklığı, bulantı ve kusma görülebilir. İntrakraniyal basıncı artıran tetrasiklin ve vitamin A gibi ilaçlarla kullanımı bu nedenle kontrendikedir. İsoetretinoin ile depresyon ve intihar girişimi arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış fakat kesin bir sonuca varılamamıştır (35). 9 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde isotretinoin kullanan hastalarda depresyon insidansı %1-11 arasında bulunmuştur. Bu oran antibiyotik tedavisi alan kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (124). Bunun yanı sıra isotretinoin tedavisi alan akne dışındaki hastalarda (psoriasis ve iktiyozis gibi) bu yan etki bildirilmemiştir (101). Günümüzdeki bazı çalışmalar isotretinoin tedavisinin depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini öne sürmektedir. Buna rağmen duygudurum değişiklikleri, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar hastayla, özellikle ailesi ve gerekirse arkadaşlarıyla konuşulmalı ve isotretinoin tedavisi öncesi mevcut olan ve tedavi sırasında görülen psikiyatrik değişiklikler yakından takip edilmelidir (35, 110, 111).

Keratinizasyon bozuklukları gibi isotretinoinin uzun süreli kullanıldığı durumlarda kemik mineral dansitesinin etkilendiği gösterilmiştir. Radyolojik değerlendirmede servikal ve torakal vertebralarda hiperostoz görülmüştür. Bununla birlikte kısa dönem tedavinin kemik mineral dansitesini etkilediği gösterilmemiştir (110). Özellikle aşırı fiziksel aktivite yapan hastalarda kas ağrıları ve krampları görülebilir ve nadiren rabdomyoliz ve kreatin kinaz düzeylerinde yükselmeler olabilir (35, 101, 125). Retinoid kullanımıyla L-carnitin düzeylerinde düşme saptanmış ve isotretinoin kullanan hastalarda 100 mg/kg dozunda L-carnitin desteğinin hem artralji hem myaljiye iyi geldiği bildirilmiştir (126).

Potansiyel ciddi yan etkilerinden dolayı isotretinoin kullanan hastaların yakın takibi çok önemlidir. Laboratuvar bulgularının moniterizasyonu ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. En son önerilen ilaç başlangıcından evvel tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, LDH, bilirubin), gebelik testi, kreatin kinaz ve lipid paneline bakılmasıdır. Her ay lipid paneli, karaciğer fonksiyon testleri ve gebelik testinin tekrarlanması önerilmektedir. Kreatin kinaz düzeyi kas ağrısı olan hastalarda bakılmalıdır (35, 110).

Lipid düzeyindeki anormallikler isotretinoin tedavisi sırasında sık görülmektedir. %20-45 hastada hipertrigliseridemi, %30 hastada total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyinde yükselme görülmektedir. Bazı vakalarda HDL düzeyinde azalma görülebilir (110). İsoetretinoinin indüklediği lipid anormallikleri için bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır. Trunkal obezite, hiperinsülinemi, apoE gen varlığı, ailede hipertrigliseridemi olması bu risk

faktörleri arasındadır (127). Bununla birlikte tedavi sırasında lipid anormallikleri yaşayan hastalar gelecekte metabolik sendrom riski taşımaktadır (110).

Lipid düzeyindeki yükselmeler nadiren tedavinin kesilmesini gerektirecek boyutlara ulaşır. Genellikle tedavinin ilk 1-2 ayında gelişir ve tedavi kesildikten 2-4 hafta sonra normal düzeye iner. Orta düzeydeki trigliserit yüksekliklerinin (300-500 mg/dl) tedavisi kilo verilmesi ve egzersiz gibi yaşam stili değişiklikleri ve/veya farmakolojik tedaviyi (gemfibrozil) içermektedir. Trigliserit düzeyleri 500'den yüksek olan hastalarda doz düşümü veya tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Trigliserit düzeyi 800'ün üzerine çıktıysa tedavi derhal kesilmelidir. Hipertrigliserideminin akut riskleri pankreatit ve erüptif ksantomlardır. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda lipid düzeyleri sık sık monitorize edilmelidir (110).

Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmeler genellikle hafif olup, tedavinin ilk 2-8 haftasında görülür. Tedavinin devamında bile kendiliğinden 2-4 hafta içinde normale döner. Transaminazlarda üst sınırın üç katından fazla yükselme olması durumunda tedavi kesilir, 2-3 kat yükselmelerde tedaviye ara verilir (125).

Bunların dışında isotertinoin kullanımı sırasında sedimentasyonda ve platelet sayısında yükselme, agranülositoz, nötropeni, anemi nadiren görülebilir. Tüm bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra kendiliğinden düzelmektedir (19, 110).

2.11.2.8. Diğer sistemik tedaviler

Ketokonazol imidazole grubundan bir antifungaldır. Adrenal ve gonadal steroidogenezi de baskılayabildiği için anti-androjenik etkiye sahiptir. Bu nedenle geleneksel akne tedavilerine yanıtı olmayan hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (128).

Çinko (Zn), akne P. acnes çoğalmasının inhibisyonu ve polimorfonükleer hücre kemotaksisi yoluyla etki etmektedir. TNF- α üretiminin azaltılması, integrinlerin ekspresyonunun düzenlenmesi ve keratinositlerin yüzeylerindeki TLR-2 ekspresyonunun inhibisyonuyla anti-inflamatur etki göstermektedir. Bu amaçla Zn glukonatın inflamatuvar akne tedavisinde kullanımı önerilmiştir (81).

2.11.3. Diyet

Akne diyetin rolüyle ilgili birçok çalışma yapılmış ancak net bir sonuca ulaşılamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda süt ve yüksek glisemik indekse sahip gıdalar ile akne arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür (19).

2.11.4. Akne cerrahisi

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen yüzeysel püstüller ve komedonların tedavisinde kullanılabilmektedir. Akne skarlarını ortadan kaldırmak amacıyla ise kimyasal peeling, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve dermabrazyon uygulanabilmektedir (19, 129).

2.11.5. Fiziksel tedaviler

Fiziksel tedavi seçeneklerinden biri olan komedon ekstraksiyonu açık komedonlara komedon ekstraktörü ile uygulanabilmektedir. Bunun dışında eski nodülokistik lezyonlarda ve hipertrofik skarlarda likit nitrojen ile kriyoterapi başarılı olabilmektedir (19).

Düşük konsantrasyondaki kimyasal soyucular da komedonların ortadan kaldırılmasında oldukça etkilidirler. Alfa-hidroksiasitler, salisilik asit ve trikloroasetik asit en sık kullanılan soyma ajanlarıdır. İrritasyon ve skar gelişimi gibi yan etkileri olduğu unutulmamalıdır (130).

2.11.6. İntralezyonel glukokortikoidler

Derin ve inflamasyonlu kistik lezyonlarda hem görünümü iyileştirmek hem de hassasiyeti ortadan kaldırmak amacıyla oldukça hızlı etkili intralezyonel triamsinolon asetonid süspansiyonu 2-3 hafta arayla kullanılabilmektedir. Koyu tenli kişilerde hipopigmentasyon ve atrofi riski bulunmaktadır (19).

2.11.7. Fototerapi ve lazer

AV'li hastaların %70'i güneş maruziyetiyle lezyonlarında iyileşme olduğunu bildirmektedir. UV'nin etki mekanizması tam olarak bilinmese de in vitro olarak UVB'nin *P.acnes*'i öldürdüğü ve UV radyasyonun sitokin salınımını inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır (19).

Birçok çalışmada fotodinamik tedavi ile inflamatuvar aknede yirmi haftaya kadar klinik iyileşme sağlanmıştır (131, 132).

Günümüzde lazerler de akne tedavisinde kullanılmaktadır. Pulsed potasyum-titanyum-fosfat lazer (532nm) iki hafta boyunca haftada iki seans uygulandığında akne lezyonlarında %35,9 azalma sağladığı gösterilmiştir. Pulsed dye lazer de (585nm) akne tedavisinde daha düşük akımlarda kullanılabilir (19, 133). Bazı nonablatif infrared lazerlerin (1,450 nm ve 1,320 nm lazer gibi) de akne iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bu lazerler sebase bezde termal hasar oluşturarak etki gösterirler (134, 135). 1320 nm Nd:YAG lazerin ve 1540 erbium glass lazerlerin de akneyi iyileştirdiği bildirilmiştir (136, 137). Düşük akımlı VSP Er: YAG lazer ile özellikle akne skarlarında başarılı sonuçlar alınmıştır (138).

2.12. İsoetretinoin, İnsülin Direnci ve Adipositoenler

İnsülin direnci genellikle ileri yaşlarda görülen ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili, yaygın bir rahatsızlıktır (4). Yağ doku ve iskelet kasına insülin stimölasyonuyla gerçekleşen glukoz transportu, insülin direncinin görüldüğü durumlarda en erken görülen defektlerden biridir. Artan insülin sekresyonuna rağmen direnç nedeniyle aşıkarp hiperglisemi gelişir (7). Lipid düzeyinde görülen bozukluklar insülin direncinde santral bir rol oynamaktadır. Genç, sağlıklı ve normal kilolu kişilerde ise insülin sensitivitesinin inflamatuvar durumlarda azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak insülin direnci inflamasyon ve lipid metabolizması ile yakından ilişkilidir (4).

Vitamin A ve metabolitleri birçok hücresel fonksiyonla ilişkilidir. Adipoz doku A vitamini türevlerinin en önemli depolarından biridir ve böylelikle bu

vitaminin homeostazı ve metabolizmasında aktif rol oynar. Retinoidler enerji balansı ile ilişkili iki süreci etkilerler: adaptif termogenez ve adipoz doku metabolizması (7). A vitamini alımı insülin sensitivitesiyle pozitif korelasyon gösterir. Diğer taraftan bir A vitamini metaboliti olan 13-cis-retinoik asit (isotretinoin), total kolesterol ve trigliserit düzeylerini arttırırken HDL düzeyini azaltarak insülin direnci benzeri bir duruma neden olur. Bununla birlikte isotretinoin tedavisi hiperglisemiye de içeren bozulmuş glukoz metabolizması ile de ilişkili olabilir (6). Literatürde oral isotertinoin tedavisi sonrasında insülin bağımlı diyabet gelişen olgular bildirilmiştir (139, 140). Bununla birlikte yapılan bir çalışmada kısa süreli isotretinoin tedavisinin insülin sensitivitesini etkilemediği öne sürülmüştür (141). Bunun aksine isotretinoin ile uzun süreli (5 ay) tedavi edilen hastalarda insülin toleransının bozulduğu bildirilmiştir (6). Üç aylık tedavi verilen bir diğer çalışmada hastalarda insülin direnci gözlenmemiştir (7). Retinoid tedavisinin insülin direnci ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda tutarlı bir sonuca varılamaması nedeniyle bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Beyaz adipoz doku, adipositlerden oluşan, enerjiyi trigliserid olarak depolayan, yetişkin vücudunun en büyük organıdır. Günümüzde enerji depolamanın yanı sıra, lipid ve glukoz metabolizması, vasküler fonksiyonlar, koagülasyon ve inflamasyonda rol oynayan çok çeşitli biyoaktif maddeler salgılayan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (142). Sitokin, kemokin ve hormon benzeri bu maddelere genel olarak adipositokinler denilmektedir. Adiponektin, PBEF (pre B cell enhancing factor)/ visfatin, leptin,

retinol bağlayıcı protein 4, TNF- α , IL-6, MCP-1, (monosit kemotaktik protein-1), IL-1 bu adipokinler arasındadır. Adipokinler etkilerini, otokrin, parakrin ve sistemik yollardan gösteren çözünür moleküllerdir (143).

Adiponektin, beyaz adipoz doku tarafından en fazla salgılanan, 244 aminoasitten oluşan, yaklaşık 28kDa ağırlığında kompleman faktörü c1q protein ailesine ait bir polipeptittir. Adiponektin dolaşımında en çok miktarda bulunan adipositokindir. Plazma düzeyi 5-10 $\mu\text{g/ml}$ arasındadır (9, 144). Büyük bir kısmı beyaz adipoz dokudaki matür adipositler tarafından sentezlenen adiponektin, kemik iliği, fetal doku, tükürük bezleri, iskelet kası hücreleri, kardiyak myositler, endotel hücreleri ve bazı immun sistem hücreleri tarafından da üretilmektedir (9, 145). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda adiponektinin, kardiyoprotektif, antineoplastik, anti-inflamatuar, antiaterojenik ve antiapoptotik özelliklerinin bulunduğu ve obezite ilişkili bozukluklarda rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer birçok adipokinin aksine plazma konsantrasyonu vücut kitle indeksi (VKİ) ve visseral yağ birikimi ile ters ilişki gösterir. Adiponektinin plazma düzeyleri obezite tip 2 diyabet ve kilo kaybı durumunda azalırken, HDL düzeyi ile pozitif korelasyon, trigliserit ve apolipoprotein B-100 düzeyi ile negatif korelasyon gösterir (9). TNF adipositlerden adiponektin sekresyonunu baskılar. Bunun dışında IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler tarafından da adiponektin sekresyonu düzenlenir (145).

Adiponektinden yoksun farelerde insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperglisemi ve hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (146). Adiponektinin insülin direnci üzerindeki faydalı etkilerinin karaciğer ve iskelet kasında AMP aktive

protein kinaz aktivasyonu ile gerçekleřtięi dűřűnűlmektedir. Bu aktivasyon ile karacięerde glukoneogenenez inhibe olurken aynı zamanda iskelet kası ve karacięerde serbest yaę asidi oksidasyonu uyarılır. Bunun dıřında adiponektin iskelet kasında ve adipoz dokuda glukoz taşıyıcı (GLUT)-4 translokasyonunu arttırarak insűlin duyarlılıęını arttırmaktadır (147).

Metabolizmada dűzenleyici gűrevi olan adiponektinin aynı zamanda anti-inflamatuar etkileri bulunduęu gűsterilmiřtir. İnsulin duyarlılıęını arttırıcı etkisinin inflamatuvar sitokin űretimini baskılayabilme yeteneęinin bir sonucu olduęu da űne sűrűlműřűr. İn vitro incelemelerde adiponektinin nűkleer faktűr-κB aktivasyonunu inhibe ettięi, endotelial hűcrelerde TNF-α ve IL-8 dűzeyini azalttıęı gűsterilmiřtir (9). Adiponektin T hűcre aktivasyonunu ve proliferasyonunu engeller. NK hűcrelerinin IL-2 iliřkili sitotoksik aktivitesini baskılar. IL-10 ve IL1RA gibi anti-inflamatuar mediatűrlerin monositler, monosit kűkenli makrofajlar ve dendritik hűcreler tarafından salınımını arttırır (8). Adipoz doku artıřı ile iliřkili olmayan romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, tip 1 diyabet ve kistik fibrozis gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ise adiponektin dűzeyinde artıř bildirilmektedir (142). Metabolik sendromun sık gűrűldűęű bir hastalık olan psoriasisde adiponektin dűzeylerinin azaldıęını gűsteren çalıřmalar mevcuttur (148, 149). Psoriatik hastalardaki IL-6 ve TNF-α yűkseklięinin adipoz doku tarafından salgılanan adiponektin dűzeylerinde azalmaya neden olduęu dűřűnűlmektedir (142).

İsotretinoin tedavisi alan akne hastalarında insűlin direncine benzer bir durum oluřtuęu yapılan bazı çalıřmalarda űne sűrűlműřűr. Adiponektinin insűlin

sensitivitesinin bir göstergesi olduğu düşünülerek, isotretinoin tedavisi verilen hastalarda adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada tedavi süresince insülin sensitivitesindeki azalmaya karşın, adiponektin düzeylerinde %34 oranında bir artış saptanmıştır. Bu çalışmada insülin direncine rağmen artan adiponektin düzeylerinin fizyolojik bir adaptasyon mekanizması olabileceği öne sürülmüştür (5). Bunun aksine yapılan bir çalışmada tek doz retinoik asit, rat adipoz dokusundaki adiponektin mRNA düzeyinde azalmaya neden olmuştur (150). 27 AV'li hastada yapılan diğer bir çalışmada isotretinoin tedavisinin hastalarda insülin direncine neden olurken, paradoksal olarak adiponektin düzeylerini arttırdığı ve inflamatuvar parametreleri regüle ettiği öne sürülmüştür. Adiponektinin bu paradoksal artışı ise retinoidlerin anti-inflamatuvar etkisine bağlanmıştır (4). RXR reseptörü ile birlikte bulunan PPAR γ 'nın transkripsiyonu isotretinoin tedavisiyle artmaktadır (10). PPAR γ 'nın adiponektin gen ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (151). Dolayısıyla yapılan bir çalışmada uzamış 13-cis retinoik asit tedavisinin PPAR γ transkripsiyonunu artırmak yoluyla adiponektin düzeyinde artışa neden olabileceği öne sürülmüştür (10).

Leptin, 16 kDa ağırlığında, protein yapılı, uzun zincirli helikal sitokin ailesinde sınıflandırılan, sitokin benzeri bir hormondur. Birçok dokuda tanımlanmasına rağmen, çoğunlukla adipoz dokuda eksprese edilen obese (ob) geni ürünüdür. Adipoz doku dışında plasenta, overler, mide, pitüiter bez, iskelet kası, kemik iliği ve karaciğer tarafından da sentezlenmektedir. Leptinin serum düzeyi yağ kitlesi ve adiposit boyutu ile koreledir ve obez olmayan kişilerde 1-

15ng/mL arasındadır (9, 145, 147). VKİ 30'dan büyük olan kişilerde ise düzeyi 30 ng/mL'ye kadar yükselebilir. Bununla birlikte kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Testosteron leptin sekresyonunu inhibe ederken, ovaryen seks steroidlerini arttırmaktadır. Endotoksin, IL-1 ve TNF de leptin sekresyonunu artırır. Leptin salgılandıktan sonra santral ve periferik etkiler gösterir. Leptinin temel görevi vücut ağırlığı ve iştah düzenlenmesidir. Hipotalamustaki hücreleri etkileyerek anabolik yolları inhibe, katabolik yolları aktive eder ve iştahı inhibe ederken enerji tüketimini uyarır (145). Periferde ise leptin bazal metabolizmayı artırır, reproduktif fonksiyonları etkiler, pankreatik hücre fonksiyonlarını ve insülin sekresyonunu düzenler (145). Obez kişilerde kazanılmış leptin direnci gelişir (9).

Leptinin doğal ve kazanılmış immunitede rol oynadığı düşünülmektedir. Polimorfonükleer lökositler, monositler, makrofajlar ve lenfositler gibi immun sistem hücreleri leptin reseptörleri içermektedir ve bu hücrelerin aktiviteleri leptin tarafından düzenlenebilmektedir (152). Makrofajlardan TNF- α , IL-6 ve IL-12 üretimini artırırken polimorfonükleer lökositlerden reaktif oksijen türevlerinin salınımını artırır. NK hücrelerinin proliferasyonu, gelişimi ve farklılaşmasını uyarır (152). T hücrelerinin Th1 yönünde farklılaşmasını uyarır (145).

Hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada retinoik asitlerin leptin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (153-155). Fakat bu çalışmalarda 9-cis retinoik asit ve all-trans-retinoik asit kullanılmıştır. İnsan dokusu üzerinde in vitro olarak yapılan bir çalışmada da retinoik asit ile leptin sekresyonunda inhibisyon gözlenmiştir (156). Ratler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada 13-cis retinoik asit

veya all-trans-retinoik asitle leptin ve adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (2). Kraskova ve ark.'nın ratler üzerinde yaptığı bir çalışmada ise kısa süreli 13-cis-retinoik asit tedavisi sonrasında yağ kitlesinde, adiponektin gen ekspresyonu ve plazma düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmazken, doku leptin mRNA düzeyinde artış görölmüştür (10).

Resistin 12.5 kDa ağırlığında, sisteinden zengin, 108 aminoasitten oluşan bir proteindir. Farelerde esas sentez yeri adipositler olmasına rağmen, insanlarda çoğunlukla monosit ve makrofajlarda sentezlenmektedir (9). Adipoz dokunun stromal kompartımanında bulunan makrofajlar adipoz dokudan salgılanan resistinin önemli kısmını sentezlerler (157). İnsanlarda resistinin insülin direncindeki rolüyle ilgili değişken sonuçlar elde edilmiştir. İnsulin direnciyle giden hastalıklarda ve obezitede plazma ve doku seviyesinin arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra insulin direnciyle korelasyon göstermediği yönünde çalışmalar da mevcuttur (158-161).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda resistinin metabolik, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki moleküler yolları düzenlediği öne sürölmüştür. İnflamatuvar süreçte oynadığı rol tam olarak bilinmemekle birlikte in vivo ve in vitro olarak proinflamatuvar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir. Resistinin NFκB yolu aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokin salınımını uyardığı düşünölmektedir. Proinflamatuvar mediatörler olan TNF-α, IL-1β, IL-6 ve lipopolisakkaritler perifer mononökleer hücrelerinde resistin ekspresyonunu arttırmaktadır (157). Resistinin ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gelişiminde de rol oynadığı öne sürölmektedir (9).

Resistin geni üzerinde inhibitör etkisi olan antidiyabetik ilaç grubundaki tiyazolidindionların PPAR γ üzerinden etki göstermesi ve PPAR γ 'nın RXR ile birlikte bulunması nedeniyle retinoik asitlerin resistin ekspresyonunu etkileyebileceği öne sürülmüştür (162). Yapılan bir çalışmada 9-cis retinoik asit ve all-trans retinoik asit verilen farelerde resistin ekspresyonunun baskılandığı, resistinin doku ve kan düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (162). Retinoid tedavisinin insülin sensitivitesi ve dolaşımdaki adipositokin düzeyine olan etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise asitretin tedavisi verilen psoriasisli hastalarda insülin sensitivitesinde hafif bir azalma, resistin düzeyinde düşüş görülürken, adiponektin düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır(163).

RBP4 yaklaşık 21 kDa ağırlığında 201 aminoasitten oluşan bir taşıyıcı proteindir. Karaciğer ekspresyonunun en yüksek olduğu yer olmakla birlikte adipoz dokuda da yüksek oranda eksprese edilir. RBP4 dolaşımdaki retinolü (vitamin A) karaciğerden perifer dokulara taşır. Plazma düzeyi retinol düzeyi ile pozitif korelasyon gösterir. Perifer dokularda direkt hücre yüzey reseptörlerine veya RAR VE RXR'lerine bağlanır (11).

Serum RBP4 düzeyleri obez non-diyabetik ve diyabetik kişilerde artmıştır ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterir. Bununla birlikte dolaşımdaki artmış RBP4 düzeyi artmış visseral adipoz doku ile de ilişkilidir. Kıloda azalma, egzersiz, diyet gibi durumlarda RBP4 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Kadınlarda düzeyi daha yüksek bulunan adiponektin ve leptinin aksine RBP4 düzeyi erkeklerde daha yüksektir (11). RBP4 düzeyindeki düşüşün insülin sensitivitesini göstermede

adiponektin, leptin, IL-6 ve CRP'den daha spesifik olduğu öne sürülmüştür (12). İnsülin sensitize ajanlarla tedavi sonrasında da RBP4 düzeylerinde azalma görülmüştür (164). Tüm bu çalışmalar sonucunda tip 2 diyabetin erken evrelerinde RBP4 düzeyinin artmış olabileceği ve yatkınlığı olan kişilerde erken tanıda tarama amaçlı kullanılabileceği öne sürülmüştür. RBP4 metabolik sendromun diğer komponentleri ile de korelasyon gösterir. Ateroskleroz ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklar için prediktör olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Serebral infarktüsli hastalarda ve erken kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olarak artmış RBP4 düzeyleri bulunmuştur (11). Bazı çalışmalarda ise RBP4 düzeyleri ile obezite ve/veya insülin direncine neden olan durumlar arasında ilişki bulunmamıştır (11).

RBP4'ün kendisinin insülin direncine neden olduğu da gösterilmiştir (165). 13-cis retinoik asit tedavisi sonucu insülin direnci gelişiminin görüldüğü AV'li hastalarla yapılan bir çalışmada 13-cis retinoik asitin tarafından indüklenen insülin direncinde RBP4'ün rol oynayabileceği öne sürülmüştür (5).

Bu çalışmanın amacı AV'li hastalarda insülin direnci ve adipositokin düzeylerinin hastalıkla olan ilişkisini değerlendirmek, adipositler üzerinden etki gösteren isotretinoin tedavisinin metabolik ve anti-inflamatuar etkilerini açıklamak, isotretinoin tedavisinden önce ve tedavi sırasında adipositokinlerin düzeyini değerlendirerek insülin direnci gelişimi ve inflamatuvar süreçler üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Kasım 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, klinik şiddeti evre II ve üzeri AV tanısı almış ve tedavi için sistemik isotretinoin endikasyonu konmuş 29 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubuna ise AV'i veya herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından uyumlu toplam 29 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Gebelik, laktasyon, hiperlipidemi, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar; diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı, tiroid hastalığı, anemi, metabolik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü bulunanlar çalışmaya alınmamıştır. A hipervitaminozu, psikiyatrik hastalık, kas hastalığı ve ilaca aşırı duyarlılık öyküsü gibi isotretinoin kullanmaya engel durumu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. A vitamini, tetrasiklin, minosiklin, asitretin, karbamazepin, etretinat, dekzametazon, balık yağı ürünleri gibi isotretinoin ile etkileşen ilaç kullananlar da çalışmaya alınmamıştır. Tedavi süresince mevcut tedaviye bağlı aşırı yan etki görülen hastalar ile tedavi bitiminde tam düzelmenin olmadığı olgular da çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, özgeçmişinde bulunan diğer sistemik hastalıklar, hastalık şiddeti, daha önce almış olduğu tedaviler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Klinik şiddeti evre 2-4 olan ve sistemik isotretinoin tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 5. ayındaki tam kan sayımı, biyokimya ve lipid profili ve Tanita sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Diğer tedavilere dirençli AV nedeniyle isotretinoin 0.5 mg/kg dozunda başlanan ve 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tedavi esnasında ortaya çıkan yan etkiler dosya kayıtlarından incelenmiştir.

Hastaların akne şiddeti klinik evreleme yöntemiyle belirlenmiştir. Bu evreleme yöntemine göre;

Evre-1: Komedonal akne

Evre-2: Hafif papülopüstüler akne

Evre-3: Şiddetli papülopüstüler akne

Evre-4: Nodülökistik akne

3.2.1.Tanita:

Vücut kompozisyon analizi yapmak amacıyla biyoimpedans prensibine dayanan TANITA TBF 300 modelindeki cihaz kullanılmıştır. Yaş, cinsiyet, boy, elbise ağırlığı bilgileri girilerek hasta tartım platformuna çıkarılmıştır. Vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve vücut yağ kitlesi ölçülmüştür. Cihaz vücut analizini tamamladığında verilerin çıktısı alınmıştır.

İsotretinoin tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 5. ayında alınmış olan serum örneklerinde adiponektin, leptin, resistin, retinol binding protein-4 ve insulin düzeyleri ölçülmüştür. LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve HOMA-IR indeksi ($\text{AKŞXinsulin}/405$) hesaplanmıştır. Ayrıca Tanita cihazı ile ölçülmüş olan vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve vücut yağ oranı kaydedilmiştir.

3.2.2.Serum Örneklerinin değerlendirilmesi:

Leptin, resistin, adiponektin ve RBP4 ölçümü için tedavi öncesi ve tedavinin 5. Ayında hastalardan 10-12 saat açlık sonrası, sabah aç karnına antekübital bölgeden yaklaşık 5 cc venöz kan örnekleri alınmıştır. Sağlıklı gönüllülerden ise sadece bir kez olmak üzere antekübital bölgeden venöz kan örneği alınmıştır.

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri 300g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası üstte kalan serum tabakası 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine ayrılarak ölçüm zamanına kadar -80°C 'de saklanmıştır.

Serum örneklerinde leptin, resistin, adiponektin ve RBP4 ELISA yöntemiyle kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Leptin ölçümünde DIAsource leptin ELISA (katalog no: KAP2281), adiponektin ölçümünde BioVendor human adiponectin ELISA, (katalog no: RD191023100), resistin ölçümünde BioVendor human resistin ELISA (katalog no: RD191016100), RBP4 ölçümünde ise immün diagnostik RBP4 ELISA (katalog no: K6110) hazır kitleri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda plaklarda oluşan optik dansiteler 450 nmlik otomatik ELISA okuyucusu ile spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli ve kesikli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle; ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelenmiştir. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir. Çalışma grubu içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ölçümlere ilişkin ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Bağımlı t-testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirilmiştir. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak incelenmiştir.

Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası leptin, adiponektin, resistin ve RBP4 ölçümlerinde meydana gelen değişimleri tahmin etmede en fazla belirleyici olan etken(ler) Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırılmıştır. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan tüm değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli modele dahil edilmiştir. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralığı hesaplanmıştır.

Tüm verilerde aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza AV tanısıyla isotretinoin tedavisi alan 14'ü kadın (%48,3), 15'i erkek (%51,7) toplam 29 AV hastası alınmıştır. Kontrol grubuna ise herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan, 16'sı kadın (%55,2), 13'ü erkek (%44,8) olmak üzere 29 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kontrol ve çalışma grubu arasında kadın ve erkeklerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,599$). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $20,5\pm1,9$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $21,4\pm2,5$ olup gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,131$). Klinik olarak çalışmaya alınan hastalardaki akne şiddeti 2 olguda (%6,9) evre II, 23 olguda (%79,3) evre III, 4 olguda ise (%13,8) evre IV olarak gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p-değeri
Yaş	21,4±2,5	20,5±1,9	0,131†
Cinsiyet			0,599‡
Kadın	16 (%55,2)	14 (%48,3)	
Erkek	13 (%44,8)	15 (%51,7)	
Evre			-
II	-	2 (%6,9)	
III	-	23 (%79,3)	
IV	-	4 (%13,8)	

Çalışma grubunda tedavi öncesi VKİ ortalaması $21,9\pm2,7$ kg/m², kontrol grubunda ise $22,1\pm2,6$ kg/m² olarak saptanmıştır. Çalışma grubunun tedavi öncesi

VKİ ortalaması ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,780$).

Hasta grubunun tedavi öncesi ortalama vücut yağ kitlesi $11,4\pm5,0$ kg, kontrol grubunun ise $11,7\pm2,6$ kg olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,829$).

Tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tüm olgular değerlendirildiğinde tedavi öncesi hasta grubunda medyan HOMA indeksi 1,43 olup değerler 0,46 ile 2,75 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise medyan HOMA indeksi 1,55 olup değerler 0,58 ile 3,64 arasında değişmektedir. Hasta grup ve kontrol grubu arasında medyan HOMA-IR indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,182$).

Hasta grubunda tedavi öncesi medyan leptin düzeyleri 1,82 ng/mL olup değerler 0,30 ile 7,31 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda medyan leptin düzeyleri ise 1,82 ng/mL olup değerler 0,67 ile 9,02 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde tedavi öncesi çalışma grubu ile kontrol grubunun ortalama serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,683$).

Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama serum adiponektin düzeyi $12,4\pm4,0$ $\mu\text{g/mL}$, kontrol grubunda ise $12,4\pm4,36$ $\mu\text{g/mL}$ olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,978$).

Hasta grubunda tedavi öncesi serum medyan resistin düzeyi 10,8 ng/mL olup değerler 5,0 ile 26,3 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise medyan resistin düzeyi 10,1 ng/mL olup değerler 5,7 ile 20,1 arasında değişmektedir. İki grup arasında medyan resistin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,515).

Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama RBP4 düzeyi $32,0 \pm 13,9$ mg/L, kontrol grubunda ise $30,7 \pm 9,1$ olarak saptanmıştır. Ortalama RBP4 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,681) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre olguların bazal klinik ölçümleri

Değişkenler	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p-değeri ¶
VKİ	22,1 $\pm$ 2,6	21,9 $\pm$ 2,7	0,780†
Fatmass (kg)	11,7 $\pm$ 4,4	11,4 $\pm$ 5,0	0,829†
Total kolesterol (mg/dL)	169,0 $\pm$ 33,2	162,8 $\pm$ 42,7	0,550†
LDL kolesterol (mg/dL)	103,8 (66,0-174,0)	93,8 (49,2-171,8)	0,400‡
HDL kolesterol (mg/dL)	45,5 (33,0-83,0)	48,0 (32,0-79,0)	0,704‡
Trigliserid (mg/dL)	68,0 (40,0-219,0)	81,0 (38,0-296,0)	0,277‡
HOMA	1,55 (0,58-3,64)	1,43 (0,46-2,75)	0,182‡
Leptin (ng/mL)	1,82 (0,67-9,02)	1,82 (0,30-7,31)	0,683‡
Adiponektin (µg/mL)	12,4 $\pm$ 4,36	12,4 $\pm$ 4,0	0,978†
Resistin (ng/mL)	10,1 (5,7-20,1)	10,8 (5,0-26,3)	0,515‡
RBP4 (mg/L)	30,7 $\pm$ 9,1	32,0 $\pm$ 13,9	0,681†

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik ölçümleri değerlendirildiğinde; Ortalama VKİ tedavi öncesinde $21,9 \pm 2,7$ iken, tedavi sonrasında $21,8 \pm 2,5$ olarak saptanmıştır. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,477$). Hasta grubunun tedavi sonrası VKİ ortalaması ve kontrol grubu değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,657$)

Çalışma grubunda tedavi öncesi ortalama vücut yağ kitlesi $11,4 \pm 5,0$ kg, tedavi sonrası ise $11,3 \pm 4,4$ kg olup, ortalama vücut yağ kitlesi açısından tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,685$). Hasta grubunda tedavi sonrası ortalama vücut yağ kitlesi değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,723$).

Tedavi öncesinde $162,8 \pm 42,8$ mg/dL olan ortalama kolesterol düzeyi tedavi sonrasında $187,4 \pm 51,3$ mg/dL olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesine göre ortalama total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,001$).

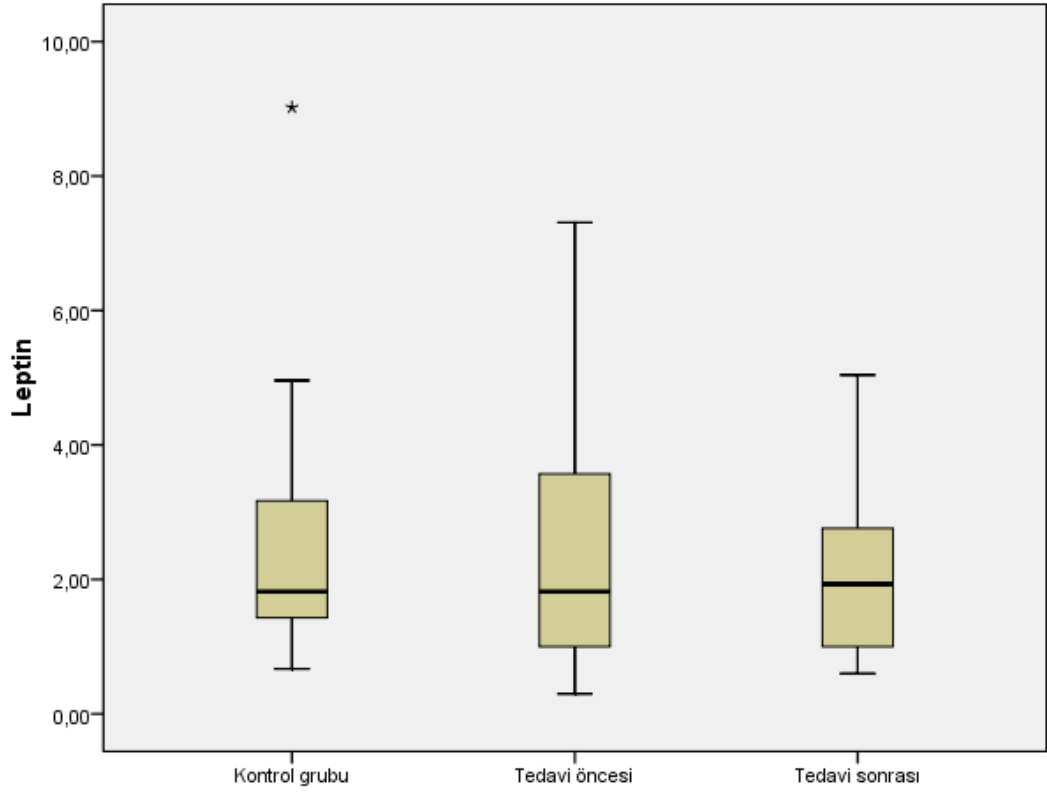
Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen medyan LDL kolesterol düzeyi $93,8$ mg/dL olup, değerler $49,2$ ile $171,8$ arasında değişmekte iken, tedavi sonrasında ölçülen medyan LDL kolesterol düzeyi $122,4$ mg/dL olup değerler $47,8$ ile $189,0$ arasında değişmektedir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası medyan LDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ($p=0,002$).

Tedavi öncesinde ölçülen ortalama HDL kolesterol düzeyi 48,0 mg/dL olup değerler 32,0 ile 79,0 arasında, tedavi sonrasında ölçülen ortalama HDL kolesterol düzeyi ise 44,0 mg/dL olup değerler 28,0 ile 73,0 arasında değişmektedir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası medyan HDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p=0,0028$).

Tedavi öncesinde ölçülen medyan trigliserit düzeyi 81,0 mg/dL olup değerler 38,0 ile 296,0 arasında, tedavi sonrasında ölçülen medyan trigliserit düzeyi ise 117,0 mg/dL olup değerler 47,0 ile 310,0 arasında değişmektedir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası medyan trigliserit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ($p=0,009$).

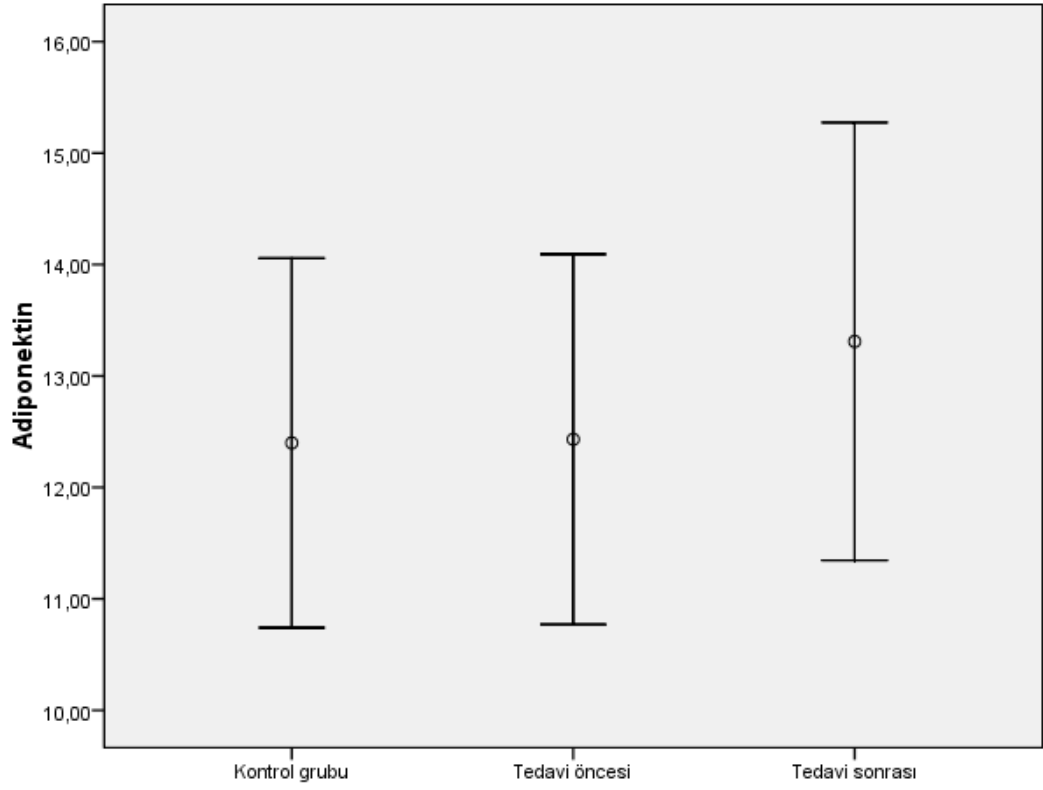
Tedavi öncesi HOMA-IR indeksi medyan değeri 1,43 olup değerler 0,46 ile 2,75 arasında, tedavi sonrası HOMA-IR indeksi medyan değeri ise 1,54 olup değerler 0,57 ile 4,40 arasında değişmektedir. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre medyan HOMA-IR indeksinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlemiştir ($p=0,028$).

Hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen medyan leptin düzeyi 1,82 ng/mL olup değerler 0,30 ile 7,31 arasında değişmekte iken, tedavi sonrasında ölçülen medyan leptin düzeyi 1,93 ng/mL olup değerler 0,60 ile 5,04 arasında değişmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası medyan leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,125$) (Şekil 1).



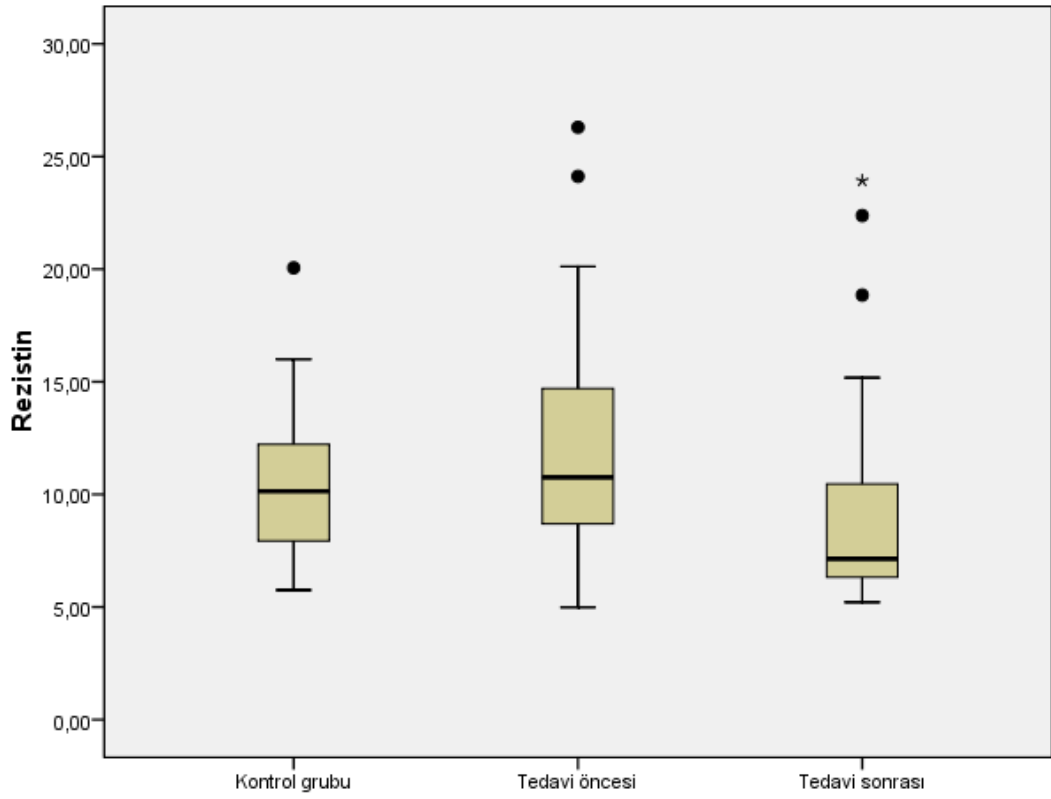
Şekil 1. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri

Tedavi öncesinde medyan adiponektin düzeyi $12,4 \pm 4,0$ $\mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilirken, tedavi sonrasında $13,3 \pm 4,7$ $\mu\text{g/mL}$ olarak saptanmıştır. Tedavi sonrasında ölçülen medyan adiponektin düzeyinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0,113$) (Şekil 2).



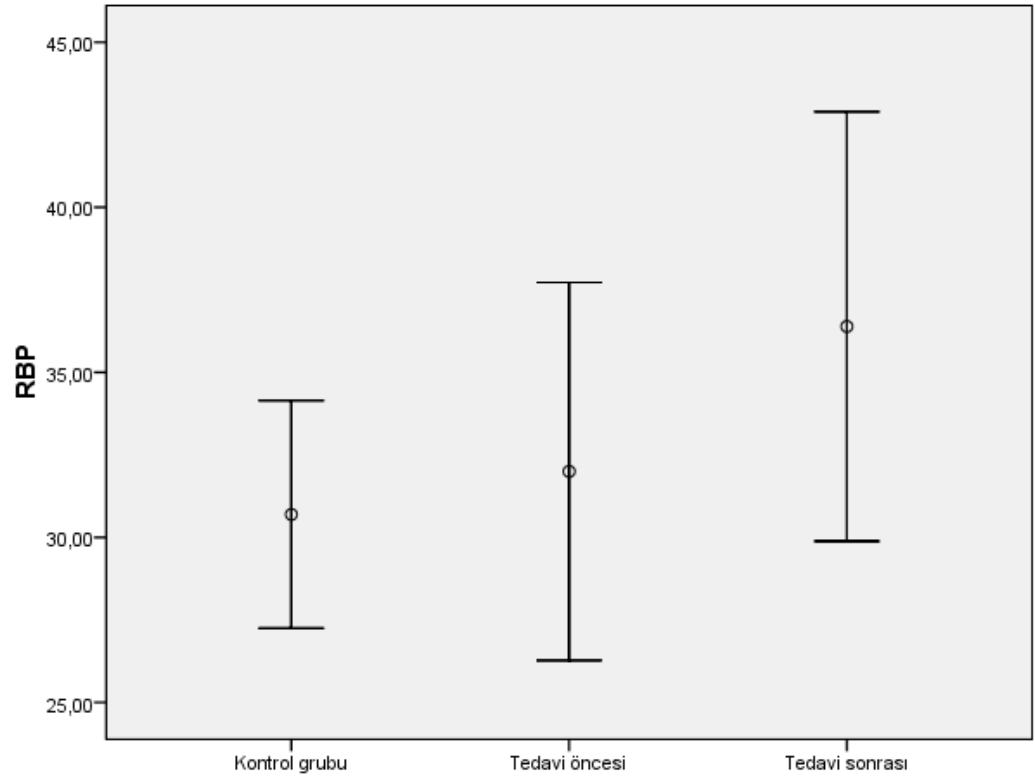
Şekil 2. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum adiponektin düzeyleri

Tedavi öncesinde medyan resistin düzeyi 10,8 ng/mL olup değerler 5,0 ile 26,3 arasında, tedavi sonrasında medyan resistin düzeyi ise 7,1 ng/mL olup değerler 5,2 ile 23,9 arasında değişmektedir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası medyan resistin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p=0,016$). (Şekil 3).



Şekil 3. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum resistin düzeyleri

Tedavi öncesinde medyan RBP4 düzeyi $32,0 \pm 13,9$ mg/L; tedavi sonrasında ölçülen medyan RBP4 düzeyi ise $36,4 \pm 15,8$ olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası medyan RBP4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p=0,040$). (Şekil 4, Tablo 3).



Şekil 4. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum RBP4 düzeyleri

Tablo 3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ölçümler

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri	Değişim
VKI	21,9±2,7	21,8±2,5	0,477	-0,1±0,8†
Fatmass (kg)	11,4±5,0	11,3±4,4	0,685	-0,1±1,9†
Total	162,8±42,7	187,4±51,3	<0,001	24,6±32,1†
Kolesterol (mg/dL)				
LDL	93,8 (49,2-171,8)	122,4 (47,8-189,0)	0,002	17,6 (-42,4 - 75,2)‡
Kolesterol (mg/dL)				
HDL	48,0 (32,0-79,0)	44,0 (28,0-73,0)	0,028	-4,0 (-10,0 - 10,0)‡
Kolesterol (mg/dL)				
Trigliserid	81,0 (38,0-296,0)	117,0 (47,0-310,0)	0,009	30,0 (-44,0 - 129,0)‡
HOMA-IR	1,43 (0,46-2,75)	1,54 (0,57-4,40)	0,028	0,35 (-1,21 - 1,93)‡
Leptin	1,82 (0,30-7,31)	1,93 (0,60-5,04)	0,125	-0,12 (-2,88 - 1,50)‡
Adiponektin	12,4±4,0	13,3±4,7	0,113	0,9±2,7†
Resistin	10,8 (5,0-26,3)	7,1 (5,2-23,9)	0,016	-2,4 (-13,7 - 6,7)‡
RBP4	32,0±13,9	36,4±15,8	0,040	4,4±10,1†

Hasta grubunda hastalık evresi ile tedavi öncesi HOMA, leptin, adiponektin resistin ve RBP4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası HOMA, leptin, adiponektin, resistin ve RBP4 düzeylerinde meydana gelen değişim miktarları arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubunda evre ile tedavi öncesi ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası klinik ölçümlerde meydana gelen değişimler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Tedavi öncesi	Değişim
HOMA		
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,230	0,257
<i>p-değeri †</i>	0,262	0,197
Leptin (ng/mL)		
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,169	0,146
<i>p-değeri †</i>	0,419	0,487
Adiponektin (µg/mL)		
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,055	0,046
<i>p-değeri †</i>	0,795	0,826
Rezistin (ng/mL)		
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,176	0,102
<i>p-değeri †</i>	0,401	0,628
RBP (mg/L)		
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,206	-0,161
<i>p-değeri †</i>	0,324	0,443

Hasta grubunda yaş ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası HOMA, leptin, adiponektin, resistin ve RBP4 düzeylerinde meydana gelen değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grupta tedavi öncesi bazal VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası HOMA, leptin, adiponektin, resistin ve RBP4 düzeyinde meydana gelen değişim miktarları arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,025$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma grubunda bazal klinik ölçümlerle tedavi öncesine göre tedavi sonrası HOMA, leptin, adiponektin, rezistin ve RBP ölçümlerinde meydana gelen değişimler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	HOMA	Leptin	Adiponektin	Resistin	RBP4
Yaş					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,159	-0,100	0,079	0,005	-0,235
<i>p-değeri †</i>	0,438	0,634	0,706	0,982	0,259
VKİ					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,196	0,052	0,020	0,375	0,057
<i>p-değeri †</i>	0,336	0,805	0,924	0,065	0,788
Fatmass (kg)					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,067	-0,183	0,155	0,331	-0,138
<i>p-değeri †</i>	0,745	0,380	0,458	0,106	0,509
Total kolesterol					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,100	0,028	0,116	0,171	0,063
<i>p-değeri †</i>	0,627	0,895	0,581	0,415	0,766
LDL kolesterol					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,120	0,055	0,047	0,134	-0,022
<i>p-değeri †</i>	0,560	0,794	0,824	0,522	0,916
HDL kolesterol					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,111	-0,152	0,198	-0,169	0,015
<i>p-değeri †</i>	0,589	0,468	0,343	0,420	0,942
Trigliserid					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,110	-0,057	-0,068	0,143	0,193
<i>p-değeri †</i>	0,593	0,787	0,748	0,495	0,355

5.TARTIŞMA

AV oldukça yaygın görülen, pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar multifaktöriyel bir hastalığıdır. Esas olarak adölesan ve genç erişkin dönemde görülen AV, 12-24 yaş arasındaki popülasyonun %85'ini etkiler (1, 13-15).

Çalışmamıza isotretinoin tedavisi başlanmış 29 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $20,5 \pm 1,9$ olarak saptanmış olup, yaş ortalaması literatürle uygunluk göstermektedir (166).

Çalışmaya alınan hastaların 14'ü (%48,3) kadın, 15'i erkek (%51,7) olup, kadın:erkek oranı 1:1,07 olarak bulunmuştur. Literatürde kadın ve erkeklerdeki AV sıklığı benzer olup çalışmamızın sonucunda da literatürle paralel sonuçlar elde edilmiştir (16, 101).

Çalışmamıza dahil edilen 29 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun 16'sı (%55,2) kadın, 13'ü (%44,8) ise erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $21,4 \pm 2,5$ olup, kontrol ve hasta grubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojen olduğunu göstermektedir.

Hasta grubunda hastalık şiddetine bakıldığında olguların %6,9'unda klinik olarak evre 2, %79,3'ünde evre 3, %13,8'inde ise evre 4 hastalık gözlenmiştir. Genel olarak literatüre bakıldığında hastalığın %15-20'sinde hastalığın orta-şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (13, 15). Bizim çalışmamızda ise orta-şiddetli olguların yüksek oranda bulunması çalışmaya isotretinoin tedavisi endikasyonu koyulmuş olguların alınmasına bağlanmıştır.

İnsülin direnci genellikle ileri yaşlarda görülen, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili, yaygın bir rahatsızlıktır. Lipid düzeyinde görülen bozukluklar insülin direncinde santral bir rol oynamaktadır. Genç, sağlıklı ve normal kilolu kişilerde ise insülin sensitivitesinin inflamatuvar durumlarda azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak insülin direnci inflamasyon ve lipid metabolizması ile yakından ilişkili bir durumdur (4).

Çalışmamızda insülin direnci göstergesi olarak HOMA-IR indeksi kullanılmıştır. Yaş, VKİ ve vücut yağ kitlesi açısından uyumlu olan ve ölçülen lipid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayan hasta ve kontrol grubu arasında HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,182$).

Literatürdeki bazı çalışmalarda, özellikle PKOS'lu kadın hastalarda görülen postadölesan akne ile insülin direnci ilişkilendirilmiştir (167-169). Yapılan bir çalışmada erkeklerde de insulin direncinin akne için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (170). Bunun yanı sıra VKİ yüksek olan kişilerde akne insidansının yüksek olduğuyla ilgili çalışmalar da mevcuttur (169, 171, 172). Bizim çalışmamızda böyle bir bulguya rastlanmamış olması VKİ açısından uyumlu, genç yaşta hastaların seçilmiş olması ve hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

İsotretinoin nodüloistik ve diğer tedavilere dirençli AV tedavisinde yaklaşık 30 yıldır kullanılan A vitamini (retinol) metabolitidir (2). İsotretinoin sebase bezlerde bulunan retinoid reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu modifiye eder. Sonuçta sebase bezlerde küçülme ve aktivitesinde azalma, sebum

retiminde azalma, keratinizasyonda regülasyon ve anti-inflamatuar etkiler ortaya çıkar (3).

Vitamin A ve metabolitleri insülin sensitivitesi regülasyonunda kompleks bir rol oynarlar. Bazı retinoik asit izomerleri PPAR'ler aracılığıyla insülin sensitivitesinde artışa neden olurken, bir A vitamini türevi olan isotretinoin total kolesterol ve trigliserit düzeyini arttırıp, HDL düzeyini azaltarak insülin direnci benzeri bir duruma neden olur (5).

Çalışmamıza alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ ve vücut yağ kitlelerine bakıldığında tedavi öncesi ve sonrası ortalama VKİ ve vücut yağ kitlesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,657$), ($p=0,723$). Literatüre bakıldığında isotretinoin tedavisinin VKİ ve vücut yağ kitlesi üzerine etkisiyle ilgili herhangi bir veri bulunamamıştır. Sonuçlarımız isotretinoin tedavisinin VKİ ve vücut yağ kitlesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesi ortalama total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve HDL düzeyi değerlendirildiğinde kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit düzeylerinde artış, ortalama HDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma grlmştr. Bu durum literatürdeki birçok çalışmayla paralellik göstermektedir (6, 173-175).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış grlmştr ($p=0,028$).

HOMA-IR ile hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. HOMA-IR'deki bu artış yaş, bazal VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ve tedavi sonrasındaki değişimleri ile korelasyon göstermemiştir.

Literatürde retinoid tedavisinin insülin direnci ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda tutarlı bir sonuca varılamamıştır (4-7, 141, 176). İnsülin direnci ölçümünde hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi ve oral veya intravenöz glukoz tolerans testi gibi HOMA-IR indeksine göre daha duyarlı metodlar da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda insülin direnci ölçümünde farklı metodlar kullanılmıştır. Koistinen ve ark. 11 AV'li hastayla yaptıkları bir çalışmada 5 aylık isotretinoin tedavisi sonrasında hastalarda hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği ile çalışmamıza benzer şekilde insülin sensitivitesinin azaldığını ve insülin direnci sendromu benzeri bir durum oluştuğunu bildirmişlerdir (6). Koistinen ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada ise yine hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği ile isotretinoin tedavisi verilen 11 hastada insülin duyarlılığındaki azalmayı göstermişlerdir (5). Heliövaara ve ark. 23 AV'li isotretinoin alan hastayla yaptıkları çalışmada tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ayında ve tedaviden bir ay sonra oral glukoz tolerans testiyle insülin direncini değerlendirmişler ve isotretinoin tedavisinin bozulmuş glukoz toleransına neden olduğunu bildirmişlerdir (4). Bu durumun tedavi kesildikten sonra düzeldiği görülmüştür. Bunun yanı sıra literatürde oral isotretinoin tedavisi sonrasında insülin bağımlı diyabet gelişen olgular da bulunmaktadır (139, 140). Corbetta ve ark. psoriasis tedavisinde kullanılan bir

retinoid türevi olan asitretinle yaptıkları bir çalışmada 1 aylık tedavi sonrasında HOMA-IR ile değerlendirdikleri insülin duyarlılığında geçici ve hafif bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (163). Oral isotretinoin tedavisinin insülin duyarlılığını azaltmasındaki moleküler mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır fakat isotretinoinin, RAR ve RXR üzerinden çeşitli metabolik genlerin transkripsiyonunu etkilemesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6, 177).

Bunun aksine yapılan bir çalışmada kısa süreli isotretinoin tedavisinin insülin sensitivitesini etkilemediği bildirilmiştir (141). Ertuğrul ve ark. 48 hastayla yaptıkları çalışmada isotretinoin tedavisinin üçüncü ayında insülin direncini HOMA-IR ile değerlendirmişler ve hastalarda insülin direnci gözlemlenmemişlerdir (7). Karadağ ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 33 AV'li hastada tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında bakılan HOMA-IR'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (176).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç isotretinoin tedavisinin yaş, VKİ, vücut yağ kitlesi, lipid düzeylerindeki değişimden bağımsız olarak insülin direncinde bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Lipidlerdeki artış ile HOMA-IR'nin korelasyon göstermemesi insülin direnci gelişiminin farklı bir mekanizma üzerinden geliştiğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece enerji depolayan bir organ olmadığını, aynı zamanda endokrinolojik ve immünolojik fonksiyonlarının bulunduğunu da göstermiştir. Adipoz doku tarafından salgılanan biyoaktif mediatörler adipositokinler olarak adlandırılır (8). Adiponektin, PBEF (pre B cell enhancing factor)/ visfatin, leptin, retinol bağlayıcı protein 4, TNF- α ,

IL-6, MCP-1, (monosit kemotaktik protein-1), IL-1 bu adipokinler arasındadır (143).

Adiponektin dolaşımında en çok miktarda bulunan adipositokindir. İnsülin duyarlılığını artıran bu adipositokinin aynı zamanda kardiyoprotektif, antineoplastik, anti-inflamatuar, antiaterojenik ve antiapoptotik etkileri olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncine yol açan durumlarda serum konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Serum düzeyi VKİ ile ters ilişkili olan bu sitokin sistemik insülin sensitivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (9). Adiponektinden yoksun farelerde insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperglisemi ve hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (146). Metabolizmada düzenleyici görevi olan adiponektinin aynı zamanda anti-inflamatuar etkileri de bulunmaktadır. İnsülin duyarlılığını arttırıcı etkisinin inflamatuvar sitokin üretimini baskılayabilme yeteneğinin bir sonucu olduğu da öne sürülmüştür (9).

Leptin obese (ob) geni ürünü olan ve çoğunlukla subkutan adipoz doku tarafından sentezlenen sitokin benzeri bir hormondur. Düzeyi VKİ ve adipoz doku miktarı ile koreledir (9). Leptinin temel görevi vücut ağırlığı ve iştah düzenlenmesidir. Hipotalamustaki hücreleri etkileyerek anabolik yolları inhibe, katabolik yolları aktive eder ve iştahı inhibe ederken enerji tüketimini uyarır (145). Bu nedenle bu sitokin insülin ve glukoz metabolizmasıyla yakından ilişkilidir. Leptin aynı zamanda proinflamatuvar, doğal ve kazanılmış immunitede önemli rol oynar.

Resistin adipositler, adipoz dokudaki monosit, makrofajlar ve periferik kan monositleri tarafından üretilen bir adipositokindir. Adipogenez, inflamasyon

ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (9). İnsulin direnciyle giden hastalıklarda ve obezitede plazma ve doku seviyesinin arttığını gösteren yayınların yanı sıra insülin direnciyle korelasyon göstermediği yönünde çalışmalar da mevcuttur (158-161). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda resistinin metabolik, inflammatuar ve otoimmün hastalıklardaki moleküler yolları düzenlediği öne sürülmüştür. İnflammatuar süreçte oynadığı rol tam olarak bilinmemekle birlikte in vivo ve in vitro olarak proinflammatuar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir (157).

RBP-4 son yıllarda tanımlanan, dolaşımda bulunan retinol bağlayan bir proteindir. Retinolü karaciğerden perifer dokulara taşır ve düzeyi retinol düzeyi ile koreledir. Perifer dokularda direkt hücre yüzey reseptörlerine veya RAR VE RXR'lerine bağlanır. Obezite, insulin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (11). İnsulin direnci ve metabolik sendrom gelişiminin erken göstergesi olabileceği öne sürülen bu adipokinin, insulin sensitivitesini göstermede adiponektin, leptin, IL-6 ve CRP'den daha hassas olduğu bildirilmektedir (12). İnsülin duyarlandırıcı ajanlarla tedavi sonrasında da RBP4 düzeylerinde azalma görülmüştür (164). Bazı çalışmalarda ise RBP4 düzeyleri ile obezite ve/veya insülin direnci görülen durumlar arasında ilişki bulunmazken, RBP4'ün kendisinin insulin direncine neden olduğu da öne sürülmüştür (11, 165).

AV tedavisinde sıkça kullanılan isotretinoin, halen birçok bilinmeyen olan bir moleküldür. İsoetretinoinin insanlar üzerindeki metabolik etkilerini ele alan az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların bir kısmı birbiriyle

çelişmektedir. AV'in inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülduğünde, çalışmamızda insulin direnci ve adipositokin düzeylerinin hastalıkla olan ilişkisinin incelenmesinin yanı sıra, adipositler üzerinden etki gösteren isotretinoin tedavisinin adipositokinler üzerinden insülin direnci gelişimi ve inflamatuvar süreçler üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İsotretinoin tedavisi alan akne hastalarında insülin direnci benzeri bir durum olduğu yapılan bazı çalışmalarda öne sürülmüştür (4-6). Çalışmamızda adiponektinin insülin sensitivitesinin bir göstergesi olmasının yanı sıra anti-inflamatuvar bir sitokin olduğu da düşünülerek, isotretinoin tedavisi verilen hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda isotretinoin tedavisi öncesinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında ortalama adiponektin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,978$). Literatürde AV'li hastalarda adiponektin düzeyinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Karadağ ve ark. isotretinoin tedavisinin adipositokinler üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda bazal adiponektin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır ($p=0,008$) (176). Çalışmamızda iki grup arasında fark bulunmaması, hastalığın adiponektin düzeyi üzerinde herhangi bir etkisinin olmamasından veya hasta sayısının azalığından kaynaklanmış olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrasında ölçülen ortalama adiponektin düzeyi tedavi öncesine göre yüksek bulunmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,113$). Çalışmamızda hastalık şiddeti ile adiponektin düzeyi

arasında korelasyon saptanmadı. Hasta grubunda yaş, VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ile adiponektin düzeylerindeki değişim arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulamadık.

Literatürde bu konuyla ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Koistinen ve ark. isotretinoin tedavisi alan AV'li 11 erkek hastayla yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi, 5. ayda ve tedavi bitiminden 1 ay sonra hastalarda insülin direnci ve adiponektin düzeyini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda çalışmamıza benzer şekilde tedavi süresince hastalardaki insülin sensitivitesindeki azalmaya karşın adiponektin düzeylerinde %34 oranında bir artış bulmuşlardır. Serum adiponektin konsantrasyonunun açlık serum trigliserit düzeyi ile ters yönde korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada insülin direncine rağmen artan adiponektin düzeyinin insülin direncine karşı gelişen fizyolojik bir adaptasyon mekanizması olabileceği öne sürülmüştür (5). Yine çalışmamıza benzer şekilde Heliövaara ve ark.'nın 27 AV'li hastayla yaptıkları bir çalışmada isotretinoin tedavisinin hastalarda insülin direncine neden olurken, paradoksal olarak adiponektin düzeylerini arttırdığı ve inflamatuvar parametreleri regüle ettiği öne sürülmüştür. Hastaların bazal adiponektin düzeylerinin bazal kolesterol düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Adiponektinin bu paradoksal artışı retinoidlerin anti-inflamatuvar etkisine bağlanmıştır (4). Karadağ ve ark. 33 AV'li hastayla yaptıkları çalışmada isotretinoin tedavisi alan hastalarda tedavinin üçüncü ayında insülin direnci görülmezsizin, adiponektin düzeyinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiğini göstermişlerdir. RXR ile birlikte bulunan PPAR γ 'nın transkripsiyonu isotretinoin tedavisiyle

artmaktadır (10). PPAR γ 'nın adiponektin gen ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (151). Dolayısıyla yapılan bir çalışmada uzamış 13-cis retinoik asit tedavisinin PPAR γ transkripsiyonunu arttırmak yoluyla adiponektin düzeyinde artışa neden olabileceği öne sürülmüştür (10). Bu çalışmaların aksine Zhang ve ark. yaptıkları bir çalışmada tek doz retinoik asitin rat adipoz dokusundaki adiponektin mRNA düzeyinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (150). Literatürde farklı retinoid türevlerinin adiponektin üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Cisneros ve ark. yedi gün boyunca düşük doz isotretinoin ve all-trans-retinoik asit verdikleri ratlerde serum adiponektin ve leptin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (2). Corbetta ve ark. psoriasisli hastalarda bir aylık asitretin tedavisi sonrasında insülin sensitivitesinde hafif bir azalma ve resistin düzeyinde düşüş olurken, adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişim olmadığını bildirmişlerdir (163). McIlroy ve ark. farelerde yüksek yağ içerikli bir diyet sonrasında adipoz doku adiponektin mRNA düzeyinde azalma olduğunu ve sentetik bir retinoid olan fenretinid ile tedavi sonrasında ise bu azalmanın tekrar normal düzeye geldiğini bildirmişlerdir (178).

İnsülin direnci durumunda adiponektin düzeyinde azalma olması beklenirken çalışmamızda, tedavi sonrasında insülin direnci görülmesine karşın adiponektinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yükseldiği görülmüştür. Bu durum literatürdeki benzer çalışmalarda da belirtildiği gibi tedaviyle inflamasyonun azalmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubunda tedavi öncesi ortalama leptin düzeyleri ile kontrol grubu ortalama leptin düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,638$). Literatürde AV'li hastalarda leptin düzeyinin değerlendirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Kaymak ve ark.'nın 49 AV'li hastada diyet glisemik indeksi, glukoz, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 ve leptin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında hiçbir parametrede kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlar ve genç hastalarda bu parametrelerin hastalık patogenezinde rol oynamadığını öne sürmüşlerdir (179). Karadağ ve ark. ise hasta grupta ortalama leptin düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır ($p=0,003$). Bizim çalışmamızda kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasının hasta sayısının azlığına veya leptinin diyet alışkanlıkları, eksersiz, anksiyete, depresif duygu durumu gibi birçok faktörden etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen ortalama leptin düzeyi, tedavi öncesine göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,125$). Hastalık evresi ile proinflatuar olduğu bilinen leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Tedavi sonrasında leptin düzeyindeki değişim ile yaş, tedavi öncesi VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada retinoik asitlerin leptin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (153-155). Fakat bu çalışmalarda 9-cis retinoik asit ve all-trans-retinoik asit kullanılmıştır. Menendez ve ark. insan

dokusu üzerinde in vitro olarak yaptıkları bir çalışmada retinoik asit ile leptin sekresyonunda inhibisyon gözlemlemişlerdir (156). Tsuchiya ve ark. retinoidlerin insülin direnci üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında all-trans-retinoik asitin farelerde PPAR reseptörleri üzerinden hepatik leptin reseptörlerini artırdıklarını ve bu nedenle serum leptin düzeyinde düşmeye neden olduklarını öne sürmüşlerdir (180). McIlroy ve ark. sentetik bir retinoid olan fenretinid ile farelerde insülin direnci ve hiperleptinemisinin inhibe olduğunu ve adipositlerdeki leptin ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir (178). Karadağ ve ark. da bu çalışmalara benzer şekilde isotretinoin tedavisi verdikleri AV hastalarında tedavinin üçüncü ayında baktıkları leptin düzeyinde tedavi öncesine göre düşüş olduğunu bildirmişlerdir (176).

Cisneros ve ark. ratler üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde 13-cis retinoik asit veya all-trans-retinoik asitle leptin ve adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (2). Kraskova ve ark.'nın ratler üzerinde yaptığı bir çalışmada ise kısa süreli 13-cis-retinoik asit tedavisi sonrasında yağ kitlesinde, adiponektin gen ekspresyonu ve plazma düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmazken, doku leptin mRNA düzeyinde artış görülmüştür (10).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında birçok çalışmada retinoik asit türevleriyle leptin sekresyonunda inhibisyon geliştiği görülmektedir. Fakat bu çalışmaların birçoğu isotretinoin dışı retinoik asit türevlerinin kullanıldığı hayvan çalışmalarıdır. Bizim çalışmamızda tedavi sonrasında leptin düzeyinde herhangi bir değişiklik görülmemesi insanlarda uzun süreli isotretinoin tedavisinin leptin

düzeylerini etkilememesine veya hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubunda tedavi öncesi ortalama resistin düzeyleri ile kontrol grubu ortalama resistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,515$). Literatürde AV'li hastalarda resistin düzeyiyle ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen ortalama resistin düzeyinin, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,016$). Hastalık evresi ile tedavi öncesi resistin düzeyi ve tedavi sonrası resistin düzeyindeki değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Yaş, tedavi öncesi VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ile resistin düzeyindeki değişim miktarı arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Felipe ve ark. tarafından resistin geni üzerinde inhibitör etkisi olan antidiyabetik ilaç grubundaki tiyazolidindionların PPAR γ üzerinden etki göstermesi ve PPAR γ 'nın RXR ile birlikte bulunması nedeniyle retinoik asitlerin resistin ekspresyonunu etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada 9-cis retinoik asit ve all-trans retinoik asit verilen farelerde resistin ekspresyonunun baskılandığı, resistinin doku ve kan düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (162). Corbetta ve ark. retinoid tedavisinin insülin sensitivitesi ve dolaşımdaki adipositokin düzeyine olan etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada asitretin tedavisi verilen psoriasisli hastalarda, çalışmamıza benzer şekilde, insülin sensitivitesinde hafif bir azalma, resistin düzeyinde düşüş, adiponektin düzeyinde

ise herhangi bir değişiklik saptamamışlar ve retinoide bağlı gelişen insülin direncinde adipositokinlerin rolünü dışlamışlardır (163). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrasında gelişen insülin direncine rağmen resistin düzeyinde düşüş olması bu bilgiyi desteklemektedir. Resistin düzeyindeki düşüş retinoidlerin resistin ekspresyonu üzerindeki direkt inhibisyonuna bağlı olabilir. Resistin ile hiçbir parametrenin korelasyon göstermemesi de retinoidlerin bu parametrelerden bağımsız olarak direkt resistin ekspresyonu üzerinden resistin düzeyini düşürdüğünü desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesi ortalama RBP4 düzeyleri ile kontrol grubu ortalama RBP4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,681$). Karadağ ve ark. yaptıkları çalışmalarında çalışmamıza benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında RBP4 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemişlerdir (176). Bu durum RBP4 düzeyinin hastalıktan etkilenmediği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen ortalama RBP4 düzeyinin, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,040$). Hastalık evresi ile tedavi öncesi RBP4 düzeyi ve tedavi sonrası RBP4 düzeyindeki değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Yaş, tedavi öncesi VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ile RBP4 düzeyindeki değişim miktarı arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Koistinen ve ark. 13-cis retinoik asit tedavisi sonucu insulin direnci geliştiğini gösterdikleri AV'li hastalarla yapılan çalışmalarında 13-cis retinoik asit

tarafından indüklenen insulin direncinde RBP4'ün rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (5). Bunun aksine Karadağ ve ark. yaptıkları çalışmalarında üç aylık isotretinoin tedavisi sonrası tedavi öncesine göre RBP4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptamamışlardır (176).

RBP4'ün insülin direncini göstermedeki sensitivitesi göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamız AV'li hastalarda uzun süreli isotretinoin tedavisinin adipositokinlerden bağımsız olarak insülin direncini artırdığını göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamız akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin, adipositokinler, lipid düzeyi ve VKİ'den bağımsız olarak insülin direncini artırdığını göstermiştir.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda hasta grubunda hastalık şiddeti klinik olarak hastaların %6,9’unda evre 2, %79,3’ünde evre 3, %13,8’inde ise evre 4 olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda orta-şiddetli olguların yüksek oranda bulunması çalışmaya sadece isotretinoin tedavi endikasyonu koyulmuş olguların alınmasına bağlanmıştır.

2. Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve VKİ açısından hasta grubuna benzer olgulardan seçilmesinin bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür.

3. İsoetretinoin tedavisiyle VKİ ve vücut yağ kitlesinde değişim olmaması VKİ ve vücut yağ kitlesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

4. Çalışmamızda tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit düzeylerinde artış görülürken; ortalama HDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Bu çalışma isotretinoin tedavisinin kendine özgü bir dislipidemiye neden olduğunu birkez daha göstermiştir.

5. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum VKİ açısından uyumlu, obez olmayan, genç yaşta hastaların seçilmiş olması ve hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

6. HOMA-IR’de tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak

anlamli artiş görölmüştür. HOMA-IR ile hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamli korelasyon bulunmamıştır. HOMA-IR'deki bu artiş yaş, bazal VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ve tedavi sonrasındaki değışimleri ile korelasyon göstermemiştir. Bu sonuç isotretinoin tedavisinin yaş, VKİ, vücut yağ kitlesi, lipid düzeylerindeki değışimden bağımsız olarak farklı bir mekanizmayla insülin direncinde bir artışa neden olabileceğini göstermektedir.

7. Çalışmamızda isotretinoin tedavisi öncesinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında ortalama adiponektin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmamıştır. Bu durumun hastalığın adiponektin düzeyini etkilememesine veya hasta sayısının azalığına bağı olabileceği düşünölmüştür.

8. Çalışmamızda hastalık şiddeti ile bazal adiponektin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Adiponektinin inflamatuvar durumlardaki rolü göz önünde bulundurulduğunda düzeyinde herhangi bir değışiklik olmamasının hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünölmüştür.

9. Çalışmamızda tedavi sonrasında ölçölen ortalama adiponektin düzeyi tedavi öncesine göre yüksek olmakla birlikte bu artiş istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır. İnsülin direnci durumunda adiponektin düzeyinde azalma olması beklenirken çalışmamızda, tedavi sonrası insülin direnci gelişmesine karşın adiponektin düzeyinin yükseldiği görölmüştür. Bu durum literatürdeki benzer çalışmalarda da belirtildiği gibi tedaviyle inflamasyonun gerilemesine bağlanabilir.

10. Hasta grubunda yaş, bazal VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ile adiponektin düzeylerindeki değışim arasında istatistiksel olarak anlamli

korelasyon görülmemiştir. Bu durum hasta grubunun normal kiloda, lipid düzeyleri normal, genç yaşta hastalardan oluşmasıyla açıklanabilir.

11. Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubunda tedavi öncesi ortalama leptin düzeyleri ile kontrol grubu ortalama leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun hasta sayısının azlığına, hastalığın leptin düzeyini etkilememesine ve leptinin diyet alışkanlıkları, egzersiz, anksiyete, depresif duygu durumu gibi birçok faktörden etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

12. Hastalık evresi ile proinflatuar olduğu bilinen leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu durumun hasta sayısının azlığına veya leptinin diyet alışkanlıkları, egzersiz, anksiyete, depresif duygu durumu gibi birçok faktörden etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

13. Çalışmamızda hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen ortalama leptin düzeyi, tedavi öncesine göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonrasında leptin düzeyinde herhangi bir değişiklik görülmemesi insanlarda uzun süreli isotretinoin tedavisinin leptin düzeylerini etkilememesine veya hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

14. Tedavi sonrasında leptin düzeyindeki değişim ile yaş, tedavi öncesi VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir. Bu durum hasta grubunun normal kiloda, lipid düzeyleri normal, genç yaşta hastalardan oluşmasıyla açıklanabilir.

15. Çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubunda tedavi öncesi ortalama resistin düzeyleri ile kontrol grubu ortalama resistin düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu konuyla ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmayla AV'in proinflatuar bir adipositokin olan resistin düzeylerini etkilemediği söylenebilir.

16. Hastalık evresi ile tedavi öncesi resistin düzeyi ve tedavi sonrası resistin düzeyindeki değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

17. Çalışmamızda hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen ortalama resistin düzeyinin, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında gelişen insülin direncine rağmen resistin düzeyinde düşüş olması retinoidlerin resistin ekspresyonu üzerindeki direkt inhibisyonuna bağlı olabilir.

18. Yaş, tedavi öncesi VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ile resistin düzeyindeki değişim miktarı arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç retinoidlerin bu parametrelerden bağımsız olarak direkt resistin ekspresyonu üzerinden resistin düzeyini düşürdüğünü desteklemektedir.

19. Çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesi ortalama RBP4 düzeyleri ile kontrol grubu ortalama RBP4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması RBP4 düzeyinin hastalıktan etkilenmemesiyle ilişkili olabilir.

20. Çalışmamızda hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen ortalama RBP4 düzeyinin, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. RBP4'ün insülin direncini göstermedeki sensitivitesi göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamız AV'li hastalarda uzun süreli isotretinoin tedavisinin adipositokinlerden bağımsız olarak insülin direncini arttırdığını

göstermektedir.

21. Yaş, tedavi öncesi VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeyleri ile ve tedavi sonrasındaki değişimleri ile RBP4 düzeyindeki değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç da tüm bu parametrelerden bağımsız olarak retinoidlerin insülin direncine neden olduğunu desteklemektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Kraft J, Freiman A. Management of acne. CMAJ. 2011;183(7):E430-5.
2. Cisneros FJ, Gough BJ, Patton RE, Ferguson SA. Serum levels of albumin, triglycerides, total protein and glucose in rats are altered after oral treatment with low doses of 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid. J Appl Toxicol. 2005;25(6):470-8.
3. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol. 2009;18(10):821-32.
4. Heliovaara MK, Remitz A, Reitamo S, Teppo AM, Karonen SL, Ebeling P. 13-cis-Retinoic acid therapy induces insulin resistance, regulates inflammatory parameters, and paradoxically increases serum adiponectin concentration. Metabolism. 2007;56(6):786-91.
5. Koistinen HA, Remitz A, Koivisto VA, Ebeling P. Paradoxical rise in serum adiponectin concentration in the face of acid-induced insulin resistance 13-cis-retinoic. Diabetologia. 2006;49(2):383-6.
6. Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(5):391-5.
7. Ertugrul DT, Karadag AS, Tatal E, Akin KO. Isotretinoin does not induce insulin resistance in patients with acne. Clin Exp Dermatol. 2011;36(2):124-8.
8. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? J Physiol Pharmacol. 2006;57(4):505-28.

9. Falcao-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenco AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today*. 2012;17(15-16):880-9.
10. Krskova-Tybitanclova K, Macejova D, Brtko J, Baculikova M, Krizanova O, Zorad S. Short term 13-cis-retinoic acid treatment at therapeutic doses elevates expression of leptin, GLUT4, PPARgamma and aP2 in rat adipose tissue. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(4):731-43.
11. Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):703-11.
12. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2552-63.
13. Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 545-59.
14. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(7):639-51.
15. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
16. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):99-106, viii-ix.
17. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):385-6.

18. Essah PA, Wickham EP, 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol*. 2006;24(4):289-98.
19. Goldsmith L, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p. 897-917.
20. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis*. 2002;70(70):101-5.
21. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc*. 2001;34(1):29-40.
22. Forssman T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. *Curr Probl Dermatol*. 1995;22:91-7.
23. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol*. 2004;150(3):421-8.
24. Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. *Dermatology*. 1998;196(1):86-8.
25. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs*. 2003;63(15):1579-96.

26. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(4):241-8.
27. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):367-74.
28. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? *Int J Cosmet Sci.* 2014;36(3):187-94.
29. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011;21(3):323-33.
30. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol.* 2002;12(5):422-7.
31. Santos NC, Kim KH. Activity of retinoic acid receptor-alpha is directly regulated at its protein kinase A sites in response to follicle-stimulating hormone signaling. *Endocrinology.* 2010;151(5):2361-72.
32. Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, Furihata T, Chiba K. Constitutive androstane/active receptor is a target of retinoic acid receptor in humans. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(1):129-35.
33. Zouboulis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):188-92.
34. Fluhr JW, Mao-Qiang M, Brown BE, Wertz PW, Crumrine D, Sundberg JP, et al. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J Invest Dermatol.* 2003;120(5):728-37.
35. Gungor E. Akne Turk J Dermatology. 2012;6:138-49.

36. Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment? *Drugs*. 2005;65(14):1919-34.
37. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S43-50.
38. Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, Stimmel JB, Leesnitzer LM, Yang P, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated keratinocyte differentiation by lipoxygenase inhibitors. *Biochem J*. 2002;366(Pt 3):901-10.
39. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
40. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea and acne. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(8):397-413.
41. Russell LE, Harrison WJ, Bahta AW, Zouboulis CC, Burrin JM, Philpott MP. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Exp Dermatol*. 2007;16(10):844-52.
42. Hong I, Lee MH, Na TY, Zouboulis CC, Lee MO. LXRalpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1266-72.
43. Reichrath J, Mittmann M, Kamradt J, Muller SM. Expression of retinoid-X receptors (-alpha,-beta,-gamma) and retinoic acid receptors (-alpha,-beta,-gamma)

in normal human skin: an immunohistological evaluation. *Histochem J.* 1997;29(2):127-33.

44. Tsukada M, Schroder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, et al. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):321-7.

45. Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H, et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol.* 1991;96(5):792-7.

46. Kramer C, Seltsmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;113(1-2):9-16.

47. Jappe U, Ingham E, Henwood J, Holland KT. *Propionibacterium acnes* and inflammation in acne; *P. acnes* has T-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol.* 2002;146(2):202-9.

48. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):722-4.

49. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(9):441-7.

50. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27-35.
51. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169(3):1535-41.
52. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny 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(5):931-8.
53. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.* 2010;1(5):440-64.
54. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1992;98(6):895-901.
55. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol.* 1996;106(1):176-82.
56. Szabo K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, Koreck A, Kemeny L. TNFalpha gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):19-27.
57. Chronnell CM, 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(5):1120-5.

58. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(1):75-87.
59. Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, Bank U, Helmuth M, Hartig R, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1042-51.
60. Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(6):957-60.
61. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol*. 1973;53(2):81-4.
62. Fisher DA. Desideratum dermatologicum--cause and control of premenstrual acne flare. *Int J Dermatol*. 2000;39(5):334-6.
63. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009;48(4):339-47.
64. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol*. 1995;22(4):249-52.
65. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):333-8.
66. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci*. 2008;50(1):41-52.

67. Kligman AM. Postadolescent acne in women. *Cutis*. 1991;48(1):75-7.
68. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):345-52.
69. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):316-23.
70. 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(1):4-12.
71. Wilson BB. Acne vulgaris. *Prim Care*. 1989;16(3):695-712.
72. Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol*. 2002;12(2):139-44.
73. 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(1):100-4.
74. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, et al. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol*. 2014;26(1):11-6.
75. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, Tekin NS. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(7):763-7.
76. Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):394-7.

77. Aksakal AB. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1993.
78. Goodman GJ. Post-acne scarring: a short review of its pathophysiology. *Australas J Dermatol.* 2001;42(2):84-90.
79. Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. *Postgrad Med J.* 1999;75(884):328-31.
80. Başsoy ÖB. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisi sırasında görülen yan etkiler ve tedavinin serum serbest karnitin düzeylerine olan etkileri. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2005.
81. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003;206(1):37-53.
82. James WD. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1463-72.
83. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651-63.
84. Akarsu S, Fetil E, Yucel F, Gul E, Gunes AT. Efficacy of the addition of salicylic acid to clindamycin and benzoyl peroxide combination for acne vulgaris. *J Dermatol.* 2012;39(5):433-8.
85. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *BMJ.* 2013;346:f2634.
86. Murata K, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y. Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2006;42(2):91-9.

87. Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther.* 2012;25(1):6-11.
88. Tan J. Dapsone 5% gel: a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(8):1-3.
89. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):473-92.
90. Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology.* 2003;206(1):29-36.
91. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):398-407.
92. Cunliffe WJ. Looking back to the future--acne. *Dermatology.* 2002;204(3):167-72.
93. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol.* 1998;139 Suppl 52:48-56.
94. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1 Suppl):S1-37.
95. Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: fascinating up-and-coming scenario. *J Dermatol.* 2003;30(5):355-80.

96. Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *J Dermatol Sci*. 2009;56(2):106-12.
97. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther*. 2008;21(2):86-95.
98. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):258-65.
99. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res*. 2011;63(2):130-45.
100. Hansen SR, Mikkelsen CS, Kroon S. Systemic treatment of acne. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011;131(2):133-5.
101. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(17):301-12.
102. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD002086.
103. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3 Suppl):S200-10.
104. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol*. 2000;39(1):45-50.
105. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):412-8.

106. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):188-96.
107. Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):7-14.
108. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):17-23.
109. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(3):144-53.
110. On SC, Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatol Ther.* 2013;26(5):377-89.
111. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162-9.
112. Altucci L, Leibowitz MD, Ogilvie KM, de Lera AR, Gronemeyer H. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(10):793-810.
113. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006;126(10):2178-89.
114. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2198-205.

115. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(2 Suppl):S3-S21.
116. Coloe J, Du H, Morrell DS. Could higher doses of isotretinoin reduce the frequency of treatment failure in patients with acne? *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):422-3.
117. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997;194(4):351-7.
118. Cyrulnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ, Cohen SR. High-dose isotretinoin in acne vulgaris: improved treatment outcomes and quality of life. *Int J Dermatol*. 2012;51(9):1123-30.
119. Chivot M. [Acne flare-up and deterioration with oral isotretinoin]. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(3 Pt 1):224-8.
120. Leyden JJ. Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients? *Dermatology*. 1997;195 Suppl 1:29-33; discussion 8-40.
121. Demircay Z, Kus S, Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *Eur J Dermatol*. 2008;18(4):452-6.
122. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):900-6.

123. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010;51(4):248-53.
124. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(4):210-20.
125. Kunynetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett.* 2004;9(3):1-4.
126. Georgala S, Schulpis KH, Georgala C, Michas T. L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;13(3):205-9.
127. Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, Hohl D, Lenain V, Perdrix J, et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med.* 2002;136(8):582-9.
128. Aksakal AB GA, Gürer MA, Önder M, Makki S. Akne vulgariste ketokonazol tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *İlaç ve tedavi dergisi.* 1996;9:173-5.
129. Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):429-33.
130. Adışen E, Önder, M. Dermatolojide toll benzeri reseptörler. *Dermatose.* 2006;5:14-21.
131. Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146(2):178-88.

132. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):183-92.
133. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9393):1347-52.
134. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med.* 2002;31(2):106-14.
135. Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2004;30(2 Pt 1):147-51.
136. Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Mordon S. Evaluation of the 1,540-nm Erbium:Glass Laser in the Treatment of Inflammatory Facial Acne. *Dermatol Surg.* 2007;33(7):810-7.
137. Orringer JS, Kang S, Maier L, Johnson TM, Sachs DL, Karimipour DJ, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):432-8.
138. Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Siriphukpong S, Chen TM. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. *Dermatol Surg.* 2009;35(9):1376-83.

139. Timperley AC, Withnall RD, Rainford DJ. The development of insulin-dependent diabetes mellitus in renal transplant patient receiving oral isotretinoin. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(4):753.
140. Dicembrini I, Bardini G, Rotella CM. Association between oral isotretinoin therapy and unmasked latent immuno-mediated diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):e99.
141. Stoll D, Binnert C, Mooser V, Tappy L. Short-term administration of isotretinoin elevates plasma triglyceride concentrations without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *Metabolism*. 2004;53(1):4-10.
142. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):81-7.
143. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(4):275-88.
144. Kizer JR. A tangled threesome: adiponectin, insulin sensitivity, and adiposity: can Mendelian randomization sort out causality? *Diabetes*. 2013;62(4):1007-9.
145. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie*. 2012;94(10):2082-8.
146. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine*. 2010;37(1):11-32.
147. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul*. 2009;43(4):157-68.

148. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73.
149. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2009;55(1):62-3.
150. Zhang Y, Matheny M, Zolotukhin S, Tumer N, Scarpace PJ. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1584(2-3):115-22.
151. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*. 2003;52(7):1655-63.
152. Matarese G, Leiter EH, La Cava A. Leptin in autoimmunity: many questions, some answers. *Tissue Antigens*. 2007;70(2):87-95.
153. Kumar MV, Sunvold GD, Scarpace PJ. Dietary vitamin A supplementation in rats: suppression of leptin and induction of UCP1 mRNA. *J Lipid Res*. 1999;40(5):824-9.
154. Hollung K, Rise CP, Drevon CA, Reseland JE. Tissue-specific regulation of leptin expression and secretion by all-trans retinoic acid. *J Cell Biochem*. 2004;92(2):307-15.
155. Felipe F, Mercader J, Ribot J, Palou A, Bonet ML. Effects of retinoic acid administration and dietary vitamin A supplementation on leptin expression in

- mice: lack of correlation with changes of adipose tissue mass and food intake. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1740(2):258-65.
156. Menendez C, Lage M, Peino R, Baldelli R, Concheiro P, Dieguez C, et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. *J Endocrinol*. 2001;170(2):425-31.
 157. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*. 2009;133(2):157-70.
 158. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
 159. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5452-5.
 160. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285(2):561-4.
 161. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*. 2002;10(1):1-5.
 162. Felipe F, Bonet ML, Ribot J, Palou A. Modulation of resistin expression by retinoic acid and vitamin A status. *Diabetes*. 2004;53(4):882-9.

163. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Beck-Peccoz P, Spada A. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):83-6.
164. Jia W, Wu H, Bao Y, Wang C, Lu J, Zhu J, et al. Association of serum retinol-binding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3224-9.
165. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436(7049):356-62.
166. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85.
167. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):389-96.
168. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):847 e1- e10; quiz 57-8.
169. Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):644-9.
170. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine*. 2012;42(3):555-60.

171. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):131-2.
172. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1129-35.
173. Kizilyel O, Metin MS, Elmas OF, Cayir Y, Aktas A. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis.* 2014;94(5):234-8.
174. Bener A, Lestringant GG, Ehlayel MS, Saarinen K, Takiddin AH. Treatment outcome of acne vulgaris with oral isotretinoin. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19(1):49-51.
175. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1016-22.
176. Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z, Bilgili SG, Namuslu M, Ata N, et al. The Effect of Isotretinoin on Retinol-Binding Protein 4, Leptin, Adiponectin and Insulin Resistance in Acne Vulgaris Patients. *Dermatology.* 2015.
177. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature.* 1990;345(6272):224-9.
178. McIlroy GD, Delibegovic M, Owen C, Stoney PN, Shearer KD, McCaffery PJ, et al. Fenretinide treatment prevents diet-induced obesity in

association with major alterations in retinoid homeostatic gene expression in adipose, liver, and hypothalamus. *Diabetes*. 2013;62(3):825-36.

179. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):819-23.

180. Tsuchiya H, Ikeda Y, Ebata Y, Kojima C, Katsuma R, Tsuruyama T, et al. Retinoids ameliorate insulin resistance in a leptin-dependent manner in mice. *Hepatology*. 2012;56(4):1319-30.

8. ÖZET

Akne vulgaris (AV) pilosebace ünitenin sık görülen kronik inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalıdır. İstretinoin akne vulgaris tedavisinde uzun zamandır kullanılan bir retinoidir. Total kolesterol ve trigliserit düzeyini artırıp, HDL düzeyini düşürerek insülin direncine benzer bir tablo oluşturur. Ancak isotretinoinin, insülin direnci ve inflamasyonda önemli rolleri bulunan adipositokinler üzerindeki etkileri ile ilgili az sayıda, çelişkili sonuçlar bildiren çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda AV'li hastalarda insülin direnci ve adipositokin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkisi; isotretinoinin insülin direnci ve adipositokin düzeyi üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza isotretinoin alan 29 AV'li hasta ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi (VKİ) açısından uyumlu 29 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında tüm adipositokin düzeyleri ve HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalık şiddeti ile bazal HOMA-IR ve adipositokin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Tedavi sonrasında HOMA-IR'de tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. Tedavi sonrasında ölçülen adiponektin ve leptin düzeyleri tedavi öncesine göre daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi sonrası ölçülen resistin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüş ve bu durum retinoidlerin resistin ekspresyonu üzerindeki direkt inhibisyonuna bağlanmıştır.

Tedavi sonrası ölçülen RBP4, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti; bu sonuç isotretinoin tedavisinin insülin direncine neden olduğunu desteklemektedir.

Yaş, bazal VKİ, vücut yağ kitlesi, lipid düzeyleri ve tedavi sonrasındaki değişimleri ile HOMA-IR, adipositokinler ve RBP4 düzeyindeki değişim arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Bu sonuçlar isotretinoinin adipositokinlerden, VKİ, vücut yağ kitlesi ve lipid düzeylerinden bağımsız olarak insülin direncine neden olduğunu düşündürmekle birlikte, bu duruma hangi mekanizmayla neden olduğuyla ilgili daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, adipositokinler, insülin direnci

9. SUMMARY

Acne vulgaris (AV) is a commonly seen chronic inflammatory, multifactorial disease of the pilosebaceous unit. Isotretinoin is a retinoid used for a long time in the treatment of acne vulgaris. It increases the total cholesterol and triglyceride levels and decreases HDL level, thus causing an insulin resistance-like syndrome. However, there are a few studies with contradictory results about the effects of isotretinoin on adipocytokines that have important roles in insulin resistance and inflammation.

The aim of our study was to investigate the relationship of insulin resistance and adipocytokine levels with disease severity and to evaluate the effect of isotretinoin on insulin resistance and adipocytokine level.

29 AV patients and age, sex and body mass index-matched 29 healthy volunteers were included in our study.

There was no statistical significance between patient group and control group concerning all adipocytokine levels and HOMA-IR in our study. There was no correlation between disease severity and basal HOMA-IR. There was a statistically significant increase in post-treatment HOMA-IR compared to pre-treatment. Although post-treatment adiponectin and leptin levels were higher than pre-treatment levels, this finding was not statistically significant. There was a statistically significant drop in post-treatment resistin levels and this was assumed to be caused by the direct inhibition of retinoids on resistin expression. Post-treatment RBP4 was statistically significantly higher than pre-treatment levels, this result supports that isotretinoin treatment causes insulin resistance.

There was no statistically significant correlation between age, basal VKI, body fat mass, lipid levels, their post-treatment change and HOMA-IR, adipocytokines and RBP-4 levels.

While these results suggest isotretinoin causes insulin resistance independently from adipocytokines, VKI, body fat mass and lipid levels, new studies involving wider patient series are necessary to investigate the mechanism of the phenomenon.

Keywords: Acne vulgaris, adipocytokines, insulin resistance