T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

AKNE HASTALARINDA AKNE ŞİDDETİ, BESLENME ALIŞKANLIKLARI VE KAN ZONULİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Dr. Rahime Cankat GÜREL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

ISPARTA – 2023

BEYAN

"*Akne Hastalarında Akne Şiddeti, Beslenme Alışkanlıkları ve Kan Zonulin Düzeylerinin Ölçülmesi*" adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

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

Hazırlayan

Rahime Cankat GÜREL

Danışman

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde her zaman beni destekleyen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a;

Dermatoloji asistanlığım boyunca kıymetli bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve üzerimde büyük emekleri bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İjlal ERTURAN, Doç. Dr. Selma KORKMAZ ve Doç. Dr. Hilal AYVAZ ÇELİK'e;

Tez çalışması sırasında desteklerinden dolayı başta Prof. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ ve Dr. Eltaf DOĞAN başta olmak üzere tüm Biyokimya A.D çalışanlarına;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz çalışanlarına ve beraber çalıştığımız diğer tüm meslektaşlarıma;

Sevgisi, samimiyeti ve içten dostluklarıyla her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım Gizem

KAVRAM, Aslıhan TASPINAR ALPSOY ve Semine KELEŞOĞLU'na;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olduklarını bildiğim, bugünlere gelmemde büyük emek ve fedakarlıkları olan, aldığım kararlarda beni koşulsuz destekleyen sevgili annem, babam ve biricik kardeşime;

Tanıştığımızdan beri her an desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim sevgili esim Burak GÜREL'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Rahime Cankat GÜREL

ISPARTA - 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN ..... **i**
TESEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
1.1. Akne Vulgaris'in Tanımı 3
1.2. Aknenin Tarihçesi 3
1.3. Aknenin Epidemiyolojisi 3
1.4. Aknenin Etyopatogenezi 3
1.4.1. Sebum Üretiminde Artış 4
1.4.2. Foliküler Hiperkeratinizasyon 5
1.4.3. Cutibacterium Acnes (*C. acnes*) Kolonizasyonunda Artış 6
1.4.4. İnflamasyon 7
1.5. Aknede Risk Faktörleri 11
1.5.1. Genetik Faktörler 11
1.5.2. Çevresel Faktörler 12
1.5.3. Akne ve Diyet 13
1.6. Aknede Klinik Bulgular 16
1.6.1. Noninflamatuvar Lezyonlar 16
1.6.1.1. Mikrokomedonlar 16
1.6.1.2. Sıradan Komedonlar 16
1.6.1.3. Açık Komedonlar 17
1.6.1.4. Kapalı Komedonlar 17
1.6.1.5. Kayıp Komedonlar 17
1.6.1.6. Zımpara Kağıdı Komedonlar 17
1.6.1.7. Makrokomedonlar 17
1.6.1.8. Denizaltı Komedonlar 18

1.6.1.9. İlaca Bağlı Komedonlar ve Pomat Komedonlar 18
1.6.1.10. Klorakne 18
1.6.1.11. Nevoid Komedonlar 18
1.6.1.12. Konglobat Komedonlar 18
1.6.2. İnflamatuvar Lezyonlar 19
1.6.2.1. Papüller 19
1.6.2.2. Püstüller 19
1.6.2.3. Nodüller 19
1.6.2.4. İnflamatuvar Maküller 19
1.6.3. Akne Vulgarisin Sekonder Lezyonları 19
1.6.3.1. Atrofik Skarlar 19
1.6.3.2. Hipertrofik Skarlar ve Keloid 20
1.6.3.3. Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon (PIHP) 20
1.6.3.4. Kistler 20
1.6.4. Prepubertal Akne 20
1.6.4.1. Neonatal Akne 20
1.6.4.2. İnfantil Akne 21
1.6.4.3. Orta Çocukluk Aknesi 21
1.6.4.4. Preadölesan Akne 22
1.6.5. Akne Vulgarisin Zor ve Nadir Formları 22
1.6.5.1. Tedaviye Yanıtsız Akne 22
1.6.5.2. Akne Konglobata 23
1.6.5.3. Akne Fulminans 23
1.6.5.4. SAPHO Sendromu 24
1.6.5.5. PAPA ve PASH Sendromları 25
1.7. Aknenin Derecelendirilmesi ve Sınıflandırılması 25
1.8. Akne Tedavisi 26
1.8.1. Topikal Tedaviler 27
1.8.1.1. Benzoil Peroksit 27
1.8.1.2. Azelaik Asit 27
1.8.1.3. Topikal Antibiyotikler 28
1.8.1.4. Topikal Retinoidler 28
1.8.1.4.1. Tretinoin 29
1.8.1.4.2. Adapalen 29

1.8.1.4.3. Tazaroten 30
1.8.1.5. Dapson 30
1.8.2. Sistemik Antibiyotikler 30
1.8.2.1. Tetrasiklinler 31
1.8.2.2. Makrolidler 31
1.8.3. İzotretinoin 32
1.8.4. Hormonal Tedaviler 34
1.8.5. Çeşitli Tedaviler ve Fiziksel Yöntemler 35
2.1. İntestinal Bariyer 36
2.2. Bağırsak Geçirgenliğini Gösteren Yöntemler 38
2.2.1. Plazma Sitrülin Düzeyleri 38
2.2.2. Transepitelyal Elektrik Direncinin (TEER) Ölçülmesi 39
2.2.3. Caco-2 Hücreleri 39
2.2.4. İntestinal Epitelyal Bütünlüğü Değerlendiren Testler 39
2.2.5. İntestinal Bariyer Fonksiyonunu Değerlendiren Testler 40
2.2.6. Sıkı Bağlantıları Değerlendiren Testler 40
2.3. Zonulin, Etki Mekanizması ve Bağırsak Geçirgenliği 41
3. GEREÇ ve YÖNTEM 45
4. BULGULAR 48
5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 73
ÖZET 76
ABSTRACT 78
KAYNAKLAR 80
EKLER 95
Ek 1. Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği 95
Ek 2. Diyet Anketi 98

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Normal ve Bozulmuş Bağırsak Bariyeri 38
Şekil 2.2. Zonulinin Etki Mekanizması 42
Şekil 2.3. Zonulin ile İlişkili Hastalıklar 44
Şekil 4.1. Akne ve Kontrol Gruplarında Yapılan ROC Analizi 51

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Global Akne Değerlendirme Sistemi 26
Tablo 4.1. Akne ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Alışkanlıkları 48
Tablo 4.2. Akne Grubundaki Hastaların Klinik Özellikleri 49
Tablo 4.3. Ailede Akne Öyküsüne Dair Veriler 49
Tablo 4.4. Akne Şiddeti, Cinsiyet ve Alışkanlıklar 50
Tablo 4.5. Akne Şiddeti ile Uyku ve Hastalık Süresi 50
Tablo 4.6. Akne ve Kontrol Grubunun Kan Zonulin Düzeyleri 51
Tablo 4.7. Akne Şiddeti ile Kan Zonulin Düzeyleri Arasındaki İlişki 52
Tablo 4.8. Akne Grubunda Kan Zonulin Düzeyi ile Yapılan Korelasyonlar 52
Tablo 4.9. Akne Grubunda Cinsiyet, Alışkanlıklar ve Hastalık Başlangıç Yaşına Göre Zonulin 53
Tablo 4.10. Akne ve Kontrol Grubunda Çeşitli Gıdaların Tüketim Tercihleri 54
Tablo 4.11. Akne ve Kontrol Grubunun Gıda Tüketim Miktarları 55
Tablo 4.12. Akne Şiddetine Göre Çeşitli Gıdaların Tüketim Tercihleri 56
Tablo 4.13. Akne Şiddetine Göre Gıda Tüketim Miktarları 57
Tablo 4.14. Çeşitli Gıda Tüketimlerine Göre Kan Zonulin Düzeyleri 58
Tablo 4.15. Akne Grubunda Kan Zonulin Düzeyleri ve Çeşitli Gıdaların Tüketimi Arasındaki Korelasyon 59
Tablo 4.16. Akne Yaşam Kalitesi İndeksi ile Yapılan Korelasyon 59
Tablo 4.17. Akne Yaşam Kalitesi İndeksi Puanı ve Akne Şiddeti 60
Tablo 4.18. Akne Yaşam Kalitesi İndeksi Puanı, Cinsiyet, Alışkanlıklar ve Akne Başlangıç Yaşı 60

KISALTMALAR DİZİNİ

51Cr-EDTA : Krom İşaretli EDTA

AJ : Tutucu Bağlantı (Adherens Junction)

ANOVA : Varyans Analizi (Analysis Of Variance)

AP-1 : Aktivatör Protein-1

Ark. : Arkadaşları

ATRA : All Trans Retinoik Asit

AYKÖ : Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği

BP : Benzoil Peroksit

BT : Bilgisayarlı Tomografi

C.Acnes : Cutibacterium Acnes

C16:0 : Palmitik Asit

C16:1 : Palmitoleik Asit

C5a : Kompleman 5a

CAG : Sitozin Adenin Guanin

CAMP : Christre Atkins Munch Peterson Faktörü

CAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

CD14 : Başkalaşım Kümesi 14

CD2 : Başkalaşım Kümesi 2

CD68 : Başkalaşım Kümesi 68

CO_2 : Karbondioksit

CRISPR : Kümelenmiş Düzenli Aralıklı Kısa Palindromik Tekrarlar

DAG : Diaçil Gliserol

DHEA : Dehidroepiandrostenadion

DHEAS : Dehidroepiandrosteron Sülfat

DMARDS : Disease Modifying Anti Rheumatologic Drugs (Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar)

DST : Diferansiyel Şeker Emilim Testleri

EAA : Eğri Altındaki Alan

EDTA : Etilen Diamin Tetraasetik Asit

EGFR : Epidermal Growth Faktör Reseptörü

ELISA : Enzim-Linked İmmunosorbent Assay (Enzim Bağlı Immun Assay)

EPA : Eikosapentaenoik Asiti

FABP : Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

FDA : Amerikan Gıda Ve İlaç İdaresi

FDT : Fotodinamik Terapi

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

FGFR2 : Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 2

GA : Güven Aralığı

GADS : Global Akne Derecelendirme Sistemi

Gİ : Glisemik İndeks

Gr : Gram

GST : Glutatyon S-Transferaz

Hbd : İnsan Beta Defensin

Hbd1 : İnsan Beta Defensin 1

Hbd2 : İnsan Beta Defensin 2

Hbd3 : İnsan Beta Defensin 3

HP : Haptoglobulin

HP1 : Haptoglobulin 1

HP2 : Haptoglobulin 2

ICAM : İnterselüler Adezyon Molekülü

IFN-ɣ : İnterferon Gama

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (Insulin Like Growth Factor 1)

IGFBP-3 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3

IL-10 : İnterlökin 10

IL-12 : İnterlökin 12

IL-17 : İnterlökin 17

IL-17A : İnterlökin 17A

IL-1R : İnterlökin 1 Reseptörü

IL-1α : İnterlökin 1 Alfta

IL-1β : İnterlökin 1 Beta

IL-23 : İnterlökin 23

IL-8 : İnterlökin 8

IP3 : İnositol 1,4,5- Trifosfat

kDa : Kilo Dalton

Kg : Kilogram

KOK : Kombine Oral Kontraseptif

LTB4 : Lökotrien B4

M.S. : Milattan Sonra

M : Metre

M^2 : Metrekare

MD2 : Miyeloid Diferansiasyon Faktör 2

Mg : Miligram

Ml : Mililitre

MMP 1 : Matriks Metalloproteinaz 1

MMP 13 : Matriks Metalloproteinaz 13

MMP 3 : Matriks Metalloproteinaz 3

MMP 8 : Matriks Metalloproteinaz 8

MMP 9 : Matriks Metalloproteinaz 9

MMP : Matriks Metalloproteinaz

Mrna : Mesajcı RNA

Mtor1 : Rapamisin Protein Kompleks 1'in Memeli Hedefi

NF-Kb : Nükleer Faktör Kappa B

Ng : Nanogram

NGAL : Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

NLR : Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı Benzeri Reseptörler

NLRP1 : Pyrin Alanı İçeren NLR 1

NLRP3 : Pyrin Alanı İçeren NLR 3

P.Acnes : Propionibacterium Acnes

P : İstatiksel Olarak Anlamlılık Düzeyi

P5CS : Δ^1 -Pirolin-5-Karboksilat Sentaz

PAPA : Pyojenik Steril Artrit, Pyoderma Gangrenosum, Akne Konglobata

PAPASH : Pyojenik Artrit, Pyoderma Gangrenosum, Akne, Hidradenitis Süppürativa

PAR_2 : Proteinazla Aktifleştirilen Reseptör 2

PASH : Pyoderma Gangrenosum, Akne, Hifradenitis Süppürativa

PEG : Polietilen Glikoller

PGE2 : Prostaglandin E2

Ph : Hidrojen Potansiyeli

PIHP : Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon

PKC : Protein Kinaz C

PKC-A : Protein Kinaz C Alfa

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PPI : Fosfatidil İnositol

Pre-HP2 : Prehaptoglobulin 2

PTF : Potasyum Titanil Fosfat

PTR : Patern Tanıma Reseptörü

RAR : Retinoik Asit Reseptörü

Rho (R) : Spearman Korelasyon Katsayısı

RNA : Ribonükleik Asit

ROC : Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşlem Karakteristikleri)

RXR : Retinoid X Reseptörü

S.Aereus : Staphylococcus Aureus

Sa : Saat

SAPHO : Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperosteozis Ve Osteitis

SHBG : Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin

Sirna : Küçük İnterferans RNA

SPSS : Statistical Package For The Social Science

SS : Standart Sapma

TEER : Transepitelyal / Transendotelyal Elektrik Direnci

TGF-B : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

Th : T Yardımcı Hücre

Th1 : T Yardımcı Hücre 1

Th17 : T Yardımcı Hücre 17

TJ : Sıkı Bağlantı (Tight Junction)

TLR : Toll Benzeri Reseptör (Toll Like Reseptör)

TLR2 : Toll Like Reseptör 2

TLR4 : Toll Like Reseptör 4

TNF-A : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

Vb : Ve benzeri

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ZO-1 : Zonula Okludens 1

ZO-2 : Zonula Okludens 2

Zot : Zonula Okludens Toksini

Agst : Alfa Glutatyon S-Transferaz

B-Defensin : Beta Defensin

Θgst : Teta Glutatyon S-Transferaz

Mgst : Mü Glutatyon S-Transferaz

Πgst : Pi Glutatyon S-Transferaz

1. GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebase ünite kaynaklı bir hastalık olup hafif komedonal akneden fulminan sistemik hastalığa kadar farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir (1). Dünyada üzerindeki en yaygın sekizinci hastalık olduğu tahmin edilmekte ve en sık adölesan çağda gözlenmektedir (2, 3). Akne etiyopatogenezinde pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında immün, genetik, hormonal ve çevresel (beslenme) nedenler bulunmaktadır (4).

Zonulin, 47 kDa ağırlığında, bakteriyel toksinler ve gluten gibi enterotoksinlere sekonder olarak eneterositlerden salınan, sıkı bağlantıları geri dönüşümlü olarak açan bir sinyal proteinidir (5). Yapılan çalışmalar haptoglobulin 2'nin (HP2'nin) inaktif formu olan pre-haptoglobulin 2'nin (Pre-HP2'nin) tek zincirli intakt formunun zonulin olduğunu ortaya koymuştur. Pre-HP2'nin bu tek zincirli intakt formu proteinazla aktifleşen reseptör 2 yoluyla epidermal büyüme faktörü transaktivasyonu yapmaktadır. Böylelikle intestinal permeabilite düzenmektedir. Pre-HP2'nin çift zincirli bölünmüş formu ise hemoglobini temizlemeketedir (6). Bağırsak geçirgenliğinin artmasıyla karakterize olan tip 1 diyabetes mellitus, çölyak hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalıkları, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda kan zonulin düzeyleri artmaktadır (7).

Akne vulgaris'in patogenezinde disbiyozisin sebep olduğu artmış bağırsak geçirgenliğinin rol oynayabileceği, birer dermatolog olan John H. Stokes ve Donald M. Pillsbury tarafından daha önce söylenmiş olsa da daha sonrasında bu düşünceden uzaklaşılmış ancak son yıllarda yeniden gündeme gelmiş ve bu yönde yeniden araştırmalar yapılmaya başlanılmıştır (8). Bununla beraber diyetin akneyle ilişkisi de son dönemde yapılan çalışmalarla gösterilmiş (9, 10) ve bazı gıdaların neden olabileceği artmış bağırsak geçirgenliğinin pek çok inflamatuar deri hastalığının patogenezinde yer alabileceği iddia edilmiştir (11).

Çalışmamızın temel amacı akneli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde kan zonulin düzeylerini inceleyerek akne vulgaris patogenezinde artmış bağırsak geçirgenliğinin rolünü belirlemektir. Ek olarak akne ve diyet ilişkisini artmış bağırsak geçirgenliği ekseninde değerlendirerek diyette tüketilen gıdaların bağırsak

geçirgenliği üzerinden akne patogenezine etkisi ortaya konmak istenmiştir. Bunun dışında akne şiddetinin ve tipinin bağırsak geçirgenliğiyle ilişkisi de araştırılmıştır. Çalışmamızın akne vulgaris ve bağırsak geçirgenliği arasındaki ilişkiyi kan zonulin düzeyleri üzerinden inceleyen ilk çalışma olması sebebiyle literatüre önemli bir katkı yapacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

1.1. Akne Vulgaris'in Tanımı

Akne vulgaris, pilosebase üniteyi etkileyen multifaktöriyel bir hastalıktır ve klinik prezentasyon, hafif komedonal akneden fulminan sistemik hastalığa kadar değişkenlik göstermektedir. Tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte en yüksek insidans adölesan çağdadır. Aknenin psikososyal etkileri arasında kişide artmış içe kapanıklık, sosyal izolasyon, anksiyete bozuklukları, depresyon ve hatta intihar düşüncesi sayılabilir (1).

1.2. Aknenin Tarihçesi

"Akne" terimini ilk olarak M.S. altıncı yüzyılda yaşamış olan bir hekim olan Aetius Amidenus kullanmıştır. İlerleyen zamanda Latinceye geçmiş olup 12. yüzyıldan sonra metinlerde "acne" şeklinde rastlanılmaktadır (12).

1.3. Aknenin Epidemiyolojisi

Aknenin dünya nüfusunun %9,4'ünü etkilediği ve dünya çapında en yaygın sekizinci hastalık olduğu tahmin edilmektedir (2). En sık adölesan çağdaki bireyleri etkilese de preadölesan (7-11 yaş) ve postadölesan (25 yaş sonrası) dönemde de görülebilmektedir (3). Deri rengi ile akne prevalansı artmaktadır. Afroamerikan ve Hispanik kadınlarda Avrupalı, Hintli, Kafkasyalı ve Asyalı kadınlara göre daha yaygın görülmektedir (12). Ailede akne öyküsü önemlidir ve bu oran % 62-78'e kadar varmaktadır. Aile öyküsü olanlarda daha erken başlangıç, trunkal yerleşim, daha şiddetli seyir ve sikatris eğilimi olduğu bildirilmektedir (3).

1.4. Aknenin Etyopatogenezi

Aknenin etyopatogenezinde başlıca 4 faktör bulunmaktadır (4):

1. Sebum üretiminde artış
2. Foliküler hiperkeratinizasyon
3. *Cutibacterium Acnes* (*C. acnes*) kolonizasyonunda artış
4. İnflamasyon

1.4.1. Sebum Üretiminde Artış

Pilosebase ünite sebase bezlerden ve kıl foliküllerinden oluşur. Sebase bezler ve kıl folikülleri fiziksel olarak birbirine bağlıdır ve boyut olarak değişkenlik gösterirler. Avuç içi ve ayak tabanı hariç derinin tamamında bulunmaktadırlar. Deri yüzeyine açılan “serbest” sebase bezler (kıl folikülüne yapışık olmayanlar), göz kapağının meibomian bezlerinde, meme areolasında, dudağın tüysüz vermilyon sınırlarında ve ağız içinde bulunurlar. Küçük kıllar üreten ancak büyük sebase bezlerle ilişkili folikülleri içeren pilosebase birimlere "sebase foliküller" denir. Sebase foliküller etkilendiğinde akne meydana gelir (13).

Sebase bezlerin fonksiyonları arasında sebum üretimi, deri steroidogenezinin düzenlenmesi, lokal androjen sentezinin düzenlenmesi, nöropeptitlerle etkileşim, antimikrobiyal aktiviteye sahip spesifik lipitlerin sentezi ve pro- ve anti-inflamatuar etkiler sayılabilir (14). Sayılan bu fonksiyonların akne gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir(15).

Sebum üretimi akne oluşumu için vazgeçilmez bir koşuldur, ancak sebum hipersekresyonu tek başına hastalığı tetiklemek için yeterli değildir. Yapılan çalışmalar, klinik olarak aknenin görülebilmesi için sebumun içeriğinde bazı değişimlerin meydana gelmesi gerektiğini düşündürmektedir (16).

Akneli hastaların sebumunda linoleik asit azalmıştır (16). Bu durum foliküllerdeki sfingolipidlerin bileşimini etkilemektedir. Sfingolipidlerde linoleik asidin tükenmesinin, komedon oluşumunda önemli bir rol oynayan foliküler hiperkeratozun mekanizmasında yer aldığı varsayılmaktadır (17). Son araştırmalar, doymuş ve doymamış yağ asitleri arasındaki oranın akneli hastalarda önemli ölçüde farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle deri yüzeyindeki trigliseritlerin ve balmumsu esterlerin C16: 0/C16: 1 oranı (palmitik asit / palmitoleik asit oranı) akneli hastalarda daha yüksektir (18). Skualen ve balmumsu esterler sebumda yüksek konsantrasyonlarda bulunmakta ve epidermal yüzey lipitleri arasında ise bulunmamaktadır. Bu nedenle skualen peroksidasyon ürünleri ve balmumsu esterler araştırmacılar tarafından özel ilgi görmektedir (16). Skualen peroksidasyon ürünlerinin in vivo ve deri hücre kültürlerinde zararlı etkileri gösterilmiştir.

Özellikle, keratinositlere sitotoksik etkiler, histolojik değişiklikler ve immünosupresif etkiler gözlenmiştir (19).

Androjenlerin akne patofizyolojisindeki önemi klinik gözlemlerle ve deneysel kanıtlarla doğrulamaktadır. Dolaşımdaki androjenlerin çoğu, gonadlar ve adrenal bez tarafından üretilir. Androjenler ayrıca adrenal prekürsör hormon olan dehidroepiandrosteron sülfattan (DHEAS) sebase bezde lokal olarak üretilmektedir (20). Androjenlerin sebum üretimini uyarmasındaki temel rolü destekleyen kanıtlar arasında prepubertal dönemde erken akne gelişimiyle yüksek serum DHEAS seviyeleri arasında ilişkili olması, fonksiyonel androjen reseptörleri olmayan androjene duyarsız kişilerin sebum üretmemesi ve akne geliştirmemesi, aşırı androjen (örn. over veya adrenal) üreten hiperplazi veya karsinomların sıklıkla akne gelişimiyle ilişkili olması, sistemik testosteron ve dehidroepiandrosteronun uygulanmasının sebase bezlerin boyutunu ve salgılanmasını artırması, şiddetli aknenin genellikle artmış serum androjenleriyle ilişkisi olması sayılabilir (21, 22). Bununla birlikte, akneli kadınların çoğunda serum androjenleri normal sınırlardadır. Bu nedenle akneli kişilerin sebase bezlerinde lokal androjen üretiminin artabileceği hipotezi öne sürülmektedir ayrıca sebositlerin androjenlere karşı duyarlılığının arttığı varsayılmaktadır (23).

1.4.2. Foliküler Hiperkeratinizasyon

Hiperkeratinizasyon ve sonrasında gelişen sebase foliküllerinin tıkanması akne gelişimine yol açmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu veya duktal korneositlerin ayrılmasındaki azalma duktal hiperkornifikasyona neden olmaktadır. Etkilenen foliküllerde, epitelyumun deskuamasyon süreci değişmiştir. Hücreler daha fazla desmozom ve tonofilament barındırmaktadır. Sonuç olarak stratum corneum daha kalın ve yapışkan hale gelir. İnfundibular epiteldeki kornifiye hücreler kalındır ve çok sayıda lipit damlacık bulundurmaktadır. Ayrıca keratohyalin granüller büyük ve sayıca fazladır. Granüler hücre tabakası içerisinde birçok lameller granül, hücreler arası boşluğa ekzositozla atılır. Bu da lameller granüllerin sayısında belirgin bir azalmaya yol açmaktadır (24). Sonuç olarak, etkilenen foliküllerde artmış bir keratinosit proliferasyonu vardır, oldukça yoğun ve dolu olan lameller düzgün bir şekilde deskuame olamaz ve deri yüzeyine sebumla taşınamaz. Retansiyon-

proliferasyon hiperkeratozu önce görünmeyen bir mikrokomedona ve son olarak da komedona dönüşür (25).

P.acnes'e (Propionibacterium acnes) ait lipaz tarafından tarafından üretilen serbest yağ asitlerinin en önemli komedojenlerden olduğu ilk olarak 1968'de Kligman ve Katz tarafından belirtilmiştir (12, 24, 26). Ayrıca skualenin, skualen oksitin ve sebasöz linoleik asitteki azalmanın hiperkornifikasyonu tetikleyebileceği bildirilmiştir (17, 27). Linoleik asit esansiyel bir yağ asididir ve sebasöz linoleik asit düzeyinin komedonlarda düştüğü gözlenmiştir. Linoleik asit eksikliği olan hayvanların derisi skuamlı hale gelir ve skuamların pilosebase kanalda çokça birikmesi komedon oluşumuna neden olmaktadır (27).

1.4.3. Cutibacterium Acnes (*C. acnes*) Kolonizasyonunda Artış

Propionibacterium acnes (*Cutibacterium acnes, P. acnes, C. acnes*) deride bulunan gram pozitif, anaerobik/mikroaerofilik, yağları parçalayan, çubuk şeklinde bir bakteridir. Sağlıklı yetişkinlerin cilt mikrobiyomunun yaklaşık %90'ını meydana getirmektedir (28). *P. acnes* konsantrasyonu, sebase foliküllerin sayıca çokluğuna ve bireyin yaşına bağlıdır. Bunun bir sonucu olarak yüz, saçlı deri ve sırt gibi yağlı bölgelerde konsantrasyonu daha fazladır (29).

P. acnes'in, foliküldeki keratinosit farklılaşmasını bozabileceği, inflamatuar yanıtı tetikleyerek komedonları ve inflamatuar akne lezyonlarını oluşturabileceği öne sürülmüştür (30). *P. acnes* deri komponentlerini parçalayan enzimlerin (proteinaz, lipaz, hyaluronidaz) yanı sıra keratinositlerden ve inflamatuar hücrelerden proinflamatuar sitokinlerin (örn: IL-8, IL-12, IL-1α, IL-1β ve TNF-α) salınmasına neden olabilecek kemotaktik faktörleri de üretmektedir (31). *P. acnes* insanlarda kommensal bir organizma olmasına rağmen, sağlıklı ergenlerin veya yetişkinlerin tamamında akne gelişmemektedir. Bu durum *P. acnes* suşlarının patojenitesinde farklılıklar olduğunu düşündürmektedir (28). Ayrıca *P. acnes* genomundaki spesifik genlerin bakteri virülansına ve dolayısıyla akne patofizyolojisine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (32).

İlk genomik analizler, *C. acnes* suşlarını filotip IA, IB, II ve III olarak kategorize etmiştir. Bunun için recA veya tly gen dizileri (hemolizin genleri)

karşılaştırılmıştır (33). 2010 yılında Lomholt ve Kilian tarafından yapılan; sağlıklı, çeşitli derecelerde akneli veya başka bir infeksiyon hastalığı olan bireylerin deri izolatlarının incelendiği bir çalışmada orta ila şiddetli aknesi olanların IA alt tipiyle kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu bulunurken diğer alt tiplerin (IB, II ve III) sağlıklı deriyle ve fırsatçı derin doku infeksiyonuyla ilişkili olduğu bulunmuş (34). McDowell ve ark.'larının yaptığı bir başka çalışma da bu gözlemi doğrulamıştır. Filotip IA1'in ağırlıklı olarak akne ile ilişkili olduğu, filotip IA2, IB ve II izolatlarına ise aknede daha az rastlanıldığı gösterilmiştir (35). Bu gözlemler, filotip IA'nın tercihen inflamatuar bir mikro-ortamda çoğaldığını, dolayısıyla akne hastalarının cilt mikrobiyotasında bir değişim olduğunu düşündürmektedir (33).

Sağlıklı ve hastalıklı bireylerdeki *C. acnes* suşları arasında moleküler düzeyde soya özgü genetik özellikler bulunmaktadır. Bu spesifik lokusların, *C. acnes'in* sağlıklılarda kommensal, hastalıklı bireylerde patojen rol oynamasını sağlayan fenotipik ve fonksiyonel farklılıkları meydana getirdiği düşünülmektedir. Buna bir örnek olarak sağlıklı deride bolca bulunan filotip II'nin sahip olduğu, bakteri için adaptif bir immün sistem olarak görülen kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas lokusu verilebilir. Filotip II'nin ayırt edici genomik özelliği olarak kabul edilen bu lokus, invaziv yabancı DNA'ların eliminasyonunu sağlamakta ve böylelikle virulan genlerin kazanılmasından koruma sağlamaktadır. Bu nedenle, akne lezyonlarında sıklıkla görülen filotip I'de meydana gelen CRISPR/Cas lokusunun delesyonu bakterinin virulan bir türe dönüşmesini sağlıyor olabilir. Ayrıca filotip II suşlarında görülen lipaz geninin regülatuar bölgelerindeki delesyonların, bakterinin azalmış lipaz aktivitesini ve azalmış virülansını açıklayabileceği de düşünülmektedir (33, 36)

1.4.4. İnflamasyon

Akne patogenezinde dördüncü ana faktör inflamasyondur. Aknede inflamasyonun esas olarak *P. acnes'e* karşı bir immünolojik reaksiyon tarafından indüklenebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bakteriler tarafından salınan kemotaktik maddeler, nötrofiller, monositler ve lenfositler gibi bağışıklık sisteminin hücrelerini çeker (37). *P. acnes* ayrıca güçlü bir kemoatraktan olan C5a'nın oluşumuyla kompleman sistemini aktive edebilir ve bu da immün hücrelerin olaya

katılımını arttırmaktadır (37, 38). Bunların da ötesinde *P. acnes*, çeşitli proinflamatuar sitokinlerin (IL-1α, IL-8, TNF-α) peş peşe salgılanmasıyla immün hücreleri aktive edebilecek çözünebilir faktörler üretir (37, 39).

Doğrudan insan yüz derisinden alınan örneklerle in vivo olarak inflamatuar aknenin moleküler tanımlamasını yapan bir çalışmada, inflamasyon ve matriks yıkımına katılan iki önemli transkripsiyon faktörüyle ilişkili hücre içi sinyal kaskadlarının aktive olduğu görülmüştür. Bu transkripsiyon faktörleri NF-κB ve AP-1'dir. İnflamatuar akne lezyonlarında NF-κB tarafından regüle edilen sitokin genlerinde yükselme izlenmiştir. TNF-α, IL-1β ve IL-10'un mRNA düzeyleri lezyonlu bölgelerde lezyonsuz bölgelere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (40). AP-1 ise inflamasyona katılan bir diğer transkripsiyon faktörüdür, jun ve fos moleküllerinden oluşur. AP-1 bileşenleri, proinflamatuar uyaranlara yanıt olarak hızla indüklenebilir. Normal insan derisinde cJun sınırlı sayıda eksprese edilirken, cFos ise sürekli olarak nispeten yüksek seviyelerde eksprese edilir (41). Etkilenmemiş normal deride, cJun ekspresyonu minimaldir ve bazal keratinositlerin nükleuslarıyla sınırlıdır. İnflamatuar akne lezyonlarında cJun ekspresyonu, hem foliküler hem de perifoliküler epidermiste ve ayrıca dermal hücrelerde nükleusta belirgin şekilde yükselir. Bu da, bu bölgelerde AP-1 aktivasyonunun olduğuna işaret etmektedir. AP-1'in düzenlediği birçok gen arasında çeşitli matriks metalloproteinaz (MMP) genleri vardır (MMP1, MMP3, MMP8, MMP9 ve MMP13). MMP1, tip 1 ve diğer fibriler kollajenlerin tripl-helikal sarmal alanı içinde bölgeye özgü bölünmeyi başlatır ve bu nedenle matür kollajenin parçalanmasında kritik bir önemi vardır. İnflamatuar aknede lezyonlu bölgelerde lezyonlu olmayan bölgelere göre MMP1, MMP3 ve MMP9 mRNA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (40).

P. acnes'in monositlerden sitokin salınımını aktive ettiği mekanizma tam olarak bilinmemektedir, ancak doğal bağışıklık sisteminin patern tanıma reseptörleri (PTR) aracılığıyla yaptığı düşünülmektedir (39, 42). PTR'ye bir örnek olarak son zamanlarda tanımlanan Toll benzeri reseptörler (Toll Like Reseptör: TLR) verilebilir. Toll reseptörleri ilk olarak Drosophila'da tanımlanmıştır ve memelilerdeki homologlarının mikrobiyal ligandlara karşı immun yanıta aracılık ettiği bulunmuştur (42). TLR'lerin gram pozitif ve negatif organizmaları ayırt edebildiği öne sürülse de, gram-pozitif bakterilerin ligandlarının TLR2 veya TLR4 yoluyla monositleri aktive

edebildiği gösterilmiştir (43). Yapılan bir çalışmada *P. acnes'in* TLR2 ve CD14 eksprese eden hücrelerde NF-κB aktivasyonu sayesinde pek çok proinflamatuar sitokinin salınmasını sağladığı görülürken aynı etkiyi TLR4, CD14 ve MD2 eksprese eden hücreler aracılığıyla yapamadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar *P. acnes'in* inflamasyonu TLR2 aktivasyonu aracılığıyla yaptığını göstermektedir (42).

IL-1 sitokin ailesinin akne patogenezinde başlatıcı ve anahtar bir rolü olduğu bilinmektedir (44). IL-1β'nın, sebositlerdeki proinflamatuar sitokinler olan IL-6 ve IL-8'in güçlü bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir, bu da akne gibi pilosebase ünitenin hastalıklarında potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (45). Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler (NLR), önemli bir sitozolik patern tanıma reseptör sınıfıdır. Mikrobiyal molekülleri ve tehlike sinyallerini algılar, enflamasyonu ve anti-mikrobiyal yanıtları tetikler (46). NLR'ler, IL-1β'nın maturasyonunun ve salgılanmasının düzenlenmesinde merkezi bir rolü olan inflamazom komplekslerinin bir bileşenidir. Matür IL-1β enflamatuar kaspazlar tarafından proteolitik bölünmeye ihtiyaç duymaktadır (47). Bu nedenle aknede inflamasyonu araştıran bir çalışmada inflamasyona dahil olan iki kaspazın (kaspaz-1 ve kaspaz-5) ekspresyonu incelenmiş. *P. acnes* ile uyarılan monositlerin, uyarılmamış hücrelerle karşılaştırıldığında hem kaspaz-1 hem de kaspaz-5'in mRNA ekspresyonunu sırasıyla yaklaşık 5 ve 6 kat kadar indüklediği saptanmış. *P. acnes'in* indüklediği IL-1β sekresyonuna hangi kaspazın katıldığını anlamak içinse hem kaspaz-1'in hem de kaspaz-5'in inhibitörleriyle çalışılmış. Kaspaz-1 inhibitörüyle ön işlem yapılan monositler, *P. acnes* tarafından indüklendiğinde IL-1β salınımının inhibe olduğu görülürken aynı işlem kaspas-5 inhibitörüyle yapıldığında IL-1β salınımında değişiklik izlenmemiş. Ayrıca aynı çalışmada *P. acnes* ile ön işlem yapılan monositlerde yapılmayanlara göre NLRP1 ve NLRP3 gibi majör NLR'lerin gen ekspresyonu anlamlı oranda yüksek bulunmuş. *P. acnes'in* indüklediği IL-1β sekresyonuna hangi NLRP'nin katıldığını anlamak içinse spesifik gen ekspresyonunu durdurmak amaçlı siRNA'lar kullanılmış. NLRP3'e spesifik siRNA, *P. acnes'in* indüklediği IL-1β sekresyonunu %90 oranında baskılarken NLRP1'e spesifik siRNA ise IL-1β sekresyonun anlamlı oranda etkilememiş (48). Konfokal lazer taramalı mikroskopiyle yapılan immünoflorasan işaretlemede spesifik monoklonal antikorlar kullanılmış ve akne lezyonlarında normal deriye göre pilosebase folikülleri

çevreleyen dermiste NLRP3 ve aktive kaspaz-1 ekspresyonunun daha fazla olduğu saptanmış. Ek olarak akne lezyonlarında normal deriye göre CD68+ makrofajların prevalansı daha fazlaymış. CD68 makrofaj işaretleyici kullanılarak yapılan ikili immünflorasan işaretlemede ise kaspaz-1'in ve NLRP3'ün birlikte ve ayrı ayrı CD68+ makrofajlarda bulunduğu ortaya konmuş. NLRP3 ve kaspaz-1'in CD68+ makrofajlardan eksprese edildiği düşünülmüş (48). Tüm bu sonuçlar *P. acnes'in* IL-1β oluşumunu özellikle NLRP3 ve kaspaz-1'i de içeren bir inflamazom yolağı aracılığıyla da tetiklediğini ortaya koymaktadır.

İnsan derisi, konak savunmasında rol oynayan bir dizi protein eksprese eder. β-defensin ailesinin antimikrobiyal peptitleri, mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen küçük, katyonik proteinlerdir. Bugüne kadar, üç insan β-defensinin (hBD) deri savunmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar hBD1, hBD2 ve hBD3'tür (49). Doğal immün cevapta hBD2'nin doğrudan rolü hakkındaki bilgilerimiz eksik olsa da, hBD2'nin ikili bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Doğrudan etkisi, esas olarak gram-negatif istilacı mikroorganizmaların oksidatif olmayan bir şekilde öldürülmesidir, ancak aynı zamanda, makrofajları ve dendritik hücreleri enfeksiyon yerine toplayan bir immün düzenleyici etkisi de bulunmaktadır (50). hBD2 ekspresyonunun akne lezyonlarında up-regüle edildiği bulunmuştur ve bu durumun büyük olasılıkla belirgin perilezyonel infiltrata ikincil bir yanıt olduğu ve bundan inflamatuar sitokinlerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (51). Yapılan bir çalışmada *P. acnes'in* farklı suşlarına maruz kalan keratinositlerde hBD2'nin ve IL-8'in mRNA ve protein ekspresyonu incelenmiş. Test edilen dört *P. acnes* suşundan 2 tanesinin keratinositlerin hBD2 mRNA ekspresgineyonunu up-regüle ettiği gözlenmiş. Diğer suşların hücre farklılaşmasına ve büyümesine herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmış. Bu sonuçlar akneli bireylerde keratinositlerin hBD2'nin önemli bir kaynağı olabileceğini göstermekle beraber foliküllerde bulunan *P. acnes* suşlarına bağlı olarak farklı bireylerde akne lezyonlarının varlığını veya yokluğunu açıklayabilir (52).

Erken akne lezyonlarında infiltrasyon yapan hücreler esas olarak CD4+ T hücrelerinden oluşmaktadır (53). Bu bellek/efektör CD4+ T hücreleri, makrofajların yakınında saptanmıştır ve ayrıca akne hastalarında henüz tutulmamış foliküllerde de görülmüştür, ancak aknesi olmayan bireylerde saptanmamıştır (54). Ek olarak, *P.*

acnes T-hücre proliferasyonunu indüklemektedir ve reaktif P. acnes'e özgü CD4+ T hücreleri erken akne lezyonlarından izole edilmiştir (55). Th17 olarak bilinen T hücre alt grubu bir sitokin olan IL-17'yi sekrete etmektedir. Bu sitokin ise otoimmün hastalıkların patogenezine katılmakla birlikte çeşitli patojenlere karşı hem bariyer bölgelerinde hem de sistemik düzeyde salınmaktadır(56). Yapılan bir çalışmada normal deri ile karşılaştırıldığında insan akne lezyonlarında önemli ölçüde artmış IFN-ɤ ve IL-17A mRNA seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı donörlerden alınan mononükleer periferal kan hücreleri *P. acnes'e* maruz bırakılmış ve inkübasyondan 24 saat sonra IL-12, IL-1β, IL-6 ve IL-23 gibi Th1 ve Th17 kaynaklı sitokinlerin salındığı gözlenmiş. İnkübasyondan 6 gün sonra ise IFN-ɤ ve IL-17A'nın güçlü bir şekilde salındığı gösterilmiştir (57). Bu sonuçlar *P. acnes'in* Th17 ve Th1 üzerinden de inflamasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir.

1.5. Aknede Risk Faktörleri

1.5.1. Genetik Faktörler

Akne hastaları *P. acnes'e* karşı normal kişilerde görülmeyen bir immün yanıt geliştirir (58). Bu durumun nedeninin akne hastalarında akneye genetik yatkınlık olması olabilir (59). İran, Çin, Fransa ve Birleşik Krallık'ta adölesanlar ve genç yetişkinler üzerinde yürütülen pek çok araştırmada, ailesinde akne öyküsü bulunan vakaların daha genç yaşta ortaya çıkma eğiliminde olduğu bildirmiştir(60-62). Birleşik Krallık'ta yaşayan 1557 çift monozigotik ve dizigotik ikiz üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, aile öyküsünün önemini göstermiştir. Aknesi olanların %41'inde benzer şekilde etkilenen çocukları olduğu; %47'sinde ikiz olmayan kardeşin etkilendiği ve %25'inin ebeveynlerinden en az birinin etkilendiği bulunmuş ve bu oranlar aknesi olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı oranda yüksek bulunmuş (63).

X kromozomunda (Xq 11-12) yer alan androjen reseptör geninin transaktivasyon alanında 8-35 CAG trinükleotid tekrarı bulunmaktadır. Bu tekrar dizisinin uzunluğu androjen reseptör duyarlılığı ile ters orantılıdır. Yani bu tekrar dizisi ne kadar uzunsa prostat kanseri, polikistik over sendromu ve akne gibi andojen aracılı hastalıkların insidansı azalmaktadır (64).

TNF-α, TNFR2, TLR2, IL-1α, sitokrom P450 1A1 (retinoik asiti metabolize eden enzimleri kodlamaktadır), CYP17 – 34T/C (Pregnenolon ve progesteronu hidroksile eden 17-α hidroksilazı kodlayan başka bir P450 geni), CYP 21 (21-hidroksilaz'ı kodlayan gen) genlerindeki polimorfizmler ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2'deki (FGFR2) somatik mutasyonların akne gelişiminde rolü olduğu öne sürülmektedir(65-68). FGFR mozaizmi, kraniyofasiyal anormallikler ve sindaktili ile karakterize, ağırlıklı olarak kalıtsal bir durum olan Apert sendromunda görülen nodülokistik akneden sorumludur (69).

1.5.2. Çevresel Faktörler

Akne prevelansı coğrafi bölgelere göre değişebilmekte hatta belirli bir bölgede zaman içinde bile değişkenlik gösterebilmektedir. Bu durum yaşam tarzının akne üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (4, 70). Yapılan bazı çalışmalar kırsalda akneye daha az rastlandığını ortaya koymuştur. Bu durumun şehirlerdeki hava ve su kirliliği, farklı beslenme alışkanlıkları, stres, iş hayatı gibi pek çok faktörle ilişkili olabileceği düşünülmüştür(9, 10).

Akne hastaları inflamatuvar lezyonları gizlemek amaçlı kapatıcılı kozmetik ürünleri kullanmaya eğilimlidir. Makyaj ürünleri, nemlendiriciler veya güneş koruyucuların uygun olmayan formülasyonları akneyi alevlendirebilir (71). Kozmetik ürünlerdeki komedojenik bileşiklerin tetiklediği akneyi tanımlamak için kullanılan "kozmetik aknesi" ilk defa Mills ve Kligman tarafından 1972 yılında kullanılmıştır (72). İlerleyen zamanda bazı kozmetik içeriklerin komedojenik olduğu saptanmıştır. Güncel çalışmalar ise bu maddelerin kendisinden ziyade formülasyonunun veya hatalı kullanım sonucu meydana getirilen kapatıcı etkinin akneyi tetiklediğine işaret etmektedir. Bu nedenle akneli hastalara su bazlı komedojenik etki göstermeyen kozmetik ürünler önerilmelidir (71).

Akne hastaları deriyi temiz tutmanın akneyi azaltacağı düşüncesiyle yüzlerini alkali sabunlarla temizleyebilirler veya yüzü tahriş edecek şekilde yıkayabilirler. Yüzü temizlemenin akneyi azaltabileceği veya alevlendirebileceğine dair yeterli veri olmamakla birlikte alkali sabunlarla yüzü yıkamak deri pH'ında küçük değişikliklere ve *P. acnes'in* kolonizasyonunda artışa neden olmaktadır. Akneli hastalara alkolsüz ve asidik yapıda sabunlar önerilmelidir. (4, 73). Ayrıca yüzü ovalamanın veya sert

cisimler kullanmanın inflamatuvar lezyonları artırdığı bilinmektedir (74). Lezyonları sıkmak veya mekanik travmaya maruz bırakmak da inflamasyonu artırabilir ve skar gelişimine neden olabilir (75).

Stresin akne lezyonlarını artırdığı pek çok hasta tarafından bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar da bunu destekler niteliktedir (70, 76). Ayrıca uykunun yeterince alınamaması da stres hormonlarını artırmakta ve immün sistemin çalışma şeklini değiştirmektedir(77). Bu nedenle yetişkinlerdeki aknenin etiyolojisinde yetersiz uyku da suçlanmaktadır (78).

Sigaranın akne lezyonları üzerinde nasıl bir etki yaptığı tam olarak bilinmemekle birlikte sigaranın inflamasyonu baskılaması nedeniyle aknenin inflamatuvar lezyonlarını azaltabileceği öne sürülmüştür. Ancak lipid peroksidasyonunu artırması, kollajen yapımını, yara iyileşmesini ve vazoreaktiviteyi bozması nedeniyle de akneyi şiddetlendirebileceği söylenmektedir (79, 80).

1.5.3. Akne ve Diyet

Tarihsel olarak diyet ve akne arasındaki ilişki oldukça tartışmalı olmuştur. 1930'lardan 1960'lara kadar hastaların çoğu zaman çikolata, yağ ve tatlılar da dahil olmak üzere çeşitli yiyeceklerden uzak durmaları önerilmiştir (9). Yapılan bazı eleştirel çalışmalar yiyeceklerle akne arasında iddia edildiği gibi bir ilişki olmadığını öne sürmüştür ve daha önceden akne ile yiyecekler arasında kurulan ilişkilerin neredeyse yarım yüzyıl boyunca bir mit olarak görülmesine yol açmıştır (81, 82). Sonuç olarak, onlarca yıl boyunca diyet kısıtlamaları akne tedavisinin standart bir parçası olarak görülmemiştir. Ancak son zamanlarda diyet ve akne arasındaki ilişki yeniden sorgulanmaya başlanmıştır. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, dermatologları ve beslenme uzmanlarını diyet ve akne arasındaki iddia edilen bağlantıyı yeniden incelemeye yönlendirmiştir (9).

Süt ürünlerinin ve glisemik indeksi (Gİ) yüksek gıdaların artmış tüketimiyle karakterize batı tipi beslenmenin akne patogenezinde rol oynayan hormonların düzeylerini etkilediği gösterilmiştir (83). Glisemik indeks, karbonhidrat içeriğinin ne kadar hızlı sindirildiğini, emildiğini ve metabolize edildiğini belirlemek için kullanılan 1-100 arası bir puanlama sistemidir (84). Çoğu klinik çalışmada yüksek

glisemik indeksli (Gİ >55) diyetlerin kötü glisemik kontrolle, yüksek postprandial insülin düzeyleri ve artmış insülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin like growth factor 1 / IGF-1) düzeyleriyle ilişkili olduğu bulunurken düşük Gİ'li diyetlerin açlık IGF-1 düzeylerinde düşüşle ilişkili olduğu görülmüştür (10, 85). Benzer şekilde süt ürünlerini sıklıkla tüketenlerde tüketmeyenlere göre daha yüksek serum insülin ve IGF-1 düzeyleri gözlenmiştir (86, 87). Ayrıca süt ürünlerinin protein komponenti olan whey ve kazein proteinlerinin alımı yüksek IGF-1 ve insülin düzeyleriyle ilişkilidir (88).

Yakın zamanda aknenin prevalansına dair batılılaşmamış iki izole popülasyonda (Papua Yeni Gine'nin Kitavan Adalıları ve Paraguay'ın Ache avcı-toplayıcıları) yapılmış gözlemsel bir çalışma özel bir ilgiyi hak etmektedir (10). Kitavan halkının beslenmesi patates benzeri kök sebzeleri, meyveler, balık ve hindistan cevizinden oluşurken, Ache topluluğunun beslenmesi %69 oranında yerel olarak yetiştirilen yiyeceklerden (tatlı manyok, yer fıstığı, mısır ve pirinç), %17 oranında yabani av hayvanlarından, %8 oranında batı tipi yiyeceklerden (esas olarak makarna, un, şeker ve ekmek içerir), %3 oranında çiftlik hayvanlarının etinden ve %3 oranında toplanmış orman ürünlerinden oluşmaktadır. 1200 Kitavan (15-25 yaş arası 300 kişi dahil) ve 115 Ache (15-25 yaş arası 15 kişi dahil) yerlisinin analizinde herhangi bir derecede tek bir akne vakası gözlenmemiştir. Yazarlar, batılılaşmamış toplumlarda akne görülmemesinin çevresel faktörlere, özellikle de batı diyetinden önemli ölçüde daha düşük glisemik indekse sahip yerel diyetlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (10, 89).

Yüksek proteinli gıdalarda bulunan triptofan esansiyel bir amino asit olup sadece bağırsak epitel hücreleri tarafından değil bağırsak mikrobiyotası tarafından da metabolize edilmektedir. Triptofan bağırsak bakterileri tarafından indol türevlerine ve tirptamine dönüştürülmektedir. Oluşan son ürünlerin immün inflamasyonu azalttığı, sebum sentezini regüle ettiği ve bağırsak geçirgenliğini azalttığı ileri sürülmektedir. Bu sayede akne vulgaris ve akneyle ilişkili hastalıklarda (metabolik sendrom, obezite vb.) faydalı olabileceği belirtilmiştir (90).

Alkolün akneyi artırabileceği düşünülmektedir. Alkol tüketiminden sonra ter yoluyla bir miktar alkol salgılanır ve bunun da *P. acnes* için besleyici olabileceği

düşünülmüştür. Ayrıca yan ürün olan asetaldehitlerin de akneyi şiddetlendirebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Ek olarak sık ve uzun süreli alkol kullanımının immün sistemini baskıladığı, bunun da bakterilerin büyümesine ve çoğalmasına neden olarak deride dengesiz bir mikrobiyotaya ve akneye yol açtığı düşünülmektedir (91, 92).

Yakın zamanda yapılmış bir epidemiyolojik çalışma dışında çay ile akne arasında bir bağ bulunamamıştır. Bahsi geçen çalışma akne epidemiyolojisine dair son verileri sunmakla beraber incelenen popülasyonda çay içeren içeceklere eklenen şeker gibi diyetle ilgili faktörlerin akne gelişiminden eş zamanlı sorumlu olabileceği düşünülmüştür (93).

Vongraviopap ve Asawanonda, %99'luk bitter çikolatanın, dört hafta boyunca normal miktarlarda tüketildiğinde, akneye yatkın derisi olan erkeklerde akneyi şiddetlendirdiğini bildirmiştir. Bu durumun doymuş yağ asitlerinin varlığından kaynaklı olduğunu düşünülmüştür (94). Bir başka çalışmada da çikolata ve jelibon tüketiminin akneyi kötüleştirdiği gözlenmiştir. Ancak çikolatanın süt ve şeker içermesinden ve her iki gıdanın akneyle yakın ilişkisi bilindiğinden bu verinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür (93, 95).

Akne hastaları arasında tuzlu gıda tüketiminin, aknesi olmayan kişilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışmada, tuzlu gıda tüketiminin akne gelişiminde olası bir faktör olabileceğini düşünülmüştür. Tuzun aknedeki rolünü belirlemek için daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir (96).

Kore'de yapılan bir çalışmada akneli bireylerin, sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha az balık ve daha fazla fast food tükettikleri bulunmuştur (97). İtalya'da yapılan benzer bir araştırmada ise balık tüketiminin orta-şiddetli akneye karşı koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır (70). Balık tüketimiyle akne şiddeti arasındaki ters ilişkinin araşidonik asitin inflamatuvar mediatörler olan prostoglandin E2'ye (PGE2) ve lökotrien B4'e (LTB4) dönüşümünü inhibe eden n-3 eikosapentaenoik asitin (EPA) balıkta yüksek miktarda bulunmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (98).

Çeşitli çalışmalar, düşük düzeyde meyve veya sebze tüketiminin özellikle kadınlarda akneyi tetiklediğini, sebze, meyve ve doymamış yağ asitleri açısından

zengin olan Akdeniz diyetinin ise akneyi olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir (70, 99).

1.6. Aknede Klinik Bulgular

Akne sıklıkla prepubertal dönemde adrenal androjenlerin sebase glandları ve muhtemelen foliküler epiteli uyarmasıyla başlar. Daha sonra puberte döneminde overyan ve testiküler androjenler rol oynar ve akne duyarlı kişilerde çoğalır, ancak temel süreç aynı kalır. Akne vulgaris, adrenarşın başlangıcına bağlı olarak 6 veya 7 yaşındaki çocuklarda başlayabilir. Tipik olarak alında birkaç komedon ve burun çevresinde tıkaçlar ile kendini gösterir. Hasta olgunlaştıkça, akne sefalokaudal bir tarzda yayılır. Özellikle yetişkin kadınlarda çenede ve mandibulanın hemen altındaki boyunda daha baskın olarak gözlenmesi karakteristiktir. Bunun foliküllerin farklı olgunlaşmasından kaynaklandığı varsayılır, ancak bu varsayım hiçbir zaman net bir şekilde kanıtlanmamıştır. Akne vulgarisin klasik formu genellikle gençlerde, açık ve kapalı komedonların ve çeşitli sayıda enflamatuar lezyonların bir karışımı ile ortaya çıkar. Hastaların çoğunda, kızlarda yaklaşık 16-17 ve erkeklerde 17-18 yaşlarında zirveye ulaşıncaya kadar daha fazla inflamatuvar lezyon içerecek şekilde ilerleme görülür. Daha sonra birçok hastada hastalığın evrimi yavaşlar, ancak en az %20'sinde yetişkinliğe kadar devam eden akne görülmektedir (100).

1.6.1. Noninflamatuvar Lezyonlar

1.6.1.1. Mikrokomedonlar

Mikrokomedonlar histolojik olarak gözlemlenebilirler. Deriden yapılan yüzeyel biyopsiyle saptanabilirler ve sayıları akne şiddeti ile ilişkilidir (101). İsthmusun (sebase gland kanalının kıl folikül kanalıyla birleştiği bölge) mikrokomedonların geliştiği bölge olduğu kabul edilmektedir (102).

1.6.1.2. Sıradan Komedonlar

Dermatologlar yaygın olarak görülen komedonları ilave tetkik olmadan tanırlar. Gözlemle açık ve kapalı komedonlar birbirinden ayırt edilebilir (103).

1.6.1.3. Açık Komedonlar

Kubbeye benzer papüllerdir. Lezyonun merkezinde dilate folikül açıklıkları vardır. Açık komedonun koyu rengine katkıda bulunanlar arasında melanin, oksitlenmiş lipidler ve sıkışmış keratinositler sayılabilir. En sık görüldüğü yerler yüzün orta kesimidir. Ekstrakte edilirse 2-6 hafta sonra yeniden ortaya çıkabilir (102).

1.6.1.4. Kapalı Komedonlar

Sebase bez kanalıyla kıl folikül kanalının birleştiği bölge sebum ve kerainositlerle tıkanırsa kapalı komedonlar oluşmaya başlar. Genellikle 1 mm ebatlarında, foliküler açıklığı olmayan ve deride kolay fark edilmeyen beyaz kubbe şeklinde lezyonlardır. Muayene edilen deri gerilerek veya palpe edilerek daha iyi anlaşılırlar. Burun üzeri, alın ve yanakların üst kısımları sıklıkla bulundukları yerlerdir. Hepsi inflamatuar lezyonlara ilerlemez hatta 4 hafta içinde büyük çoğunluğunun kaybolduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (104).

1.6.1.5. Kayıp Komedonlar

Tüm hastalarda derinin iyi bir ışık kullanılarak sığ bir açıyla gerilmesi esastır; aksi takdirde bazı komedonlar tanınmayabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda derinin gerilmesi, başka türlü görülemeyen komedonları ortaya çıkarmaktadır (105).

1.6.1.6. Zımpara Kağıdı Komedonlar

Ağırlıklı olarak küçük ve kapalı tipteki komedonlar birleşme eğilimi göstererek deride "zımpara kağıdı" hissi oluşturur. Daha çok alında ve yanakta görülürler ve sıklıkla küçük, inflame lezyonlara dönüşürler (27).

1.6.1.7. Makrokomedonlar

Bu terimle anlatılmak istenen kapalı veya açık komedonların 1 mm'nin üzerinde oluşudur. Makrokomedonların beyaz komedonlar olarak görülmesi çok daha sıktır. Özellikle oral izotretinoin ile tedavi edilen hastalarda inflamasyonlu lezyonlara dönüşebilmesi önemli bir özelliğidir (105).

1.6.1.8. Denizaltı Komedonlar

Genellikle aynı bölgede tekrarlayan inflamasyon odağı olarak kendilerini gösterirler. İnflamasyon, kaç adet denizaltı komedonun bulunduğuna bağlı olarak nodül veya nodüller şeklindedir. Komedonlar oldukça büyük, hatta 1 cm kadar olabilir. Tedavisi zordur ve optimum tedavisi koterizasyondur (103).

1.6.1.9. İlaca Bağlı Komedonlar ve Pomat Komedonlar

Oral, topikal, intranazal ya da intratekal kortikosteroidler veya oral anabolik kortikosteroidler nedeniyle ortaya çıkabilirler (106, 107). "Mavi komedonlar", çok seyrek de olsa, noninflame lezyonlarda minosikline bağlı pigmentasyon değişiminden kaynaklanabilir. Pomat akne ise özellikle Afro/Karayip kökenlilerin saçlarına uyguladıkları çeşitli maddelerden kaynaklanmaktadır (105).

1.6.1.10. Klorakne

Klorakne çok sayıda persistan komedon ile karakterizedir (108). Bu lezyonun ayırt edici özelliği komedonal akne iken inflamatuar lezyonlar az sıklıkla görülür. Klorakne, sebase glandların atrofisiyle karakterizedir. Oral retinoidler ise sebase glandların boyutlarını küçülterek ve fonksiyonunu azaltarak etki ettiğinden kloraknede etkisiz kalmaktadır. Koterizasyon rölatif olarak başarılı sonuçlar vermektedir (109).

1.6.1.11. Nevoid Komedonlar

Nadirdir ve puberte döneminde veya öncesinde görülebilir (68). Asimetrik yerleşimli, konfluent komedonlardan veya beyaz komedonlardan oluşan lezyonlar görülür. Oral veya topikal retinoidlere yanıt tatmin edici değildir. Nadiren de olsa komedonlardan inflamatuar lezyonlar gelişebilir. Bu durumda oral ve topikal retinoidler kullanılmalıdır (105).

1.6.1.12. Konglobat Komedonlar

Konglobat komedonları olanlar ağrılıklı olarak erkektir. Şiddetli noduler akne ve skarlaşmayla yaygın trunkal akne mevcuttur. Lezyonun ayırt edici özelliği

özellikle boynun arkasında ve gövdenin üst kesminde gruplaşmış komedonların olmasıdır. Komedonlar açık, kapalı veya ikisi bir arada olabilir (110).

1.6.2. İnflamatuvar Lezyonlar

1.6.2.1. Papüller

Noninflamatuar lezyondan inflamatuar lezyona doğru olan gidişatta geçiş lezyonu olarak kabul edilirler. Gözle görülebilen küçük pembemsi şişliklerdir (111).

1.6.2.2. Püstüller

Bu inflamatuar lezyonun özellikleri arasında içinin püy ile dolu olması, merkezinin sarımsı beyaz olup tabanının kırmızı renkte olması sayılabilir. Küçük ve yuvarlak olsalar da derin yerleşimli 5 mm'den büyük şekilde de görülebilir (103).

1.6.2.3. Nodüller

Yapı olarak püstüller gibi olsa da 5-10 mm'den daha büyük lezyonlardır. Nodüllerin veya derin püstüllerin arasındaki sinüs traktları skar oluşumunun sebebidir (104).

1.6.2.4. İnflamatuvar Maküller

Regrese olmuş lezyonlar olmakla beraber birkaç haftaya kadar sürebilir. Aknedeki yaygın inflamasyon görüntüsünün içerisinde yer alır (103).

1.6.3. Akne Vulgarisin Sekonder Lezyonları

1.6.3.1. Atrofik Skarlar

Akne nedeniyle etkilenen bölgelerde kollajen miktarında azalmayla beraber fibröz dokunun kontraksiyonu sonucu meydana gelir. Morfolojik özelliklerine göre ice pick (buz kıracağı), boxcar (yük vagonu) ve rolling skarlar olarak sınıflandırılırlar. Boxcar skarlar sınırları keskin ve geniş tabanlı (1,5-4 mm) lezyonlardır. Oval veya yuvarlak, derin veya yüzeyel olabilir. Ice pick skarlar ise derin ve dar tabanlı (< 2mm) olurlar. Deriye veya deri altı dokuya uzanımları diktir.

Bazen sadece komedon kaynaklı gelişebilirler. Rolling skarlar ise geniş tabanlı (4-5 mm), yüzeysel ve dalgalı kenarları olan lezyonlardır (112).

1.6.3.2. Hipertrofik Skarlar ve Keloid

Bu lezyonlarda altta yatan neden kollajen miktarında aşırı artış olmasıdır. Hipertrofik skarın keloidden ayırt etmemizi sağlayan özelliği orijinal akne lezyonunun sınırlarını aşmıyor oluşudur. Beyaz ırkta daha fazla görülür (113).

1.6.3.3. Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon (PIHP)

Aknenin en sık komplikasyonlarından biri olmakla birlikte tüm deri tiplerinde görülür. Deri rengi koyulaştıkça PIHP görülme ihtimali artmaktadır (27). Lezyonların çoğunluğu kendi kendine iyileşse de süreç aylar hatta yıllar alabilir. Uygun bir tedaviyle dahi 6-12 ayda iyileşebilmektedir (114).

1.6.3.4. Kistler

Derin yerleşimli, büyük ve içi püyle dolu lezyonlardır. Komedon içeriğinin çevre dokulara yayılması ve immün yanıtın tetiklenmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Oldukça ağrılı ve inflamedirler. Derin izler bırakarak iyileşirler (104).

1.6.4. Prepubertal Akne

Prepubertal akne doğumdan 12 yaşa kadar olan akneyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Pediatrik akne de denmektedir (115).

1.6.4.1. Neonatal Akne

Doğumdan sonraki ilk 6 hafta içerisindeki akneye neonatal akne denmektedir. Tipik görüntü alın, burun ve yanaklarda yerleşlemiş hafif eritmatöz papülopüstüllerdir. Komedonlara pek rastlanmaz. Erkek çocuklarda daha sık izlenir. Etiyolojide genişlemiş sebase bezlerden artmış sebum salgısı yer almaktadır. Bunun nedeninin ise fetal adrenal organlardan artmış DHEAS yapımı, transplasental

androjen geçişi ve testiste androjen yapımı olduğu düşünülmektedir. Artmış sebum salgısının 6. ay civarında bazal seviyelere döndüğü bildirilmektedir (116).

Yenidoğanlarda daha çok püstüllerin ağrılıklı olduğu tabloya neonatal sefalik püstülozis denir. Yüzde çok sayıda papül ve püstül bulunmaktadır. Püstüllerden yapılan yaymalarda malassezia furfur veya malassezia sympodialis görülmektedir. Topikal ketokonazol krem ile 1 haftada düzelmektedir. Neonatal akne genellikle 3-6 ay içerisinde düzelmektedir. İnflamatuar lezyonlar varsa düşük konsantrasyonda benzoil peroksit jel veya topikal antibiyotikler kullanılabilir. Yine komedonal lezyonlar bulunmaktaysa benzoil peroksitle veya tek başına topikal retinoid önerilmektedir (117).

1.6.4.2. İnfantil Akne

1-12 ay arası bebeklerde görülen aknedir. Erkeklerde daha sıktır. Lezyonlar genellikle açık ve kapalı komedonlar şeklindedir. İnflamatuvar papüller ve püstüller hatta nadiren de olsa papüllonodüler ve kistik lezyonlar da görülebilmektedir. Vakaların %80'i hafif veya orta şiddetlidir ve 1-2 yıl içerisinde kendiliğinden düzelir. Artmış androjen seviyeleriyle ilişkili olduğundan bu hastaların da muayene sırasında büyüme gelişme eğrileri değerlendirilmeli ve hiperandrojenizm bulgularının varlığı araştırılmalıdır (116).

İnfantil akne skar bırakabilir. Bu nedenle tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Hafif veya orta şiddetli vakalarda lokal benzoil peroksit – antibiyotik kombinasyonları veya retinoidler genellikle yeterlidir. Tedaviye cevap alınamazsa oral eritromisin ilk seçenektir. Oral trimetoprim-sülfametaksazol alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Oral tetrasiklinler dişlerde kalıcı boyanmaya neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Nodüler veya kistik lezyonların varlığında oral izotretinoin düşünülebilir (118).

1.6.4.3. Orta Çocukluk Aknesi

1-7 yaş arasında görülen aknenin nadir bir formudur. Yüzde komedonlar ve inflamatuvar lezyonlar şeklinde görülür (119). Bu yaş grubunda anlamlı oranda adrenal veya gondal androjen üretimi olmadığından akne görüldüğünde akla ilk

olarak endokrinolojik bir hastalık gelmelidir. Adrenal tümörler, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, overyal veya gonadal tümörler, polikistik over sendromu, erken adrenarş ve gerçek erken puberte dışlanmalıdır. Tedavi altta yatan nedene yönelik olmalı ve gerek olursa oral tetrasiklinler hariç infantil akne tedavisine benzer şekilde tedavi verilmelidir (120).

1.6.4.4. Preadölesan Akne

Preadölesan akne 7-12 yaş arasında görülen akneye denir. Erken lezyonlar alın orta kesimde görülen komedonlar olmakla birlikte T zonunda ve kulaklarda da komedonlar erken dönemde görülebilir. Lezyonlar inflamatuvar papüllere ve püstüllere evrilir ve yüze, çene hattına, göğüs ve sırta yayılım gösterir. Bu yaş grubunda akne görülebilse de geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi veya polikistik over sendromu altta yatabileceğinden akılda tutulmalıdır (115).

Adrenal bezler kızlarda 6-7 yaşlarda erkeklerde ise 7-8 yaşlarda fizyolojik olarak aktive olmaya başlar. Preadölesan akne de bu aktivasyonun bir yansımasıdır. Komedonal aknesi şiddetli olan kızların hafif şiddette olanlara veya hiç komedonal aknesi olmayan kızlara göre kandaki DHEAS seviyesi daha yüksektir. Ayrıca 8 yaşından sonra sebum üretimi ile P. acnes kolonizasyonundaki artış paralellik göstermektedir (117).

Tedavisi adölesan ve erişkin akne tedavisine benzerdir. Komedonal lezyonlar için ilk tercih topikal retinoidlerdir (119). İkinci tercih ise topikal benzoil peroksit, salisilik asit ve azelaik asittir. Papülopüstüler lezyonlarda topikal retinoid-antibiyotik kombinasyonları, benzoil peroksit-antibiyotik kombinasyonları, azelaik asit, sodyumsülfasetamid-sülfür ve topikal dapson lokal tedaviler arasında yer almaktadır. Papülonodüler ve nodülokistik lezyonlarda tetrasiklinler hariç sistemik antibiyotikler ve izotretinoin kullanılmaktadır (120).

1.6.5. Akne Vulgarisin Zor ve Nadir Formları

1.6.5.1. Tedaviye Yanıtsız Akne

Akneli hastanın tedavisi bazen zor olabilir. Tedaviye rağmen akne sebat edebilir hatta kötüleşebilir. Standart akne tedavisine yanıt alınamıyorsa tedaviyle

ilgili durumlar (yetersiz dozda ve sürede tedavi), hastayla ilgili durumlar (tedaviye uyumsuzluk, yan etkilerden ötürü duyulan memnuniyetsizlik) ve tedaviyle ilişkisi olmayan hususlar (şiddetli sebore, akne tetikleyici ajanlara maruz kalma, makyaj malzemelerini ve nemlendiricileri uygunsuz kullanma) dikkate alınmalıdır (121, 122).

Özellikle kadınlarda şiddetli, ani veya geç başlangıçlı, tedaviye dirençli aknede hiperandrojenizmin diğer belirtileri de varsa polikistik over sendromu dahil olmak üzere tüm hiperandrojenizm tabloları araştırılmalıdır. Hiperandorjenizmin diğer belirtileri arasında akantozis nigrikans, menstrüel bozukluklar, infertilite, androjenik alopesi ve hirsutizm sayılabilir (122).

1.6.5.2. Akne Konglobata

Akne konglobata, akne vulgarisin inflamatuvar, kronik ve şiddetli bir formudur. Gruplaşmış komedonlar, abseler, kistler ve sinüs traktları şeklinde kendini gösterir. Şiddetli bir şekilde skarlaşmaya sebep olur. Daha çok erkeklerde görülür ve persistan bir seyri vardır. Sistemik bulgular gözlenmez. Ayrıca foliküler oklüzyon tetradının bir parçası olarak da tarif edilmiştir. Tetradın diğer bileşenleri ise hidradenitis süpürativa, pilonidal sinüs ve skalpin dissekan selülitidir (122).

1.6.5.3. Akne Fulminans

Akne fulminans, daha çok adölesan erkek çocuklarda görülen, sistemik klinik belirtileri ve anormal laboratuvar bulguları olan nadir ve şiddetli bir varyanttır. Çoğu hastada öncesinde hafif ila orta derecede akne bulunmaktadır ve akne fulminans ülseratif hemorajik akne şeklinde aniden ortaya çıkar. Yüzü, göğüsü ve sırtı tutar. Ateş, miyalji, artralji, hepatosplenomegali, anemi ve lökositoz eşlik edebilir (122). Ağrılı hemorajik nodüllerle ve plaklarla karakterizedir ve düzensiz nekrotik ülserasyonlara evrilirler. Yaygın skarlaşmayla sonuçlanırlar (123).

Akne vulgaris ve akne konglobatadan ayırt edilmesi gerekir. Akne fulminansta akne vulgarisin aksine komedonlara pek rastlanmaz ve polipor komedonlar bulunmamaktadır. İliosakral, iliak ve diz eklemeleri tutulabilir ve bunun bir sonucu olarak karakteristik ağrılı, öne eğilerek yürüme görülebilir. Hastaların

%50'sinde radyografide litik kemik lezyonları görülmektedir. Akne fulminans ayrıca SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteitis) sendromunun dermatolojik bir belirtisi de olabilir (124).

Akne fulminansın sebebi belirsiz olmakla birlikte genetik ve immünolojik sebepler öne sürülmüştür (124). Önerilen tedavi oral izotretinoinin oral kortikosteroid (prednizon) ile kombinasyonudur (125, 126). Fakat sistemik izotretinoinin kendisi de tetikleyici bir faktör olarak suçlanmaktadır. Öne sürülen mekanizma ise izotretinoinin pilosebase kanalların frajilitesini artırması ve bunun da *P. acnes* antijenlerinin veya kemoatraktanlarının masif hücumuna yol açması şeklindedir (125).

1.6.5.4. SAPHO Sendromu

SAPHO sendromu ismini bileşenleri olan sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteitisin baş harflerinden almaktadır. Nadir bir hastalıktır ve prevalansının 1/10.000 olduğu tahmin edilmektedir (127). Aşağıda verilmiş olan tanı kriterlerinden bir tanesinin olması SAPHO sendromu tanısı için yeterlidir.

1. Osteoartiküler bulguların olduğu (steril eklem inflamasyonu veya steril osteitis) palmoplantar püstülozis, şiddetli akne veya hidradenitis süpürativa
2. Anterior göğüs duvarı, vertebra, pelvis ya da ekstremitelerde dermatolojik bulguların eşlik ettiği veya etmediği hiperostoz
3. Dermatolojik bulguların eşlik ettiği veya etmediği kronik tekrarlayan multipl osteomiyelit (124)

SAPHO sendromlu 155 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %54,2'sinde dermatolojik bulgular osteoartiküler klinik belirtilerden önce, %27,1'inde eş zamanlı ve %18,7'sinde osteoartiküler bulgulardan yıllar sonra ortaya çıkmış (128). Palmoplantar püstüloz akneden daha sık görülür ve en sık görülen deri bulgusu olarak bilinmektedir. Şiddetli akne ise vakaların sadece %18'inde bildirilmiştir (129). Anterior göğüs duvarı (sternokostal, sternoklavikular ve manubriosternal eklemler), sakroiliak eklemler, omurga ve ekstremiteler etkilenen bölgeler arasındadır (127). Kemik sintigrafisinde tipik "boğa başı" görünümü izlenir. Torasik omurganın

manyetik rezonans görüntülemesinde vertebra end platolarında hiperfiksasyon ve kontrastlanma görülebilir. Anterior göğüs duvarının bilgisayarlı tomografisinde (BT) osteoliz, skleroz ve hiperostoz görülebilir. Aynı şekilde torasik omurganın BT'sinde vertebra end platolarında erezyon ve sternal hiperostoz görülebilir (128).

Tedavide ağrıyı azaltma amacıyla non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (disease modifying anti rheumatologic drugs: DMARDS) kullanılmaktadır (128). Her ne kadar SAPHO sendromunun uzun dönem prognozu tam olarak bilinmese de alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, zamanla genel olarak iyileşmesi beklenen kronik bir hastalıktır (127).

1.6.5.5. PAPA ve PASH Sendromları

PAPA sendromu bileşenleri olan piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum ve akne konglobatanın baş harflerinin kısaltmasıdır. CD2 bağlayıcı protein 1'deki mutasyon, nötrofil aracılı otoimmün yanıta sebep olur ve bunun sonucu olarak deri ve eklemlerde aseptik inflamasyon gelişir (130). Klinik bulgular arasında bulunan 1-10 yaşlar arasında aseptik, seronegatif non-aksiyel artrit erken bulgu olarak kabul edilir. Pubertede nodülokistik akne görülebilir. Piyoderma gangrenozum ise daha sonraları adölesanlıkta ve erişkinlikte ortaya çıkabilir (127).

PASH sendromu ise piyoderma gangrenozum, akne ve hidradenitis süpürativa triadından oluşmaktadır. Bu triada piyojenik artrit de eklenirse PAPASH sendromu adını alır. Her 3 sendromun da PSTPIP1 genindeki mutasyonlarla ilişkisi olması tüm bu varyantların tek bir klinikopatolojik spektruma ait olma olasılığını düşündürmektedir (131, 132).

1.7. Aknenin Derecelendirilmesi ve Sınıflandırılması

Aknenin boyutu, yoğunluğu, tipi ve dağılımı değişkenlik gösteren paramatreler olduğundan standart bir ölçek hazırlamak oldukça zordur. Günlük pratikte kullanım kolaylığı amaçlı akne şiddetine ve temel elementer lezyona göre bir sınıflama yapılmıştır. Buna göre akne, komedonal akne, papülopüstüler akne,

nodüler akne ve/veya konglobata şeklinde alt tiplere ayrılmaktadır. Ayrıca akne formları basitçe hafif, orta ve şiddetli olarak tarif edilmektedir (71).

Ülkemizde akne için geliştirilmiş olan bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. Ancak çalışmalarda genellikle Global Akne Derecelendirilme Sistemi (GADS) kullanılmaktadır (133). GADS ise Doshi ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir. Bu derecelendirme sistemine göre her anatomik bölge için yüzey alanı, dağılım ve pilosebase ünite yoğunluğunu yansıtan bir faktör ve aknenin her elementer lezyonunun şiddetini belirten bir katsayı vardır. Böylece her bölgenin faktörü o bölgenin en şiddetli lezyonunun katsayısı ile çarpılarak lokal skor bulunur. Lokal skorlar da toplanarak global skor elde edilir (133, 134).

Tablo 2.1. Global Akne Değerlendirme Sistemi (134)

Anatomik Bölge Faktörü											
Alın	2	Sağ Yanak	2	Sol Yanak	2	Burun	1	Çene	1	Göğüs ve üst sırt	3
Lezyon Katsayısı											
Lezyon yok	0	≥ 1 Komedon	1	≥ 1 Papül	2	≥ 1 Püstül	3	≥ 1 Nodül	4		
Global Skor											
Hafif	1-18	Orta	19-38	Şiddetli	31-38	Çok Şiddetli	≥ 39				

1.8. Akne Tedavisi

Akne tedavisinde esas amaç mevcut akne lezyonlarını kontrol altına almak, kalıcı skar oluşumunu mümkün olduğu kadar engellemek, hastalığın süresini sınırlamak ve morbiditeyi azaltmaktır. Hasta yeni akne lezyonlarının önlenmesi hususunda bilgilendirilmeli ve iyileşme için en az 3-6 hafta kadar zamanın gerekli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir (135).

Tedavi belirlenirken bireysel faktörler göz önüne alınmalıdır. Bunlar arasında hastanın mevcut tıbbi durumu, hastalığın durumu, lezyonların şiddeti, endokrinolojik hastalık özgeçmişi ve hastanın tedavi tercihleri (oral veya topikal) sayılabilir. Akne oral veya topikal ilaçlarla tedavi edilebilmekle birlikte doğal ürünler veya optik terapi gibi ilaç dışı tedavi yöntemleri de kullanılabilmektedir. Akne patogenizinde birden fazla mekanizmayı hedefleyen tedaviler sıklıkla başarılı olmaktadır. Hastanın

tedaviye yanıtı kaydedilmeli ve durumu düzeldikçe tedavisinde ayarlama yapılmalıdır (136).

1.8.1. Topikal Tedaviler

Yaygın olarak kullanılan topikal akne tedavileri arasında benzoil peroksit, salisilik asit, antibiyotikler, benzoil peroksit ile antibiyotik kombinasyonu, retinoidler, benzoil peroksitle beraber retinoidler, antibiyotiklerle birlikte retinoidler, azelaik asit ve sülfon ajanları bulunmaktadır. Tedavi seçimi hastanın yaşına, tutulan bölgeye, hastalığın yaygınlığı ve şiddetine ve hastanın tercihine göre ayarlanmaktadır. Topikal tedaviler monoterapi olarak, diğer topikal ajanlarla kombinasyon halinde veya hem başlangıçta lezyonları kontrol altına almada hem de idame aşamasında oral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir (137).

1.8.1.1. Benzoil Peroksit

Benzoil peroksit (BP), ortama serbest oksijen radikallerinin salınması yoluyla *P. acnes'i* öldürerek antibakteriyel etki gösterir ve aynı zamanda hafif komedolitik etkinliği bulunmaktadır (138). BP'ye karşı herhangi bir direnç gelişimi bildirilmemiştir ve antibiyotik tedavi rejimlerine BP'nin eklenmesi daha iyi sonuçlar vermekte ve direnç gelişimini azaltmaktadır. BP, topikal yıkama maddeleri, köpükler, kremler veya jeller şeklindedir ve sürülebilen veya yıkanabilir şekilde kullanılmaktadır. Akne tedavisi için %2,5 ila %10 konsantrasyonları arasında değişen formları bulunmaktadır. Konsantrasyon bağımlı irritasyon, kumaşlarda boyanma ve beyazlama ve daha az sıklıkla kontakt allerji gelişimi kullanımını sınırlandırmaktadır. BP'nin deriyle temas süresi ve formulasyonu etkinliğini etkimektedir (137). Daha hassas deri yapısına sahip bireyler düşük konsantrasyonlu (%2,5-5), su bazlı ve yıkanabilir formları daha iyi tolere edebilir (139). Etkileri 5 gün gibi kısa bir sürede ortaya çıkabilir (140).

1.8.1.2. Azelaik Asit

Azelaik asit mitokondriyal metabolizmayı inhibe ederek antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkinlik göstermektedir (141). Azelaik asitin mikrobiyal protein oluşumunu inhibe ederek antimikrobiyal etkiler gösterdiği düşünülmektedir (142).

Bu sayede akne vulgaris tedavisinde faydalı olmaktadır (143). Ek olarak foliküler epidermal hiperproliferasyonu ve inflamasyonu modifiye ederek akne üzerindeki etkisine katkıda bulunur. Akne için %20'lik konsantrasyonları kullanılıyor olsa da yerini büyük ölçüde daha az irritan etkileri nedeniyle %15'lik formlarına bırakmıştır (142).

Kanıta dayalı akne tedavisine yönelik 2016 Avrupa kılavuzu azelaik asidin hafif-orta dereceli papülopüstüler akne için monoterapi olarak veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanılabileceğini ve idame tedavisi için de uygun bir ajan olduğunu belirtmektedir. Ayrıca dermatoloji yaşam kalitesi indeksinde düzelme ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon şiddetinde azalma yaptığı bilinmektedir (142).

1.8.1.3. Topikal Antibiyotikler

Klindamisin ve eritromisin akne vulgaris için en çok tercih edilen topikal antibiyotiklerdir (144). Klindamisin ve eritromisin çinko ile kombine edilse de edilmese de %1-4'lük konsantrasyonda topikal formların inflamatuvar akne vulgarise karşı etkili olduğu görülmüştür (145-147). Hem etkinliğini arttırdığı hem de dirençli bakteri suşlarının gelişimini azalttığı için bu ajanlar BP ile kombine edildiğnde en iyi şekilde kullanılmış olurlar. Topikal antibiyotiklerle monoterapi, antibiyotik direnci gelişmesi nedeniyle önerilmemektedir (137).

Eritromisinin de %2'lik krem, jel ve losyon formları mevcuttur ancak kutanöz stafilokoklara ve *P. acnes'e* karşı direnç gelişimi nedeniyle klindamisine kıyasla etkinliği düşüktür(148).Klindamisin %1'lik solüsyonu veya jeli akne tedavisinde daha çok tercih edilmektedir (149). Literatürde topikal klindamisinin nadir de olsa ishal veya clostridium difficile ile ilişkili kolite neden olduğuna dair bildirimler mevcuttur, ancak risk düşük görünmektedir (150). Bu ajanlara karşı tolerans mükemmeldir; tek başına klindamisin gebelik kategorisi B'dir (137).

1.8.1.4. Topikal Retinoidler

Topikal retinoidlerin matür komedonları (açık veya kapalı komedonlar) uzaklaştırdığı, yeni mikrokomedonların gelişimini baskıladığı, inflamatuvar reaksiyonları inhibe ettiği ve diğer anti-akne ajanların deriye penetrasyonunu

artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca mikrokomedon oluşumunu inhibe ederek yeni lezyonları önlerler ve aknenin bir süre remisyonda kalmasını sağlarlar (151). Akne tedavisinde en yaygın olarak kullanılan topikal retinoidler tretinoin, adapalen ve tazarotendir (136).

1.8.1.4.1. Tretinoin

Akne vulgaris tedavisinde etkinliği belgelenen ilk topikal retinoid tretinoindir ve 1971 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Federal Drug Administiration: FDA) tarafından onaylanmıştır (152). Hafif-orta derecede akne vulgarisi olan hastalarda yapılan 12 haftalık bir çalışmada non-inflamatuvar lezyon sayısında %33 ila %81, inflamatuvar lezyon sayısında %17 ila %71 ve toplam lezyon sayısında ise %22 ila %83 arasında azalma yaptığı gözlenmiştir (153). Tretinoin deride lokal irritasyona neden olabilir (154). Bunu önlemek için yeni preparatlar üretilmiştir. Buna örnek olarak kopolimer mikroküre formulasyonlu topikal tretinoin verilebilir. Aktif ilacı yakalayıp yavaş salınım sağlamaktadır. Hem tretinoinin etkinliği korunmaktadır hem de kutanöz tolerabilitesi artmaktadır (155). Tretinoin fotolabildir gün ışığının ilacı inaktive etmesini önlemek için yatmadan önce kullanılmalıdır. Bazı tretinoin formülasyonları BP tarafından yok edilmektedir bu nedenle birlikte kullanılmamalıdır (156).

1.8.1.4.2. Adapalen

Üçüncü nesil bir retinoid olan adapalen 1996 yılında FDA tarafından akne tedavisi için onaylanmıştır. Işığa ve oksijene karşı tretinoinden daha yüksek stabilitiye sahiptir. Akne tedavisinde oldukça iyi bir klinik etkinlik göstermekle birlikte birinci nesil treinoin ürünlerine göre kutanöz irritan etkisi daha azdır (157). Hafif ila orta dereceli akne vulgaris hastalarında yapılan merkezi çalışmalarda adapalenin noninflamatuvar lezyon miktarında %58, inflamatuvar lezyon sayısında %52 ve toplam lezyon sayısında %57 azalma sağladığı görülmüştür (158). Son zamanlarda adapalenin farklı formları çıkmıştır. Bunlara örnek olarak etkinlikte anlamlı oranda artış yaratan %0,3'lük jel formulasyonu ve irritasyonda düşüş meydana getiren %0,1'lik losyon formulasyonu verilebilir (159, 160).

1.8.1.4.3. Tazaroten

Tazaroten 1997 yılında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (156). Yapılan önemli çalışmalar tazaroten ile 12 hafta tedavi edilen hafif ila orta derecede akne vulgarisli hastalarda noninflamatuvar lezyonlarda %45 ila %55, inflamatuvar lezyonlarda %39 ila %42 ve toplam lezyon sayısında %44 ila %52 düzeyinde azalma yaptığını ortaya koymuştur (161). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar tazarotenin tretinoin %0,025 ve %0,1 jele ve adapalen %0,1 jele göre klinik olarak daha fazla etkinlik gösterdiğini bulmuştur (162-164). Tazaroten genellikle iyi tolere edilir ancak irritasyon, kuruluk ve eritem adapalene göre daha sık görülür (165).

1.8.1.5. Dapson

Bir sülfon ajanı olan dapsonun %5'lik jel formulasyonu akne vulgaris tedavisinde günde iki kez kullanılmaktadır (137). Yapılan klinik çalışmalarda topikal dapsonun primer olarak inflamatuvar lezyonlarda azalma meydana getirdiği ve hafif ila orta derecede etkinlik gösterdiği gözlenmiştir(166). Etki mekanizması ve *P.acnes'i* nasıl ortadan kaldırdığı tam olarak anlaşılmamıştır. Genellikle antiinflamatuar bir ajan olarak etki ettiği düşünülmektedir. Dapson %5'lik jelin gebelik kategorisi C'dir. 12 yaş ve üzerinde etkin ve güvenli bir ilaçtır. Topikal dapsona başlamadan önce glikoz-6-fosfat dehidrojenaz testi gerekli değildir (137).

1.8.2. Sistemik Antibiyotikler

Akne infeksiyöz bir hastalık olmasa da, oral antibiyotikler son 40 yıldır tedavinin temel dayanağı olmayı sürdürmektedir. Oral antibiyotiklerin, özellikle de tetrasiklinlerin antiinflamatuar özellikleri nedeniyle inflamatuar aknenin tedavisinde etkilidir (167). Orta-şiddetli aknenin tedavisinde oral antibiyotikler endikedir. Daha az şiddetli inflamatuvar aknede topikal tedaviler başarısız olmuşsa sistemik antibiyotikler düşünülebilir. Ayrıca trunkal akne gibi topikal tedavilerin geniş bir yüzeye uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda da oral antibiyotikler kullanılmaktadır (4).

Oral tetrasiklinler, makrolidler, klindamisin, kotrimoksazol ve kinolonlar *P. acnes'e* karşı antimikrobiyal aktivite göstermektedir (168). Ek antiinflamatuvar

özellikleri nedeniyle tetrasiklinler daha sık reçete edilmektedir. Etkinlik anlamında bir antibiyotiğin diğerine üstün olduğunu gösteren kanıtlar çok azdır. Bu nedenle antibiyotik tercihi daha çok yan etki profiline göre yapılmaktadır (4).

1.8.2.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler akne tedavisinde en sık reçete edilen oral antibiyotiklerdir. Lipofiliktir ve pilosebase üniteye penetre olur. Tetrasiklinler, ribomozomal protein sentez ünitesine etki ederek bakteriyostatik etki gösterirler (167). Antinflamatuar etkilerini nötrofil kemotaksisini ve aktivasyonunu inhibe ederek, inflamatuvar sitokinleri down regüle ederek ve matriks metalloproteinazlarını inhibe ederek gösterirler (169). Tetrasiklinlerin ayrıca oksijen radikallerini temizleyici görevi de bulunmaktadır ve antikollajenolitik özellikleri de bulunmaktadır (170).

Doksisiklin ve minosiklin yeni jenerasyon tetrasiklinlerdendir ve akne tedavisinde sıklıkla reçete edilmektedir. Minosiklin kullanımı ilacın güvenlik profiline ilişkin kaygılar nedeniyle son yıllarda azalmıştır. Oral tetrasiklinlerde akne tedavisinde birinci basamak olarak artık doksisiklin tercih edilmektedir (167). Tetrasiklin sınıfı ilaçlar yan etki olarak bulantı, kusma, ishal, özefajit, kandidiazis, fotosensitivite, fotoonikoliz ve benign intrakranyal hipertansiyon yapabilmektedir. Doksisiklin minosikline göre gastrointestinal şikayetler ve fotosensitivite ile daha çok ilişkilidir. Minosiklin geri dönüşsüz olabilen daha önemli yan etkiler yapmaktadır. En lipofilik tetrasiklin olduğundan kan beyin bariyerini geçerek çoğunlukla vestibüler yan etkilere neden olmaktadır. Ayrıca deride kalıcı olarak mavi-gri renk değişikliğine neden olabilmektedir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler gelişmekte olan dişlerde renk değişikliğine ve kemik gelişiminde geriliğe neden olabilir. Gebelikte ve emzirmede kullanımı kontrendikedir (137, 171, 172).

1.8.2.2. Makrolidler

Makrolidler *P. acnes'e* karşı in vitro etkinliği olan bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Tetrasiklinlere göre antiinflamatuvar etkinlikleri daha azdır. Akne için kullanımları tetrasiklin kullanamayan hastalarla sınırlıdır (137, 171). Makrolidler gebelikte ve emzirmede güvenle kullanılabilir. Azitromisin fotosensitivite ile ilişkili değildir ve tetrasiklinlere göre çok daha az gastrointestinal şikayete neden olmaktadır

(171). *P. acnes* genellikle eritromisine dirençlidir ve bu durum tedavide başarısızlığa neden olmaktadır. Bu nedenle akne tedavisinde eritromisinin kullanımı sınırlıdır (137, 167, 170).

1.8.3. İzotretinoin

Oral izotretinoin piyasaya çıkışından bu yana tek başına aknede en etkili tedavi olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakta olup FDA tarafından dirençli ve şiddetli akne vulgaris tedavisi için onay almıştır (137). Her ne kadar yan etki potansiyeli ve izlem gerekliliği kullanımını kısıtlasa da tedavi olan hastaların yaşamlarında önemli ölçüde iyileşme gözlenmektedir (173). Sebum üretiminde, akne lezyonlarında ve akne skarlarında azalma ile anksiyete ve depresyon semptomlarında da düzelme sağlayarak şiddetli aknesi olan çoğu hastada başarılı sonuçlar elde edilmektedir (137, 174).

Transretinoik asidin cis-izomeri olan izotretinoin, in vivo olarak all-trans retinoik asite (ATRA) dönüştürülür. ATRA ise nükleer retinoik asit reseptörlerine, retinoid X reseptörlerine (RXR'ler) ve retinoid asit reseptörlerine (RAR'lar) bağlanarak hücresel etkileri indükleyen aktif efektör moleküldür (175). İzotretinoinin, sebositler üzerinde doğrudan etki gösterdiği, sebum üzerinde baskılanmaya yol açtığı ve doğal immün sistemin aktivasyonunu inhibe ederek inflamasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İzotretinoin, sebositlerde hücre döngüsünün durmasını ve apoptozu indükler. Bunu RAR bağlanmasından bağımsız bir mekanizma ile yapmaktadır. Bu etki sebosupresif aktivitesine ve akne üzerindeki iyileştirici etkisine katkıda bulunmaktadır (176). Sebosit apoptozunun TNF-α ilişkili apoptoz indükleyici ligand ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) aracılığıyla meydana geldiği gösterilmiştir (177). NGAL, doğal immün bağışıklıkta gram negatif bakterilere karşı rol oynamaktadır. İzotretinoin ile tedavi edilen akneli hastaların deri yüzeyinde NGAL seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Hatta bu etkinin *P. acnes'te* azalmadan ve sebum supresyonundan daha önce olduğu izlenmiştir (178). Akneli hastaların periferal kanlarındaki monositlerde yüksek düzeylerde TLR2 eksprese edildiği ve *P. acnes'e* maruz kalındıktan sonra TLR2 düzeylerinde önemli miktarda artış olduğu görülmüştür. İzotretinoin ile tedavinin 1. haftasında monositlerde TLR2 ekspresyonu ve P.acnes'in neden olduğu inflamatuvar sitokin salınımı azalmaktadır.

Bu etki tedaviden sonraki 6 aya kadar devam etmektedir. İzotretinoine uzun vadeli terapötik yanıtın TLR2 modülasyonu üzerinden de olabileceği düşünülmektedir (179).

Şiddetli akne için kullanıldığında, izotretinoin genellikle başlangıçta ilk ay için 0,5 mg/kg/gün dozunda verilir, daha sonra hastanın tolere ettiği ölçüde 1,0 mg/kg/gün'e yükseltilir (180). Çok şiddetli vakalarda, oral steroidlerle birlikte veya tek başına daha düşük başlangıç dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Kümülatif doz açısından bakıldığında >120 mg/kg dozla tedavi edilenler, <120 mg/kg ile tedavi edilenlere kıyasla daha düşük bir nüksetme oranına sahiptir (174, 181). Bu doz bağımlı terapötik faydanın 150 mg/kg'ın ötesinde sabit kaldığı ileri sürülmektedir (181).

Tedaviye dirençli veya hızlı relaps gösteren hasta grubunda yapılan izotretinoin çalışmalarında düşük doz (0,25-0,40 mg/kg/gün) kullanımın akne tedavisinde etkili olduğu ve bu etkinliğin daha alışılagelmiş kullanım şekliyle kıyaslanabilir olduğu görülmüştür. Bu aynı zamanda düşük kümülatif doz rejimi için de geçerli olabilir. Düşük dozlu rejimler, ilaçla ilişkili yan etkilerin oranında azalma yapar ve dolayısıyla tolere edilebilirliğin artmasına ve hasta memnuniyetinin artmasına yol açmaktadır (182). Şiddetli aknesi olanlardan farklı olarak, düşük doz izotretinoin ile tedavi edilen orta derece aknesi olan hastalarda nüksetme oranları, standart dozla tedavi edilenlerdeki nüks oranlarına eşittir (183). Aralıklı dozajlama etkili değildir ve yüksek relaps oranlarıyla ilişkilidir. Bu nedenle önerilmemektedir (184).

İzotretinoinin en sık görülen yan etkileri mukokutanöz, kas-iskelet sistemi ve oftalmik sistemlerin tutulumu olup genellikle hipervitaminoz A semptomlarını taklit eder. Standart tedavilerde bu yan etkiler geçicidir ve ilacın kesilmesinden sonra herhangi bir sekel bırakmadan düzelir. Diğer olumsuz etkiler arasında inflamatuar bağırsak hastalığı, depresyon/anksiyete/mizaç değişiklikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, kemik mineralizasyonu, skarlaşmaya ilişkin endişeler ve *S.aureus* kolonizasyonu yer alır (137). Oral izotretinoin alan bazı hastalarda serum kolesterolü ve trigliseritlerin yanı sıra transaminazların da yükseldiği bilinmektedir. Bu nedenle serum lipid profilinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin rutin izlemi önerilmektedir

(185). Bazı vaka serilerinde, izotretinoin alan veya yakın zamanda almış olan hastalarda gecikmiş yara iyileşmesi veya keloid formasyonu olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle dermabrazyon veya lazerle cilt yüzeyi yenileme gibi prosedürlerin izotretinoin kesildikten sonra 6 ila 12 ay sonrasına kadar ertelenmesi önerilmektedir (186). Sistemik izotretinoin alan hastalarda *S. aureus* kolonizasyon oranları daha yüksek olarak izlenmektedir ve bu da folikülit ve furonküloz gibi minör deri enfeksiyonlarının artmasına yol açmaktadır. Nadiren de olsa *S. aureus* kolonizasyonu keilit ile beraber olursa dudaklarda ve perioral bölgelerde apselere neden olabilir. Bu durum acil müdahale gerektiren ciddi bir komplikasyondur (187). İzotretinoinin teratojenik etkileri ve retinoik asit embriyopatisi riski iyi bilinmektedir. 1982 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde izotretinoinin piyasaya sürülmesinden sonra, sadece birkaç yıl içinde gebelikte izotretinoine maruz kalma sonucu yüksek oranda konjenital malformasyon gelişimine dair yüzlerce rapor bulunmaktadır (188). Bu nedenle, izotretinoin alan çocuk doğurma potansiyeli olan her kadına, her klinik ziyaretinde mevcut çeşitli kontraseptif yöntemler konusunda dikkatli bir şekilde danışmanlık verilmelidir (137).

1.8.4. Hormonal Tedaviler

Akne tedavisinde FDA tarafından onaylanmış güncel olarak kullanılan 4 kombine oral kontraseptif (KOK) bulunmaktadır. Bunlar etinil estradiol/norgestimat, etinil estradiol/noretindron asetat/ferröz fumarat, etinil estradiol/drospirenon ve etinil estradiol/drospirenon/levomefolattır. KOK'ların akne tedavisindeki etki mekanizması antiandrojenik özelliklerine dayanmaktadır. Bu ilaçlar, ovaryan androjen üretimini azaltır ve aynı zamanda seks hormonu bağlayıcı globulini (SHBG) artırarak serbest dolaşımdaki testosteronu bağlar ve androjen reseptörünü bağlayıp aktive edemez hale getirir. Ayrıca 5-alfa-redüktaz aktivitesini azalttığı ve androjen reseptörünü bloke ettiği bilinmektedir (189).

KOK'ların riskleri, tedavi ettikleri hastalığın veya önledikleri durumun kendine ait riskleriyle kıyaslanmalıdır. Doğum kontrolü için KOK'lar kullanıldığında riskleri gebeliğin riskleriyle karşılaştırılmalıdır; yalnızca akne için kullanılıyorsa riskleri aknenin riskleriyle karşılaştırılmalıdır (137).

Spironolakton, testosteron üretimini azaltarak ve testosteron ile dihidrotestosteronun derideki androjen reseptörlerine bağlanmasını kompetitif bir şekilde inhibe ederek güçlü antiandrojen aktivite gösteren bir aldosteron reseptör antagonistidir (190). Yapılan bir çalışmada günde iki kez alınan 50-100 mg spironolakton, akneli kadınların %66'sında önemli bir iyileşme sağlamıştır (191). Hem seborede hem de aknede düzelme oluşturmaktadır. Ancak hastaların %42,5'inde halsizlik, serum potasyum artışı, ortostatik hipotansiyon ve menstrüel siklus sorunları gibi yan etkiler meydana gelebilmektedir (192).

Flutamid, prostat kanseri tedavisinde kullanılan, nonsteroid selektif bir androjen reseptör blokeridir. Aknede kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır. Küçük prospektif çalışmalarda, günde iki kez 250 mg'dan günde 62,5 mg'a kadar değişen dozların akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (193).

Spiroteron asetat genellikle KOK'larla birlikte kullanılan antiandrojenik etkiler gösteren bir progestindir (194). DHEA'dan androstenedion dönüşümünü ve anrojen reseptörlerini bloke eder. Akne tedavisinde tek başına %75-90 civarında düzelme yaptığı bilinmektedir. Genellikle KOK'ların içinde östrojenle kombine olarak kullanılır (71).

1.8.5. Çeşitli Tedaviler ve Fiziksel Yöntemler

Uzun süredir klinik olarak kullanılmasına rağmen literatürde, komedon çıkarma işleminin akne tedavisinde etkinliğini ele alan sınırlı kanıt bulunmaktadır. Ancak diğer tedavilere dirençli komedonların tedavisinde komedonun çıkarılmasının sıklıkla yararlı olduğu düşünülmektedir (137).

Kimyasal peelinglerin akneyi iyileştirebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Glikolik asit ve salisilik asit kimyasal peelingler, inflamatuar olmayan (komedonal) lezyonlar için yararlı olabilir (195)

Bazı lazer ve ışık cihazları akneye faydalı olabilir ancak ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Pulse boya lazeri, potasyum titanil fosfat (PTF) lazeri, fraksiyonlu ve fraksiyone olmayan kızılötesi lazerler ve fraksiyonlu CO_2 lazer dahil olmak üzere birçok lazerin kullanımını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Radyofrekans, yoğun atımlı ışık, fotopnömatik terapi ve fotodinamik terapi (FDT) dahil olmak üzere

lazerlerin yanı sıra ışık cihazları da araştırılmıştır. Tüm lazer ve ışık cihazları arasında akne tedavisinde kullanıma dair en fazla kanıt FDT'dedir. FDT ile, aminolevulinik asit gibi bir fotosensitizer, öncelikle etkilenen deriye belirli bir süre boyunca (15 dakika ile 3 saat arasında değişmektedir) uygulanır. Fotosensitizer pilosebase bezler tarafından emilir ve sebositler tarafından alınır. Daha sonra fotosensitizeri aktive etmek, tekli oksijen türleri oluşturmak ve böylece sebase bezlere zarar vermek ve *P. acnes'i* azaltmak için bir lazer veya ışık cihazı kullanılır (196, 197).

Triamsinolon asetonidin intralezyonel enjeksiyonu, akneli hastalarda büyük ve nodüler lezyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir (198). Hızlı iyileşme ve ağrıda azalma gözlenir. Lokal atrofi, steroidin sistemik emilimi ve olası adrenal supresyon meydana gelebilir (199).

2.1. İntestinal Bariyer

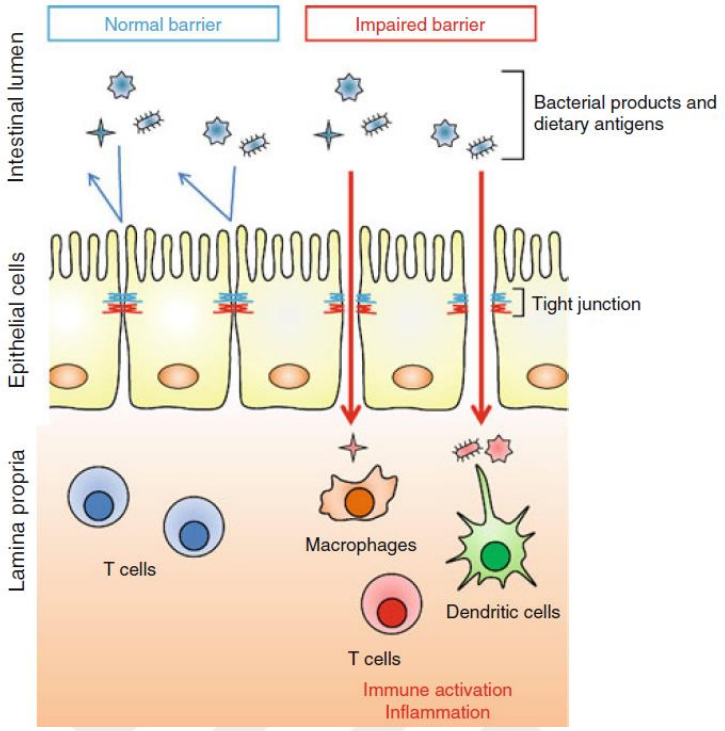
Gastrointestinal epitel, besinlerin sindirilmesini ve emilmesini sağlayarak organizmanın sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca zararlı maddelerin ve patojenlerin dış ortamdan kan dolaşımına geçişini önleyen seçici bir bariyer görevi de görmektedir. Bağırsak epiteli, birbirlerine sıkı bağlantı (Tight junctions: TJ) proteinleri ile bağlı, tek katmanlı ve devamlılık gösteren bağırsak epitel hücrelerinden oluşur. Bu epitel tabakası, maddelerin epitelyumun mukozal tarafından serozal tarafına transselüler ve paraselüler yollar yoluyla hareketine izin vermektedir (200).

Transselüler yol, şekerler, amino asitler, peptitler, yağ asitleri, mineraller ve vitaminler dahil olmak üzere besinlerin emiliminde ve taşınmasında rol oynar. Hücre zarı geçirmez olduğundan, bu sürece ağırlıklı olarak apikal ve bazolateral membranlarda bulunan spesifik taşıyıcılar veya kanallar aracılık eder (201). Paraselüler yol, bitişik epitel hücreler arasındaki hücreler arası boşluktaki taşıma ile ilişkilidir. Sıkı bağlantılardan (TJ'ler) ve tutucu bağlantılarından (AJ'ler) oluşan apikal bir bağlantı kompleksi tarafından düzenlenmektedir (202). AJ'ler desmozomlarla birlikte epitel hücreleri arasında güçlü bağlar kurmaktadır ve ayrıca hücreler arası iletişime yardımcı olmaktadır. Ancak AJ'lerin paraselüler permeabilitede belirleyici rolü bulunmamaktadır (203). TJ'ler ise epitel hücrelerin

lateral membranlarının apikal uçlarını çevreler ve çözünebilir maddelere karşı seçici paraselüler permeabilitenin belirleyicisidir (202). Bu bağlamda, TJ'ler hem zararlı moleküllere karşı bir bariyer hem de iyonların, çözünen maddelerin ve suyun uygun şekilde geçmesi için bir por görevi görmektedir. TJ'ler, geniş bir sitozolik protein spektrumundan ve claudinler ve okludin gibi transmembran proteinlerinden oluşan çoklu protein kompleksleridir. TJ'nin bariyer fonksiyonu ve paraselüler geçirgenliğinin modifikasyonu, çeşitli hücre dışı uyaranlar tarafından dinamik olarak düzenlenmektedir ve sağlığımızla ve hastalıklara duyarlılığımızla yakından ilişkilidir (204).

Yukarıda bahsedilen TJ'lerin meydana getirdiği bariyere ek olarak özelleşmiş epitel hücreleri (goblet hücreleri) tarafından salgılanan mukus tabakası, epitelyumun yüzeyinde bulunmaktadır. Mukus tabakası, bağırsak bakterilerinin ve patojenlerin konakçı hücrelerine erişmini kısıtlamaktadır. Gastrointestinal kanalın lümeni ayrıca, bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılan, insan vücudundaki hücrelerin %90'ını (toplamda yaklaşık 10^{14} bakteri) oluşturan çeşitli komensal mikroorganizmaları da barındırmaktadır. Bağırsaklar ayrıca sağlıklı bir çevrenin sürdürülmesine immünoglobulinleri, defensinleri ve diğer antimikrobiyal maddeleri salgılayarak katkıda bulunmaktadır. Epitel tabakasının altında bağışıklık hücreleri, fibroblastlar ve plazma hücrelerini içeren lamina propria bulunur (200).

Epitel bariyerinin bozulması besinlerin etkili şekilde emilimini etkileyebilir, kan dolaşımına patojenlerin translokasyonunu kolaylaştırabilir, sistemik inflamasyona neden olabilir ve bağırsak mikrobiyotasının içeriğini değiştirebilir (205). Sonuç olarak bariyerin bozulması, inflamatuar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı ve kolon kanseri gibi gastrointestinal hastalıklarının gelişimini tetikleyebilir (206). Ayrıca Tip 1 diyabetes mellitus gibi diğer sistemik ve metabolik hastalıkların da bariyer değişikliklerinden etkilendiği ileri sürülmektedir (207). Normal ve bozulmuş bağırsak bariyeri Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Normal ve Bozulmuş Bağırsak Bariyeri (201)

2.2. Bağırsak Geçirgenliğini Gösteren Yöntemler

Bugüne kadar bağırsak geçirgenliğini inceleyen pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

2.2.1. Plazma Sitrülin Düzeyleri

Üre döngüsünde önemli bir rolü bulunan amino asitlerden biri olan sitrülinin ana sentez yeri olan ince bağırsakla güçlü bir afinitesi bulunmaktadır. Δ^1 -pirolin-5-karboksilat sentaz (P5CS) enzimi glutamatın Δ^1 -pirolin-5-karboksilat'a indirgenmesini katalize eder. Bu da ornitinin (dolayısıyla sitrülinin) biyosentezinde kritik bir adımdır. Memelilerde P5CS neredeyse yalnızca ince bağırsak enterositlerinde bulunmaktadır (208). Septik durumlarda, travmada, pankreatitte ve kontrol altında olmayan çölyak hastalığında plazma sitrülin düzeylerinin değiştiği bilinmektedir (209). Kısa bağırsak sendromlu hastaların dahil edildiği ve plazma sitrülin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada sitrülin düzeyleri ile bağırsak permeabilitesi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiş ancak sitrülinin bağırsakların absorptif kapasitesini iyi bir şekilde yansttığı görülmüştür (210).

2.2.2. Transepitelyal Elektrik Direncinin (TEER) Ölçülmesi

Transepitelyal / transendotelyal elektrik direnci (TEER), tek katmanlı epitelyal ve endotelyal hücre kültürü modellerinde sıkı bağlantı dinamiklerinin bütünlüğünü ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. TEER ölçümleri hücre hasarı olmadan gerçek zamanlı olarak gerçekleştirilebilir ve genellikle geniş bir frekans spektrumunda ohmik direncin ölçülmesine veya empedansın ölçülmesine dayanır. TEER kullanılarak karakterize edilen bariyer modelleri arasında kan beyin bariyeri, gastrointenstinal trakt ve alveoler kapiller bariyer sayılabilir (211).

2.2.3. Caco-2 Hücreleri

Caco-2 hücre dizisi, bir bağırsak bariyer modeli olarak son yirmi yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Caco-2 hücre dizisinin meydana getirilmesi şu şekilde özetlenebilir: paternal hücre dizisi insan kolon adenokarsinomundan elde edilir, sonrasında bu hücre dizisi kültüre tabi tutularak olgun enterositlerin çeşitli morfolojik ve fonksiyonel karakteristiklerini gösteren bir tek katmanlı hücre formasyonuna spontan olarak farklılaşması sağlanır. Sonuç olarak elde edilen hücre dizisi bağırsak bariyer modeli olarak kullanılmakta ve bağırsak bariyerinden madde transportları incelenmektedir (212).

2.2.4. İntestinal Epitelyal Bütünlüğü Değerlendiren Testler

Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) küçük, suda çözünebilen sitozolik proteinlerdir ve enterosit membran bütünlüğünün kaybı durumunda kolayca dolaşıma salınır ve böbreklerden hızla temizlenir (yarılanma ömrü 11 dakikadır) (213). Glutatyon s-transferazlar (GST'ler), hücre içindeki çeşitli toksinlerin ve yabancı bileşiklerin glutatyona konjuge edilmesi yoluyla hücrenin korunması, antioksidasyonu ve detoksifikasyonunda rol oynamaktadır. GST ailesi dört alt gruptan oluşmaktadır: αGST, μGST, πGST ve θGST. μGST, πGST ve θGST çeşitli organ hücrelerinde bulunurken, αGST ağırlıklı olarak karaciğer, böbrek ve bağırsakta bulunur ve diğerlerinden farklı olarak bağırsak epitelindeki hasarı yansıtan potansiyel bir belirteç olarak önerilmiştir (214). FABP ve αGST intestinal epitelyal bütünlüğü değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (215).

2.2.5. İntestinal Bariyer Fonksiyonunu Değerlendiren Testler

Diferansiyel şeker emilim testleri (DST), bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybı üzerine bağırsak bariyerinden dolaşıma farklı yollarla geçen ve hızla idrarla atılan iki şekerin oral olarak alınmasına dayanır. Oral alımdan beş ila altı saat sonra toplanan idrardaki oligosakkaritlerin ve monosakkaritlerin oranının, ince bağırsak bariyer fonksiyon kaybını en doğru şekilde yansıttığı kabul edilmektedir (215).

Moleküler ağrılığı 400-4000 Da olan polietilen glikoller (PEG) de intestinal bariyer fonksiyonlarını ölçmede kullanılmaktadır. DST'deki sakkaridler gibi büyük moleküller olan PEG'lerin sadece bağırsak bariyer bütünlüğü bozulduğunda kan dolaşımına geçeceği varsayılmaktadır (216). Yine olgiosakkaritlere benzer fizyolojik özellikler gösteren krom işaretli EDTA (^{51}Cr-EDTA) da intestinal bariyer fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır (217).

2.2.6. Sıkı Bağlantıları Değerlendiren Testler

Claudin

Claudinler bağırsağın bariyer fonksiyonundan sorumlu tutulan esas transmembran proteinlerdir ve bitişik bağrısak epitel hücreleri arasında bolca bulunmaktadır (218). Claudin-3, küçük boyutlu olması, endojen intestinal ekspresyonunun yüksek olması ve paraselüler lokalizasyonu nedeniyle bağırsak sıkı bağlantı bütünlüğü kaybının erken, invaziv olmayan tespiti için uygun bir belirteçtir (219). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sıçanlarda hemorajik şok modelinde, nekrotizan enterekolit hastalarında, inflamatuar bağırsak hastalıklarında ve major cerrahi geçiren hastalarda intestinal sıkı bağlantı kaybıyla idrar claudin-3 düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (220-222).

Zonulin

Fasano ve arkadaşları, vibrio cholerae'nın ürettiği bir zonula okludens toksininin (Zot enterotoksinin) insan analogu olan zonulini tanımlamışlar ve sıkı bağlantıları reversibl olarak açtığını keşfetmişlerdir. Sıkı bağlantıların disfonksiyonunun primer defekt olduğu düşünülen çölyak hastalığı ve tip 1 diyabetes mellitus gibi pek çok otoimmün hastalıkta zonulin düzeyinin arttığı gözlenmiştir (5).

2.3. Zonulin, Etki Mekanizması ve Bağırsak Geçirgenliği

Zonulin, 47 kDa ağırlığında, enterositlerden enterotoksinlere (bakteriyel toksinler,gluten vb.) cevap olarak salgılanan, sıkı bağlantıları geri dönüşümlü olarak açan bir sinyal proteinidir. (5). Zonulinin fizyolojik etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da ince bağırsak proksimalinde bulunan mikroorganizmalara sekonder olarak enteroistlerden lümen içine zonulin salgılandığı, bunun da sıkı bağlantıları açarak lümene su geçişi sağladığı ve sonuç olarak bakterilerin lümenden atıldığı öne sürülmektedir. Böylelikle proksimal ince bağırsakta mikroorganizma kolonizasyonuna karşı koruma sağlandığı düşünülmüştür (223). Zonulinin patolojik bir şekilde salınımına neden olabilecek çeşitli intestinal luminal uyarılar arasında glutene ve bakterilere maruz kalmanın en güçlü tetikleyiciler olduğu saptanmıştır. Bakteriyel maruziyete ek olarak gliadinin de zonulin salınımı yaparak bağırsak bariyer fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir (7).

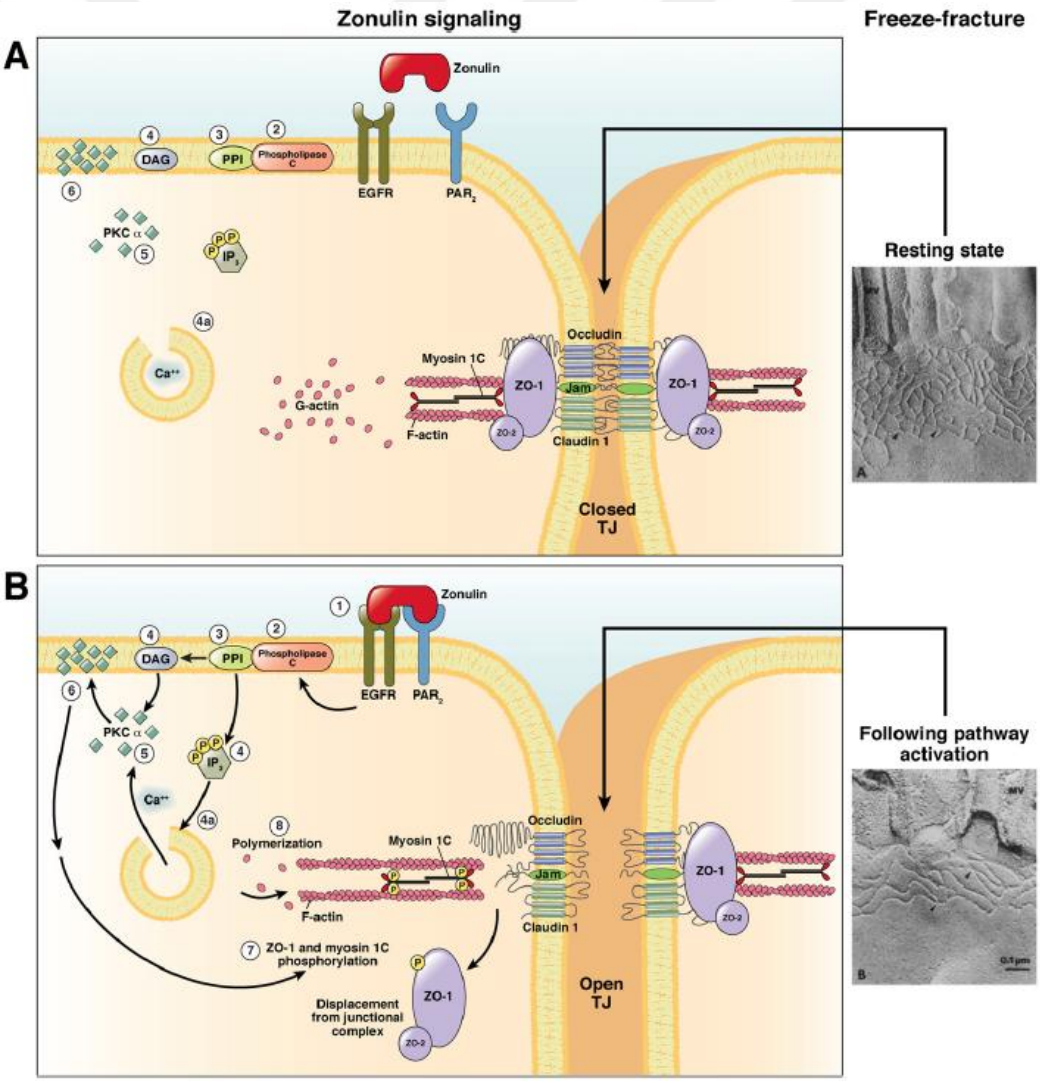
Zonulinin etki mekanizması kısaca şu şekilde özetlenebilir (6):

- Dinlenme durumu:
  - TJ proteinleri, TJ'yi kapalı durumda tutabilmek için hem homofilik hem de heterofilik protein-protein etkileşimlerle birbirlerine bağlanırlar
- Zonulin yolağının aktivasyonu sonrası:
  - Zonulin, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) proteinazla aktifleştirilen reseptör 2 (PAR_2) aracılığıyla transaktive eder
  - Oluşan protein kompleksi sonrasında fosfolipaz C'yi aktive eder
  - Fosfolipaz C ise fosfatidil inositol'ü (PPI) inositol 1,4,5- trifosfata (IP3) ve diaçil gliserole (DAG) hidrolize eder
  - Sonrasında protein kinaz C (PKC) α aktive olur [Direk (DAG ile) veya indirek (IP-3 aracılığıyla intraselüler kalsiyum salınımıyla)]
  - Membran ilişkili PKCα, hedef proteinlerin fosforilasyonunu katalize eder. Bunların arasında zonula okludens-1 (ZO-1) ve miyozin 1-C

bulunmaktadır. Ayrıca F-aktin içinde çözünebilen G-aktinin polimerizasyonunu da katalize eder

- TJ proteinlerinin fosforilasyonu ve aktin polimerizasyonun kombinasyonu aktin filamanlarının yeniden düzenlenmesine neden olur ve takiben proteinler (ZO-1 dahil) kavşak kompleksinden yer değiştirir
- Sonuç olarak intestinal TJ gevşer
- Zonulin sinyali sonlandığında TJ kararlı durumuna geri döner

Zonulinin etki mekanizması şekil 2.2'de sunulmuştur (6).



Şekil 2.2. Zonulinin Etki Mekanizması

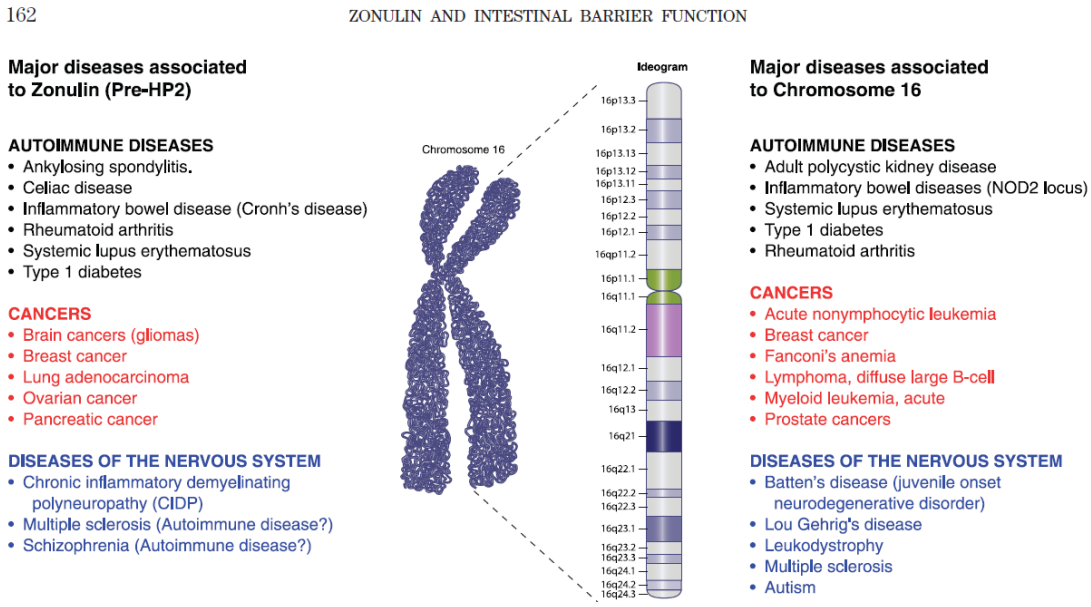
Zonulin, otoimmün hastalıkları olanların dokularında ve serumlarında aşırı eksprese edildiğinden, zonulin'in moleküler doğasının daha iyi anlaşılması için zonulin pozitif ve zonulin negatif tip 1 diyabetes mellitusu ve çölyak hastalığı olanlardan alınan serumlar araştırılmıştır. Serumun proteomik analizi sonucunda haptoglobulin (HP) 2'nin inaktif prekürsör molekülü olan pre-haptoglobulin 2'nin (Pre-HP2'nin) zonulin olduğu anlaşılmıştır. HP2 ise iki adet olan insan haptoglobulin genetik varyantlarından biridir. Diğeri de HP1'dir. Pre-HP2'nin multifaktöriyel bir protein olduğu düşünülmektedir. Tek zincirli intakt formu (zonulin) proteinazla aktifleşen reseptör 2 yoluyla epidermal büyüme faktörü transaktivasyonu yaparak intestinal permeabiliteyi düzenler; çift zincirli bölünmüş formu ise hemoglobini temizlemektedir (6). Pre-HP2'nin tek zincirli intakt formunu (zonulini) çift zincirli bölünmüş formuna yıkan enzim triptaz IV'tür. Triptaz IV sayesinde zonulin, EGFR'ye bağlanma yeteneğini kaybeder ve inflamatuar bir belirteçe dönüşür (7).

Sıkı bağlantılardaki değişikliklerle ilişkili olarak bağırsak permeabilitesinde meydana gelen değişimlerin çok sayıda hastalığın altında yatan neden olduğu anlaşılmaktadır. Bunlar arasında çölyak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, romatoid artrit ve multipl skleroz sayılabilir (224-228). Bağırsaktaki sıkı bağlantıların intestinal ortamdaki antijenlerin geçmesine izin vererek genetik olarak yatkın bireylerde herhangi bir organ veya dokuyu hedef alan bir immün yanıt oluşturmaktadır (229). Sıkı bağlantılar ayrıca kanser gelişiminde, infeksiyonlarda ve allerjide de etkilenmektedir (230, 231). Bu hastalıkların başlangıcından sorumlu olan anormal immün yanıtın altında çevresel faktörler ile spesifik duyarlılık genleri arasındaki etkileşim yattığı genel olarak kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığı artmış bireylerin %10'undan azı klinik hastalığa doğru ilerlemektedir; bu durum, hastalık başlamadan önce güçlü bir çevresel tetikleyiciye maruz kalındığını düşündürmektedir (226).

Bir teoriye göre bağırsaktan emilen antijenler çevresel tetikleyicelere dahil olmaktadır. Buna göre intestinal epitel dış çevreyle memeli konakçı arasında arayüz sağlayan en büyük mukozal yüzeydir. Sağlıklı ve matür bir bağırsak mukozası intakt sıkı bağlantılarıyla makromoleküllerin geçişinde ana bariyer görevi görmektedir. Sağlıklı bireyde kantitatif olarak küçük ancak immünolojik olarak aktif antijenler bariyeri geçebilir. Bu antijenler mukoza boyunca iki farklı fonksiyonel yolla emilir.

Emilen proteinlerin büyük çoğunluğu (%90 kadarı) transselüler yolla bağırsağı geçer (232-234) ve sonrasında lizozomal degradasyonla küçük ve immünolojik olmayan peptidlere dönüştürülür. Geriye kalan peptidler ise intakt proteinler olarak taşınırlar ve antijen spesifik immün yanıtla sonuçlanır. Bu transport paraselüler yol sayesinde olur ve burada interselüler sıkı bağlantıların ince ama karmaşık regülasyonu rol oynar (229). Prematürite, radyasyona maruziyet, kemoterapi veya toksinler gibi nedenlerle sıkı bağlantı sisteminin bütünlüğü tehlikeye girdiğinde çevresel antijenlere karşı immün yanıt gelişmektedir (230, 231). İmmün yanıttan sorumlu olan bazı anahtar hücreler bulunmaktadır. Bunlar arasında antijen sunan hücreler, T lenfositler, sitotoksik T hücreler, B lenfositler ve plazma hücreleri sayılabilir. Bu hücreler de intestinal epitelyal bariyerin çok yakınında bulunmaktadır (235, 236).

Yukarıda adı geçen hastalıklar dışında zonulin ve bağırsak geçirgenliğinin rol oynadığı düşünülen hastalıklar arasında astım, glioma, ankilozan spondilit, inflamatuar bağırsak hatalıkları, şizofreni, akne rozase, atopik dermatit ve çeşitli neoplaziler (akciğer kanseri, pankreas kanseri, hepatoselüler kanser) sayılabilir (7, 237, 238). Zonulin ile ilişkili hastalıklar şekil 2.3'te sunulmuştur.



Şekil 2.3. Zonulin ile İlişkili Hastalıklar (7)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu başkanlığının 27.10.2022 tarih ve 72867572-050.01.04-386516 sayılı kararı sonrası hastanemizin dermatoloji polikliniğine 2022 Ekim ile 2023 Mart ayları arasında başvuran, çalışmaya katılmaya gönüllü olan 18 yaş üstü akne vulgaris hastaları ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen sağlıklı kontroller çalışmaya alındı. Çalışmamızda çölyak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlar ve inflamatuar bağırsak hastalığı olanlar her iki gruba da dahil edilmedi. Ek olarak akne grubunda akne sebebi hiperandrojenizm olanlar (Polikistik over sendromu: PKOS, androgenetik alopesi, hirsutizm vb.) da çalışmaya alınmadı.

Katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrası zonulin testi için 10 ml kan alındı ve jel vakumlu biyokimya tüplerine yerleştirildi. 10-20 dakika oda sıcaklığında koagülasyona bırakıldıktan sonra serum, 5 dakika boyunca 4000/dk devirde santrifüj edilerek ayrıldı. Daha sonra numuneler eppendorf tüplerine toplam 3 porsiyona ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Kullanılan malzeme ve cihazlar aşağıda sunulmuştur:

1. Derin dondurucu: Kirsch Bosch -80°C (Almanya)
2. Santrifüj cihazı: Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Almanya)
3. Santrifüj cihazı: Eppendorf 5415 R eppendorf (Almanya)
4. Otomatik pipetler: Ependorf (Almanya), Gilson (Fransa)
5. ELISA plate yıkayıcı: Bio-tek marka ELx 50 model otomatik strip yıkayıcı (ABD)
6. ELISA okuyucu: Rayto RT-6000 Microplate Reader (Çin)
7. Vorteks cihazı: Nüve NM 100 (Türkiye)
8. Çeşitli ölçülerde otomatik pipetler
9. Distile su cihazı: Ekoloji 100 Plus Ultra Pure Water System (Türkiye)
10. Kullanılan reaktif malzemesi: Elabscience Human Zonulin ELISA Kiti (ABD)

Zonulin seviyesinin kantitatif ölçümü, sandwich ELISA (enzim-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ticari kit (Elabscience, No. E-EL-H5560, 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079) kullanılarak yapıldı. Kit sensitivitesi 0,47 ng/ml ve ölçüm aralığı 0,78-50 ng/ml'ydi. Kit 7 nokta kalibratör içermekteydi (0,78 ng/ml, 1,57 ng/ml, 3,13 ng/ml, 6,25 ng/ml, 12,5 ng/ml, 25 ng/ml, 50 ng/ml) ve tüm standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite - konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandı. Ek olarak numunelerin çalışılması sırasında 5 kat dilüsyon yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen akne vulgaris tanılı her hastanın global akne derecelendirme skorlaması (GADS) yapılarak akne şiddeti tespit edildi. Akne grubundaki hastaların akne tipi, hastalık süresi ve akneye yönelik tedavi alıp almadığı belirlendi. Ayrıca iki grubun demografik verileri, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ), alışkanlıkları, egzersiz ve uyku süreleri saptandı. Akne grubuna ek olarak akne yaşam kalitesi ölçeği uygulanarak aknenin psikososyal etkileri araştırıldı (Akne yaşam kalitesi ölçeği (AYKÖ) ek 1'de sunulmuştur).

Çalışmaya alınan her iki grubun diyet alışkanlıkları anket yoluyla incelendi. Diyet anketinde katılımcılara süt, süt ürünü, laktozlu gıda, yumurta, kırmızı et, beyaz et, balık, sebze, meyve, tahıl, bakliyat, zeytinyağı, katı yağ, kuruyemiş, hazır gıda, hazır tatlı, meşrubat ve çikolata kullanım alışkanlıkları soruldu. Tüketilen her gıdanın miktarı gram ve mililitre olarak belirlendi (Diyet anketi ek 2'de sunulmuştur).

Veriler sosyal bilimler için istatistik programı (Statistical Package for the Social Sciences: SPSS) versiyon 22 kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu. Hasta sayılarının belirtildiği tablolarda sayısal değerin yanında parantez içerisinde yüzdelik değerler de verildi. Kategorik değişkenlerin kıyaslanması için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Çalışmamızdaki normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin kıyaslanması Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin kıyaslanması ise bağımsız iki örneklem t

testi ve ANOVA testleriyle yapıldı. Korelasyon analizleri içinse Spearman'ın sıralı korelasyon katsayısı kullanıldı. Alıcı işlem karakteristikleri (Reciever Operating Charachteristics: ROC) kullanılarak akne ve sağlıklı grubu ayıran zonulin değeri saptandı. Değişkenler %95 güven aralığında incelendi ve $p < 0,05$ anlamlı değer kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın 75'i akne grubunda diğer 75'i de kontrol grubunda yer almaktaydı. Her iki grubun demografik özellikleri, alışkanlıkları, uyku ve egzersiz süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktaydı. Bulgular Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Akne ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Alışkanlıkları

		Akne Grubu (n:75) Ortalama ± SS	**Kontrol Grubu (n:75) Ortalama ± SS**	**p**
Yaş		23,19 ± 3,83	23,57 ± 3,09	0,498*
Boy (m)		1,71 ± 0,1	1,72 ± 0,8	0,811**
Kilo (kg)		64 ± 13	67 ± 15	0,314**
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)		21,63 ± 3,20	22,58 ± 3,66	0,129**
Uyku süresi (sa)		7 ± 2	7 ± 1	0,143**
		n (%)	**n (%)**	
Cinsiyet	**Kadın**	43 (57,3)	43 (57,3)	1
	Erkek	32 (42,7)	32 (42,7)	
Eğitim Düzeyi	**Lisans öğrencisi ve üstü**	69 (92)	73 (97,3)	0,146
	Lise ve altı	6 (8)	2 (2,7)	
Medeni Hal	**Evli**	4 (5,3)	10 (13,3)	0,092
	Bekar	71 (94,7)	65 (86,7)	
Sigara	**Kullanan**	25 (33,3)	18 (24)	0,206
	Kullanmamış	50 (66,7)	57 (76)	
Alkol	**Kullanmıyor**	55 (73,3)	51 (68)	0,293
	Az kullanım	17 (22,7)	16 (21,3)	
	Orta-yüksek kullanım	3 (4)	8 (10,7)	
Egzersiz	**Egzersiz yapmıyor**	39 (52)	32 (42,7)	0,414
	Orta yoğunluk	26 (34,7)	28 (37,3)	
	Yüksek yoğunluk	10 (13,3)	15 (20)	

Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı, *Bağımsız iki örneklem t testi, **Mann-Whitney U testi, $p < 0,05^{\text{I}}$,m: metre, m^2: metrekare, kg: kilogram, sa: saat, ss: standart sapma

Akne grubundaki hastaların akne tipi, akne şiddeti, akne başlangıç yaş ortalaması ve hastalık süresi gibi özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Adölesan ve postadölesan akne alt tiplerinin dağılımı arasında anlamlı fark gözlendi (p: 0,0001).

Benzer şekilde akne şiddeti sınıflamasına göre hasta dağılımında anlamlı fark izlendi (p: 0,0001).

Tablo 4.2. Akne Grubundaki Hastaların Klinik Özellikleri

Akne başlangıç yaşı (Ortalama ± ss)	15,84 ± 3,17		
Ortalama hastalık süresi (ay) (Ortalama ± ss)	68,16 ± 48,28		
			p
Akne Tipi (n%)	Adölesan	66 (88)	0,0001[I]
	Postadölesan	9 (12)	
Akne şiddeti	Hafif	11 (14,7)	0,0001[I]
	Orta	41 (54,7)	
	Şiddetli	23 (30,7)	

Tek örneklem Ki-Kare Testi kullanıldı**,** ss: Standart sapma, n: kişi sayısı, p < 0,05[I]

Her iki grup, ailede akne öyküsü açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı fark bulunmaktaydı (p: 0,0001). Akne grubundaki hastaların ailesinde daha fazla akne öyküsü vardı. Akne grubunda ailede akne öyküsü ile akne şiddeti arasında ise anlamlı fark izlenmedi. (p: 0,669). Yine benzer şekilde ailede akne öyküsü ile hastalık süresi ve akne başlangıç yaşı arasında da anlamlı fark gözlenmedi. (p değerleri sırasıyla 0,250 ve 0,427) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ailede Akne Öyküsüne Dair Veriler

	Ailede Akne Öyküsü Var	Ailede Akne Öyküsü Yok	p
Akne Grubu n (%)	**61 (81,3)**	**17 (18,7)**	**0,0001[I]**
Kontrol Grubu n (%)	**7 (9,3)**	**68 (90,7)**	
Hafif Akne n (%)	9 (81,8)	2 (18,2)	0,669
Orta Akne n (%)	32 (78)	9 (22)	
Şiddetli Akne n (%)	20 (87)	3 (13)	
Hastalık Süresi (ay) Ortalama ± ss	72,21 ± 49,80	54,85 ± 39,85	0,250**
Akne Başlangıç Yaşı Ortalama ± ss	15,72 ± 3,23	16,36 ± 2,97	0,427**

Kategorik değişkenler Pearson Ki-kare Testi ile kıyaslanmıştır, **Mann-Whitney U testi, p < 0,05[I], ss: standart sapma, n: kişi sayısı

Akne şiddeti ile hastaların cinsiyet dağılımı, sigara, alkol ve egzersiz alışkanlıkları kıyaslanmış olup sonuçlar Tablo 4.4'te sunulmuştur. Sigara, alkol ve egzersiz alışkanlıkları ile akne şiddeti arasında anlamlı fark gözlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,091; 0,930; 0,197; 0,527).

Tablo 4.4. Akne Şiddeti, Cinsiyet ve Alışkanlıklar

	Erkek	Kadın	Sigara Kullanımı	Alkol Kullanımı	Egzersiz Yapanlar
Hafif Akne n (%)	8 (25)	3 (7)	4 (36,4)	4 (36,4)	5 (45,5)
Orta Akne n (%)	15 (46,9)	26 (60,5)	14 (34,1)	13 (31,7)	22 (53,7)
Şiddetli Akne n (%)	9 (28,1)	14 (32,6)	7 (30,4)	3 (13)	9 (39,1)
p	0,091		0,930	0,197	0,527

Pearson Ki-kare testi kullanıldı, n: kişi sayısı, $p < 0,05^{I}$

Akne grubunda hastalık süresi ile akne şiddeti arasında anlamlı fark izlenmedi (p: 0,670). Ayrıca akne şiddetiyle uyku süresi, kilo ortalamaları, akne başlangıç yaşı arasında da anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Akne Şiddeti ile Uyku ve Hastalık Süresi

	Hafif Akne	Orta Akne	Şiddetli Akne	P
Hastalık Süresi (Ay) Ortalama ± ss	81,82 ± 67,20	62,63 ± 41,18	71,48 ± 50,46	0,670
Uyku Süresi (sa) Ortalama ± ss	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 2	0,429
Kilo Ortalama ± ss	69,00 ± 13,34	62,02 ± 12,16	64,70 ± 13,94	0,217
Akne Başlangıç Yaşı (Yıl) Ortalama ± ss	15,73 ± 2,61	16,15 ± 3,21	15,35 ± 3,40	0,580

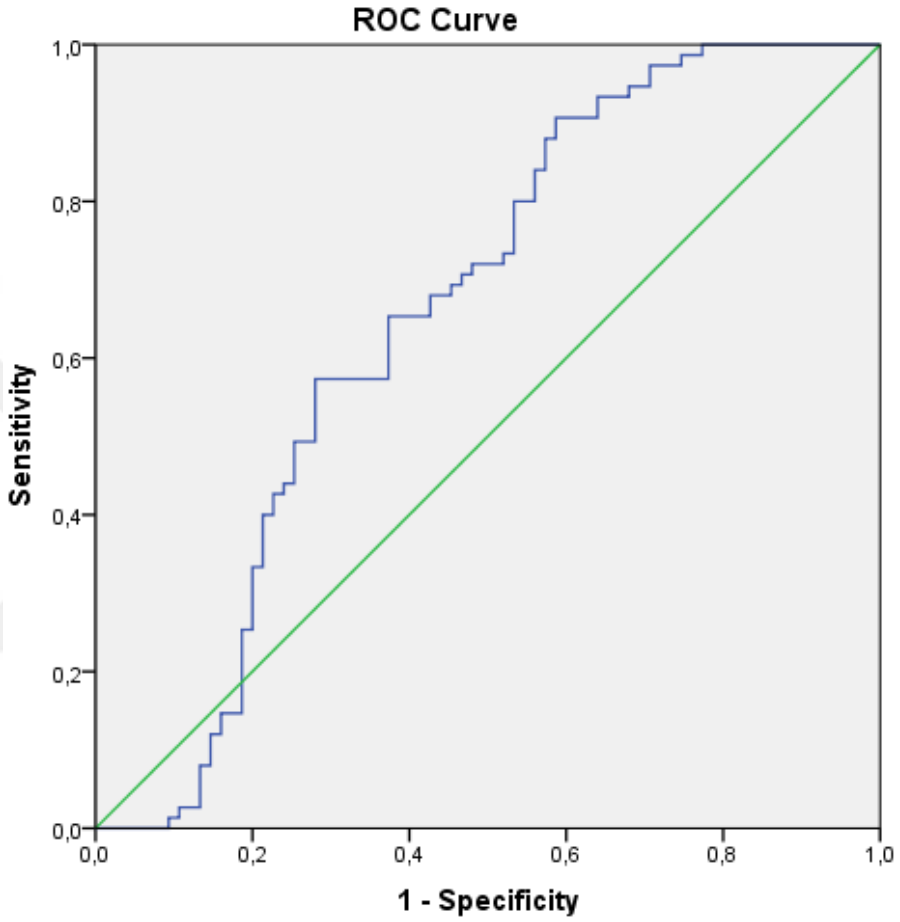
Kurskal-Wallis testi kullanıldı, ss: standart sapma, sa: saat

Her iki grubun zonulin düzeyleri kıyaslandığında akne hastalarının kan zonulin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p: 0,001) (Tablo 4.6). Alıcı işlem karakteristikleri (Receiver Operating Characteristic: ROC) analizinde zonulinin 184,5 ng/ml düzeyinin % 65,3 sensitivite ve % 62,7 spesifite ile akne ve sağlıklı kontrolleri ayırt edebildiği gözlendi (Şekil 4.1).

Tablo 4.6. Akne ve Kontrol Grubunun Kan Zonulin Düzeyleri

	Akne Grubu Ortalama ± ss	Kontrol Grubu Ortalama ± ss	P
Zonulin Düzeyi Ortalaması (ng/ml)	195,54 ± 49,05	158,45 ± 85,07	0,001[I]**

**Mann-Whitney U testi, ng: nanogram, ml: mililitre, ss: standart sapma p < 0,05[I],



Şekil 4.1. Akne ve Kontrol Gruplarında Yapılan ROC Analizi

Risk Faktörü	EAA (%95 GA)	Kestirim Değeri	p	Sensitivite	Spesifite
Zonulin (ng/mL)	0,656 (0,566-0,746)	184,5	0,001[I]	0,653	0,627

EAA: Eğri Altındaki Alan, GA: Güven Aralığı, ng: nanogram, ml: mililitre, p < 0,05[I]

Akne şiddetiyle kan zonulin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde hafif, orta ve şiddetli aknesi olan bireylerin kan zonulin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmedi (p: 0,191). Benzer şekilde adölesan ve postadölesan akneli

bireylerin kan zonulin düzeyi ortalamaları arasında da anlamlı fark saptanmadı (p: 0,613) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Akne Şiddeti ile Kan Zonulin Düzeyleri Arasındaki İlişki

	Zonulin Düzeyi Ortalama ± ss	p
Hafif Akne	214,64 ± 47,26	0,191***
Orta Akne	188,31 ± 49,73	
Şiddetli Akne	199,30 ± 47,83	
Adölesan Akne	196,99 ± 48,04	0,613**
Postadölesan Akne	184,91 ± 58,00	

***Kruskal- Wallis testi, **Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma

Akne grubunda vücut kitle indeksi ve kilo ile kan zonulin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlendi (p değerleri sırasıyla 0,007 ve 0,009). Akne başlangıç yaşı, hastalık süresi, sigara tüketim miktarı ve uyku süresi ile kan zonulin düzeyleri arasında ise anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Akne Grubunda Kan Zonulin Düzeyi ile Yapılan Korelasyonlar

	Zonulin (rho)	p
Akne Başlangıç Yaşı	0,053	0,652
Hastalık Süresi	-0,074	0,527
Sigara	0,192	0,358
Uyku Süresi	-0,087	0,456
Vücut kitle indeksi	**0,309**	**0,007[I]**
Kilo	**0,298**	**0,009[I]**

Spearman korelasyon analizi kullanıldı, tabloda korelasyon katsayısı "r" değerleri verilmiştir, p < 0,05[I]

Akne grubunda alkol kullananların zonulin düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı oranda yüksekti (p: 0,026). Benzer şekilde akneli erkeklerde akneli kadınlara göre kan zonulin düzeyi ortalaması anlamlı oranda yüksekti (p: 0,009). Akne başlangıç yaşı, sigara ve egzersiz açısından bakıldığında her iki grup arasında kan zonulin düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Akne Grubunda Cinsiyet, Alışkanlıklar ve Hastalık Başlangıç Yaşına Göre Zonulin

	Zonulin (ng/mL) Ortalama ± ss	p
Sigara Kullanan	206,50 ± 40,85	0,173*
Sigara Kullanmayan	190,05 ± 52,19	
Alkol Kullanan	**216,36 ± 39,21**	**0,026[I]***
Alkol Kullanmayan	**187,96 ± 50,37**	
Egzersiz Yapan	203,19 ± 45,04	0,196*
Egzersiz Yapmayan	188,47 ± 52,06	
Kadın	**182,95 ± 48,89**	**0,009[I]***
Erkek	**212,45 ± 44,61**	
Akne Başlangıç Yaşı < 15	192,41 ± 46,99	0,691*
Akne Başlangıç Yaşı ≥ 15	197,19 ± 50,51	

*Bağımsız iki örneklem t testi, ng: nanogram, ml: mililitre, ss: standart sapma, $p < 0,05^{I}$

Her iki gruptaki diyet alışkanlıklarına göre tüketim tercihleri kıyaslanmış olup veriler tablo 4.10'da sunulmuştur. Akne grubunda süt, 1 bardak/gün üstü süt, 1 bardak/gün üstü laktozlu gıda, 1 porsiyon/gün üstü hazır gıda, hazır tatlı, 2 bardak/gün üstü şekerli meşrubat, kırmızı et, 2 porsiyon/gün üstü şarküteri et, 1 porsiyon/gün üstü rafine tahıl, 1 porsiyon/hafta üstü bakliyat tüketen kişi sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Akne grubunda bitter çikolataya kıyasla sütlü çikolata tüketen kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p: 0,003). Benzer şekilde akne grubunda tam yağlı süte kıyasla yarım yağlı süt tüketen kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p: 0,043). Zeytinyağı, meyve, balık, yumurta, 1 yumurta/gün üstü ve 1 porsiyon/gün üstü kuruyemiş tüketen kişi sayısı ise kontrol grubunda anlamlı oranda yüksekti. (Tablo 10).

Tablo 4.10. Akne ve Kontrol Grubunda Çeşitli Gıdaların Tüketim Tercihleri

	Akne Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p
Süt	**50 (66,7)**	**34 (45,3)**	**0,008[I]**
1 bardak/gün üstü süt	**14 (18,7)**	**2 (2,7)**	**0,002[I]**
Tam yağlı süt	**19 (38)**	**20 (60,6)**	**0,043[I]**
Yarım yağlı süt	**31 (62)**	**13 (39,4)**	
Süt ürünü	65 (86,7)	71 (94,7)	0,092
1 bardak/gün üstü süt ürünü	41 (54,7)	30 (40)	0,072
1 bardak/gün üstü laktozlu gıda	**51 (68)**	**39 (52)**	**0,046[I]**
1 porsiyon/gün üstü hazır gıda	**22 (29,3)**	**8 (10,7)**	**0,004[I]**
Hazır tatlı	**53 (70,7)**	**39 (52)**	**0,019[I]**
Şekerli meşrubat	49 (65,3)	44 (58,7)	0,400
2 bardak/gün üstü şekerli meşrubat	**12 (16)**	**4 (5,3)**	**0,034[I]**
Çikolata	61 (81,3)	60 (80)	0,836
Sütlü çikolata	**53 (86,9)**	**38 (63,3)**	**0,003[I]**
Bitter çikolata	**8 (13,1)**	**22 (36,7)**	
1 yemek kaşığı/gün üstü zeytinyağı	**11 (37,9)**	**46 (62,2)**	**0,026[I]**
Balık	**19 (25,3)**	**55 (73,3)**	**0,0001[I]**
Kırımızı et	**73 (97,3)**	**56 (74,7)**	**0,0001[I]**
1 porsiyon/hafta üstü kırmızı et	**46 (61,3)**	**26 (34,7)**	**0,001[I]**
Beyaz et	69 (92)	70 (93,3)	0,754
1 porsiyon/hafta üstü beyaz et	53 (70,7)	54 (72)	0,857
2 porsiyon/hafta üstü beyaz et	28 (37,3)	28 (37,3)	~1
Şarküteri et	46 (61,3)	36 (48)	0,101
1 porsiyon/gün üstü şarküteri et	21 (28)	16 (21,3)	0,344
2 porsiyon/gün üstü şarküteri et	**15 (20)**	**4 (5,3)**	**0,007[I]**
1 porsiyon/gün üstü sebze	33 (44)	28 (37,3)	0,406
Meyve	**28 (37,3)**	**59 (78,7)**	**0,0001[I]**
Yumurta	**48 (64)**	**61 (81,3)**	**0,017[I]**
1 adet/gün üstü yumurta	**13 (17,3)**	**28 (37,3)**	**0,006[I]**
1 porsiyon/gün üstü rafine tahıl	**54 (72)**	**31 (41,3)**	**0,0001[I]**
1 porsiyon/hafta üstü bakliyat	**64 (85,3)**	**53 (70,7)**	**0,030[I]**
Kuruyemiş	**43 (57,3)**	**57 (76)**	**0,015[I]**
1 porsiyon/gün üstü kuruyemiş	**33 (44)**	**45 (60)**	**0,05[I]**
Katı Yağ	57 (76)	54 (72)	0,577

Pearson Ki-kare testi kullanıldı, n: kişi sayısı, $p<0.05^{I}$, 1 porsiyon = 100 gram, 1 bardak = 200 mililitre, 1 yemek kaşığı = 15 mililitre, 1 porsiyon şarküteri et ve kuruyemiş = 40 gr

Akne ve kontrol grubunun çeşitli gıdaları tüketim miktarları kıyaslanmış olup sonuçlar Tablo 4.11'de verilmiştir. Kontrol grubunda balık, meyve, yumurta, kuruyemiş ve zeytinyağı tüketim miktarı ortalamasının anlamlı oranda yüksek olduğu görülürken (p değerleri sırasıyla 0,0001; 0,0001; 0,001; 0,015 ve 0,0001) akne grubunda kırmızı et, süt, laktozlu gıda, hazır tatlı, rafine tahıl, bakliyat ve şarküteri et tüketim miktarı ortalaması anlamlı oranda fazlaydı (p değerleri sırasıyla 0,0001; 0,0001; 0,021; 0,0001; 0,0001; 0,019 ve 0,040).

Tablo 4.11. Akne ve Kontrol Grubunun Gıda Tüketim Miktarları

	Akne Grubu Ortalama ± ss	Kontrol Grubu Ortalama ± ss	p
Kırmızı et (gr)	**218,00 ± 192,36**	**108,67 ± 82,76**	**0,0001[I]****
Beyaz et (gr)	291,60 ± 415,24	268,67 ± 296,69	0,966**
Balık (gr)	**25,33 ± 48,88**	**98,07 ± 78,97**	**0,0001[I]****
Sebze (gr)	150,73 ± 120,11	156,20 ± 116,96	0,708**
Meyve (gr)	**61,87 ± 118,85**	**94,93 ± 76,97**	**0,0001[I]****
Süt (ml)	**142,27 ± 146,26**	**62,07 ± 96,32**	**0,0001[I]****
Süt ürünleri (ml)	251,93 ± 215,53	202,67 ± 124,86	0,158**
Laktozlu gıdalar (gr)	**371,53 ± 285,34**	**265,27 ± 166,04**	**0,021[I]****
Yumurta (adet)	**0,83 ± 1,03**	**1,24 ± 0,93**	**0,001****
Meşrubat (ml)	229,00 ± 297,75	156,87 ± 186,91	0,330**
Çikolata (gr)	21,81 ± 24,06	17,13 ± 19,90	0,366**
Bitter çikolata (gr)	9,63 ± 4,87	20,27 ± 21,01	0,159**
Sütlü çikolata (gr)	29,42 ± 24,71	22,08 ± 19,78	0,169**
Hazır gıda (gr)	104,53 ± 105,92	72,33 ± 93,21	0,119**
Hazır tatlı (gr)	**184,00 ± 189,08**	**118,00 ± 150,36**	**0,0001[I]****
Rafine tahıllar (gr)	**204,40 ± 121,25**	**143,40 ± 89,01**	**0,0001[I]****
Bakliyat (gr)	**306,00 ± 196,24**	**242,00 ± 161,71**	**0,019[I]****
Şarküteri et (gr)	**48,93 ± 72,22**	**25,60 ± 37,81**	**0,040[I]****
Kuruyemiş (gr)	**47,93 ± 58,24**	**78,80 ± 89,66**	**0,015[I]****
Zeytinyağı (ml)	**7,33 ± 13,28**	**32,00 ± 21,85**	**0,0001[I]****
Katı yağ (gr)	9,81 ± 9,88	7,91 ± 8,14	0,276**

**Mann-Whitney U testi, gr: gram, ml: mililitre, ss: standart sapma, $p<0.05^{I}$

Akne şiddetine göre çeşitli gıda tüketim tercihleri Tablo 4.12'de, akne şiddetine göre gıda tüketim miktarı ortalamaları da Tablo 4.13'de sunulmuştur. Bakliyat tüketimi akne şiddeti arasında anlamlı ilişki gözlendi. Şiddetli aknesi olan bireylerin anlamlı oranda daha yüksek bakliyat tükettiği saptandı (p: 0,038). Diğer gıdaların tüketim miktarı ortalaması ile akne şiddeti arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Tablo 4.12. Akne Şiddetine Göre Çeşitli Gıdaların Tüketim Tercihleri

	Hafif Akne n (%)	Orta Akne n (%)	Şiddetli Akne n (%)	p
Süt	7 (63,6)	27 (65,9)	16 (69,6)	0,930
Tam yağlı süt	5 (71,4)	10 (37)	14 (25)	0,109
Yarım yağlı süt	2 (28,6)	17 (63)	12 (75)	
Süt ürünü	9 (81,8)	36 (87,8)	20 (87)	0,881
1 bardak/gün üstü süt ürünü	4 (36,4)	21 (51,2)	16 (69,6)	0,154
1 bardak/gün üstü laktozlu gıda	8 (72,7)	28 (68,3)	15 (65,2)	0,906
Hazır gıda	7 (63,6)	30 (73,2)	16 (69,6)	0,819
1 porsiyon/gün üstü hazır gıda	2 (18,2)	14 (34,1)	6 (26,1)	0,539
Hazır tatlı	6 (54,5)	29 (70,7)	18 (78,3)	0,364
Şekerli meşrubat	7 (63,6)	29 (70,7)	13 (56,5)	0,514
Çikolata	10 (90,9)	32 (78)	19 (82,6)	0,579
Sütlü çikolata	9 (90)	28 (87,5)	16 (84,2)	0,898
Bitter çikolata	1 (10)	4 (12,5)	3 (15,8)	
Zeytinyağı	2 (18,2)	20 (48,8)	7 (30,4)	0,112
Balık	3 (27,3)	12 (29,3)	4 (17,4)	0,570
1 porsiyon/hafta üstü kırmızı et	8 (72,7)	22 (53,7)	16 (69,6)	0,320
1 porsiyon/hafta üstü beyaz et	8 (72,7)	28 (68,3)	17 (73,9)	0,882
2 porsiyon/hafta üstü beyaz et	6 (54,5)	14 (34,1)	8 (34,8)	0,442
Şarküteri et	5 (45,5)	27 (65,9)	14 (60,9)	0,467
1 porsiyon/gün üstü şarküteri et	2 (18,2)	12 (29,3)	7 (30,4)	0,731
1 porsiyon/gün üstü sebze	6 (54,5)	16 (39)	11 (47,8)	0,593
Meyve	3 (27,3)	14 (34,1)	11 (47,8)	0,420
Yumurta	5 (45,5)	30 (73,2)	13 (56,5)	0,157
1 porsiyon/gün üstü rafine tahıl	10 (90,9)	31 (76,5)	13 (56,5)	0,084
2 porsiyon/gün üstü rafine tahıl	3 (27,3)	14 (34,1)	7 (30,4)	0,893
Bakliyat	10 (90,9)	37 (90,2)	22 (95,7)	0,715
1 porsiyon/hafta üstü bakliyat	9 (81,8)	33 (80,5)	22 (95,7)	0,182
Kuruyemiş	7 (63,6)	25 (61)	11 (47,8)	0,535
1 porsiyon/gün kuruyemiş	6 (54,5)	20 (48,8)	7 (30,4)	0,273
Tereyağı	9 (81,8)	27 (71,1)	15 (75)	0,767
Katı Yağ	9 (81,8)	30 (73,2)	18 (78,2)	0,799

Pearson Ki-Kare testi kullanıldı, n: kişi sayısı, $p<0.05^{I}$, 1 porsiyon = 100 gram, 1 bardak = 200 mililitre, 1 yemek kaşığı = 15 mililitre, 1 porsiyon şarküteri et ve kuruyemiş = 40 gr

Tablo 4.13. Akne Şiddetine Göre Gıda Tüketim Miktarları

	Hafif Akne Ortalama ± ss	Orta Akne Ortalama ± ss	Şiddetli Akne Ortalama ± ss	p
Kırmızı et (gr)	263,64 ± 156,67	214,63 ± 238,28	202,17 ± 93,51	0,277
Beyaz et (gr)	427,27 ± 540,53	226,10 ± 198,80	343,48 ± 596,06	0,336
Balık (gr)	13,64 ± 23,35	34,15 ± 58,56	15,22 ± 35,14	0,465
Sebze (gr)	215,91 ± 268,85	137,80 ± 67,80	142,61 ± 69,29	0,840
Meyve (gr)	30,00 ± 64,03	60,00 ± 135,22	80,43 ± 107,38	0,296
Süt (ml)	125,45 ± 130,48	142,93 ± 156,06	149,13 ± 140,51	0,885
Süt ürünleri (ml)	250,91 ± 231,06	237,56 ± 217,00	278,04 ± 212,75	0,637
Laktozlu gıdalar (gr)	376,36 ± 278,50	273,27 ± 277,85	388,04 ± 312,60	0,917
Yumurta (adet)	0,81 ± 1,07	0,86 ± 0,86	0,79 ± 1,29	0,518
Meşrubat (ml)	409,09 ± 410,98	226,22 ± 245,47	147,83 ± 297,90	0,112
Çikolata (gr)	11,36 ± 11,33	25,80 ± 28,43	19,70 ± 18,16	0,469
Hazır gıda (gr)	77,27 ± 68,42	118,54 ± 115,18	92,61 ± 102,96	0,624
Hazır tatlı (gr)	113,64 ± 141,58	176,83 ± 200,65	230,43 ± 181,99	0,134
Rafine tahıllar (gr)	209,09 ± 142,01	212,93 ± 107,52	186,96 ± 137,09	0,317
Bakliyat (gr)	**300,00 ± 228,03**	**257,32 ± 151,47**	**395,65 ± 226,59**	**0,038**
Şarküteri et (gr)	32,73 ± 50,01	49,27 ± 71,81	56,09 ± 82,73	0,653
Kuruyemiş (gr)	50,00 ± 60,20	55,85 ± 62,21	32,83 ± 48,63	0,333
Zeytinyağı (ml)	1,82 ± 4,04	9,27 ± 13,48	6,52 ± 15,25	0,098
Katı yağ (gr)	7,18 ± 6,82	11,54 ± 12,00	8,00 ± 5,68	0,520

Kruskal Wallis testi kullanıldı, gr: gram, ml: mililitre, ss: standart sapma, $p<0.05^{I}$

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrollerin tüketilen gıdaya göre kan zonulin düzeyi ortalamaları Tablo 4.14'te verilmiştir. Hazır gıda tüketenlerde, hazır tatlı tüketenlerde, şekerli meşrubat tüketenlerde, çikolata tüketenlerde, sütlü çikolata tüketenlerde, kırmızı et tüketenlerde, beyaz et tüketenlerde, 1 porsiyon / hafta üstü beyaz et tüketenlerde, 2 porsiyon / hafta üstü beyaz et tüketenlerde, şarküteri et tüketenlerde, yumurta tüketenlerde, bakliyat tüketenlerde, 1 porsiyon / hafta üstü bakliyat tüketenlerde, kuruyemiş tüketenlerde, 1 porsiyon / gün üstü kuruyemiş tüketenler ve katı yağ tüketenlerde akne grubundaki kan zonulin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti.

Tablo 4.14. Çeşitli Gıda Tüketimlerine Göre Kan Zonulin Düzeyleri

	Akne Zonulin Ortalama ± ss	Kontrol Zonulin Ortalama ± ss	p
Süt Tüketenler	201,58 ± 42,94	182,46 ± 85,08	0,233*
1 Bardak / Gün Üstü Süt Tüketenler	193,87 ± 36,60	198,80 ± 89,44	0,874**
Yarım Yağlı Süt Tüketenler	206,19 ± 41,69	212,61 ± 95,97	0,820*
Tam Yağlı Süt Tüketenler	194,05 ± 45,00	159,81 ± 73,47	0,090*
1 Bardak / Gün Üstü Süt Ürünü Tüketenler	200,35 ± 47,77	173,61 ± 87,11	0,135*
1 Bardak / Gün Üstü Laktozlu Gıda Tüketenler	199,79 ± 46,39	174,76 ± 79,63	0,052**
Hazır Gıda Tüketenler	**194,74 ± 48,87**	**148,65 ± 77,53**	**0,0001[I]***
Hazır Tatlı Tüketenler	**196,29 ± 47,75**	**115,46 ± 55,38**	**0,001[I]****
Şekerli Meşrubat Tüketenler	**199,76 ± 48,04**	**165,21 ± 75,35**	**0,011[I]***
Çikolata Tüketenler	**191,65 ± 50,54**	**149,00 ± 81,10**	**0,001[I]***
Bitter Çikolata Tüketenler	172,28 ± 57,74	176,17 ± 79,59	0,901*
Sütlü Çikolata Tüketenler	**194,58 ± 49,31**	**133,28 ± 78,74**	**0,0001[I]***
Zeytinyağı Tüketenler	152,15 ± 37,18	158,44 ± 85,64	0,930**
1 Yemek Kaşığı / Gün Üstü Zeytinyağı Tüketenler	126,88 ± 13,88	123,96 ± 65,54	0,762**
Balık Tüketenler	190,83 ± 42,64	185,90 ± 71,62	0,778*
Kırmızı Et Tüketenler	**194,87 ± 49,23**	**165,25 ± 86,67**	**0,020[I]****
1 Porsiyon / Hafta Üstü Kırmızı Et Tüketenler	204,90 ± 41,15	175,37 ± 98,95	0,157*
Beyaz Et Tüketenler	**196,44 ± 48,48**	**159,73 ± 86,86**	**0,003[I]***
1 Porsiyon / Hafta Üstü Beyaz Et Tüketenler	**197,20 ± 46,76**	**164,15 ± 87,99**	**0,009[I]****
2 Porsiyon / Hafta Üstü Beyaz Et Tüketenler	**210,92 ± 45,28**	**170,14 ± 91,48**	**0,041[I]***
Şarküteri Et Tüketenler	**199,00 ± 44,96**	**166,05 ± 81,00**	**0,033[I]***
1 Porsiyon / Gün Üstü Sebze Tüketenler	194,56 ± 50,65	165,19 ± 91,50	0,138*
Meyve Tüketenler	170,36 ± 43,42	143,18 ± 73,61	0,360**
Yumurta Tüketenler	**196,18 ± 48,68**	**159,72 ± 88,01**	**0,006[I]****
1 Porsiyon / Gün Üstü Rafine Tahıl Tüketenler	199,09 ± 47,94	171,29 ± 99,23	0,137**
2 Porsiyon / Gün Üstü Rafine Tahıl Tüketenler	204,63 ± 52,65	189,01 ± 106,90	0,654*
1 Porsiyon / Hafta Üstü Bakliyat Tüketenler	**194,41 ± 49,55**	**161,85 ± 89,61**	**0,021[I]***
Kuruyemiş Tüketenler	**195,68 ± 49,65**	**154,88 ± 85,47**	**0,004[I]***
1 Porsiyon / Gün Üstü Kuruyemiş Tüketenler	**190,59 ± 49,50**	**144,50 ± 79,97**	**0,002[I]***
Katı Yağ Tüketenler	**202,95 ± 46,39**	**154,02 ± 84,05**	**0,0001[I]***

*Bağımsız iki örneklem t testi, **Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma, $p<0,05^{I}$, 1 porsiyon = 100 gram, 1 bardak = 200 mililitre, 1 yemek kaşığı = 15 mililitre, 1 porsiyon şarküteri et ve kuruyemiş = 40 gr

Akne grubunda yapılan korelasyon analizinde kırımızı et tüketimi arttıkça kan zonulin düzeylerinin de arttığı görülmektedir. Diğer gıdalarla zonulin arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Akne Grubunda Kan Zonulin Düzeyleri ve Çeşitli Gıdaların Tüketimi Arasındaki Korelasyon

	Zonulin (rho)	p
Süt	0,144	0,218
Süt ürünü	0,104	0,374
Laktozlu gıda	0,147	0,210
Hazır tatlı	-0,044	0,593
Meyve	0,208	0,074
Sebze	0,014	0,907
Hazır gıda	0,152	0,192
Rafine tahıl	0,164	0,160
Çikolata	-0,990	0,396
Şekerli Meşrubat	0,147	0,207
Kırmızı et	**0,273**	**0,018**
Beyaz et	0,210	0,070
Şarküteri et	0,111	0,344
Balık	0,050	0,670
Yumurta	0,089	0,449
Katı Yağ	0,141	0,228
Zeytinyağı	0,041	0,728
Kuruyemiş	-0,420	0,718
Bakliyat	0,052	0,657

Tabloda korelasyon katsayısı "r" değerleri verilmiştir, $p<0.05^{I}$, Spearman korelasyon analizi kullanıldı

Akne başlangıç yaşı, hastalık süresi, zonulin düzeyleri ve uyku süresi ile akne yaşam kalitesi indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Akne Yaşam Kalitesi İndeksi ile Yapılan Korelasyon

	Akne Yaşam Kalitesi İndeksi (rho)	p
Akne başlangıç yaşı	0,006	0,961
Hastalık süresi	-0,089	0,449
Zonulin	0,097	0,409
Uyku Süresi	-0,029	0,807

Tabloda korelasyon katsayısı "r" değerleri verilmiştir, $p<0.05^{I}$, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

Akne yaşam kalitesi indeksi puanı ile akne şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p: 0,382) (Tablo 4.17). Ancak kadın cinsiyette akne yaşam kalitesi indeksi puanının erkek cinsiyete göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu gözlendi (p: 0,001). Akne başlangıç yaşı, sigara ve alkol kullanımı açısından akne yaşam kalitesi indeksi puanları arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Akne Yaşam Kalitesi İndeksi Puanı ve Akne Şiddeti

Hafif Akne Ortalama + ss	Orta Akne Ortalama + ss	Şiddetli Akne Ortalama + ss	p
16,63 ± 10,63	20,26 ± 10,28	21,21 ± 9,43	0,382

ANOVA testi ve Scheffe Post Hoc analizi kullanılmıştır, ss: standart sapma,

Tablo 4.18. Akne Yaşam Kalitesi İndeksi Puanı, Cinsiyet, Alışkanlıklar ve Akne Başlangıç Yaşı

	Akne Yaşam Kalitesi İndeksi Puanı	P
Kadın	**23,30 ± 10,11**	**0,001[I]***
Erkek	**15,62 ± 8,22**	
Sigara Kullanan	18,60 ± 10,03	0,389*
Sigara Kullanmayan	20,74 ± 10,08	
Alkol Kullanan	18,20 ± 11,06	0,346*
Alkol Kullanmayan	20,69 ± 9,68	
Akne Başlangıç Yaşı < 15	20,30 ± 9,58	0,861*
Akne Başlangıç Yaşı ≥ 15	19,87 ± 10,38	

*Bağımsız iki örneklem t testi, $p<0.05^{I}$

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, pilosebase üniteyi etkileyen multifaktöriyel kronik inflamatuar bir hastalıktır. Etyopatogenezi net olarak anlaşılamamış olup genetik, immün, hormonal, çevresel (beslenme) vb faktörlerin birlikte rol oynayabileceği düşünülmektedir. Akne vulgarisin patogenezinde disbiyozisin neden olduğu artmış bağırsak geçirgenliğinin olabileceği fikri ilk kez 1930'larda birer dermatolog olan John H. Stokes ve Donald M. Pillsbury tarafından öne sürülmüştür. Zaman içerisinde bu hipotezden uzaklaşılmış olunsa da son zamanlarda artmış bağırsak geçirgenliğinin akne patogenezinde rol oynayabileceği yeniden gündeme gelmiştir (4, 8). Akne ve diyet arasındaki ilişki bugüne kadar yapılan pek çok çalışmayla ortaya konmuştur (9, 10, 89). Çalışmamızda akne vulgaris patogenezinde rol oynadığı öne sürülen artmış bağırsak geçirgenliğinin göstergesi olan zonulinin, beslenme alışkanlıkları ile ilişkisinin ve böylelikle diyetin bağırsak geçirgenliği üzerinden akne patogenezindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda akne başlangıç yaşı ortalaması 15,84±3,17 olup akne grubundaki adölesan tip akneli hasta sayısı postadölesan tipe göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0,0001). Bu sonuçlar literatürle uyumlu olup Layton ve ark.nın yaptığı, küresel akne yükünü inceleyen bir epidemiyolojik çalışmada da aknenin 15 yaş civarında pik yaptığı bulunmuş ve aknenin daha çok adölesan çağda başladığı saptanmıştır (2). Orta-şiddetli aknesi olan hasta sayısı hafif şiddetli aknelilere göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0.0001). Literatür incelendiğinde aknesi olan bireylerin %15-20'sinin orta-şiddetli aknesi olduğu görülmektedir (4). Bu durumun hastanemizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olmasından ve daha önceden akneye yönelik tedavi alıp başarısız olan orta-şiddetli aknelilerin hastanemize daha fazla başvurmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Ailede akne öyküsü olan kişi sayısı, akne grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazlaydı (p:0,0001). Sonucumuzla uyumlu olarak Ghodsi ve ark.'nın lise öğrencileri üzerinde akne prevelans çalışmasında da akne ve aile öyküsü arasında ilişki gözlenmiştir (62).

Zonulin, ince bağırsağı kaplayan epitel hücreleri de dahil olmak üzere vücuttaki çeşitli hücreler tarafından salınan, bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları geri dönüşümlü olarak açan, antijen geçişini kontrol eden, 47 kDa ağırlığında bir sinyal proteinidir. Bağırsak geçirgenliğini arttıran durumlarda kan zonulin düzeyleri yükselmektedir (5). Çalışmamızda bağırsak geçirgenliğindeki artışı yansıtan kan zonulin düzeyi ortalaması akne grubunda 195,54 ± 49,05 ng/ml iken kontrol grubuna bu değer 158,45 ± 85,07 ng/ml'dir (P:0,001) olup kan zonulin düzeyinin 184,5 ng/mL olduğu değerin % 62,7 spesifite ve % 65,3 sensitivite ile akneli ve sağlıklı kontrolleri ayırt edebildiği bulunmuştur. Bu sonuç, akneli hastalarda bağırsak geçirgenliğinin arttığını düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları kan zonulin düzeylerinin çalışıldığı diğer inflamatuar dermatolojik hastalıkların sonuçlarıyla da uyumludur. Arslan ve ark. (239) vitiligo hastalarında sağlıklı kontrollere göre kan zonulin düzeyi ortalamasını anlamlı yüksek bulurken, Yüksel ve ark. (237) da akne rozaseli hastaların sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek kan zonulin düzeyi ortalamasına sahip olduğunu göstermişlerdir. İnflamatuar dermatolojik hastalık şiddeti ile kan zonulin düzeyi arasındaki ilişki çelişkilidir. Çalışmamızda akne şiddetiyle zonulin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (0,191). Benzer şekilde Yüksel ve ark. da akne rozaseli hastalarda, hastalık şiddetiyle kan zonulin düzeyleri arasında ilişki saptamamıştır. Sheen ve ark. ise atopik dermatit şiddeti ve zonulin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamış olup kan zonulin düzeyleri yükseldikçe atopik dermatit şiddetinin arttığını bildirmişlerdir (238). Kan zonulin düzeylerinin yaşla birlikte değişim gösterdiği bilinmektedir(240). Çalışmalar arasındaki bu çelişki farklı hastalık gruplarından ve çalışılan popülasyonların yaş aralıklarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim Yüksel ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da popülasyonumuz 18 yaş üstü hastalardan oluşmaktayken, Sheen ve ark.'nın çalışmasında yaş aralığı 5-15 idi.

Akne şiddeti açısından ele alındığında, farklı akne şiddetine sahip olan gruplar arasında kan zonulin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi. Benzer şekilde adölesan ve postadölesan akne alt tipleri arasında da kan zonulin düzeyi ortalaması açısından istatistiksel farklılık gözlenmedi. Akneli erkeklerin kan zonulin düzeyi ortalaması akneli kadınlara göre anlamlı oranda yüksekti (212,45±

44,61 ng/mly'e 182,95±48,89 ng/ml; p:0,009). Literatürde zonulin ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmakla beraber farklı sonuçlar mevcuttur. Hollandalı erişkinler üzerinde yapılan, bağırsak geçirgenliği belirteçleri ile metabolik sağlık arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada kadın ve erkek bireyler arasında kan zonulin düzeyi arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (241). Ayrıca otoimmün hastalıklarda kadınlarda zonulinin bağırsak geçirgenliğini arttırarak genetik olarak yatkın bireylerde otoimmuniteyi tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Çalışmamıza otoimmün hastalıkları olanlar ve otoimmün antikorları pozitif olanların dahil edilmemesi sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Akne hastalarının kan zonulin düzeyi ortalaması arttıkça kilo ve vücut kitle indeksleri artmaktaydı. Küme ve ark. obez çocukların sağlıklı kontrollere göre kan zonulin düzeylerini anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır (242). Benzer şekilde bağırsak mikrobiyotası, diyet ve bağırsak geçirgenliği arasındaki ilişkiyi kan zonulin düzeyleri üzerinden araştıran bir başka çalışmada da vücut kitle indeksi ve bel çevresideki artışla kan zonulin düzeylerinin anlamlı yükseldiği saptanmıştır (243).

Akne hastaları arasında alkol kullananların kan zonulin düzeyi ortalaması 216,36±39,21 ng/ml iken bu değer alkol kullanmayanlarda 187,96±50,37 ng/ml olup aradaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p:0,026). Sonucumuz alkol kullanımyla bağırsak geçirgenliğinin arttığını gösteren yayınlarla uyumlu olup alkol kullanımı ile bağırsak mikrobiyomunun değişerek geçirgenliği arttırdığı bildirilmiştir (244, 245). Sigaranın gastrointestinal sistemde mukozal hasara sebep olduğu bilinmektedir. Malickova ve ark., sigara kullanan crohn hastalarının ve sağlıklı kontrollerin fekal zonulin seviyelerinin sigara kullanmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır (246). Kolorektal kanserli hastalarda sigara kullanımının bağırsak geçirgenliğinde artış yaptığı bildirilmiştir (247) İlginç bir şekilde ülseratif kolitte ise sigara kullanımı koruyucu bir faktör olarak gösterilmiştir (248). Sigaranın akne üzerindeki etkilerini incelen birçok çalışmada da sigara akne ilişkisine dair farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Kollajen sentezini bozduğu, vazospazma neden olarak yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle akneyi tetiklediği gösterilse de, antiinflamatuar etkilerinden dolayı akneyi azaltabileceğini ileri süren çalışmalar da vardır (80, 249). Bu nedenle sigaranın inflamatuar ve immün aracılı hastalıklarda rolü karmaşık ve çok yönlü olarak düşünülmekle birlikte literatürdeki veriler

çelişkilidir. Çalışmamızda da akne ve kontrol grubunun sigara kullanım miktarları kıyaslandığında arada anlamlı fark yoktu. Sigara kullanan akne hastalarının kan zonulin düzeyi ortalaması 206,50±40,85 ng/ml, sigara kullanmayan akneli hastalardan 190,05±52,19 ng/ml daha yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi (p: 0,173). Akneli bireylerde sigara alışkanlığının zonulin düzeylerine olan etkisinin daha büyük örneklemli çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Beslenme alışkanlıkları ele alındığında, literatürde süt tüketimi ile akne arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda yayın bulunmaktadır (250-252). Süt, hem doğal olarak oluşan hem de sentetik olarak eklenmiş büyüme hormonu ihtiva ettiğinden akneyle ilişkilendirilmektedir (253). Kolondan emilebilen bir hormon olan IGF-1'in akne oluşumunda rolü olduğu ve yağı azaltılmış sütte IGF1 düzeylerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (254). Çalışmamızda süt tüketen ve özellikle 1 bardak/gün üstü süt tüketen kişi sayısı akne grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazlaydı (p değerleri sırasıyla: 0,008 ve 0,002). Süt tüketim miktarı ortalamaları açısından bakıldığında, akne grubu anlamlı oranda daha yüksek miktarda süt tüketmekteydi (p: 0,0001). Akne ve kontrol grubunda süt tüketenler, yarım yağlı ve tam yağlı süt tüketim tercihine göre kıyaslandığında yarım yağlı süt tüketen kişi sayısı akne grubunda anlamlı yüksekti (p: 0,043). Günde 1 bardaktan fazla yarım yağlı süt tüketen kişi sayısı yüksekliğinin de akne grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olduğu bulundu (p:0,013). NutriNet-Santé çalışmasının bir alt çalışması olan, 24.452 katılımcılı, erişkin aknesinin diyetle ilişkisini inceleyen kesitsel bir çalışmada akneli bireylerin süt tüketen kişi sayısı ve süt tüketim miktarı sağlıklı bireylerden anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (255). Adebamowo ve ark., 47.355 erişkin kadın üzerinde yapılan, katılımcıların adölesan dönemde aldığı diyet ile o dönemdeki akne öyküsü arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında süt tüketimi ile akne arasında anlamlı bir ilişki olduğu, süt tüketenlerde aknenin daha sık görüldüğünü bildirmişler ve bu ilişkinin yarım yağlı sütte daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (256). Günde 1 bardak üstü laktozlu gıda tüketen kişi sayısı ve laktozlu gıda tüketim miktarı ortalamasının akne grubunda kontrollere göre anlamlı oranda daha yüksek olması da (p değerleri sırasıyla 0,046 ve 0,021) diyet anketimizde sorulan laktozlu gıdaların içerisinde sütün olmasıyla açıklanabilir. Günde bir bardaktan fazla laktozlu gıda tüketen akneli bireylerde kan zonulin düzeyi ortalaması

199,79±46,39 ng/ml iken bu değer kontrol grubunda 174,76±79,63 ng/ml'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla (p: 0,052) beraber çıkan sonuç istatistiksel anlamlılık sınırındadır.

Peynir, yoğurt ve kefir gibi sütün fermantasyonu sonucu oluşan ürünler fermente süt ürünü olarak adlandırılır. Literatürde aknenin süt ile ilişkisi olduğu bildirilmişken fermente süt ürünleri ile ilişkili bulunmamıştır. Suppiah ve ark. tarafından yapılan, akne ve diyet ilişkisini inceleyen bir çalışmada fermente bir süt ürünü olan yoğurtla akne arasında bir ilişki bulunmamıştır (257). Aghasi ve ark. tarafından yapılan, aknenin süt ve süt ürünleriyle ilişkisini inceleyen bir meta-analizde birer fermente süt ürünü olan peynir ve yoğurdun akne ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (258). Benzer şekilde LaRosa ve ark.'nın adölesan bireyler üzerinde yaptığı, süt ve süt ürünleriyle akne ilişkisini inceleyen bir çalışmada da süt ürünlerinin akneyle ilişkili olduğu görülmemiştir (259). Çalışmamızda da fermente süt ürünü tüketen kişi sayısı, 1 bardak/gün üstü fermente süt ürünü tüketen kişi sayısı ve fermente süt ürünü tüketim miktarı ortalamaları açısından akne ve kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,092, 0,072 ve 0,158). Aknenin süt ile ilişkili olup süt ürünleriyle ilişkili olmaması, Probiyotik bakterilerin (özellikle laktobasiller) süte eklendiği zaman fermentasyon sırasında IGF-1'i kullanarak düzeylerini düşürmesi ile açıklanabilir. Akneyle ilişkisi iyi bilinen IGF-1'in fermente süt ürünlerinde daha az miktarda bulunması fermente süt ürünlerinin akneyle olan ilişkisini zayıflatmaktadır (260). Literatürde fermente süt ürünlerinin içerdiği laktoferrin ve lactobacillus bakterileri sebebiyle deri inflamasyonunu azalttığı, sebum üretimini ve *P. acnes* kolonizasyonunu azalttığı öne sürülmüştür (261). Çalışmamızda ayrıca 1 bardak/gün üstü süt ürünü tüketenlerde, akne ve kontrol grubu arasında kan zonulin düzeyi ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmaması da fermente süt ürünlerinin bağırsak bakteriyel çeşitliliğini artırarak bağırsak bariyeri üzerinde koruyucu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 1 porsiyon/gün üstü hazır gıda tüketen, hazır tatlı tüketen, 2 bardak/gün üstü şekerli meşrubat tüketen, 1 porsiyon/gün üstü rafine tahıl tüketen ve 2 porsiyon/gün üstü rafine tahıl tüketen kişi sayısı, akne grubunda kontrol grubunda göre anlamlı oranda fazlaydı (p değerleri sırasıyla 0,004; 0,019; 0,034; 0,0001 ve 0,012). Hazır tatlı ve rafine tahıl tüketim miktarı ortalaması yine akne grubunda

anlamlı yüksekti (p değerleri: 0,0001). Hazır gıda, hazır tatlı, şekerli meşrubat ve rafine tahıllar gibi glisemik indeksi yüksek besinlerin akneyle ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (257,258,91). Burris ve ark. orta-şiddetli akneli hastaların glisemik yükü fazla gıdaları ve karbonhidratları daha çok tükettiğini göstermiştir (262). Akpınar ve ark. karbohidrat tüketimi ile akne şiddetinin arttığını bildirmişlerdir (263). Jung ve ark. akne hastalarının kontrollere göre şekerli meşrubat, hazır gıda ve tatlı atıştırmalıkları anlamlı oranda daha fazla tükettiğini saptamışlardır (97). Glisemik indeksin ve glisemik yükün akne patogenezindeki yolakları etkilediği bilinmektedir. Düşük glisemik indeksli bir diyet, SHBG'yi artırarak serbest androjen seviyesini azaltmakta ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3'ü (IGFBP3'ü) artırarak da IGF-1 düzeylerini de azaltmaktadır (262, 264). Çalışmamızda hazır gıda, hazır tatlı ve şekerli meşrubat tüketenlerde, akne grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kan zonulin düzeyi ortalaması bulunmaktadır (p değerleri sırasıyla 0,0001; 0,001; 0,011). Mörkl ve ark. toplam kalori ve karbonhidrat alımının arttıkça kan zonulin düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlardır (243). Prostat kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada da düşük karbonhidratlı diyet yapanların yapmayanlara göre kan zonulin düzeylerinin anlamlı oranda düştüğü ve bağırsak geçirgenliğininin azaldığı gözlenmiştir (265). Sonuçlarımız yüksek glisemik indeksli diyetin yukarıda anlatılan mekanizmalara ek olarak artmış bağırsak geçirgenliği üzerinden de akne patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Akne ve kontrol grubunda çikolata tüketenlerin bitter veya sütlü çikolata tüketim tercihlerine bakıldığında, sütlü çikolata tüketen kişi sayısı akne grubunda anlamlı oranda yüksekken; bitter çikolata tüketen kişi sayısı kontrol grubunda daha yüksekti (p: 0,003). Her iki grubun toplam çikolata, bitter çikolata ve sütlü çikolata tüketim miktarı ortalamaları kıyaslandığında toplam çikolata ve sütlü çikolata tüketim ortalaması akne grubunda yüksekken; bitter çikolata tüketim ortalaması kontrol grubunda daha fazlaydı fakat aradaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla 0,366; 0,169 ve 0,159). Tüketilen çikolata nadiren yalnızca kakao içerdiğinden ve genellikle süt ve şeker içerdiğinden çikolata tüketimiyle akne arasındaki ilişkiyi açıklamak zorlaşmaktadır (266). Çalışmamızın sonucuyla uyumlu olarak, Penso ve ark. tarafından yapılan, NutriNet-Santé

çalışmasının bir alt çalışmasında hiç aknesi olmayanlarla kıyaslandığında halihazırda aknesi olan hastaların daha fazla sütlü çikolata tükettiği ve daha az bitter çikolata tükettiği saptanmıştır (255). Wolkenstein ve ark. tarafından 7 Avrupa ülkesini içeren kesitsel bir anket çalışmasında çikolata tüketimi akne gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (267). Benzer şekilde Aalemi ve ark. çalışmasında da çikolata tüketimi akne grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek gözlenmiş (268). Akne grubundaki toplam çikolata ve sütlü çikolata tüketenlerin kan zonulin düzeyi ortalaması, kontrol grubundaki toplam ve sütlü çikolata tüketenlere göre anlamlı oranda yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,0001). Akne ve kontrol gruplarında bitter çikolata tüketenlerin kan zonulin düzeyi ortalamaları arasında ise istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (p: 0,901). Bitter çikolatanın ruh hali üzerine etkilerini bağırsak-beyin ekseni üzerinden araştıran yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada bitter çikolatanın prebiyotik etkiler gösterdiği, bağırsak bakterilerinin çeşitliliğini ve bolluğunu artırma yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur (269). Nocella ve ark. bitter çikolatadan elde edilen polifenollerin bağırsak geçirgenliğinde azalma yaptığı saptamışlardır (270). Bitter çikolatanın prebiyotik etkileri, şeker ve sütten fakir, kakaodan zengin olması, içeriğindeki triptofanın etkisiyle TNF-α üretimini baskılayıp, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırması ile akneden koruyucu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Her iki türde çikolata tüketenler ile sütlü çikolata tüketen akneli hastaların kan zonulin düzeyi ortalamasının anlamlı yüksek olup; daha yoğun bitter çikolata tüketen akneli hastalar ile kontroller arasında kan zonulin düzeyi ortalaması açısından anlamlı bir fark olmaması, sütlü çikolatanın içeriğindeki şeker ve süt nedeniyle glisemik indeksi yüksek olması bu nedenle de bağırsak geçirgenliğini arttırması ile açıklanabilir.

Sebze tüketiminin akne şiddeti üzerine koruyucu (271) ve sebzeden fakir beslenmenin akne üzerinde olumsuz etkileri olduğu (272, 273) gösterilmiş olsa da çalışmamızda 1 porsiyon/gün üstü sebze tüketen kişi sayısı açısından akne ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Benzer şekilde her iki grup arasında akne şiddetine göre sebze tüketim miktarı ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Günde 1 porsiyon üstü sebze tüketen kişi sayısı her iki grupta da az sayıda ve benzerdi. Sebze tüketen akneli hastaların ve kontrollerin kan zonulin düzeyi ortalamaları arasında da anlamı fark gözlenmedi. Çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki

çalışmalarda yer alan hasta popülasyon farklı olması,hastalık şiddeti, cinsiyet eşitsizliği gibi faktörler sebebiyle sonuçlarımız farklılık göstermiş olabilir (266-268). Çalışmamızdan farklı olarak Di Landro ve ark.'larının yaptığı çalışmada tüm popülasyonun kadınlardan oluşması ve akne ile kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olması (272); Kwon ve ark.'larının çalışmasında da sadece hafif-orta şiddetli aknelilerin çalışmaya dahil edilmesi (271); Halvorsen ve ark.'larının çalışmasında da sadece adölesan kızların çalışmaya dahil edilmesi (273) gibi nedenlerle çalışmamızın sonuçları literatürden farklılık gösterebilir. Çalışmamıza katılan akne ve kontrol grubundaki bireyler çoğunlukla üniversite öğrencilerinden oluşmakta idi. Ev yemeklerine ulaşmaları nispeten daha zor olduğu göz önüne alındığında her iki grupta da sebze tüketiminin benzer olarak az olması açıklanabilir.

Kuzeydoğu Çin'de adölesan aknenin epidemiyolojisine yönelik yapılan bir araştırmada meyve tüketiminin akneden koruyucu olduğu bulunmuştur (60). Benzer şekilde Grossi ve ark. da akneli ve sağlıklı kontroller üzerinde yapılan, diyet alışkanlıklarının anket yoluyla değerlendirildiği bir çalışmada meyve tüketmemenin akneyle ilişkili olduğunu göstermiştir (274). Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak meyve tüketen kişi sayısı akne grubunda anlamlı olarak daha düşük (p: 0,0001) olup kontrol grubunun meyve tüketim ortalaması da akne grubuna göre yüksekti (p: 0,0001). Meyve tüketen aknelilerin ve kontrollerin kan zonulin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi. Meyvenin akneden koruyuculuğunun, antiinflamatuar ve antioksidan etkilerinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (88).

Literatürde yumurta tüketimiyle akne arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Aalemi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akneli bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha fazla yumurta tükettiği raporlanmıştır (268). El-Akawi ve ark., akne hastalarının %42'sinin yumurta tüketiminden sonra aknelerinin arttığını belirtmiştir (275). Bu çalışmalara karşıt olarak yumurtanın vitamin A ve vitamin D'den zengin bir besin olması nedeniyle akneden koruyucu bir diyetin içinde yer almasını ileri süren yayınlar da mevcuttur (261, 266). Yaptığımız çalışmada hem yumurta tüketen hem de 1 yumurta/gün üstü tüketen kişi sayısı kontrol grubunda anlamlı oranda yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,017 ve 0,006). Ayrıca yumurta tüketim miktarı ortalaması da kontrol grubunda anlamlı oranda

fazlaydı (p: 0,001). Aalemi ve ark.'nın yumurta tüketimini haftada ≥ 3 ve < 3 olarak incelemesi; El-Akawi ve ark.'nın da yumurta tüketimini kantitatif veri kullanmadan incelemesi sebebiyle çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmalardan farklı olduğu düşünüldü. Yumurta tüketen akneli hastaların kan zonulin düzeyi ortalamaları sağlıklı kontrollerden anlamlı oranda yüksek izlendi (p:0,006). Bu sonuç yumurtanın vitamin A, D ve selenyumdan zengin bir besin olmasıyla ilişkili olabilir. Vitamin A'dan kısıtlı bir diyetin bağırsaklarda sıkı bağlantıların yapısını bozduğu, vitamin A takviyesinin ise sıkı bağlantı proteinlerinden ZO-1 ve ZO-2'yi artırdığı ve (201) vitamin D'nin kan zonulin düzeylerini düşürürek bağırsak bariyer epitelini modüle ettiği bilinmektedir (276). Ayrıca yumurta tüketimiyle bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada da yumurta tüketiminin bağırsak mikrobiyota fonksiyonlarını değiştirdiği ve bağırsak mukoza bütünlüğüne faydalı etkileri olan triptofanın yıkımını engelleyerek bağırsak geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (277). Yumurtada oldukça zengin olan selenyumun oksidatif stresi azalttığı, gastrointestinal mukozal bariyeri iyileştirdiği ve böylelikle bağırsak geçirgenliğini azalttığı belirtilmektedir (278). Yumurta ve bağırsak geçirgenliği ile akne ilişkisini inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Omega-3'ten zengin bir besin olan balığın deri sağlığı için iyi olduğu ve akneli hastaların diyetinde olması gerektiği belirtilmektedir (279). NutriNet-Santé çalışmasının kesitsel bir alt çalışmasında, akneli hastaların aknesi olmayan bireylere göre daha az balık tükettiği saptanmıştır (255). Di Landro ve ark. da çok merkezli bir çalışmada akneli erişkin kadınlarda düşük miktarda balık tüketmenin akneyle ilişkisi olduğunu göstermiş (272). Çalışmamızda da akne grubunda balık tüketen kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı oranda azdı (p:0,0001). Ayrıca akne grubunun balık tüketim miktarı ortalaması da kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (p: 0,0001). Balık tüketen akne hastaları ve kontroller arasında kan zonulin düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi. Sonuçlarımız literatürde öne sürüldüğü gibi balık tüketiminin akneden koruyucu olduğunu yansıtmaktadır. Ancak sonuçlarımız aynı zamanda bu koruyucu etkinin bağırsak geçirgenliği üzerinden olmadığına, farklı mekanizmalarla olabileceğine işaret etmektedir. Omega-3'ün foliküler oklüzyon ve sebum üretiminde rolü olan IGF-1'i azaltarak (280) veya

inflamatuar lökotiren B4'ün sentezini azaltarak (281) akne lezyonlarını azalttığını ileri sürülmektedir.

Akdeniz tipi diyetin akneden koruyucu olduğu bildirilmektedir (99). Akneli hastaların kontrollere göre Akdeniz tipi diyete daha az uyum sağladığı rapor edilmiştir (282). Akdeniz tipi diyetin akne patogenezine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Akdeniz tipi diyete uymayan akne hastalarının bu diyete uyan akne hastalarına göre anlamlı oranda daha yüksek IGF-1 düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (283). Sonuçlarımız literatürle paralellik göstererek 1 yemek kaşığı/gün üstü zeytinyağı tüketenlerin sayısı akneli hastalarda kontrollere göre anlamlı oranda azdı (p:0,026). Ek olarak zeytin yağı tüketim miktarı ortalaması da akne grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşüktü (0,0001). Literatürde zeytinyağının ve içerdiği fenolik bileşenlerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek bağırsak geçirgenliğini azalttığı belirtilmiştir (284). Çalışmamızdaki her iki grupta zeytinyağı tüketenler arasında kan zonulin düzeyi ortalamaları açısından anlamlı fark olmaması tüketilen zeytinyağının saflığının ve kalitesinin standardize edilememesiyle ilişkili olabilir. Akneli hasta ve kontrol grubu arasında katı yağ tüketen kişi sayıları ve katı yağ tüketim miktarı ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu. Ancak katı yağ tüketenler arasında akne grubunda 6 kişi margarin tüketirken kontrol grubunda margarin tüketen kimse bulunmamaktaydı. Katı yağ tüketiminin akne üzerine olumsuz etkileri olduğu şu ana kadar yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (261, 285). Katı yağ tüketenlerde akne grubunun kan zonulin düzeyleri kontrollere göre anlamlı oranda yüksekti (p: 0,0001). Doymuş yağlardan zengin beslenme bağırsak florasını değiştirerek *lactobacillus'lar*ı azaltmakta,*oscilobacter'leri* artırmaktadır. Mikrobiyotadaki bu değişim de bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olabilir (286).

Çalışmamızda kırmızı et tüketen ve 1 porsiyon/hafta üstü kırmızı et tüketen kişi sayısı kontrol grubuna kıyasla akne grubunda anlamlı oranda fazlaydı (p değerleri sırasıyla 0,0001 ve 0,001). Benzer şekilde kırmızı et tüketim miktarı ortalaması da akne grubunda anlamlı oranda yüksekti (p: 0,0001). Sonuçlarımız literatürdeki kırmızı et tüketimiyle akne arasında ilişki kuran çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. George ve ark. 110 hintli akne hastası üzerinde yaptığı kesitsel bir çalışmada katılımcıların %20,9'ı et tüketminden sonra aknesinin arttığını

belirtmiş (287). Benzer şekilde Aalemi ve ark. ve Jung ve ark da da akne hastalarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha fazla kırmızı et tükettiğini saptamışlardır (268) (112). Kırmızı et lösin gibi dallı zincir amino asitlerden zengindir (288). Lösinin, major bir transkripsiyon faktörü olan ve sterol düzenleyici element bağlayıcı proteini kontrol eden mTOR1'i (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi 1) uyararak sebase bezlerde lipogenezi artırarak akneye sebep olduğu belirtilmektedir (289). Kırmızı et tüketen akne hastalarının kan zonulin düzeyi ortalaması da anlamlı oranda yüksek olup (p:0,020) kırmızı et tüketimiyle zonulin arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon bulunmaktaydı (p:0,018). Kırmızı etten yüksek diyet verilen farelerin mikrobiyotasının ülseratif kolit ve çölyak hastalarının mikrobiyotalarına benzer hale geldiği, deneysel olarak kolit meydana getirilen farelerde ise kırmızı etten yüksek diyetin bağırsak bütünlüğünü bozduğu saptanmıştır (290). Kırmızı etin mikrobiyatanın bozulması ve buna bağlı bağırsak geçirgenliğini artırarak akneyi ve zonulin düzeylerini etkileyebileceği düşünülmüştür. 2 porsiyon/gün üstü işlenmiş et tüketen kişi sayısı ve işlenmiş et tüketim miktarı ortalaması akne grubunda anlamlı oranda yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,007 ve 0,040). İşlenmiş et tüketenlerde akne grubu kontrollere göre daha yüksek kan zonulin düzeyi ortalamasına sahipti (p: 0,033). Bağırsak mikrobiyotasında Bifidobacteria spp.'un azalması artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkili (291) olup işlenmiş etin bağırsak mikrobiyotasında Bifidobacteria spp.'nin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (292). Literatürle uyumlu şekilde işlenmiş et bağırsak geçirgenliğindeki artış üzerinden akneyle ilişkili olabilir. Akne ve diyet ilişkisine dair yapılan çalışmalarda tavuk ve hindi eti tüketiminin akne ile ilişkisi çelişkilidir. Tavuk tüketimiyle akne ilişkisi arasında ters orantı bulunmuş olsa da (268) tavuk tüketiminin akneyle ilişkili olduğu fikri de savunulmuştur (293). Çalışmamızda akne ve kontrol grubu arasında 100 gr/hafta üstü beyaz et, 200 gr/hafta üstü beyaz et tüketenler ve beyaz et tüketim miktarı ortalamaları arasında anlamlı fark izlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,857, 1 ve 0,966).

Paleolitik diyet yaklaşık 2.500.000 ila 10.000 yıl öncesinde paleolitik çağda yaşayan insanların beslenme elementlerini içeren diyete verilen isimdir. Bu diyette yağsız et, balık, yumurta, sebze, meyve, kök bitkileri (tatlı patates, manyok vb.) ve kuruyemiş gibi besinlerin tüketilirken süt, süt ürünleri, yağ, tahıl ve bakliyat gibi

gıdalar tüketilmemektedir (294). Günümüzde bu beslenme tarzını devam ettiren Papua Yeni Gine'nin Kitavan Adalılarında ve Paraguay'ın Ache avcı-toplayıcılarında aknenin çok nadiren görüldüğü bilinmektedir (10). Çalışmamızda paleolitik diyette önerilmeyen bir gıda olan bakliyat tüketim miktarı ortalaması akne grubunda anlamlı oranda yüksekti ve 100 gr/hafta üstü bakliyat tüketen kişi sayısı da akne grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazlaydı (p değerleri sırasıyla 0,019 ve 0,030). Akne şiddetine göre bakliyat tüketim ortalamalarına bakıldığında, şiddetli aknesi olanlar anlamlı oranda daha fazla bakliyat tüketmekteydi (p: 0,038). Ratlar üzerinde yapılan bir deneyde bakliyatlarda yoğun bir şekilde bulunan lektinin bağırsak geçirgenliğinde artış yaptığı saptanmıştır (295). Sonuçlarımız da literatürle paralellik göstermekte olup bakliyat tüketenlerde, akne grubunun kontrollere göre bağırsak geçirgenlini gösteren bir belirteç olan kan zonulin düzeyi ortalamaları anlamlı oranda daha yüksek izlendi. Bakliyat tüketimi bağırsak geçirgenliğinde artış yoluyla akneyle ve akne şiddetiyle ilişkili olabilir. Literatürde akneli hastaların kuruyemiş tüketimi sonrası aknelerinin arttığı belirtilmekle beraber (97) akneyle kuruyemişin arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını (257) hatta tam tersine kuruyemişlerin akneli hastaların diyetlerinde olması gerektiği fikri de savunulmuştur (293). Araştırmamızda kuruyemiş tüketen kişi sayısı kontrol grubunda anlamlı oranda fazlayken (p:0,015) 1 porsiyon/gün üstü kuruyemiş tüketen kişi sayısı kontrol grubunda daha fazla olup aradaki fark anlamlılık sınırındaydı (p: 0,05). Kontrol grubunun kuruyemiş tüketim miktarı ortalaması daha yüksekti (p: 0,015). Kuruyemiş tüketenler ve 1 porsiyon/gün üstü kuruyemiş tüketenler arasında akne grubunun kan zonulin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p:0,004). Literatürde kuruyemişlerin polifenollerden (özellikle tanen), kısa zincirli yağ asitleri (bütirat gibi) ve liften zengin olup bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde düzenlediği gösterilmiştir (296). Bütiratın bağırsakta sıkı bağlantıları ve mukusu artırarak bağırsak geçirgenliğini azalttığı belirtilmektedir (297). Sonuçlarımız literatürle uyumlu olup kuruyemiş tüketiminin bağırsak geçirgenliğini azaltarak akneden koruyucu bir etki yaptığı düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Akne patogenezi multifaktöriyel olmakla birlikte çalışmamızın sonuçları artmış bağırsak geçirgenliğinin de akne patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bununla beraber şu ana kadar diyette akne ile ilişkisi iyi tanımlanmış gıdaların bağırsak geçirgenliği üzerine etkilerinin daha ileri araştırılması, aknedeki artmış bağırsak geçirgenliğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Aknenin diyet ile ilişkisi çalışmamızın sonuçlarıyla bir kez daha doğrulanmakla birlikte daha geniş katılımlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sonuçlar akne tedavisinde medikal tedavilere ek olarak hastaya uygun bir diyet programının sunulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Gruplar arasında demografik özellikler, alışkanlıklar, uyku ve egzersiz süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Akne grubundaki hastalarda adölesan ve postadölesan akne alt tipleri arasında ve akne şiddeti sınıflamasında istatiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.
3. Ailede akne öyküsü, akne grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüsek olarak saptanmıştır.
4. Akne grubunda ailede akne öyküsü bulunması ile akne şiddeti, hastalık süresi ve akne başlangıç yaşı arasında korelasyon gözlenmemiştir.
5. Akne grubunda akne şiddeti ile sigara, alkol, egzersiz alışkanlıkları ve uyku süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Akne grubundaki katılımcıların kan zonulin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır.
7. Akne grubunda akne şiddeti ile kan zonulin düzeyleri arasında istatiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir.
8. Akne grubunda adölesan ve postadölesan akneli bireylerin kan zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
9. Akne grubunda vücut kitle indeksi ve kilo ile kan zonulin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlenmiştir.

10. Akne grubunda alkol kullananların ve erkeklerin kan zonulin düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
11. Akne grubunda akne başlangıç yaşı, hastalık süresi, sigara kullanım miktarı ve uyku süresi ile zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
12. Akne grubunda alkol kullananların ve erkeklerin kan zonulin düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
13. Akne grubunda süt, laktozlu gıda, hazır gıda, hazır tatlı, şekerli meşrubat, kırmızı et, şarküteri et, rafine tahıl ve bakliyat tüketimi anlamlı olarak fazla olarak gözlenirken, sağlıklı kontrollerde balık, meyve, yumurta, kuruyemiş ve zeytinyağı tüketimi anlamlı olarak yüksek olarak saptanmıştır.
14. Akne şiddeti ile gıdaların tüketim miktarının ortalaması kıyaslandığında şiddetli aknesi olanların anlamlı miktarda daha fazla bakliyat tükettiği gözlenmiştir.
15. Her iki grup gıda tüketimi ve zonulin düzeyleri açısında incelendiğinde; hazır gıda, hazır tatlı, şekerli meşrubat, çikolata, sütlü çikolata, kırmızı et, beyaz et, şarküteri et, 1 porsiyon / hafta üstü bakliyat ve katı yağ tüketenlerde kan zonulin düzeyi ortalaması akne grubunda anlamlı oranda yüksekken; yumurta ve kuruyemiş tüketenlerde kontrol grubunun kan zonulin düzeyi ortalaması akne grubuna göre anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır.
16. Akne grubunda kırmızı et tüketim miktarı arttıkça kan zonulin düzeylerinin arttığı gözlenirken diğer gıdaların tüketimiyle kan zonulin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
17. Akne başlangıç yaşı, hastalık süresi, zonulin düzeyleri, uyku süresi ve akne şiddeti ile akne yaşam kalitesi indeksi puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup; kadın cinsiyette akne yaşam kalitesi indeksi puanı erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur.

Özetle çalışmamızda akne hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunda beslenme alışkanlıkları ve kan zonulin düzeylerini incelenmiş olup; akne hastalarının beslenme alışkanlıkları, genetik faktörler ve kan zonulin düzeyleri arasında önemli farklılıkların olduğunu ortaya koymaktadır. Akne hastalarında beslenme alışkanlıklarının gözden geçirilmesi ve sık tüketilen gıdaların tüketiminin kontrol altına alınması, akne tedavisinde olumlu etkiler sağlayabilir. Ailede akne öyküsü olan bireylerde akne şiddeti, hastalık süresi ve akne başlangıç yaşı ile ilgili anlamlı korelasyon saptanmaması genetik faktörlerin tek başına belirleyici olmadığını, ancak diğer faktörlerle birlikte genetik yatkınlığın değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Zonulin düzeyinin akne hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunması, artmış bağırsak geçirgenliğinin akne patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Gıda tüketimi ile zonulin düzeyleri arasında anlamlı korelasyonların saptanmamış olması, belirli gıdaların zonulin düzeylerini etkileyebileceğini ancak bu etkilerin kompleks olduğunu düşündürmektedir. Beslenme alışkanlıkları ve belirli besin gruplarınınn zonulin düzeyleri üzerindeki etkilerini inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Akne Hastalarında Akne Şiddeti, Beslenme Alışkanlıkları ve Kan Zonulin Düzeylerinin Ölçülmesi

Akne vulgaris, pilosebase üniteyi etkileyen, etiyolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı, kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Bu faktörler arasında immün, genetik, hormonal ve çevresel (beslenme) nedenler sayılabilir. Zonulin, enterositlerden salgılanan, sıkı bağlantıları geri dönüşümlü olarak açan bir sinyal proteinidir. Enterotoksinlere (bakteriyel toksinler, gluten vb.) bir yanıt olarak salınmaktadır. Tip 1 diyabetes mellitus ve çölyak hastalığı gibi primer defektin sıkı bağlantılardaki disfonksiyon olduğu, artmış bağırsak geçirgenliği ile karakterize rahatsızlıklarda kan zonulin düzeyleri artmaktadır. Geçmişte aknenin artmış bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu söylenmiş olsa da uzun bir süre bu fikirden uzaklaşılmıştır. Son yıllarda aknenin artmış bağırsak geçirgenliğiyle ilişkisi yeniden araştırılmaktadır. Ayrıca literatürde aknenin beslenmeyle ilişkili olduğu belirtilmekte ve bazı gıdaların bağırsak geçirgenliği üzerinden inflamatuar deri hastalıklarına yol açabileceği öne sürülmektedir.

Çalışmamızda akne vulgaris hastalarının kan zonulin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması; her iki grubun demografik verilerinin, alışkanlıklarının ve diyetlerinin karşılaştırılması; akne grubunda kan zonulin düzeyinin ve beslenmenin hastalık şiddeti, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresiyle ilişkisinin incelenmesi ve her iki grupta beslenme ile kan zonulin düzeyleri arasındaki bağlantının araştırılması amaçlandı. Bu amaçla çalışmamıza hastanemizin dermatoloji polikliniğine 2022 Ekim ile 2023 Mart ayları arasında başvuran 18 yaş üstü 75 akne vulgaris tanılı hasta ve 75 sağlıklı kontrol dahil edildi. Her iki grubun demografik verileri, alışkanlıkları, diyet tercihleri tespit edildi ve kan zonulin düzeyleri sandwich ELISA yöntemiyle çalışıldı. Ek olarak akne grubundaki hastaların global akne derecelendirme skoru ile hastalık şiddeti ve akne yaşam kalitesi ölçeği ile aknenin psikososyal etikleri saptandı. Ayrıca her hasta için hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve akne tipi kaydedildi. Veriler sosyal bilimler için istatistik programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22 kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlarımızda akne grubunun kan zonulin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (Sırasıyla 195,54±49,05 ng/ml'ye 158,45±85,07 ng/ml, p:0,001). Akneli erkeklerde akneli kadınlara göre kan zonulin düzeyi ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti. Akne grubunda süt, 1 bardak/gün üstü süt, 1 bardak/gün üstü laktozlu gıda, 1 porsiyon/gün üstü hazır gıda, hazır tatlı, 2 bardak/gün üstü şekerli meşrubat, kırmızı et, 1 porsiyon/gün üstü rafine tahıl, 1 porsiyon/hafta üstü bakliyat tüketen kişi sayısı istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Akne grubunda, bitter çikolataya kıyasla sütlü çikolata ve tam yağlı süte kıyasla yarım yağlı süt tüketen kişi sayısı da kontrol grubuna göre anlamlı miktarda daha çoktu. Zeytinyağı, meyve, balık, yumurta, 1 yumurta/gün üstü ve 1 porsiyon/gün üstü kuruyemiş tüketen kişi sayısı kontrol grubunda daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Benzer şekilde kontrol grubunda balık, meyve, yumurta, kuruyemiş ve zeytinyağı tüketim miktarı ortalaması da akne grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti. Kırmızı et, süt, laktozlu gıda, hazır tatlı,

rafine tahıl, bakliyat ve şarküteri et tüketim miktarı ortalaması da akne grubunda daha fazlaydı ve aradaki bu farkta istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Akne şiddetine göre gıda tüketim miktarı ortalamaları incelendiğinde şiddetli aknesi olanların bakliyat tüketiminin anlamlı miktarda daha çok olduğu gözlendi. Hazır gıda, hazır tatlı, şekerli meşrubat, çikolata, sütlü çikolata, kırmızı et, beyaz et, 1 porsiyon / hafta üstü beyaz et, 2 porsiyon / hafta üstü beyaz et, şarküteri et, yumurta, bakliyat, 1 porsiyon / hafta üstü bakliyat, kuruyemiş ve katı yağ tüketenler ayrı ayrı incelendiğinde akne grubunun kan zonulin ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi. Yumurta ve kuruyemiş tüketenler incelendiğinde kontrol grubunun kan zonulin düzeyi ortalaması akne grubuna göre anlamlı oranda daha düşüktü. Akne grubunda yapılan korelasyon analizinde kırımızı et tüketimi arttıkça kan zonulin düzeylerinin de arttığı görüldü. Aralarındaki bu korelasyonda istatiksel anlamlılık bulunmaktaydı. Diğer gıdaların tüketimiyle zonulin arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Akneli kadınların akne yaşam kalitesi indeksi puanı ortalaması akneli erkeklere göre anlamlı miktarda daha yüksekti.

Sonuçlarımız akne vulgaris patogenezinde artmış bağırsak geçirgenliği olabileceği hipotezini desteklemektedir. Ayrıca aknenin diyet ile ilişkisi yaptığımız çalışmayla bir kez daha doğrulanmıştır. Akneyle ilişkili ve akneden koruyucu gıdaların bağırsak geçirgenliği üzerinden akne patogenezinde oynadığı rolü anlayabilmek için ileri çalışmalar gerekmektedir. Ek olarak aknenin bağırsak geçirgenliği ve diyetle ilişkisi daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, Zonulin, Bağırsak geçirgenliği, Diyet

ABSTRACT

Measurement of Acne Severity, Dietary Habits and Blood Zonulin Levels in Acne Patients

Acne vulgaris is a chronic inflammatory skin disease that affects the pilosebaceous unit of the skin. Its etiology is multifactorial, with causative factors including immune, genetic, hormonal, and environmental (nutritional) influences. Zonulin is a signaling protein secreted by enterocytes that can open tight junctions reversibly. It is released in response to enterotoxins (such as bacterial toxins and gluten). Blood zonulin levels are elevated in disorders characterized by increased intestinal permeability, such as type 1 diabetes mellitus and celiac disease, where the primary defect is tight junction dysfunction. Previously, acne was purportedly related to increased intestinal permeability, but this idea was dismissed for a long time. Recently, the connection between acne and increased intestinal permeability has been re-examined. In addition, the literature suggests that acne is related to nutrition and that certain foods may lead to inflammatory skin diseases through intestinal permeability.

The aim of our study was to compare the blood zonulin levels between acne vulgaris patients and healthy controls, to compare the demographic data, habits and diets of both groups, and to investigate the relationship between blood zonulin levels and diet with disease severity, age at onset and duration in the acne group, and to investigate the relationship between diet and blood zonulin levels in both groups. We conducted a study that included 75 patients with acne vulgaris over the age of 18 years and 75 healthy controls who were admitted to the Dermatology Outpatient Clinic of our hospital between October 2022 and March 2023. We collected demographic data, habits, and dietary preferences from both groups and analyzed their blood zonulin levels with the sandwich ELISA method. Additionally, the disease severity of the patients in the acne group was assessed using the global acne grading system, and the psychosocial impact of acne was measured using the acne quality of life scale. Disease duration, age of onset, and type of acne were also documented for each participant. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.

The results showed a statistically significant increase in mean blood zonulin levels in the acne group compared to the control group (195.54±49.05 ng/mL vs. 158.45±85.07 ng/mL, p: 0.001, respectively). In addition, a significantly higher mean blood zonulin level was measured in males with acne compared to females. In the acne group, the consumption of milk more than 1 cup/day, lactose foods more than 1 cup/day, fast food more than 1 serving/day, desserts, sugary soft drinks more than 2 cups/day, red meat, refined grains more than 1 serving/day, legumes more than 1 serving/week was significantly higher. Additionally, the number of individuals in the acne group who consumed milk chocolate compared to dark chocolate, and semi-skimmed milk compared to whole milk, was significantly higher than those in the control group. The control group had a significantly higher number of individuals who consumed olive oil, fruit, fish, eggs, nuts, over 1 egg/day, and nuts over 1 serving/day, and the difference was statistically significant. The mean consumption

of fish, fruits, eggs, nuts and olive oil was also significantly higher in the control group than in the acne group. Furthermore, the acne group had a higher mean consumption of red meat, milk, lactose-containing foods, instant desserts, refined cereals, legumes, and deli meats, and this difference was statistically significant. Upon analyzing the mean food consumption in relation to the severity of acne, it was found that individuals with severe acne consumed a notably higher amount of legumes. When analyzing the consumption of various foods separately, it was observed that the mean blood zonulin level of the acne group was significantly higher than that of the control group when analyzing the consumption of fast food, desserts, sugary soft drinks, chocolate, milk chocolate, red meat, white meat, white meat more than 1 portion/week, white meat more than 2 portions/week, deli meats, eggs, legumes, legumes more than 1 portion/week, nuts and fats. The mean blood zonulin level of the control group was significantly lower than that of the acne group when those who consumed eggs and nuts were analyzed. Within the acne group, correlation analysis indicated that blood zonulin levels increased as red meat intake increased. This correlation had statistical significance. There was no significant correlation between zonulin and the consumption of other foods. The mean Acne Quality of Life Index score of females with acne was significantly higher than that of males with acne.

Our results support the hypothesis that increased intestinal permeability may be involved in the pathogenesis of acne vulgaris. Moreover, our study confirms the relationship between diet and acne. Future studies are warranted to elucidate the impact of acne-promoting and acne-preventive foods on the pathogenesis of acne through intestinal permeability. Additionally, further research is needed on the correlation between diet and intestinal permeability in acne with larger study populations.

Keywords: Acne vulgaris, Zonulin, Intestinal permeability, Diet

KAYNAKLAR

1. Bolognia JL SJ, Cerroni L. Dermatology. Fourth Edition ed. Andrea L. Zaenglein DMT, editor: Elsevier; 2018.
2. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? Br J Dermatol. 2021;184(2):219-25.
3. Gürel MS AA, Durdu M, Erdemir VA, Karadağ AS. Temel Dermatoloji: İstanbul Tıp Kitabevi; 2023. 429-44 p.
4. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet. 2012;379(9813):361-72.
5. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. Lancet. 2000;355(9214):1518-9.
6. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(10):1096-100.
7. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. Physiol Rev. 2011;91(1):151-75.
8. Bowe W, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. Benef Microbes. 2014;5(2):185-99.
9. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2010;63(1):124-41.
10. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. Arch Dermatol. 2002;138(12):1584-90.
11. De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. Microorganisms. 2021;9(2).
12. Plewig G MB, Chen WC. Plewig ve Kligman'ın Akne ve Rozase Kitabı. Dördüncü Baskı ed. AS K, editor: Kongre Kitapevi; 2022. 609-58 p.
13. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. J Am Acad Dermatol. 1995;32(5 Pt 3):S15-25.
14. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. Horm Res. 2000;54(5-6):230-42.
15. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004;22(5):360-6.
16. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. Mediators Inflamm. 2010;2010.
17. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. J Am Acad Dermatol. 1986;14(2 Pt 1):221-5.
18. 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.
19. Picardo M, Zompetta C, De Luca C, Amantea A, Faggioni A, Nazzaro-Porro M, et al. Squalene peroxides may contribute to ultraviolet light-induced immunological effects. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1991;8(3):105-10.
20. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. J Invest Dermatol. 2004;123(1):1-12.
21. Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. Arch Dermatol. 1992;128(10):1345-8.

22. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. Arch Dermatol. 1994;130(3):308-14.

23. Lookingbill DP, Horton R, Demers LM, Egan N, Marks JG, Jr., Santen RJ. Tissue production of androgens in women with acne. J Am Acad Dermatol. 1985;12(3):481-7.

24. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc. 2001;34(1):29-40.

25. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(4):316-23.

26. Kligman AM, Katz AG. Pathogenesis of acne vulgaris. I. Comedogenic properties of human sebum in external ear canal of the rabbit. Arch Dermatol. 1968;98(1):53-7.

27. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. Dermatology. 2003;206(1):11-6.

28. Castillo DE, Nanda S, Keri JE. Propionibacterium (Cutibacterium) acnes Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives. Dermatol Ther (Heidelb). 2019;9(1):19-31.

29. Liu PF, Hsieh YD, Lin YC, Two A, Shu CW, Huang CM. Propionibacterium acnes in the pathogenesis and immunotherapy of acne vulgaris. Curr Drug Metab. 2015;16(4):245-54.

30. Dessinioti C, Katsambas A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. Clin Dermatol. 2017;35(2):163-7.

31. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. Microbes Infect. 2006;8(8):2195-205.

32. Jonczyk-Matysiak E, Weber-Dabrowska B, Zaczek M, Miedzybrodzki R, Letkiewicz S, Lusiak-Szelchowska M, et al. Prospects of Phage Application in the Treatment of Acne Caused by Propionibacterium acnes. Front Microbiol. 2017;8:164.

33. Dreno B, Pecastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32 Suppl 2:5-14.

34. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of Propionibacterium acnes identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. PLoS One. 2010;5(8):e12277.

35. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. PLoS One. 2012;7(7):e41480.

36. Tomida S, Nguyen L, Chiu BH, Liu J, Sodergren E, Weinstock GM, et al. Pan-genome and comparative genome analyses of propionibacterium acnes reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. mBio. 2013;4(3):e00003-13.

37. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. Dermatology. 2003;206(2):96-105.

38. Scott DG, Cunliffe WJ, Gowland G. Activation of complement-a mechanism for the inflammation in acne. Br J Dermatol. 1979;101(3):315-20.

39. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun. 1995;63(8):3158-65.

40. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am J Pathol. 2005;166(6):1691-9.

41. Fisher GJ, Talwar HS, Lin J, Lin P, McPhillips F, Wang Z, et al. Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo. J Clin Invest. 1998;101(6):1432-40.

42. 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.

43. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M, et al. The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. Nature. 1999;401(6755):811-5.

44. 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.

45. Mastrofrancesco A, Kokot A, Eberle A, Gibbons NC, Schallreuter KU, Strozyk E, et al. KdPT, a tripeptide derivative of alpha-melanocyte-stimulating hormone, suppresses IL-1 beta-mediated cytokine expression and signaling in human sebocytes. J Immunol. 2010;185(3):1903-11.

46. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. Trends Immunol. 2005;26(8):447-54.

47. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Mol Cell. 2002;10(2):417-26.

48. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garban HJ, Kim J. Propionibacterium acnes Induces IL-1beta secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. J Invest Dermatol. 2014;134(2):381-8.

49. Raj PA, Dentino AR. Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. FEMS Microbiol Lett. 2002;206(1):9-18.

50. Schroder JM. Epithelial peptide antibiotics. Biochem Pharmacol. 1999;57(2):121-34.

51. 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.

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. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. Exp Dermatol. 1998;7(4):191-7.

54. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121(1):20-7.

55. 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.

56. O'Connor W, Jr., Zenewicz LA, Flavell RA. The dual nature of T(H)17 cells: shifting the focus to function. Nat Immunol. 2010;11(6):471-6.

57. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J Invest Dermatol. 2015;135(1):110-8.

58. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, et al. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. J Dermatol Sci. 2009;55(1):47-52.

59. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. Eur J Dermatol. 2011;21(3):323-33.

60. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(8):953-7.

61. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne. Dermatology. 2006;212(2):145-9.

62. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. J Invest Dermatol. 2009;129(9):2136-41.

63. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. J Invest Dermatol. 2002;119(6):1317-22.

64. Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. J Cutan Med Surg. 1998;3(1):9-15.

65. Tian LM, Xie HF, Yang T, Hu YH, Li J, Wang WZ. Association study of tumor necrosis factor receptor type 2 M196R and toll-like receptor 2 Arg753Gln polymorphisms with acne vulgaris in a Chinese Han ethnic group. Dermatology. 2010;221(3):276-84.

66. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. Dermatology. 2003;206(1):24-8.

67. He L, Yang Z, Yu H, Cheng B, Tang W, Dong Y, et al. The relationship between CYP17 -34T/C polymorphism and acne in Chinese subjects revealed by sequencing. Dermatology. 2006;212(4):338-42.

68. Munro CS, Wilkie AO. Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. Lancet. 1998;352(9129):704-5.

69. Melnik B, Schmitz G. FGFR2 signaling and the pathogenesis of acne. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6(9):721-8.

70. 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.

71. Sarıcaoğlu H Üİ, Karaman G, Kesikoğlu AF, Karadağ AS, Aktürk AŞ, Kalkan G. Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi. Sarıcaoğlu H Üİ, Karaman G, Kesikoğlu AF, Karadağ AS, Aktürk AŞ, Kalkan G, editor. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018.

72. Kligman AM, Mills OH, Jr. "Acne cosmetica". Arch Dermatol. 1972;106(6):843-50.

73. Korting HC, Borelli C, Schollmann C. [Acne vulgaris. Role of cosmetics]. Hautarzt. 2010;61(2):126-31.

74. Seneschal J, Kubica E, Boursault L, Stokkermans J, Labreze C, Milpied B, et al. Exogenous inflammatory acne due to combined application of cosmetic and facial rubbing. Dermatology. 2012;224(3):221-3.

75. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168(3):474-85.

76. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Arch Dermatol. 2003;139(7):897-900.

77. Born J, Hansen K, Marshall L, Molle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. Nature. 1999;397(6714):29-30.

78. Albuquerque RG, Rocha MA, Bagatin E, Tufik S, Andersen ML. Could adult female acne be associated with modern life? Arch Dermatol Res. 2014;306(8):683-8.

79. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(3):326-33.

80. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. 'Smoker's acne': a new clinical entity? Br J Dermatol. 2007;157(5):1070-1.

81. Fulton JE, Jr., Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. JAMA. 1969;210(11):2071-4.

82. Anderson PC. Foods as the cause of acne. Am Fam Physician. 1971;3(3):102-3.

83. Meixiong J, Ricco C, Vasavda C, Ho BK. Diet and acne: A systematic review. JAAD Int. 2022;7:95-112.

84. Ratnam AV, Jayaraju K. Skin diseases in Zambia. Br J Dermatol. 1979;101(4):449-53.

85. Bechelli LM, Haddad N, Pimenta WP, Pagnano PM, Melchior E, Jr., Fregnan RC, et al. Epidemiological survey of skin diseases in schoolchildren living in the Purus Valley (Acre State, Amazonia, Brazil). Dermatologica. 1981;163(1):78-93.

86. Steiner PE. Necropsies on Okinawans; anatomic and pathologic observations. Arch Pathol (Chic). 1946;42(4):359-80.

87. Conforti C, Agozzino M, Emendato G, Fai A, Fichera F, Marangi GF, et al. Acne and diet: a review. Int J Dermatol. 2022;61(8):930-4.

88. Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. Int J Dermatol. 2021;60(6):672-85.

89. Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. Clin Dermatol. 2004;22(5):387-93.

90. Huang Y, Liu L, Hao Z, Chen L, Yang Q, Xiong X, et al. Potential roles of gut microbial tryptophan metabolites in the complex pathogenesis of acne vulgaris. Front Microbiol. 2022;13:942027.

91. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. J Am Acad Dermatol. 2000;43(1 Pt 1):1-16; quiz -8.

92. Romeo J, Warnberg J, Nova E, Diaz LE, Gomez-Martinez S, Marcos A. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. Br J Nutr. 2007;98 Suppl 1:S111-5.

93. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Dreno B. Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1631-7.

94. Vongraviopap S, Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. Int J Dermatol. 2016;55(5):587-91.

95. Delost GR, Delost ME, Lloyd J. The impact of chocolate consumption on acne vulgaris in college students: A randomized crossover study. J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):220-2.

96. El Darouti MA, Zeid OA, Abdel Halim DM, Hegazy RA, Kadry D, Shehab DI, et al. Salty and spicy food; are they involved in the pathogenesis of acne vulgaris? A case controlled study. J Cosmet Dermatol. 2016;15(2):145-9.

97. Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. Eur J Dermatol. 2010;20(6):768-72.

98. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. Arch Dermatol. 2003;139(5):668-70.

99. Skroza N, Tolino E, Semyonov L, Proietti I, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Mediterranean diet and familial dysmetabolism as factors influencing the development of acne. Scand J Public Health. 2012;40(5):466-74.

100. Shalita AR. Acne: clinical presentations. Clin Dermatol. 2004;22(5):385-6.

101. Holmes RL, Williams M, Cunliffe WJ. Pilo-sebaceous duct obstruction and acne. Br J Dermatol. 1972;87(4):327-32.

102. Saurat JH. Strategic Targets in Acne: The Comedone Switch in Question. Dermatology. 2015;231(2):105-11.

103. Layton AM EE, Zouboulis CC. Rook’s Textbook of Dermatology. Ninth edition ed. Griffiths CEM BJ, Bleiker T, Calmers R, Creamer D, editor2016.

104. Ramli R, Malik AS, Hani AF, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. Skin Res Technol. 2012;18(1):1-14.

105. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. Clin Dermatol. 2004;22(5):367-74.

106. Plewig G, Kligman AM. Induction of acne by topical steroids. Arch Dermatol Forsch. 1973;247(1):29-52.

107. White GL, Jr., Tyler LS. Blackmarket steroids complicate acne therapy. J Fam Pract. 1987;25(3):214.

108. Crow KD. Chloracne and its potential clinical implications. Clin Exp Dermatol. 1981;6(3):243-57.

109. Coenraads PJ, Brouwer A, Olie K, Tang N. Chloracne. Some recent issues. Dermatol Clin. 1994;12(3):569-76.

110. Williamson DM, Cunliffe WJ, Gatecliff M, Scott DG. Acute ulcerative acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. Clin Exp Dermatol. 1977;2(4):351-4.

111. Zeichner JA. Inflammatory Acne Treatment: Review of Current and New Topical Therapeutic Options. J Drugs Dermatol. 2016;15(1 Suppl 1):s11-6.

112. Lanoue J, Goldenberg G. Acne scarring: a review of cosmetic therapies. Cutis. 2015;95(5):276-81.

113. Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. J Am Acad Dermatol. 2008;59(4):659-76.

114. Darji K, Varade R, West D, Armbrecht ES, Guo MA. Psychosocial Impact of Postinflammatory Hyperpigmentation in Patients with Acne Vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(5):18-23.

115. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics. 2013;131 Suppl 3:S163-86.

116. Paller AS MA. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. Fifth edition ed. China: Elsevier Saunders; 2016.

117. Maronas-Jimenez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. Dermatol Clin. 2016;34(2):195-202.

118. Yeo L, Ormerod AD. Treatment of acne in children. Am J Clin Dermatol. 2014;15(2):77-86.

119. Admani S, Barrio VR. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence. Dermatol Ther. 2013;26(6):462-6.

120. Que SKT, Whitaker-Worth DL, Chang MW. Acne: Kids are not just little people. Clin Dermatol. 2016;34(6):710-6.

121. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(9):1480-90.

122. Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. Clin Dermatol. 2017;35(2):138-46.

123. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans. Int J Dermatol. 1998;37(4):254-7.

124. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(5):501-7.

125. Jansen T, Romiti R, Plewig G. Acute severe acne in a female patient (acne fulminans?). Br J Dermatol. 1999;141(5):945-7.

126. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. Br J Dermatol. 1999;141(2):307-9.

127. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(6):637-46.

128. Li C, Zuo Y, Wu N, Li L, Li F, Zhang W, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single centre study of a cohort of 164 patients. Rheumatology (Oxford). 2016;55(6):1023-30.

129. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. J Am Acad Dermatol. 2017;77(1):109-17.

130. Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, Cugno M. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. Br J Dermatol. 2016;175(5):882-91.

131. Calderon-Castrat X, Bancalari-Diaz D, Roman-Curto C, Romo-Melgar A, Amoros-Cerdan D, Alcaraz-Mas LA, et al. PSTPIP1 gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome. Br J Dermatol. 2016;175(1):194-8.

132. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. JAMA Dermatol. 2013;149(6):762-4.

133. Aksoy HÖ, M. Akne Şiddet Değerlendirilmesi. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol. 2020;54.

134. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol. 1997;36(6):416-8.

135. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician. 2004;69(9):2123-30.

136. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. Molecules. 2016;21(8).

137. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945-73 e33.

138. Cunliffe WJ, Dodman B, Ead R. Benzoyl peroxide in acne. Practitioner. 1978;220(1317):479-82.

139. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. Dermatologica. 1986;172(5):263-7.

140. Schutte H, Cunliffe WJ, Forster RA. The short-term effects of benzoyl peroxide lotion on the resolution of inflamed acne lesions. Br J Dermatol. 1982;106(1):91-4.

141. Charnock C, Brudeli B, Klaveness J. Evaluation of the antibacterial efficacy of diesters of azelaic acid. Eur J Pharm Sci. 2004;21(5):589-96.

142. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. J Dermatolog Treat. 2022;33(2):722-32.

143. Gupta AK, Gover MD. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. Int J Dermatol. 2007;46(5):533-8.

144. Johnson BA, Nunley JR. Topical therapy for acne vulgaris. How do you choose the best drug for each patient? Postgrad Med. 2000;107(3):69-70, 3-6, 9-80.

145. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris. Eur J Dermatol. 1999;9(1):25-8.

146. Holland KT, Bojar RA, Cunliffe WJ, Cutcliffe AG, Eady EA, Farooq L, et al. The effect of zinc and erythromycin on the growth of erythromycin-resistant and erythromycin-sensitive isolates of Propionibacterium acnes: an in-vitro study. Br J Dermatol. 1992;126(5):505-9.

147. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. Drugs. 2004;64(21):2389-97.

148. Mills O, Jr., Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. Acta Derm Venereol. 2002;82(4):260-5.

149. Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Topical tetracycline hydrochloride vs. topical clindamycin phosphate in the treatment of acne: a comparative study. Int J Dermatol. 1981;20(6):445-8.

150. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, Clendenning WE, Dobson RL, Jordan WP, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. Arch Dermatol. 1981;117(8):482-5.

151. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. Clin Dermatol. 2004;22(5):398-407.

152. Stuttgen G. Historical perspectives of tretinoin. J Am Acad Dermatol. 1986;15(4 Pt 2):735-40.

153. Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. Practitioner. 1976;216(1291):106-9.

154. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. Am J Clin Dermatol. 2003;4(7):473-92.

155. Skov MJ, Quigley JW, Bucks DA. Topical delivery system for tretinoin: research and clinical implications. J Pharm Sci. 1997;86(10):1138-43.

156. Hsu P, Litman GI, Brodell RT. Overview of the treatment of acne vulgaris with topical retinoids. Postgrad Med. 2011;123(3):153-61.

157. Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids. Their uses in dermatology. Dermatol Clin. 1993;11(1):107-15.

158. 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.

159. Lucky A, Jorizzo JL, Rodriguez D, Jones TM, Stewart DM, Tschen EH, et al. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.1% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2001;68(4 Suppl):34-40.

160. Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, Jones TM, Liu Y, Graeber M, et al. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle. Cutis. 2005;76(2):145-51.

161. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, Herbert AA, Hickman JG, Maloney JM, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. Cutis. 1999;63(6):349-54.

162. Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. Cutis. 2001;67(6 Suppl):4-9.

163. Webster GF, Guenther L, Poulin YP, Solomon BA, Loven K, Lee J. A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris. Cutis. 2002;69(2 Suppl):4-11.

164. Leyden JJ, Tanghetti EA, Miller B, Ung M, Berson D, Lee J. Once-daily tazarotene 0.1 % gel versus once-daily tretinoin 0.1 % microsponge gel for the treatment of facial acne vulgaris: a double-blind randomized trial. Cutis. 2002;69(2 Suppl):12-9.

165. Shalita A, Miller B, Menter A, Abramovits W, Loven K, Kakita L. Tazarotene cream versus adapalene cream in the treatment of facial acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. J Drugs Dermatol. 2005;4(2):153-8.

166. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2007;56(3):439 e1-10.

167. Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. Dermatol Ther. 2016;29(5):377-84.

168. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Kang S, Leyden JJ, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. Eur J Dermatol. 2014;24(3):330-4.

169. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. Australas J Dermatol. 2014;55(2):111-8.

170. Tzellos T, Zampeli V, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Treating acne with antibiotic-resistant bacterial colonization. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(8):1233-47.

171. Mays RM, Gordon RA, Wilson JM, Silapunt S. New antibiotic therapies for acne and rosacea. Dermatol Ther. 2012;25(1):23-37.

172. 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.

173. Tan J, Boyal S, Desai K, Knezevic S. Oral Isotretinoin: New Developments Relevant to Clinical Practice. Dermatol Clin. 2016;34(2):175-84.

174. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris--10 years later: a safe and successful treatment. Br J Dermatol. 1993;129(3):292-6.

175. Layton A. The use of isotretinoin in acne. Dermatoendocrinol. 2009;1(3):162-9.

176. 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.

177. Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. Br J Dermatol. 2011;165(3):526-33.

178. Lumsden KR, Nelson AM, Dispenza MC, Gilliland KL, Cong Z, Zaenglein AL, et al. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. Br J Dermatol. 2011;165(2):302-10.

179. 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.

180. 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.

181. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. Dermatology. 1999;198(3):278-83.

182. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2006;54(4):644-6.

183. De D, Kanwar AJ. Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin in the management of moderate to severe acne: a preliminary open-label, prospective, non-comparative, single-centre study. Clin Drug Investig. 2011;31(8):599-604.

184. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. Arch Dermatol Res. 2007;299(10):467-73.

185. De Marchi MA, Maranhao RC, Brandizzi LI, Souza DR. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. Arch Dermatol Res. 2006;297(9):403-8.

186. Zachariae H. Delayed wound healing and keloid formation following argon laser treatment or dermabrasion during isotretinoin treatment. Br J Dermatol. 1988;118(5):703-6.

187. Basak PY, Cetin ES, Gurses I, Ozseven AG. The effects of systemic isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial floras in patients with acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(3):332-6.

188. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. J Am Acad Dermatol. 1992;26(4):599-606.

189. Arrington EA, Patel NS, Gerancher K, Feldman SR. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide. Cutis. 2012;90(2):83-90.

190. Boisselle A, Dionne FT, Tremblay RR. Interaction of spironolactone with rat skin androgen receptor. Can J Biochem. 1979;57(7):1042-6.

191. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. J Am Acad Dermatol. 2000;43(3):498-502.

192. van de Kerkhof PC, Kleinpenning MM, de Jong EM, Gerritsen MJ, van Dooren-Greebe RJ, Alkemade HA. Current and future treatment options for acne. J Dermatolog Treat. 2006;17(4):198-204.

193. Adalatkhah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011;4:117-21.

194. Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK, Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women. Indian J Dermatol. 2014;59(2):107-15.

195. Dreno B, Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Rendon MI, et al. Expert opinion: efficacy of superficial chemical peels in active acne management--what can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(6):695-704.

196. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA, Carter LN. The use of a novel intense pulsed light and heat source and ALA-PDT in the treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2004;3(6 Suppl):S15-9.

197. Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI, et al. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. Br J Dermatol. 2004;151(3):616-22.

198. Levine RM, Rasmussen JE. Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne. Arch Dermatol. 1983;119(6):480-1.

199. Lee SJ, Hyun MY, Park KY, Kim BJ. A tip for performing intralesional triamcinolone acetonide injections in acne patients. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):e127-8.

200. Rios-Arce ND, Collins FL, Schepper JD, Steury MD, Raehtz S, Mallin H, et al. Epithelial Barrier Function in Gut-Bone Signaling. Adv Exp Med Biol. 2017;1033:151-83.

201. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. Cell Mol Life Sci. 2013;70(4):631-59.

202. Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2(4):285-93.

203. Baum B, Georgiou M. Dynamics of adherens junctions in epithelial establishment, maintenance, and remodeling. J Cell Biol. 2011;192(6):907-17.

204. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(11):799-809.

205. Ma TY AJ, Turner JR. Tight Junctions and the Intestinal Barrier. Physiol Gastrointest Tract. 2012.

206. Konig J, Wells J, Cani PD, Garcia-Rodenas CL, MacDonald T, Mercenier A, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7(10):e196.

207. Gong J, Hu M, Huang Z, Fang K, Wang D, Chen Q, et al. Berberine Attenuates Intestinal Mucosal Barrier Dysfunction in Type 2 Diabetic Rats. Front Pharmacol. 2017;8:42.

208. Wu G, Knabe DA, Flynn NE. Synthesis of citrulline from glutamine in pig enterocytes. Biochem J. 1994;299 (Pt 1)(Pt 1):115-21.

209. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. Gastroenterology. 2003;124(5):1210-9.

210. Papadia C, Sherwood RA, Kalantzis C, Wallis K, Volta U, Fiorini E, et al. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. Am J Gastroenterol. 2007;102(7):1474-82.

211. Srinivasan B, Kolli AR, Esch MB, Abaci HE, Shuler ML, Hickman JJ. TEER measurement techniques for in vitro barrier model systems. J Lab Autom. 2015;20(2):107-26.

212. Sambuy Y, De Angelis I, Ranaldi G, Scarino ML, Stammati A, Zucco F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. Cell Biol Toxicol. 2005;21(1):1-26.

213. van de Poll MC, Derikx JP, Buurman WA, Peters WH, Roelofs HM, Wigmore SJ, et al. Liver manipulation causes hepatocyte injury and precedes systemic inflammation in patients undergoing liver resection. World J Surg. 2007;31(10):2033-8.

214. McMonagle MP, Halpenny M, McCarthy A, Mortell A, Manning F, Kilty C, et al. Alpha glutathione S-transferase: a potential marker of ischemia-reperfusion injury of the intestine after cardiac surgery? J Pediatr Surg. 2006;41(9):1526-31.

215. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. World J Gastrointest Surg. 2010;2(3):61-9.

216. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. Gastroenterology. 1995;108(5):1566-81.

217. Jenkins RT, Ramage JK, Jones DB, Collins SM, Goodacre RL, Hunt RH. Small bowel and colonic permeability to 51Cr-EDTA in patients with active inflammatory bowel disease. Clin Invest Med. 1988;11(2):151-5.

218. Turksen K, Troy TC. Barriers built on claudins. J Cell Sci. 2004;117(Pt 12):2435-47.

219. Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. Gastroenterology. 2001;120(2):411-22.

220. Derikx JP, van Waardenburg DA, Thuijls G, Willigers HM, Koenraads M, van Bijnen AA, et al. New Insight in Loss of Gut Barrier during Major Non-Abdominal Surgery. PLoS One. 2008;3(12):e3954.

221. Thuijls G, de Haan JJ, Derikx JP, Daissormont I, Hadfoune M, Heineman E, et al. Intestinal cytoskeleton degradation precedes tight junction loss following hemorrhagic shock. Shock. 2009;31(2):164-9.

222. Thuijls G, Derikx JP, de Haan JJ, Grootjans J, de Bruine A, Masclee AA, et al. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. J Clin Gastroenterol. 2010;44(1):e14-9.

223. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. Gastroenterology. 2002;123(5):1607-15.

224. De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, et al. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. BMC Microbiol. 2010;10:63.

225. Edwards CJ. Commensal gut bacteria and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(8):1477-14797.

226. Makela M, Vaarala O, Hermann R, Salminen K, Vahlberg T, Veijola R, et al. Enteral virus infections in early childhood and an enhanced type 1 diabetes-associated antibody response to dietary insulin. J Autoimmun. 2006;27(1):54-61.

227. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Foureau DM, Haque-Begum S, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol. 2009;183(10):6041-50.

228. Westall FC. Abnormal hormonal control of gut hydrolytic enzymes causes autoimmune attack on the CNS by production of immune-mimic and adjuvant molecules: A comprehensive explanation for the induction of multiple sclerosis. Med Hypotheses. 2007;68(2):364-9.

229. Fasano A. Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. Am J Pathol. 2008;173(5):1243-52.

230. Cereijido M, Contreras RG, Flores-Benitez D, Flores-Maldonado C, Larre I, Ruiz A, et al. New diseases derived or associated with the tight junction. Arch Med Res. 2007;38(5):465-78.

231. Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! Gut. 2001;49(2):159-62.

232. Bodinier M, Legoux MA, Pineau F, Triballeau S, Segain JP, Brossard C, et al. Intestinal translocation capabilities of wheat allergens using the Caco-2 cell line. J Agric Food Chem. 2007;55(11):4576-83.

233. Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, Namane A, Cellier C, Cerf-Bensussan N, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. Gastroenterology. 2003;125(3):696-707.

234. Moreno FJ, Rubio LA, Olano A, Clemente A. Uptake of 2S albumin allergens, Ber e 1 and Ses i 1, across human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. J Agric Food Chem. 2006;54(22):8631-9.

235. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. Gastroenterology. 1989;97(6):1562-84.

236. Brandtzaeg P. Overview of the mucosal immune system. Curr Top Microbiol Immunol. 1989;146:13-25.

237. Yuksel M, Ulfer G. Measurement of the serum zonulin levels in patients with acne rosacea. J Dermatolog Treat. 2022;33(1):389-92.

238. Sheen YH, Jee HM, Kim DH, Ha EK, Jeong IJ, Lee SJ, et al. Serum zonulin is associated with presence and severity of atopic dermatitis in children, independent of total IgE and eosinophil. Clin Exp Allergy. 2018;48(8):1059-62.

239. Arslan S, Altunisik N, Turkmen D, Uremis MM, Sener S, Turkoz Y. Evaluation of plasma zonulin level and its relationship with inflammatory cytokines in patients with vitiligo. J Cosmet Dermatol. 2023;22(3):1011-6.

240. Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, et al. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(9):810 e1- e4.

241. Hoshiko H, Feskens EJM, Oosterink E, Ariens RMC, Mes JJ, de Wit NJW. Exploring the Link between Leaky-Gut-Related Markers and Metabolic Health in a Large Dutch Adult Population. Metabolites. 2021;11(12).

242. Kume T, Acar S, Tuhan H, Catli G, Anik A, Gursoy Calan O, et al. The Relationship between Serum Zonulin Level and Clinical and Laboratory Parameters of Childhood Obesity. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(1):31-8.

243. Morkl S, Lackner S, Meinitzer A, Mangge H, Lehofer M, Halwachs B, et al. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. Eur J Nutr. 2018;57(8):2985-97.

244. Leech B, McIntyre E, Steel A, Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. Int J Clin Pract. 2019;73(10):e13385.

245. Paray BA, Albeshr MF, Jan AT, Rather IA. Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State. Int J Mol Sci. 2020;21(24).

246. Malickova K, Francova I, Lukas M, Kolar M, Kralikova E, Bortlik M, et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. Pract Lab Med. 2017;9:39-44.

247. Wang H, Chen X, Gao Q, Liu K, Bi G, Deng J, et al. Smoking induces the occurrence of colorectal cancer via changing the intestinal permeability. J BUON. 2021;26(3):1009-15.

248. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastian VP, Alvarez-Lobos MM, et al. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Front Immunol. 2018;9:74.

249. Mills CM, Peters TJ, Finlay AY. Does smoking influence acne? Clin Exp Dermatol. 1993;18(2):100-1.

250. Karadag AS, Balta I, Saricaoglu H, Kilic S, Kelekci KH, Yildirim M, et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study. G Ital Dermatol Venereol. 2019;154(2):177-85.

251. Pereira Duquia R, da Silva dos Santos I, de Almeida Jr H, Martins Souza PR, de Avelar Breunig J, Zouboulis CCJD. Epidemiology of acne vulgaris in 18-year-old male army conscripts in a South Brazilian city. 2017;233(2-3):145-54.

252. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. BMC Dermatol. 2012;12:13.

253. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Exp Dermatol. 2009;18(10):833-41.

254. Ben-Amitai D, Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(8):950-4.

255. Penso L, Touvier M, Deschasaux M, Szabo de Edelenyi F, Hercberg S, Ezzedine K, et al. Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors: Findings From the NutriNet-Sante Prospective Cohort Study. JAMA Dermatol. 2020;156(8):854-62.

256. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol. 2005;52(2):207-14.

257. Suppiah TSS, Sundram TKM, Tan ESS, Lee CK, Bustami NA, Tan CK. Acne vulgaris and its association with dietary intake: a Malaysian perspective. Asia Pac J Clin Nutr. 2018;27(5):1141-5.

258. Aghasi M, Golzarand M, Shab-Bidar S, Aminianfar A, Omidian M, Taheri F. Dairy intake and acne development: A meta-analysis of observational studies. Clin Nutr. 2019;38(3):1067-75.

259. LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. J Am Acad Dermatol. 2016;75(2):318-22.

260. Kang SH, Kim JU, Imm JY, Oh S, Kim SH. The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products. J Dairy Sci. 2006;89(2):402-9.

261. Podgorska A, Puscion-Jakubik A, Markiewicz-Zukowska R, Gromkowska-Kepka KJ, Socha K. Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information. Healthcare (Basel). 2021;9(6).

262. Burris J, Shikany JM, Rietkerk W, Woolf K. A Low Glycemic Index and Glycemic Load Diet Decreases Insulin-like Growth Factor-1 among Adults with Moderate and Severe Acne: A Short-Duration, 2-Week Randomized Controlled Trial. J Acad Nutr Diet. 2018;118(10):1874-85.

263. Akpinar Kara Y, Ozdemir D. Evaluation of food consumption in patients with acne vulgaris and its relationship with acne severity. J Cosmet Dermatol. 2020;19(8):2109-13.

264. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2007;57(2):247-56.

265. Lin PH, Howard L, Freedland SJ. Weight loss via a low-carbohydrate diet improved the intestinal permeability marker, zonulin, in prostate cancer patients. Ann Med. 2022;54(1):1221-5.

266. Kucharska A, Szmurlo A, Sinska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33(2):81-6.

267. Wolkenstein P, Machovcova A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(2):298-306.

268. Aalemi AK, Anwar I, Chen H. Dairy consumption and acne: a case control study in Kabul, Afghanistan. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019;12:481-7.

269. Shin JH, Kim CS, Cha L, Kim S, Lee S, Chae S, et al. Consumption of 85% cocoa dark chocolate improves mood in association with gut microbial changes in healthy adults: a randomized controlled trial. J Nutr Biochem. 2022;99:108854.

270. Nocella C, Cavarretta E, Fossati C, Pigozzi F, Quaranta F, Peruzzi M, et al. Dark Chocolate Intake Positively Modulates Gut Permeability in Elite Football Athletes: A Randomized Controlled Study. Nutrients. 2023;15(19).

271. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):241-6.

272. Di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F, Bonci A, Carla C, Musumeci ML, et al. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. J Am Acad Dermatol. 2016;75(6):1134-41 e1.

273. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. BMC Public Health. 2009;9:340.

274. Grossi E, Cazzaniga S, Crotti S, Naldi L, Di Landro A, Ingordo V, et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(1):96-100.

275. El-Akawi Z, Abdel-Latif Nemr N, Abdul-Razzak K, Al-Aboosi M. Factors believed by Jordanian acne patients to affect their acne condition. East Mediterr Health J. 2006;12(6):840-6.

276. Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. Int J Mol Sci. 2021;22(21).

277. Liu X, Shao Y, Sun J, Tu J, Wang Z, Tao J, et al. Egg consumption improves vascular and gut microbiota function without increasing inflammatory, metabolic, and oxidative stress markers. Food Sci Nutr. 2022;10(1):295-304.

278. Nettleford SK, Prabhu KS. Selenium and Selenoproteins in Gut Inflammation-A Review. Antioxidants (Basel). 2018;7(3).

279. Firdaus S, Sultan N, Anwar AI, Khan AA. DIET AND ACNE. 2021.

280. Logan AC. Omega-3 fatty acids and acne. Arch Dermatol. 2003;139(7):941-2; author reply 2-3.

281. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Exp Biol Med (Maywood). 2008;233(6):674-88.

282. Barrea L, Donnarumma M, Cacciapuoti S, Muscogiuri G, De Gregorio L, Blasio C, et al. Phase angle and Mediterranean diet in patients with acne: Two easy tools for assessing the clinical severity of disease. J Transl Med. 2021;19(1):171.

283. Bertolani M, Rodighiero E, Saleri R, Pedrazzi G, Bertoli S, Leone A, et al. The influence of Mediterranean diet in acne pathogenesis and the correlation with insulin-like growth factor-1 serum levels: Implications and results. Dermatol Reports. 2022;14(1):9143.

284. Sain A, Sahu S, Naskar D. Potential of olive oil and its phenolic compounds as therapeutic intervention against colorectal cancer: a comprehensive review. Br J Nutr. 2022;128(7):1257-73.

285. Badder Hina Afnan SAA, Mehreen Amer, Sahar Soomro, Areesha Khan, Rabiya Khan, Meeraal Kaikaus. Dietary intake of patients with acne vulgaris in Karachi: an observational study. J Univ Med Dent Coll. 2021;12:275-82.

286. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005;2(9):416-22.

287. George RM, Sridharan R. Factors Aggravating or Precipitating Acne in Indian Adults: A Hospital-Based Study of 110 Cases. Indian J Dermatol. 2018;63(4):328-31.

288. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. Exp Dermatol. 2013;22(5):311-5.

289. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. Dermatoendocrinol. 2012;4(1):20-32.

290. Li DP, Cui M, Tan F, Liu XY, Yao P. High Red Meat Intake Exacerbates Dextran Sulfate-Induced Colitis by Altering Gut Microbiota in Mice. Front Nutr. 2021;8:646819.

291. Bibbo S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferri F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(22):4742-9.

292. Lunn JC, Kuhnle G, Mai V, Frankenfeld C, Shuker DE, Glen RC, et al. The effect of haem in red and processed meat on the endogenous formation of N-nitroso compounds in the upper gastrointestinal tract. Carcinogenesis. 2007;28(3):685-90.

293. Eman M. K. Youssef MKEY. Diet and Acne in Upper Egypt. American Journal of Dermatology and Venereology. 2014.

294. Jamka M, Kulczynski B, Juruc A, Gramza-Michalowska A, Stokes CS, Walkowiak J. The Effect of the Paleolithic Diet vs. Healthy Diets on Glucose and Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2020;9(2).

295. Sjolander A, Magnusson KE, Latkovic S. The effect of concanavalin A and wheat germ agglutinin on the ultrastructure and permeability of rat intestine. A possible model for an intestinal allergic reaction. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1984;75(3):230-6.

296. Sugizaki CSA, Naves MMV. Potential Prebiotic Properties of Nuts and Edible Seeds and Their Relationship to Obesity. Nutrients. 2018;10(11).

297. Al-Asmakh M, Hedin L. Microbiota and the control of blood-tissue barriers. Tissue Barriers. 2015;3(3):e1039691.

298. Tuncayengin Ö, Gürel, ME., Şimlek, Z. Türkçe Akne Yaşam Kalite Ölçeği Geliştirilmesi ve Yaşam Kalitesinin Akne Şiddeti ile Değişimi. Turkiye Klinikleri J Dermatol. 2010;20:117-25.

EKLER

Ek 1. Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği (298)

Aşağıdaki soruları okurken son bir haftalık dönemi düşünerek cevaplayınız. Eğer soru sizin durumunuzla ilgili değilse (Hiçbir zaman-Asla) seçeneğini işaretleyiniz.

Teşekkürler

Değerlendirme(0-44): Her zaman-daima= 4 Sıklıkla-çoğunlukla= 3 Ara sıra-bazen= 2 Nadiren=1 Hiçbir zaman-asla= 0

1) Sivilcelerinizden dolayı kendinizi rahatsız, huzursuz, sinirli ve stresli hissediyor musunuz?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

2) Sivilcelerinizden dolayı fiziksel görünümünüzün bozulduğunu ve güzel olmadığınızı düşündüğünüz, aynaya bakmaktan kaçındığınız

oluyor mu?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

3) Sivilcelerinizden dolayı ev işleriniz, okul/iş hayatınız olumsuz yönde etkileniyor mu?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

4) Sivilcelerinizle ilgili olarak çevrenizdeki kişiler tarafından sorular sorularak hatırlatılmasından dolayı kendinizi rahatsız hissediyor musunuz?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

5) Sivilcelerinizden dolayı arkadaşlarınızdan uzak durduğunuz, sosyal ortamlara giremediğiniz oluyor mu?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

6) Yüzünüzde ortaya çıkan sivilceler, yaralar, ağrı, kaşıntı, leke gibi şikâyetleriniz yaşantınızı kısıtlıyor mu?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

7) Sivilcelerinizden dolayı insanların sizden uzak durduğunu, el sıkışmak, öpüşmek gibi yakın temasa girmediğini düşünüyor musunuz?

Bundan dolayı çevrenizdeki insanlardan uzaklaşıyor musunuz?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

8) Sivilcelerinizden dolayı karşı cins tarafından beğenilmeyeceğinizi, istenmeyeceğinizi düşünüyor musunuz?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

9) Sivilcelerinizin hiç düzelmeyeceği veya tekrarlayacağını düşünerek umutsuzluğa kapıldığınız oluyor mu?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

10) Sivilcelerinizin tedavisi için uğraşmak veya zaman harcamak canınızı sıkıyor mu?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

11) Sivilceleriniz istediğinizi yemenize, giyinmenize, makyaj yapmanıza, temizlemenize engel oluyor mu?

a) Her zaman-daima

b) Sıklıkla-çoğunlukla

c) Ara sıra-bazen

d) Nadiren

e) Hiçbir zaman-asla

Ek 2. Diyet Anketi

1. Haftada kaç porsiyon kırımızı et tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
2. Haftada kaç porsiyon beyaz et (tavuk, hindi vb.) tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
3. Haftada kaç porsiyon balık tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
4. Günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
5. Günde kaç porsiyon meyve tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
6. Günde kaç bardak süt tüketiyorsunuz ? (Tükettiğiniz sütün tam yağlı, yarım yağlı veya yağsız olduğunu belirtiniz) (1 bardak 200 ml)
7. Günde kaç bardak süt ürünü (Ayran, kefir, yoğurt, peynir vb.) tüketiyorsunuz ? (Tükettiğiniz ürünün tam yağlı, yarım yağlı veya yağsız olduğunu belirtiniz) (1 bardak 200 ml) (1 kibrit kutusu peynir 40 gr)
8. Günde kaç porsiyon laktoz içeren gıdalardan (Ayran, süt tozu, yoğurt, ekşi krema, dondurma vb.) (1 porsiyon 100 gr) (1 bardak 200 ml) tüketiyorsunuz ?
9. Günde kaç adet yumurta tüketiyorsunuz ?
10. Günde kaç bardak şekerli meşrubat (meyve suyu, kola, gazoz vb.) tüketiyorsunuz ? (1 bardak 200 ml)
11. Günde kaç parça çikolata tüketiyorsunuz ? (Tükettiğiniz çikolatanın bitter veya sütlü olduğunu belirtiniz) (1 parça 7 gr)
12. Günde kaç porsiyon hazır yiyecek/fast food/ yağda kızartılmış gıda tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
13. Haftada kaç kez ve kaç porsiyon hazır tatlı veya pasta (ev yapımı olmayan kek, kurabiye, bisküvi vb.) tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
14. Günde kaç porsiyon rafine tahıl (buğday, çavdar, yulaf, pirinç, mısır, darı, arpa, karabuğday vb.) ve tahıl ürünlerinden (ekmek, makarna, erişte, bulgur, pirinç, kuskus vb.) tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)

15. Haftada kaç kez ve kaç porsiyon bakliyat (nohut, fasülye, mercimek, bakla, barbunya, börülce vb.) tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 100 gr)
16. Günde kaç dilim şarküteri et (salam, sucuk, sosis) tüketiyorsunuz ? (1 dilim 40 gr)
17. Haftada kaç kadeh alkol tüketiyorsunuz ?
18. Günde kaç porsiyon kuruyemiş (Çekirdek, fıstık, kavrulmuş kuru yemişler vb.) tüketiyorsunuz ? (1 porsiyon 40 gr)
19. Mutfakta en fazla kullandığınız yağ türü zeytinyağı mı ?
20. Günde kaç yemek kaşığı zeytinyağı tüketiyorsunuz ? (1 yk: 15 ml)
21. Günde kaç porsiyon katı yağ (tereyağ, margarin) tüketiyorsunuz ?(1 porsiyon: 12 gr)