T.C
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

# AKNE VULGARİS TANILI HASTALARDA ORAL İSOTRETİNOİN VE DOKSİSİKLİN TEDAVİSİNİN NLO (NÖTROFİL LENFOSİT ORANI) DEĞERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hatice GENCER BAŞOL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA

ERZURUM–2020

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 07.02.2020 tarih ve 2000043380 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Hatice GENCER BAŞOL'un " Akne Vulgaris Tanılı Hastalarda Oral İsotretinoin Ve Doksisiklin Tedavisinin NLO (Nötrofil Lenfosit Oranı) Değeri Üzerine Etkisi " konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 20.02.2020 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR
Atatürk Üniversitesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA
Atatürk Üniversitesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ali KARAKUZU
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

# İÇİNDEKİLER

**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **iv**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **v**
**KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ** ..... **vi**
**TEŞEKKÜR** ..... **vii**
**ÖZET** ..... **viii**
**ABSTRACT** ..... **x**
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **3**
2.1. Akne Vulgaris ..... 3
2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji ..... 3
2.2. Etyoloji ve Patogenez ..... 3
2.2.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon ..... 4
2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi ..... 5
2.2.3. Propionibacterium acnes kolonizasyonu ..... 6
2.2.4. Enflamasyon ..... 7
2.2.5. Aknede rol oynayan diğer faktörler ..... 8
2.2.5.1. Hiperhidroz ..... 8
2.2.5.2. Premenstrüel alevlenme ..... 8
2.2.5.3. Genetik ..... 9
2.2.5.4. Sigara ..... 9
2.2.5.5. Kozmetikler ve Nemlendiriciler ..... 9
2.2.5.6. Ultraviyole ..... 9
2.2.5.7. Stres ..... 10
2.2.5.8. İlaçlar ..... 10
2.2.5.9. Travma ..... 10
2.2.5.10. Diyet ..... 10
2.2.6. Klinik Özellikleri ..... 11
2.2.6.1. Non-inflamatuar Akne ..... 11
2.2.6.2. İnflamatuar Akne ..... 11
2.2.7. Diğer Akne Tipleri ve Akneiform Döküntüler ..... 12
2.2.7.1. Neonatal Akne ..... 12

2.2.7.2. İnfantil Akne ..... 12
2.2.7.3. Akne Konglobata ..... 13
2.2.7.4. Akne Fulminans ..... 13
2.2.7.5. Papa Sendromu ..... 13
2.2.7.6. Sapho Sendromu ..... 14
2.2.7.7. Apert Sendromu (Akrosefalosindaktili) ..... 14
2.2.7.8. Akne Mekanika ..... 14
2.2.7.9. Akne Eksoriye ..... 14
2.2.7.10. Yüzün Solid Ödemi ve Akne ..... 15
2.2.7.11. Akne ve İlişkili Endokrinolojik Bozukluklar ..... 15
2.2.7.12. Akne Aestivalis ..... 15
2.2.7.13. Tropikal Akne ..... 15
2.2.7.14. Radyasyon Aknesi ..... 16
2.2.7.15. Nazal Katlantının Psödoaknesi ..... 16
2.2.7.16. Akne Kozmetika (Akne Venenata) ..... 16
2.2.7.17. İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom ..... 16
2.2.7.18. Meslek Aknesi ve Klor Aknesi ..... 16
2.2.7.19. Epidermal Büyüme Faktör Reseptör İnhibitör İlişkili Akne ..... 17
2.2.7.20. Çocukluğun Fleksural Komedonları ..... 17
2.2.7.21. Gram Negatif Follikülit ..... 17
2.2.7.22. Steroid Foliküliti ..... 18
2.2.8. Laboratuvar Bulguları ..... 18
2.2.9. Komplikasyonlar ..... 18
2.2.10. Ayırıcı Tanı ..... 19
2.2.11. Histopatoloji ..... 19
2.2.12. Prognoz ve Klinik Seyir ..... 19
2.2.13. Tedavi ..... 20
2.2.13.1. Topikal Tedavi ..... 21
2.2.13.1.1. Temizleyiciler ..... 21
2.2.13.1.2. Azelaik Asit ..... 21
2.2.13.1.3. Sülfür/Sodyum Sülfasetamid/Rezorsinol ve Salisilik Asit ..... 22
2.2.13.1.4. Nikotinamid ..... 22
2.2.13.1.5. Benzoil Peroksit ..... 23

2.2.13.1.6. Dapson ..... 23
2.2.13.1.7. Topikal Antibiyotikler ..... 24
2.2.13.1.8. Topikal Retinoidler ..... 25
2.2.13.2. Sistemik Tedavi ..... 26
2.2.13.2.1. Tetrasiklinler ..... 26
2.2.13.2.2. Makrolidler ..... 28
2.2.13.2.3. Klindamisin ..... 28
2.2.13.2.4. Trimetoprim-Sulfometoksazol ..... 28
2.2.13.2.5. Dapson ..... 28
2.2.13.2.6. Hormonal Tedavi ..... 28
2.2.13.2.6.1. Oral Kontraseptifler ..... 29
2.2.13.2.6.2. Glukokortikoidler ..... 29
2.2.13.2.6.3. Androjen Reseptör Blokörleri ..... 29
2.2.13.2.6.4. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonistleri ..... 30
2.2.13.2.6.5. Oral İzotretinoin ..... 30
2.2.13.2.7. Diğer Sistemik Tedaviler ..... 33
2.2.13.2.8. Akne Cerrahisi ..... 33
2.2.13.2.9. Diyet ..... 33
2.2.13.2.10. Fiziksel Tedaviler ..... 34
2.2.13.2.11. İntralezyonel Glukokortikoidler ..... 34
2.2.13.2.12. Fototerapi ve Lazer ..... 34
2.3. Akne Şiddetinin Değerlendirilmesi ..... 35
2.4. Nötrofil Lenfosit Oranı ..... 36
**3. MATERYAL VE METOT ..... 37**
**4. BULGULAR ..... 38**
**5. TARTIŞMA ve SONUÇ ..... 48**
**KAYNAKLAR ..... 54**
**EKLER ..... 68**
**EK 1. ETİK KURUL ONAYI ..... 68**

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** İsotretinoin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değeri Karşılaştırılması ..... 43
**Tablo 2.** İsotretinoin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değerinin İstatiksel Farkı ..... 43
**Tablo 3.** Doksisiklin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değeri Karşılaştırılması ..... 43
**Tablo 4.** Doksisiklin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değerinin İstatiksel Farkı ..... 44
**Tablo 5.** Akne Skoru ile Başlangıç NLO Değerlerinin Karşılaştırılması ..... 44

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.**Hasta Grubunun Cinsiyet ve Yaş Dağılımı ..... 38
**Şekil 2.** Kontrol Grubunun Cinsiyet ve Yaş Dağılımı ..... 39
**Şekil 3.** Hasta Grubun Yaş Histogram Grafiği ..... 39
**Şekil 4.** Kontrol Grubunun Yaş Histogram Grafiği ..... 40
**Şekil 5.** Hasta Grubun Cinsiyet Histogram Grafiği ..... 41
**Şekil 6.** Kontrol Grubunun Cinsiyet Histogram Grafiği ..... 41
**Şekil 7.** Hasta ve Kontrol Grubunun NLO Oranı Açısından Karşılaştırılması ..... 42
**Şekil 8.** Akne Şiddeti ile NLO Arasındaki İlişkinin İncelenmesi ..... 45
**Şekil 9.** İsotretinoin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavinin 3.ayında NLO Değerlerinin Karşılaştırılması ..... 46
**Şekil 10**. Doksisiklin Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavinin 3.ayında NLO Düzeylerinin Karşılaştırılması ..... 47

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

**AV** : Akne vulgaris

**cAMP** : Siklik adenozin monofosfat

**DHEA** : Dehidroepiandrosteron

**DHEA-S** : Dehidroepiandrosteron sülfat

**DHT** : Dihidrotestosteron

**FFA** : Sebum serbest yağ asitleri

**FSH** : Folikül uyarıcı hormon

**HSD** : Hidroksisteroid dehidrojenaz

**IGF** : İnsülin büyüme faktörü

**LH** : Luteinize hormon

**LTB4** : Lökotrien B4 IL:İnterlökin

**OHP** : Hidroksiprogesteron

**P.acnes** : Propionibacterium acnes

**PABA** : Paraaminobenzoik asit

**PGE2** : Prostaglandin E2

**PKOS** : Polikistik over sendromu

**PPAR** : Peroksizom proliferatör ile aktifleştirilen reseptör

**PUVA** : Psoralen ve Ultraviyole A

**SHBG** : Seks hormonu bağlayıcı globulin

**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences

**Th** : Yardımcı T hücresi

**TLR** : Toll benzeri reseptörler

**TNF** : Tümör nekroz faktör

**UV** : Ultraviyole

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Dr. Öğretim Üyesi Handan BİLEN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecim yanında tez sürecinde de gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Dermatoloji Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm başta Dr. Ebru KARAKAŞ olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve klinik personeline ayrıca teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında maddi manevi desteğini esirgemeyen, fedakâr annem Asiye GENCER'e ve babam Veli GENCER'e; kardeşim İzzet Berk GENCER'e ve sevgisi, desteği, ilgisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Ömer Faruk BAŞOL'a şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Hatice GENCER BAŞOL

# ÖZET

## Akne Vulgaris Tanılı Hastalarda Oral İsotretinoin ve Doksisiklin Tedavisinin NLO(Nötrofil Lenfosit Oranı) Değeri Üzerine Etkisi

**Giriş ve Amaç:** Akne vulgaris multifaktöriyel sebeplerin tetikleyici olarak rol aldığı, pilosebase ünitenin kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Hastalık patogenezinden sorumlu faktörler; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P.acnes* kolonizasyonu ve inflamasyondur. Mikro komedonlarda inflamatuar belirteçlerin bulunduğu immünohistokimya yoluyla da gösterilmiştir. Nötrofillerin de bu inflamatuar sürece katkısı aşikârdır. Akne Vulgaris tedavisinde sık kullanılan doksisiklin ve isotretinoin, antiinflamatuar etkileri ortaya konan iki tedavi ajanıdır. Biz de bu çalışmada İsotretinoin ve Doksisiklin tedavilerinin Nötrofil Lenfosit Oranı ' na etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem**: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran akne vulgaris hastalarından; 18–40 yaş aralığındaki 100 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamıza enfeksiyon veya sistemik inflamatuar hastalığı olan kişiler dahil edilmemiştir. Bu hastalardan 50'si için doksisiklin; diğer 50'si için isotretinoin tedavisi planlandı. Kontrol grubuna enfeksiyon öyküsü ve sistemik inflamatuar bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan, 50 sağlıklı birey alındı. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi verildikten sonraki 3.aydaki ve kontrol grubunun NLO (nötrofil lenfosit oranı) değerleri kayıt edildi. Hasta grubunun Global Akne Skorlama Sistemi'ne göre akne şiddeti hesaplandı. Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 22 programı kullanıldı. (Mann Whitney U ve Wilcoxon Testleri uygulanmıştır.)

**Bulgular:** Yaptığımız istatistiki analizde, Nötrofil/Lenfosit oranı düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Ayrıca Nötrofil/Lenfosit oranı düzeyini isotretinoin ve doksisiklin planlanan hasta gruplarında ayrı ayrı incelediğimizde de kontrol grubuna göre anlamlı derecede

yüksek saptadık. Bunun ardından hastalık şiddeti ile Nötrofil/Lenfosit oranı arası ilişki olup olmadığını inceledik ve akne skoru ile Nötrofil/Lenfosit oranı arasında zayıf bir pozitif ilişki tespit ettik**.** Nötrofil/Lenfosit oranı düzeyleri arasındaki anlamlı fark yalnızca aknesi olmayan grup ile orta şidette aknesi olan gruplar arasında bulundu. İsotretinoin tedavisi planlanan hastaların, tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayında Nötrofil/Lenfosit oranı düzeylerine bakıldığında; tedavinin 3. ayında Nötrofil/Lenfosit oranı düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı. Doksisiklin tedavisi planlanan akne vulgaris hastalarının tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayında NLO değerleri karşılaştırıldığında tedavinin 3.ayında Nötrofil/Lenfosit oranı düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir.

**Sonuç:** İnflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilen ve prognostik öneme sahip olduğuna dair çalışmalar bulunan Nötrofil/Lenfosit oranı ile akne vulgaris arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladığımız çalışmamızda Akne Vulgaris hastalarında anlamlı Nötrofil/Lenfosit oranı düzeyi yüksekliği saptadık. Ayrıca antiinflamatuar etkinlikleri bilinen iki ilaç olan doksisiklin ve isotretinoin tedavilerinin Nötrofil/Lenfosit oranı üzerine etkisini inceledik. Tedavi öncesi ve sonrasındaki 3.ay Nötrofil/Lenfosit oranı değerlerini karşılaştırdığımızda doksisiklin tedavisinin Nötrofil/Lenfosit oranı düzeyini istatiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığını, isotretinoin tedavisinde Nötrofil/Lenfosit oranında istatiksel olarak anlamlı ölçüde değişiklik olmadığını tespit ettik. Literatürde akne şiddeti Nötrofil/Lenfosit oranı ilişkisini ve doksisiklin ve isotretinoin tedavilerinin Nötrofil/Lenfosit oranı üzerine etkilerini karşılaştıran çalışma mevcut değildi. Yapılacak daha büyük çalışmalarla akne vulgaris hastalarının hastalık şiddeti tespiti ve tedavi takibinde Nötrofil/Lenfosit oranı düzeyinin tercih edilebilecek bir belirteç olabileceği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akne Vulgaris, Doksisiklin, İsotretinoin, Nötrofil/Lenfosit Oranı

## ABSTRACT

### The Effect of Oral Isotretinoin and Doxycycline Treatment on NLO (Neutrophil Lymphocyte Ratio) Value in Patients with Acne Vulgaris

**Introduction and Purpose:** Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit that multifactorial causes play a role. Factors which are responsible for disease pathogenesis are abnormal follicular keratinization, excessive sebum production, *P.acnes* colonization and inflammation. The presence of inflammatory markers in micro comedones has also been demonstrated by immunohistochemistry. The contribution of neutrophils to this inflammatory process is obvious. Doxycycline and isotretinoin, which are commonly used in the treatment of acne vulgaris, are two therapeutic agents with anti-inflammatory effects. In this study, we aimed to compare the effect of isotretinoin and doxycycline treatments on neutrophil lymphocyte ratio.

**Materials and Methods:** 100 acne vulgaris patients being in the age range of 18-40 who applied to the Skin and Venereal Diseases Polyclinic of Atatürk University Medical Faculty Research and Application Hospital were included to the study. In our study, people with infection or systemic inflammatory disease were not included in the study. Doxycycline treatment was planned for 50 of these patients and isotretinoin treatment was plannedfor the other 50 patients. 50 individuals were included to the control group who had no history of infection and systemic inflammatory disease and who did not use any medications. The NLO (neutrophil-lymphocyte ratio) values of the control group and the NLO values of the study group before treatment and at the third month after treatment were recorded. Acne severity was calculated according to the Global Acne Scoring System of the patient group. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 22 program was used for statistical analysis of the data obtained from the study.

**Results:** In our statistical analysis, Neutrophil / Lymphocyte ratio was significantly higher in the patient group compared to the control group. In addition, when neutrophil / lymphocyte ratio was examined separately in isotretinoin and

doxycycline patient groups, we found that the levels were significantly higher than the control group. We then examined if there is a relationship between the severity of the disease and the neutrophil / lymphocyte ratio and found a weak positive correlation between the acne score and the neutrophil / lymphocyte ratio. Significant difference between neutrophil / lymphocyte ratio levels was found only between the group without acne and the groups with moderate acne. When the levels of neutrophil / lymphocyte ratio of patients receiving isotretinoin treatment were evaluated before and at the third month of treatment, it is seen that; Neutrophil / Lymphocyte ratio was not significantly decreased statistically at 3 months of treatment. When the NLO values of acne vulgaris patients who were planned to be treated with doxycycline were compared to pre-treatment and at the third month of treatment, a statistically significant decrease in the neutrophil / lymphocyte ratio wasfound in the third month of treatment.

**Result:** We aimed to show the relationship between neutrophil / lymphocyte ratio and acne vulgaris, which have been shown to increase in inflammatory diseases and have studies that have prognostic significance and in our study, we found a significant high level of Neutrophil / Lymphocyte ratio in Acne Vulgaris patients. We also examined the effects of doxycycline and isotretinoin treatments, two drugs with known anti-inflammatory activity, on the Neutrophil / Lymphocyte ratio.

When we compared Neutrophil / Lymphocyte ratio values before and after the treatment, we found that doxycycline treatment significantly decreased the Neutrophil / Lymphocyte ratio level and that Neutrophil / Lymphocyte ratio did not change significantly in isotretinoin treatment.

In the literature, there was no study comparing the relationship between acne severity and neutrophil / lymphocyte ratio and the effects of doxycycline and isotretinoin treatments on neutrophil / lymphocyte ratio. With far-reaching studies we believe that the level of Neutrophil / Lymphocyte ratio may be a preferable marker in disease severity detection and treatment follow-up of patients with acne vulgaris.

**Keywords:** Acne Vulgaris, Doxycycline, Isotretinoin, Neutrophil / Lymphocyte Ratio

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV), sık görülen pilosebase ünitenin kronik inflamatuar bir bozukluğudur. Lezyonları karakteristik olarak açık veya kapalı komedonlar, inflamatuar papüller, püstüller ve skar oluşumuna ve pigmentasyon değişikliklerine yol açabilen nodül ve kistlerdir.

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

Akne vulgaris' te hastalık aktivasyonunu gösteren spesifik bir labaratuar belirteci yoktur. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ise sistemik inflamatuvar hastalıklar ve stress ilişkili bir indeks olarak ortaya çıkmış olup öncelikle solid tümörlerde, kritik hastalıklarda (koroner arter hastalığı, akut pankreatit gibi) sağkalım ve prognozu tahmin etmede kullanılmıştır [2-4].

Son zamanlarda dermatolojide NLO düzeyinin otoimmün hastalıklar, psoriazis, ülseratif kolit, romatoid artrit, sjögren hastalığı, SLE ve Behçet Hastalığın'da arttığı gösterilmiştir [5-9].

Akne patogenezinde immünolojik ve inflamatuar sebepler çeşitli mekanizmalarla etkili olmaktadır. AV'de IL–8 nötrofillerin inflamasyon bölgesine göç etmesinde önemli bir rol oynar. Nötrofiller tarafından salgılanan lizozomal enzimler foliküler epitelin rüptürüne ve inflamasyonunun daha da artmasına sebep olur[10].

Akne Vulgaris hastalarında NLO noninvaziv bir belirteç olarak hastalık aktivesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Yüksek NLO, Akne Vulgaris' in patogenezinde inflamasyonun rolü hakkında yeni ipuçları sağlamakta olup ve nötrofillerin hastalık patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda Akne Vulgaris hastalarında hastalık şiddeti ile NLO ilişkisini ve doksisiklin ve isotretinoin tedavilerinin NLO değerine etkisini göstermeyi

amaçladık. Böylelikle hastalık şiddeti ölçümü ve tedavi takibinde ucuz ve kolay ulaşılabilir bir parametre olarak NLO değerini vurgulamayı amaçlıyoruz.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Akne Vulgaris

### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akne vulgaris multifaktöriyel sebeplerin tetikleyici unsur olduğu, pilosebase ünitenin kronik inflamatuar bir hastalığıdır[11]. " *Akne* " terimi imparator Justinian'ın hekimi Aetius Amientus tarafından ilk olarak 6.yüzyılda kullanılmış, sonrasında Latince'ye çevrilmiştir. *' Acme '* sözcüğü Yunanca uçanlamına gelmektedir ancak " *Akne* " teriminin orjinal bir terim olup olmadığı konusunda tartışmalar mevcuttur[12]. Bu terim 1800'lü yıllara kadar kullanılmamış, bu tarihten sonra tekrar kullanıma girmiştir[13]. Esas olarak adolesan yaşta tanı almasına rağmen, infantil dönemden erişkin döneme kadar her yaş grubunda da görülebilir[11]. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir; fakat kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır. Akne görülme sıklığı ve şiddetini etnik köken ve genetik yatkınlık da etkilemektedir. Akne tüm ırklarda görülmekle beraber hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti etnik kökene göre değişebilmektedir. Beyaz ırkta zencilere göre daha sık görülmekle beraber; skar oluşumu ve hiperpigmentasyon gelişimi siyah ırkta daha fazladır. Ayrıca genetik faktörler de akne prevelansını belirlemektedir. Ailesinde akne öyküsü olan kişilerde akne gelişim riski daha fazladır[14].

## 2.2. Etyoloji ve Patogenez

Aknede hedef organ pilosebase foliküldür ve hastalık patogenezinden sorumlu faktörler; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P.acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört bileşenden oluşmaktadır[15, 16]. Bu süreçlerin herbiri birbiriyle bağlantılıdır.

Son döneme kadar mikrokomedon oluşumundan foliküler keratinizasyondaki anormallik ve hipersebore sorumlu tutulmuşken, son dönemde yapılan çalışmalarda sebase lipidlerin ve inflamatuar mediyatörlerin üzerinde durulmuş ve akne

başlangıcında, duktal hiperproliferasyon gelişmeden önce immün sistem değişikliklerinin ve inflamatuar yanıtların oluştuğu belirtilmiştir[17].

### 2.2.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon

Anormal foliküler keratinizasyon AV oluşumunda saptanan ilk değişikliktir ve AV'nin temel lezyonu olan mikrokomedon oluşumuyla sonuçlanır. Son dönemde yapılan çalışmalar CD4+ lenfositler ve makrofajların aracılığıyla gelişen inflamatuar süreçlerin pilosebase bezdeki vaskülarizasyonu artırarak foliküler hiperkeratinizasyona öncülük ettiğini belirtmektedir[11, 18]. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışı komedogenez sırasında görülen temel değişikliklerdir. Lameller granüller olarak da isimlendirilen keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler; keratinositler arasındaki adezyon artışında rol oynamaktadır[19]. Hücrelerin sayısındaki ve yapışkanlığındaki artış foliküler kanalda bir tıkaç oluşumuna neden olur ve tıkacın gerisinde biriken keratin ve sebum kıl folikülünü genişleterek mikrokomedon oluşumuna sebep olur.

Yapılan bazı çalışmalarda, mikrokomedon ve komedonlarda folikül duvarındaki bazal keratinositlerde aktif olarak siklusa giren hücrelerden salınan bir nükleer mediyatör olan Ki 67 tespit edilmiştir. Komedonlara özgü 3H timidin ekspresyonu ile keratinositlerin proliferasyon ve anormal diferansiyasyon mediyatörleri olarak bilinen keratin 6 ve 16 düzeylerinin belirgin miktarda arttığı bildirilmiştir[19-21].

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuar sitokin olan IL–1α lokal irritasyona cevap olarak foliküler keratinositlerden eksprese edilmekte ve keratinosit hiperproliferasyonu ile mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Buna ek olarak; akneli hastalarda, hem akne lezyonu bulunmayan normal görünümlü deride hem de komedonlarda IL–1α seviyelerinin belirgin oranda yüksek olduğu gözlemlenmiştir. IL–1α, IL–1α reseptörleri ile endotelyal büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımını uyarmakta ve infundibuler keratinositleri etkilemektedir[19, 22-25].

Sebum lipid miktarındaki görülen değişiklikler, duktal keratinositlerdeki hiperproliferasyonu tetikleyen bir diğer önemli unsurdur. Akne vulgarisli hastalarda, sebase foliküllerde derinin bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asit konsantrasyonunun relatif olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Linoleik asidin normalin altındaki değerleri folliküler keratinosit proliferasyonunu uyarmakta ve ayrıca proinflamatuar sitokinlerin de üretimine neden olmaktadır[16].

Topikal linoleik asit, 5α-redüktaz inhibisyonunu artırarak etki göstermekte; ancak bu etki linolenik asitle çok daha belirgin olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda oral ve topikal γ-linolenik asidin akne gelişiminde rolü olan ve lökotrien B4 (LTB4) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimini azaltarak antiinflamatuar etki gösterdiği iddia edilmiştir[26, 27].

Skualenin komedojenik etkisi azdır ancak sebum içerisinde *P.acnes* tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseritleri parçalaması sonucu ortaya çıkan skualenin; peroksitlerin foliküler infindibulumda epitelyal hiperkeratozu uyarıcı niteliği vardır.

### 2.2.2. Aşırı Sebum Üretimi

Aşırı sebum üretimi, akne patogenezinde rol oynayan bir diğer önemli faktördür. Yağ bezleri, öncelikle androjenler tarafından olmak üzere diğer hormonların ve nöropeptidlerin ilave etkileriyle kontrol edilir. Androjenler, pilosebase ünitenin dışında, özellikle gonadlar ve adrenal bezler tarafından ve 3β-hidroksteroid dehidrojenaz (HSD), 17β-HSD ve 5α- redüktaz gibi androjen metabolize edici enzimlerin etkisi ile lokal olarak yağ bezinin içinde üretilir. Yağ bezinin bazal tabakasının ve saç folikülünün dış kök kılıfının hücrelerinde bulunan androjen reseptörleri, en güçlü androjenler olan testosteron ve 5α-dihidrotestosteron (DHT)'a duyarlıdır. DHT, androjen reseptörü için testosterondan 5–10 kat daha büyük bir afiniteye sahiptir. Sebum üretiminin başlıca androjene aracılık ettiği düşünülmektedir. DHT aktivitesi özellikle akneye yatkın olan bölgelerde (yüz, göğüs ve sırt) daha fazladır[28].

Kadınlarda adrenal bez tarafından üretilen ana androjenler olan DHEA ve DHEA-S sebase bez üzerindeki androjen kontrolünü sağlarlar. Prepubertal kızlarda komedonal aknenin şiddeti serum DHEA-S düzeyiyle paralellik göstermektedir. Sebum üretimindeki artışından androjenlerin üretim artışı, sebase bezlerin normal androjen seviylerine yanıtında artış veya her ikisi birlikte sorumlu olabilir[29]. Buna ek olarak sebase hücrelerde peroksizom proliferatör ile aktifleştirilen reseptör (PPAR) ve ligandının ekspresyonundaki artış da sebum seviyesini arttıran bir faktör olarak yapılan çalışmalarda bildirilmiştir[30].

Sebum serbest yağ asitleri (FFA); trigliseritler, balmumu esterleri, skualen, kolesterol ve kolesterol esterlerinin birleşiminden oluşur[31].

Sebumdaki artış, içindeki trigliseridlerin, *P.acnes* tarafından serbest yağ asidine parçalanmasıyla sonuçlanmakta ve serbest yağ asitlerinin artışı *P.acnes* kolonizasyonuna ve bakteri birikimine neden olup mikrokomedon oluşumuna sebebiyet vermektedir[32].

### 2.2.3. Propionibacterium acnes kolonizasyonu

Propionibacterium acnes, genellikle az sayıda Propionibacterium granulosum ile birlikte, yağ folikülünün derinliklerinde bulunan Gram pozitif, anaerobik-mikroaerofilik hareketsiz bir basildir. Yetişkinlerde P. acnes, yüzün mikrobiyomunda ve diğer sebase derilerde baskın olan organizmadır[28].

Foliküler mikroflorada bulunan ve akne patogenezinde rol oynayan diğer mikroorganizmalar ise; Pityrosporum ovale, Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium avidum ve Propionibacterium granulosum 'dur [33, 34].

P.acnes'in patojenitesi, proinflamatuar mediatörler ve reaktif oksijen türleri üretmek için enflamatuar hücrelerin ve keratinositlerin uyarılmasının yanında, komedon rüptürüne katkıda bulunan lipazların, kemotaktik faktörlerin ve enzimlerin doğrudan salınmasını içerir. Kişinin immün sistemi ve P. acnes arasındaki etkileşimler akne patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu mekanizma, mikrobiyal

patojenlerin immün hücreler (monositler, makrofajlar ve nötrofiller) ve ayrıca keratinositler tarafından tanınmasına aracılık eden bir transmembran reseptör sınıfı olan Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) vasıtasıyladır [28].

P. acnes'in enflamatuar suşları tarafından üretilen CAMP faktörü 1 ile birlikte lipoproteinleri ve peptidoglikanları tanıyan TLR-2, akne foliküllerini çevreleyen makrofajların yüzeyinde bulunur [35]. P. acnes'in keratinositler tarafından TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunu arttırdığı da gösterilmiştir[28]. TLR-2 yolunun aktifleştirilmesiyle, P. acnes, IL-lα, IL–8, IL–12, tümör nekroz faktörü-α [TNF-α] ve matriks metaloproteinazlar gibi proinflamatuar mediatörlerin salınımını stimüle eder[35-37]. IL–12 Th-1 yanıtlarını teşvik ederken; IL–8, nötrofil alımına, lizozomal enzimlerin salınmasına ve daha sonra foliküler epitelde bozulmaya yol açar[28].

P. acnes'in, hem nötrofillerin hem de monositlerin sitoplazmasındaki NOD benzeri reseptör proteini 3'ü (NLRP3) aktive ettiği ve proinflamatuar IL–1β 'nin salgılanmasına sebep olduğu gösterilmiştir[38]. P. acnes, CD209 + makrofajlar ve CD1b + dendritik hücrelere farklılaşmak üzere monositleri uyarabilir [39].

### 2.2.4. Enflamasyon

Akne patogenezinde immünolojik ve inflamatuar sebepler çeşitli mekanizmalarla etkili olmaktadır. Mikrokomedonun gerisinde biriken keratin, sebum, P. acnes ve hücresel artıklar komedonun giderek genişlemesi ve foliküler duvarın rüptürüyle neticelenir. Keratin, sebum, bakterilerin ve hücresel artıkların dermise sızması inflamatuar yanıtı başlatır. Komedon rüptürünü izleyen 24 saat içinde lenfositler baskın hücre tipidir. CD4+ lenfositler pilosebase ünite çevresinde bulunmakta iken CD8+ lenfositler perivasküler alanda bulunmaktadır. Komedon rüptüründen 1–2 gün sonra nötrofiller baskın olan hücreler haline gelir [40] .

Son dönemde inflamasyonun aslında komedon rüptürünün bir sonucu olmadığı, erken dönemde başladığı iddia edilmektedir. Akneye eğilimli alanlarda hiperkeratinizasyondan önce perifoliküler ve dermal IL–1, CD4+, CD3+ T hücreve makrofaj sayısında artış meydana geldiği gösterilmiştir [28, 41].

P.acnes inflamasyona katkıda bulunan en önemli unsurlardan biridir. P.acnes TLR2 aktivasyon yolağı ile çok erken ve geç akne lezyonlarında doğal immun reaksiyonu başlatıcı olabilir. IL–8 ekspresyonu normal deride neredeyse yok denecek seviyededir. AV'de IL–8 nötrofillerin inflamasyon bölgesine göç etmesinde önemli bir rol oynar. Nötrofiller tarafından salgılanan lizozomal enzimler foliküler epitelin rüptürüne ve inflamasyonunun daha da artmasına sebep olur [41].

Mikrobiyal enfeksiyonlara cevap olarak deride üretilen β-defensinler antimikrobiyal bir peptit ailesidir. Klinik olarak inflamatuar akne lezyonlarının oluşumunda etkilidirler. Hücre göçü ve maturasyonunun düzenlenmesi, sitokinlerin indüksiyonu, immunkompetan hücrelerin kemoatraksiyonunda görev alırlar [42].

Oksidatif stres de akne patogenezinde rol oynamaktadır. AV'li hastalarda ksantin oksidaz düzeyi yüksek bulunurken, katalaz ve peroksit dismutaz düzeyleri kontrol grubuna göre düşük ölçülmüştür [43].

Neticede AV inflamatuar bir hastalık olarak kabul görmektedir ve yapılan çalışmalar akne lezyonlarının her evresinde inflamasyonun varlığını ortaya koymaktadır [41].

### 2.2.5. Aknede rol oynayan diğer faktörler

#### 2.2.5.1. Hiperhidroz

Akne vulgaris hastalarının yaklaşık %15'inde terleme ile akne lezyonlarında artış olduğu ifade edilmektedir. Terleme, sıcak ve nemli ortam foliküler tıkanmaya sebep olmakta ve akne lezyonlarını şiddetlendirebilmektedir [16, 44, 45].

#### 2.2.5.2. Premenstrüel alevlenme

Kadınların çoğunluğunda menstrüel dönemlerinde akne lezyonlarında artışolmaktadır. Bir çalışmada kadınların %60-70'inde premenstrüel dönemde akne lezyonlarında artış bildirilmiştir [46].

Bu dönemde östrojen etkisiyle pilosebase ünitedeki hidrasyon artışı foliküler tıkaca neden olmakta ve premenstrual dönemde akne ortaya çıkmaktadır [47].

#### 2.2.5.3. Genetik

Genetik faktörlerin akne patogenezinde rol oynadığına yönelik çalışmalar var olmakla beraber ilişkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Anne ve babada akne varlığı, kişide akne gelişme ihtimalini artırmaktadır. Bilhassa erkeklerde androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkilendirilen Cystein-Adenine-Guanine (CAG) trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne oluşumunda önemli olup, bu kişilerde akne gelişme riskinin daha az olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca TNF-α, TLR2, IL–1α, sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanmıştır [48].

#### 2.2.5.4. Sigara

Yapılan bazı çalışmalarda, sigara kullanan kişilerde akne sıklığının daha fazla olduğu gösterilmektedir. Sigara içimi antioksidan düzeyi azaltmakta ve bu şekilde sebum içeriğinde değişikliğe sebep olabilmektedir. Ayrıca sigara IL–1α düzeyinde artışa neden olmakta ve akneyi tetiklemektedir [10, 49, 50].

#### 2.2.5.5. Kozmetikler ve Nemlendiriciler

Lanolin, stearil alkol, bütil stearat, kakao yağı, oleik asit ve izopropil miristat gibi komedojenik maddeler veya halojenli hidrokarbon içeren yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetik ürünler ile nemlendiriciler akne oluşumuna sebep olabilmektedir [47].

#### 2.2.5.6. Ultraviyole

Ultraviyole (UV) radyasyon altında sebumun komedon oluşturma özelliği artmaktadır. Doğal radyasyon ve PUVA'ya göre suni UV, akne lezyonlarını daha çok arttırmaktadır [51].

#### 2.2.5.7. Stres

Stres; hipotalamo-hipofizer aksta sebase bezleri etkileyen steroidlerin salınımını artırmakta ve akne lezyonlarını şiddetlendirebilmektedir [16, 45, 52, 53].

Ayrıca stres ile birlikte periferik sinirlerden substant-p salınımı artmakta ve bu artış sebase bez proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyarmaktadır [22, 54].

#### 2.2.5.8. İlaçlar

Birçok ilaç akneiform lezyonlara sebep olmaktadır. Bu erüpsiyonlarda, foliküler hiperkeratoz görülmez ve sebore yapımında artış olmaz, foliküler epitelde hasarlanma dikkat çeker. İlaç kaynaklı akneiform erüpsiyonlar, komedojenik değildir, daha sıklıkla monomorfik papülopüstüler formdadır [47].

Ko-trimaksazol, doksisiklin, siklosporin, steroid, nistatin, izoniyazid, antiepileptikler, lityum, amineptin, yüksek doz B vitamini kompleksleri, halojenli bileşikler, naproksen, hidroksiklorokin, epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü, azatiopürin, fenobarbital, propiltiyourasil akneiform erüpsiyon yapabilen ilaçlardır [28, 55].

#### 2.2.5.9. Travma

Tekrarlayan travma komedonlarda rüptür ve sonucunda inflamasyona sebep olabilmektedir [14].

#### 2.2.5.10. Diyet

Yapılan çalışmalarda diyetin akne gelişimi üzerinde direk bir rolü olmadığı ancak diyetle alınan yiyeceklerin genetik predispozisyon ve hormonal etki yoluyla akne oluşumunu etkilediği bildirilmiştir [56].

Glisemik indeksi yüksek yiyeceklerin sürekli yenmesi serum insülin düzeyini yükseltmektedir. İnsülinin serum seviyesinin yükselmesi sebosit proliferasyonunu ve

sebum üretimini uyarmakta olup buna ek olarak seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının seviyesini yükseltmektedir. Doymuş yağdan zengin diyet; süt tüketimi de IGF-I konsantrasyonlarını artırarak akne gelişimine katkıda bulunmakta, buna karşın omega-3'ten zengin diyet ise inflamatuar faktörler ve IGF-I düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır [56-58].

### 2.2.6. Klinik Özellikleri

Akne, genellikle sebase bezlerin bulunduğu bölgelerde, çoğunlukla yüz ve üst gövdede bulunur. Saçlı deri, yüz, postauriküler bölge, kulak kepçesi, göğüs, sırt, aksilla, inguinal bölge seboreik bölgeleri temsil etmektedir. En erken komedonlarda bile inflamasyonun var olduğuna dair kanıtlar sunulmasına rağmen, akne lezyonları klinik görünümlerine göre non-inflamatuar ve inflamatuar olmak üzere iki gruba ayrılır[28].

#### 2.2.6.1. Non-inflamatuar Akne

Aknenin bu tipi açık ve kapalı komedonlarla karakterizedir. Kapalı komedonlar (beyaz noktalar) genellikle küçük (~ 1mm), belirgin foliküler açıklık veya ilişkili eritem olmaksızın cilt renginde görülen papüllerdir. Bu lezyonlar cildin palpasyonu, gerilmesi ile daha iyi anlaşılabilir. Buna karşılık, açık komedonlar (siyah noktalar), bir keratin çekirdeği ile doldurulmuş göze çarpan dilate foliküler açıklığa sahiptir. Melanin içeriği sebebiyle siyah renkli görülmektedir [28].

#### 2.2.6.2. İnflamatuar Akne

Komedonların dermise açılması neticesinde inflamatuar akne lezyonları gelişir. İnflamatuar akne papüller, püstüller ve değişken şiddette nodüller ile karakterizedir. Eritemli papüllerin tipik olarak çapı 1 – 5 mm arasındadır. Püstüllerin boyutu yaklaşık olarak eşit olma eğilimindedir ve püstüller P. acnes' i de içerecek şekilde beyaz pürülan materyal ve normal flora ile doldurulur. Lezyonların şiddeti ilerledikçe, nodüller oluşur ve belirgin şekilde inflamasyon ve indurasyon gelişir.

Non-inflamatuar lezyonlar genel7likle skar bırakmadan iyileşirler. Folikülde sınırlı olan değişiklikler, dermal inflamasyon ve tamir mekanizmalarını tetiklemediği için skar oluşumu görülmez. İnflamatuar lezyonlarda ise inflamasyon sebebiyle hasar gelişmesi ve tamir mekanizmalarının araya girmesiyle skar oluşumu gözlenmektedir. İnflamasyonun derinliği ve genişliği, skarın derecesini ve tipini ortaya koymaktadır. Skar oluşumunun tıpkı yara iyileşmesi gibi döngüleri mevcuttur. İnflamasyon ile başlayıp fibroplazi, neovaskülarizayon, yara kontraktürü ve yeniden modellenme ile devam etmektedir [59].

### 2.2.7. Diğer Akne Tipleri ve Akneiform Döküntüler

Klinik, görülme sıklığı veya patogenez yönünden farklılık gösterse de akne adıaltında incelenen birçok klinik tablo vardır.

#### 2.2.7.1. Neonatal Akne

Lezyonlar sıklıkla yaşamın ilk iki haftasında belirmekte ve üçüncü ayında kendiliğinden iyileşmekte olup sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Bazı araştırıcılar neonatal aknenin gerçek bir akne varyantı olduğunu düşünmekte iken bazıları neonatal sefalik püstülozun bir varyantı olduğunu savunmaktadır. Burun ve yanaklarda küçük inflame papüller izlenirken komedonlar mevcut değildir. Yenidoğanlarda perinatal dönemde sebum salınımında geçici olarak artışın olması bu durumun etyolojik açıdan önem taşıdığını düşündürmektedir. Püstüllerden alınan kültürlerde derinin normal florasında bulunan bir mikroorganizma olan Malassezia sympodialis üremekte ve %2'lik ketokonazolün topikal olarak uygulanmasıyla lezyonlarda klinik olarak iyileşmenin gözlenmektedir ve bu durum bu mikroorganizmanın da etyolojide rol oynadığını düşündürmektedir [28].

#### 2.2.7.2. İnfantil Akne

Doğumdan sonraki 3–6. Aylar arasında görülmekte olup erkeklerde daha sıktır. Neonatal akneden farkı şudur ki; infantil aknede komedonlar ve skar gelişimi,

kist ve nodül oluşumu nadir de olsa söz konusu olabilmektedir. İmmatür adrenal bezden salgılanan DHEA miktarının geçici olarak yükselmesinin etyolojide rol oynadığı görüşü mevcuttur. Erkeklerde yaşamın 6–12. ayında testosteron üretimini uyaran luteinize hormon (LH) düzeylerinde artış görülmesinin de akne oluşumuna katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Lezyonlar genellikle 1–2 yaşında gerilemekte olup nadiren adölesan döneme kadar devam edebilir [28, 40, 60].

#### 2.2.7.3. Akne Konglobata

Genellikler 13–19 yaşındaki erkekleri etkileyen, sistemik semptomların eşlik etmediği şiddetli bir nodülokistik akne tipidir. Lezyonlar komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, abseler ve skarların karışımından meydana gelmekte; sırt, kalça ve göğüste, abdomen, omuzlar, boyun, yüz, kol ve bacaklarda yerleşebilmektedir. Komedonların genellikle birden fazla açıklığı olmakla beraber bazı lezyonlardan kötü kokulu seröz, pürülan veya mukoid bir sıvı drene olur. Lezyonlar iyileşince yerinde keloidal ya da deprese skarlar kalabilir. Tedavisi oldukça zordur ve genellikle tam fayda sağlamaz [61].

#### 2.2.7.4. Akne Fulminans

Akne fulminans en şiddetli akne şeklidir ve sistemik bulgular ile birlikte ani ve süpüratif akne lezyonlarının gelişimi ile karakterizedir. Akut febril ülseratif akne olarak da adlandırılır. Bu nadir görülen varyant temel olarak 13–16 yaş arası erkek çocukları etkiler. Yüzün genelde etkilenmediği bu tipte aniden ortaya çıkan inflamatuar, ağrılı, hemorajik kurutlu, sızıntılı plak lezyonlar sıklıkla sırt ve göğüste yerleşmekte ayrıca boyun ve kollarda da lezyon görülebilmektedir; anemi, ateş, poliartralji, lökositoz, hepatosplenomegali, myalji ve kemik ağrısı da görülebilmektedir. Lezyonlar ülserleşmeye meyillidir ve skar bırakır [28, 61].

#### 2.2.7.5. Papa Sendromu

CD2 antijen bağlayıcı protein 1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan; otozomal dominant geçişli kalıtsal otoinflamatuar olan bu hastalıkta; steril pyojenik

artrit, pyoderma gangrenozum ve aknenin birlikteliği söz konusudur. Sistemik semptomlar eşlik eder. Bu hastalarda; steril kutanöz abseler, inflamatuar bağırsak hastalığı ve sülfür içeren ilaç alımından sonra pansitopeni gelişebilmektedir [28, 61].

#### 2.2.7.6. Sapho Sendromu

Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteomyelit komponentlerinden oluşan bir sendromdur. Deri bulguları arasında; akne (konglobata veya fulminans), hidradenitis süpürativa, saçlı derinin dissekan sellüliti, psöriazis / püstüler psöriazis görülmektedir [62].

#### 2.2.7.7. Apert Sendromu (Akrosefalosindaktili)

Fibroblast büyüme faktör reseptör 2 gen mutasyonu sonucu meydana gelen; kraniyosinostoz ve sindaktili ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Deri bulguları arasında okulokutanöz albinizm ve akne vulgaris bulunmaktadır [55].

#### 2.2.7.8. Akne Mekanika

Klinik olarak aralarda yer yer komedonların görüldüğü iyi sınırlı likenifiye hiperpigmente papül veya plaklar ile karakterize; pilosebase kanalın tekrarlayan mekanik ve friksiyonel tıkanması sonucunda oluşan akne türüdür. Kask, çeşitli askılar, giysi yakalıklarına bağlı meydana gelebilmektedir. Geometrik şekilli yerleşim gösteren lezyonlarla seyredebilir [28].

#### 2.2.7.9. Akne Eksoriye

Genellikle kadınlarda psikolojik sorunlarla birlikte görülen akne türüdür. Sıklıkla anksiyete, obesisif- kompulsif bozukluğu olan kişilerde görülmektedir. Akne lezyonlarını hastanın koparması ile klinik olarak hemorajik krutlar, lineer ekskoriyasyon görülmektedir. Akne tedavisi ile birlikte psikiyatrik destek de gerekebilmektedir [28].

#### 2.2.7.10. Yüzün Solid Ödemi ve Akne

Morbihan hastalığı olarak da bilinir. Nadir görülür. Yüzün üçte bir orta kısmında görülen ödeme ilaveten eritem ve akne bulunmaktadır. Rosacea ve Melkersson-Rosenthal sendromunda da benzer bulgular gözlenebilir. Değişik şiddetlerde ödem olan hastalık kendiliğinden iyileşme göstermez. [28, 61].

#### 2.2.7.11. Akne ve İlişkili Endokrinolojik Bozukluklar

Akneye eşlik eden; menstrüel sikluslarda düzensizlik, ses kalınlaşması, kliteromegali, libido artışı ve hirsutizm olan bayanlarda ve 2-7 yaş arasındaki akne lezyonları oluşan çocuklarda endokrinolojik bozukluktan şüphe edilmelidir. Bu hastalarda genellikle akne ani başlangıçlı, şiddetli ve tedaviye dirençlidir. Akne ile ilişkili olan en sık endokrinolojik bozukluklar polikistik over sendromu (PKOS) ve konjenital adrenal hiperplazi olarak sayılabilir. Laboratuvar tetkikleri akneye sebep olan sorunun tespitinde yardımcı olabilir [28, 40].

#### 2.2.7.12. Akne Aestivalis

Akne Mollarca olarak da isimlendirilen bu akne türü, ilkbahar ve yaz aylarında görülür. 25 ile 40 yaş aralığındaki kadınlar etkilenmektedir. Yüzde milimetrik, kırmızı papüllerle seyretmekte olup göğüs ve omuzlara yayılım görülebilmektedir [55] .

#### 2.2.7.13. Tropikal Akne

Bilhassa tropikal iklimlerde aşırı sıcak maruziyetinin neticesinde oluşan şiddetli foliküler bir erupsiyondur. Lezyonlar akne konglobataya benzer şekilde özellikle kalça ve gövdede yerleşim gösteren derin, büyük inflamatuar nodüller şeklinde olabilmekle beraber sekonder stafilokoksik enfeksiyon sık görülen bir durumdur [28, 61].

#### 2.2.7.14. Radyasyon Aknesi

İyonize radyasyona maruziyeti olan alanlarda komedon-benzeri papüller ile görülen akne tipidir. Epitelyal metaplaziye neden olan iyonize radyasyon; birbirine yapışık hiperkeratotik tıkaç oluşumuna sebep olmaktadır [28].

#### 2.2.7.15. Nazal Katlantının Psödoaknesi

Adölesan dönem öncesinde burnun alar kıkırdak ile triangüler kıkırdağının anatomik olarak birleşim yerine denk gelen transvers lineer olukta meydana gelen akneiform eritemli papüller ve milia ile birliktelik gösteren bir durumdur. Histolojik inceleme sonucu papüllerin aslında keratin granülomları olduğu tespit edilmiştir[28, 40]

#### 2.2.7.16. Akne Kozmetika (Akne Venenata)

Bu akne türü; komedojenik içerikli (isopropil miristat, bütilstearat, loril alkol, oleik asit) veya yağlı ürünlerin, pomadların ve saç ürünlerinin uzun süre kullanımı neticesinde görülebilmektedir [47, 63].

#### 2.2.7.17. İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom

Küçük çocuklarda bilhassa yanaklarda görülen, kendiliğinden iyileşen kronik, ağrısız, soliter nodüllerle karakterize bir hastalıktır. Ortalama görülme yaş 3–8 arasıdır [28].

#### 2.2.7.18. Meslek Aknesi ve Klor Aknesi

İş yerinde çözünmeyen, folikül tıkanmasına sebep olan maddelere maruz kalan kişilerde görülen bu akne türü; klorinize hidrokarbonlar, petrol ürünleri, endüstriyel çözücüler, kömür katran türevleri, yağlar gibi maddeler sebebiyle oluşmaktadır. Diğer akne türlerinden farklı olarak ekstremite tutulumu da

gözlenebilmektedir. Daha çok komedonlar görülmekle beraber; papül, püstül ve nodüller de eşlik edebilmektedir.

Klor aknesi, klorinize aromatik hidrokarbonlarla temas ile meydana gelmektedir. Maruziyetten birkaç hafta içinde dev komedonlar şeklinde genellikle yüz, aksilla ve skrotum yerleşimli leyonlar oluşur. Klorlu hidrokarbonlar; elektrik yalıtımında kullanılmakla beraber, insektisidler, fungisidler, herbisidler ve ahşap koruyucularında da mevcuttur [28, 63].

#### 2.2.7.19. Epidermal Büyüme Faktör Reseptör İnhibitör İlişkili Akne

EGF reseptör inhibitörleri (gefitinib, setuksimab, erlotinib ve trastuzumab gibi) küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolorektal karsinom ve meme kanseri gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılan nispeten yeni kemoteröpatik ajanlar olup; EGF reseptör inhibitörlerinin kullanımı ile yüz ve üst gövdede perifoliküler papülopüstüler erüpsiyon sık görülmektedir [40]

#### 2.2.7.20. Çocukluğun Fleksural Komedonları

Yeni tanımlanan bu antite aksillada ve daha az sıklıkla kasıklarda yerleşen birbirinden ayrı, çift orifisli komedonlarla seyreden bir durumdur. Hastalarda genellikle tek lezyon mevcuttur ve ortalama tanı yaşı 6'dır. Tesadüfen farkedilen bu antitenin başka hastalıklarla bilinen herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır [28].

#### 2.2.7.21. Gram Negatif Follikülit

AV'li hastaların mevcut lezyonlarının uzun dönem bilhassa tetrasiklin gibi oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi neticesinde oluşabilmektedir. Hastalar sıklıkla başlangıçta tedaviden fayda gördüklerini ifade etmekle beraber sonrasında lezyonlarında kötüleşme olduğunu söylemektedirler. Burun çevresinde yoğun yerleşim gösteren papülopüstüler lezyonlar ya da derin yerleşimli nodüller şeklinde izlenebilir. Papülopüstüler lezyonlardan alınan kültürlerde Enterobacter, Klebsiella

veya Escherichia; nodüler lezyonlardan alınan kültürlerde ise Proteus üreyebileceği bildirilmiştir [40].

#### 2.2.7.22. Steroid Foliküliti

Sistemik glukokortikoid veya kortikotropin kullanımından en az 2 hafta sonra erişkinlerde oluşan bir durumdur. Çocuklarda sık görülmez. Monomorfik görünümlü küçük püstül ve kırmızı papüller en sık gövde, omuz ve kolların üst kısmında yerleşim göstermekte ve yüz daha az sıklıkla tutulmaktadır. Komedon, kist ve skar oluşumuna nadir rastlanır, postinflamatuar hiperpigmentasyon izlenebilir [40].

### 2.2.8. Laboratuvar Bulguları

Akne vulgarisli hastaların laboratuvar bulguları genelde normaldir. Akne fulminans hastalarında bazen lökositoz bulunmaktadır. Akne hastalarının lezyonlarından mikrobiyal kültür almanın anlamı yoktur. Sadece gram negatif folikülit kliniğinden şüphelenilen durumlarda kültür tanı koymada yardımcıdır.

Akne hastalarında rutin hormonal inceleme önerilmez. Hiperandrojenizm bulguları olan hastalarda ileri tetkiklerin bir anlamı vardır. Prepubertal çocuklarda akne; aksillar ve pubik kıllanma, hızlı büyüme, ileri kemik yaşı, genital maturasyon gibi bulgular mevcutsa ve postpubertal kadınlarda adet düzensizliği, hirsutizm, androjenik alopesi gözlenmesi durumunda hormonal değerlere bakılmalı ve endokrinolojik açıdan incelemelere başvurulmalıdır. Rutin hormonal tetkikler; serbest-total testosteron, DHEA-S, 17-OHP, LH ve folikül uyarıcı hormonu (FSH) içerir. PCOS tanısını dışlamak için pelvik ultrason da gerekebilir [64].

### 2.2.9. Komplikasyonlar

Hafif maküler bir eritem neredeyse tüm akne lezyonlarından sonra görülür. Postinflamatuar hiperpigmentasyon gelişimi ise koyu tenli hastalarda daha sıktır ve bu hiperpigmentasyon aylarca sebat edebilir. Lezyonlar bazı hastalarda kalıcı skarla neticelenir [40].

En sık gözlenen skar tipi atrofik skarlar olup hipertrofik skarlar daha nadir görülür ve zamanla iyileşmeye meyillidirler. Skarlar en sık sırt ve omuzda görülür. Perifoliküler elastik doku hasarı sonucunda oluşan anetodermal cepleşmeler neticesinde meydana gelen skarlar kapalı komedon izlenimi veren küçük, yumuşak papüller şeklinde görülebilmektedir [59, 65].

Şiddetli olgularda AV depresyona kadar gidebilen psikososyal sorunlara sebep olmaktadır [40].

### 2.2.10. Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris ayırıcı tanısında neonatal dönemde; miliyarya rubra, milia, sebase hiperplazi düşünülebilir. Komedonal lezyonlar; sebase hiperplazi, trikoepitelyom, steatokistoma multipleks, erüptif vellüs kıl kisti, kolloid milia, kontakt akne, Favre-Racouchot Sendromu, nevüs komedonikus ile ayırıcı tanıya girmekte; inflamatuar lezyonlar ile gözlenen akne ise; rozasea, perioral dermatit, lupus miliyaris disseminatus fasiye, follikülit (stafilokokal, gram negatif, eozinofilik), keratozis pilaris, akneiform erüpsiyonlar ile ayırıcı tanıya girmektedir [28].

### 2.2.11. Histopatoloji

Aknede histopatolojik görünüm klinik görünümle ilişkilidir. Mikrokomedonlar, histopatolojik olarak yoğun hiperkeratotik materyal ile doludur. Hastalık ilerledikçe ise foliküler duvar incelir ve açık komedonlar meydana gelir. Kapalı komedonlar; eozinofiller, keratin, kıl ve çok sayıda bakteri içeren foliküler bir yapıdan oluşur[19].

### 2.2.12. Prognoz ve Klinik Seyir

AV' in genelde prognozu iyidir. Başlangıç yaşı değişkenlik gösterebilir. 6–8 yaş kadar erken olabilirken, 20 yaş sonrasında da başlayabilir. Çoğunlukla birkaç yıl içinde kendiliğinden gerileyen lezyonlar genelde 20 yaşa kadar tamamen düzelse de

bazı vakalarda üç veya dördüncü dekadlara kadar devem edebilmektedir. Kadınlarda menstruasyon öncesi dönemde sebase bez aktivitesindeki değişiklikler sonucunda alevlenmeler izlenebilir [61].

Psikososyal sorunların ve kalıcı sekellerin gelişmesini önlemek için hastalığın erken tanısı ve tedavisi önemlidir [66].

### 2.2.13. Tedavi

AV tanılı hastaların %15-30'u hastalığın şiddetli ve dirençli olması sebebiyle medikal tedaviye ihtiyaç duymaktadır [67].

Akne tedavisinde amaç lezyon sayısı ve şiddetini minimuma indirgemek ve skar oluşumunu engellemektir. Hafif şiddette aknesi olan hastalarda topikal tedaviler, orta şiddette ve şiddetli akne lezyonu olan hastalarda topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanımı önerilmektedir [68, 69].

Hekim tedaviye karar vermeden önce iyi bir anamnez almalı; hastanın akne veya diğer hastalıklar için kullandığı tüm reçeteli ve reçetesiz ilaçları gözden geçirmeli ve bunlara verilen klinik duyarlılığa dikkat etmelidir. Kozmetiklerin, güneş kremlerinin, temizleyicilerin ve nemlendiricilerin gözden geçirilmesi de faydalıdır. Kadın hastalarda, akne üzerindeki hormonal etkilerin belirlenmesinde menstrual düzensizlik ve oral kontraseptif kullanım öyküsü önemlidir. Fizik muayenede komedonların, inflamatuar lezyonların, nodüllerin ve kistlerin varlığı da dâhil olmak üzere lezyon morfolojisi değerlendirilmelidir. Skar ve inflamatuar pigment değişiklikleri gibi sekonder değişiklikler de önemli klinik bulgulardır. Hastanın ten rengi ve tipi, topikal bir ilacın seçilen formülasyonunu etkileyebilir. Örneğin, yağlı cildi olan hastalar daha fazla kurutma jeli ve losyonunu tercih etme eğilimindeyken, daha kuru cilt tiplerine sahip olanlar kremleri tercih edebilir [28].

Akne vulgaris tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleri patofizyolojiyle ilişkili olarak dört farklı basamakta etkilidirler [61]:

**1.** Folliküler hiperkeratinizasyonun düzenlenmesi

**2**. Sebase bez aktivesinin baskılanması

**3**. Başta P. acnes olmak üzere foliküler bakteri kolonizasyonunun azaltılması

**4.** Antiinflamatuar etki oluşturulması

#### 2.2.13.1. Topikal Tedavi

Hafif - orta şiddette aknesi olan hastalarda topikal tedavi tekli veya kendi aralarında kombine şeklinde kullanılmakta olup; orta veya şiddetli aknede ise oral tedavilerle birlikte kullanılabilmektedir. Topikal tedavi kararı verirken hastanın deri tipine uygun krem, jel, losyon gibi farklı formların seçilmesi tolerabiliteyi etkilemekte ve hastanın tedaviye uyumunu arttırmaktadır [60].

Tedavi edici ajanlar sadece lezyona değil, yeni lezyon oluşumunun engellenmesi açısından tüm alana uygulanmalıdır [11].

##### 2.2.13.1.1. Temizleyiciler

Deri yüzeyindeki sebum veya bakteri oranının akneyi şiddetlendirdiğine dair kanıtlar tam olarak mevcut olmasa da; günde iki kez hafif bir temizleyiciyle lezyonlu alanı yıkamanın akne vulgarisli hastaların tedavi uyumunu artırdığı bilinmektedir. Benzoil peroksit veya salisilik asit içeren medikal temizleyiciler sırt gibi ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılmaktadır [61, 70].

##### 2.2.13.1.2. Azelaik Asit

%20 krem ve %15 jel formülasyonunda bulunan azelaik asit; antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve komedolitik etkileri olan bir dikarboksilik asittir. Aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğalmasını inhibe ederek ve nötrofillerden üretilen süperoksit radikallerini azaltarak antiinflamatuar etki göstermektedir. Tirozinaz inhibitörü etkisi de olduğu için postinflamatuar hiperpigmentasyon tedavisinde de faydalı olabilir. İnflamatuar ve komedonal aknede günde 2 kez tek başına veya diğer tedavilerle beraber kullanılabilir. İnflamatuar lezyonlarda etkisi daha fazladır. Gebelerde

kullanımı güvenlidir. Yan etki profili topikal retinoidlerden daha hafiftir ve çoğunlukla iyi tolere edilir [28, 40].

#### 2.2.13.1.3. Sülfür/Sodyum Sülfasetamid/Rezorsinol ve Salisilik Asit

İyi tolere edilen bir topikal antibiyotik olan sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit (PABA) inhibisyonu yaparak antibakteriyel etki gösterir. P.acnes çoğalmasını inhibe eder [28].

Tek başına kullanılabildiği gibi %5 sülfürle kombine edilerek de kullanılır [60]. Sülfür serbest yağ asitlerinin oluşumunu inhibe etmekte ve aynı zamanda keratolitik etki göstermektedir. Rezorsinol da antimikrobiyal özelliğe sahiptir ve akne tedavisinde %2 konsantrasyonda %5 sülfür ile kombine kullanılmaktadır [40].

Komedolitik ve anti-inflamatuar etkilere sahip bir beta hidroksi asit olan salisilik asit ise hafif akne tedavisinin yanı sıra şiddetli aknede de adjuvan olarak tercih edilebilir [71].

Hafif irritasyona neden olabilmekle beraber stratum korneumun eksfoliasyonuna sebep olarak diğer ajanların penetrasyonunu arttırır [40].

#### 2.2.13.1.4. Nikotinamid

%4'lük jel formu bulunan nikotinamid; vitamin B3'ün amid türevidir ve güçlü antiinflamatuar etkinliğinden dolayı akne tedavisinde tercih edilmektedir. Sitokin üretimi ve lökosit kemotaksisini inhibe ederek antiinflamatuar etki ortaya çıkartmaktadır. Buna ek olarak; keratinositlerden P. acnes aracılı IL–8 üretimini ve NFκB (Nükleer faktör kappa B) ile mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolaklarını inhibe ettiği saptanmıştır [63, 72] .

#### 2.2.13.1.5. Benzoil Peroksit

Antibiyotik olmayan antimikrobiyal bir ajan olan benzoil peroksit folikül içerisinde reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu sağlayarak bakterisidal etki gösterir. Bakterisidal etkisi sayesinde inflamatuar lezyonlarda hızlı bir iyileşme sunar. Komedolitik ve antiinflamatuar özellikleri de mevcuttur [73].

Topikal retinoidlere nazaran inflamatuar lezyonlar üzerinde daha etkilidir. Benzoil peroksit hafif-orta inflamatuar akne tedavisinde kullanılmakta olup tek başına, oral veya topikal antibiyotiklerle kombine şekilde kullanım imkânı vardır [11].

Kombine kullanımlar akne tedavilerinde antibiyotiklere direnç gelişimini önler. Benzoil peroksitin, %2,5, %5 ve %10 konsantrasyon içeren formülasyonları mevcuttur ve düşük konsantrasyonlarda yan etki olarak görülme ihitmali olan lokal irritasyon daha az görülmektedir [73].

Benzoil peroksit okside bir ajandır ve saç ve giysilerin rengini açabilmektedir. Bu konuda hasta muhakkak bilgilendirilmelidir.

#### 2.2.13.1.6. Dapson

Dapson; lökositlerin göçünü ve lökositlerden salınan mediyatörlerin üretimini inhibe ederek antiinflamatuar ve antimikrobiyal etki göstermektedir. Ayrıca P.acnes sayı ve aktivitesini azalttığı düşünülmektedir. Hızlı etki gösterir ve irritan özelliği yok denecek kadar azdır. Bu özellikler güvenle kullanımına olanak sağlar. %5'lik jel formu vardır ve günde iki kez kullanılması tavsiye edilmektedir. Çabuk etki göstermesi ve irritan özelliğinin oldukça az olması akne tedavisinde güvenle kullanılmasına olanak tanımaktadır [74, 75].

#### 2.2.13.1.7. Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler deri yüzeyindeki P.acnes kolonizasyonunu ve P acnes'in komedogenez üzerindeki proinflamatuar etkilerini azaltarak inflamatuar aknenin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ayrıca lökosit kemotaksisini baskılamaları ve deri yüzeyindeki serbest yağ asidi miktarını azaltmaları da antiinflamatuar etkilerine katkı sağlamaktadırlar [76-78].

Topikal antibiyotiklerin etkileri yavaştır ve mikrobiyal direnç gelişme ihtimalinden dolayı monoterapi şeklinde üç aydan fazla kullanılmamalıdır. Uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile P. acnes direnci oluşmaması için benzoil peroksit, azelaik asit, çinko asetat veya topikal retinoidler ilen topikal antibiyotikler kombine edilmektedir. Sıklıkla tercih edilen topikal antibiyotikler; eritromisin ve klindamisindir. Tetrasiklinin topikal olarak kullanıldığında etkili olmadığı ve kullanılmaması gerektiği söylenmektedir [61, 79, 80].

Topikal antibiyotiklere bağlı; eritem, kserozis, deskuamasyon, ve yanma görülebilmekle beraber; yan etkileri yok denecek kadar azdır[81].

Eritromisin %1–4 oranlarında değişen jel, losyon ve pomad formülasyonlarında bulunmaktadır ve gebelerde güvenle kullanılabilir. Klindamisinin %1 konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formları mevcuttur. Topikal tetrasiklinlerin %3 merhem formu olup akne tedavisinde çok tercih edilmemektedir. Topikal kinolon türevlerinin de %0.25, %0,5 ve %1 konsantrasyonlarında akne tedavisinde yeri mevcuttur [82]. Akne tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan diğer bir topikal antibiyotik ise florokinolon türevi olan nadifloksasindir ve %1'lik krem formu mevcuttur. Bakterisidal etkinliği vardır ve bunun yanında nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe eder. Bu şekilde antiinflamatuar etki gösterir. Buna ilaveten keratinositlerden IL–1α, IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını engellemektedir [83].

#### 2.2.13.1.8. Topikal Retinoidler

Hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde ilk tercihler arasında yer alan topikal retinoidler; idame tedavisinde de sıklıkla tercih edilmektedir. Hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunu etkileyen retinoidler, ayrıca anormal folliküler deskuamasyonu da düzenlemektedir. Mikrokomedon oluşumunu inhibe eder. Toll like reseptörler, sitokinler ve nitrik oksit salınımında rol alan yolaklar üzerinde etkin bir rol oynayarak inflamasyonu baskılamaktadır [76].

Nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptör ve retinoid X reseptörlerine bağlanarak etki eden retinoidler; bu reseptörler aracılığıyla spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederler ve biyolojik yanıta sebep olurlar. Retinoidler ayrıca IL-6'nın nükleer faktörü, aktivatör protein 1 gibi diğer transkripsiyon faktörlerini azaltmakta ve gen ekspresyonunu da etkilemektedirler [84, 85].

Akne tedavisinde kullanılan ilk komedolitik ajan; tretinoin (all-trans retinoik asit) ' dir. Folliküler keratinizasyonu normale döndürür ve komedon gelişimini önler. Ayrıca antiinflamatuar özelliği de belirgindir. Bu sebeple komedonal ve hafif, orta şiddetli aknede tek başına tercih edilebilir. Diğer topikal ajanlarla beraber kullanılarak ilaçların sebase folliküle penetrasyonunu artırır [28].

Lokal irritasyon en sık görülen yan etkileridir. Ayrıca eritem ve deskuamasyon da görülebilir. İrritasyon riski alkol bazlı jel ve solüsyonlarda en fazladır. Yavaş salınımlı tretinoin formülasyonlarında (%0,04 ve %0,1'lik jel) bu risk en aza indirgenmiştir [28, 61].

Adapalen sentetik bir retinoiddir. RAR-γ (Retinoik asit reseptör-γ) reseptörüne spesifik olarak bağlanmaktadır. Adapalenin tretinoinden daha az komedolitik özellik gösterdiği ve daha az irritan olduğu yapılan hayvan deneylerinde ortaya konmuştur. Ayrıca tretinoinden farklı olarak fotostabil ve lipofiliktir; benzoil peroksitle okside olmadan kullanımı mevcuttur. Komedolitik etkisine ilaveten polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini baskılar ve lipooksijenaz aktivitesini ve

TLR-2'yi azaltarak güçlü antiinflamatuar etki gösterir. %0,1'lik alkolsüz jel ve krem formları bulunmaktadır [28, 61, 77, 86].

Tazaroten bir sentetik asetilenik retinoiddir ve adapalen gibi RAR-γ (Retinoik asit reseptör-γ) reseptörünü inhibe eder. Folliküler korneosit kohezyonunu düzenler ve keratinizasyonun normale dönmesini sağlar. %0,1'lik krem ve jel formları vardır. Gebelik kategorisi X ' tir ve bu nedenle kadın hastalar gebe kalmamalıdır [28, 61].

Retinaldehit belirgin komedolitik etkilidir. %0,1'lik jel formu mevcuttur ve eritromisin ile kombinasyonunun sekiz haftalık süre sonunda komedon, mikropapül, papül ve püstüllerde önemli derecede azalttığı gösterilmiştir[17].

İsotretinoin lezyonların temizlenmesinde tretinoin ile benzer oranda etkigösterir ve irritasyon riski daha azdır. %0,05'lik jel formu mevcuttur. Oral isotretinoin gibi sebum üretimini azaltır [17, 85, 87].

Retinoil beta glukuronidin %0,1'lik krem formu inflamatuar ve inflamatuar olmayan akne lezyonlarında tretinoin kadar etkilidir. İrritasyon oldukça az oranda görülmüştür [85].

#### 2.2.13.2. Sistemik Tedavi

##### 2.2.13.2.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler akne tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik grubudur. Orta ve şiddetli inflamatuar aknede, topikal tedavilere yanıt vermeyen veya topikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skar bırakma eğilimi gösteren aknelerde ve topikal tedavilerin daha az etkili olduğu sırt, omuz ve gövde lezyonlarında sıklıkla kullanılmaktadırlar [17, 67, 88].

Tetrasiklinlerin oral kullanımı sebum üretimi üzerinde değişiklik yapmazlar ancak, esterifiye yağ asidi konsantrasyonunda artışa ve bakteriyel lipazları inhibe ederek serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalmaya sebep olurlar. Serbest yağ asidi

oluşumunda azalma eritromisin, dimetilklortetrasiklin, klindamisin ve minosiklin kulanımı ile de olur. Serbest yağ asitleri sebum içerisindeki major irritan değildir ancak; düzeyi P. acnes ve salgıladığı proinflamatuar sitokinlerin metabolik aktivitesinin bir göstergesi olabilir. Serbest yağ asitleri düzeyindeki azalma haftalar içinde geliştiği için klinik cevap geç görülür [40].

Tetrasiklinler folikül içerisindeki P. acnes sayısının azalmasını direkt olarak sağlamaktadır. Ayrıca nötrofil kemotaksisini engelleyerek, makrofaj fonksiyonları üzerinde etki göstererek ve matriks metalloproteinaz–9 üretimini azaltarak anti-inflamatuar etki gösterirler [1, 89-91].

Tetrasiklinler genellikle 500–1000 mg/gün dozunda başlanır ve aç karna alınmalıdır. Şiddetli olgularda karaciğer fonksiyonlarının yakın takibiyle 3500 mg/güne kadar çıkılabilir. Demir preparatları ve süt ürünleri emilimini azaltır ve birlikte kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etkileri; gastrointestinal sistemle ilgilidir. Özofajit ve pankreatit gelişebilir. Vajinal kandidiyazis oluşturabilir. Ayrıca nadir de olsa; hepatotoksisite, hipersensitivite reaksiyonları, lökositoz, trombositopenik purpura ve psödotümör serebri görülebilir. 9 yaş altında ve gebelerde kontraendikedir; çünkü iskelet gelişimini inhibe ederler ve kalıcı dişlerde diskolorasyon yaparlar [40, 60].

Bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle tetrasiklinlerin en fazla dört ile altı ay süreyle kullanılmaları tavsiye edilmektedir. Bakteriyel direnç gelişmemesi ve daha etkili tedavi için tetrasiklinlerin benzoil peroksit, azelaik asit ve topikal retinoidlerle beraber kullanılması tavsiye edilmektedir. Tedavi cevabı 6-8. haftada değerlendirilir ve ideal kullanım süresi 12 haftadır [73, 92].

Tetrasiklin deriveleri olan doksisiklin ve minosiklin de akne tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Tetrasikline göre daha lipofilik olduklari için pilosebase foliküle penetrasyonları daha iyidir. Tetrasikline göre daha az gastrointestinal yan etkileri vardır ve absorbsiyonları gıda ilişkili değildir. Doksisiklin günde 2 kez 50–100 mg dozunda kullanılır. Minosiklin bölünmüş dozlar halinde 100–200 mg/gün şeklinde kullanılabilir [40, 60]. Limesiklin ise yeni, ikinci

kuşak bir tetrasiklindir. Etkinliği minosikline benzer orandadır ve 300–600 mg/gün dozda kullanılabilir [17].

#### 2.2.13.2.2. Makrolidler

Eritromisin, tetrasikline bağlı gastrointestinal yan etki görülen hastalarda tercih edilebilir. Ancak direnç gelişimleri bildirilmiştir. Gebeler kullanabilir [17, 61].

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan bir diğer makrolid olan azitromisin, 250–500 mg/gün dozda, haftada üç gün, üç ay süreyle inflamatuar ve inflamatuar olmayan akne tedavisinde etkilidir [61].

#### 2.2.13.2.3. Klindamisin

Sistemik klindamisin; psödomembranöz enterokolit oluşumuna yol açtığından tercih edilmemektedir, topikal klindamisin bilhassa benzoil peroksitle kombine edilerek akne tedavisinde tercih edilmektedir [61].

#### 2.2.13.2.4. Trimetoprim-Sulfometoksazol

Yan etki profili geniştir ve bu nedenle yalnızca diğer antibiyotik tedavilerine yanıtsız şiddetli akne olgularında tercih edilmektedir. Tavsiye edilen doz400–600 mg/gün' dür [61, 80].

#### 2.2.13.2.5. Dapson

Diğer tedavilere dirençli, şiddetli inflamatuar akneli hastalarda üç ay süreyle 50–100 mg/gün dozda kullanılabilir. Hemolize neden olabilen bir ilaç olduğu için tedavi öncesi glukoz–6-fosfat dehidrogenaz düzeyi ölçülmelidir [61].

#### 2.2.13.2.6. Hormonal Tedavi

Bilhassa geç başlangıçlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan hastalarda ve akne lezyonlarına hirsutizm, androgenetik alopesi, menstrüel düzensizlik gibi

hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği kadın hastalarda androjenlerin sebase bezler üzerindeki etkisini ortadan kaldıran hormonal tedaviler gündeme gelmektedir.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar; oral kontraseptifler (OKS), glukokortikoidler, androjen reseptör blokörleri ve enzim inhibitörleridir [61, 80, 93].

#### 2.2.13.2.6.1. Oral Kontraseptifler

Akne tedavisinde etkili olan OKS'ler sebum üretimini baskılamaktadırlar. OKS; östrojen (genellikle etinil estradiol) ve progestin kombinasyonundan meydana gelmektedir. Etkilerini seks hormonu bağlayıcı globülin miktarını artırarak, serbest testosteron seviyesinde azalmaya yol açarak gösterirler. Buna ek olarak;ovulasyonu ve overlerden androjen salınımını baskılamakta, sonuçta bazal ve diferansiye sebositlerde östrojen reseptörüne bağlanmaktadırlar [17].

Anamnezinde serebrovasküler olay, venöz tromboembolizm, myokardiyal infarkt, meme kanseri, kontrol edilemeyen hipertansiyon, auralı migren ve 35 yaş üstü sigara içme öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Bulantı, kusma, meme hassasiyeti, başağrısı, menstrüel düzensizlik ve alt ekstremitelerde ödem sık gözlemlenen yan etkileridir [94].

#### 2.2.13.2.6.2. Glukokortikoidler

Şiddetli akneli hastalarda isotretinoin tedavisi başlangıcında lezyonlardaki alevlenmeyi baskılamak için glukokortikoidler antiinflamatuar etkilerinden dolayı kısa süreli olarak kullanılabilmektedir. Uzun süre kullanılırlarsa steroid aknesine neden olabilir [61].

#### 2.2.13.2.6.3. Androjen Reseptör Blokörleri

Spironolakton, androjen reseptör blokajını yapar ve ayrıca 5α-redüktaz enzimini de inhibe eder. Günde iki kez 50–100 mg dozda kullanılırsa; sebum üretimini azaltır ve akne lezyonlarında düzelme sağlar.

Gebelerde kullanımı neticesinde erkek fetusta feminizasyon ve hipospadiasa sebep olabilir. Yan etki olarak hiperkalemi, menstrüel düzensizlik, halsizlik, başağrısı ve memede hassasiyet görülebilir [61, 93].

Androjen reseptörlerini bloke eden bir progestasyonel antiandrojen olan siproteron asetat ise; DHEA'nın androstenediona dönüşmesini baskılar ve adrenal androjen üretimini azaltır. Yan etkileri arasında başağrısı, bulantı, memede hassasiyet ve menstrüel anormallikler olmakla beraber en ciddi yan etkisi; doz bağımlı hepatotoksisitedir [61, 93, 95, 96].

Steroid olmayan bir androjen reseptör blokörü olan flutamid, akne ve hirsutizmin bir arada görüldüğü kadınlarda 250 mg dozda günde iki kez ve OKS ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Fatal hepatite neden olabilmektedir ve bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri sık aralıklarla tetkik edilmelidir. Gebelikte kullanılmamalıdır [61].

#### 2.2.13.2.6.4. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonistleri

Löprolid gibi GnRH agonistleri hipofiz bezi üzerine etki ederler ve gonadotropinlerin siklik salınımını bozarlar. Bilhassa; ovaryen hiperandrojenizm tedavisinde kullanılırlar. Endokrinolojik bozukluğun varlığına bakılmaksızın akne ve hirsutizmi olan kadınların tedavisinde etkilidirler. Enjektabl ve nazal sprey formları mevcuttur. Menopozal semptomlar ve kemik kaybı gibi yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır [61, 97, 98].

#### 2.2.13.2.6.5. Oral İzotretinoin

FDA tarafından 1982 yılında nodülokistik akne tedavisinde kullanımı onaylanan izotretinoin (13-cis-retinoik asit); akne etyopatogenezinin sorumlusu dört basamakta da etkilidir ve bu etkiyi gösteren tek ajandır. Geleneksel tedavilere yanıtsız şiddetli seboresi olan akne hastaları, akne konglobata, akne fulminans, Gr (-) folikulit, skarlaşmaya meyilli akne hastaları ve ciddi psikososyal sorunlar oluşturan akne lezyonları olan hastalarda tercih edilmektedir [28, 99, 100].

İzotretinoin sebase bez aktivitesini inhibe etmekte ve sebum üretimini azaltmaktadır. Bu etkinin neticesinde P. acnes kolonizasyonunu da engelleyici özellik göstermektedir. Foliküler keratinizasyonun normalizasyonu ve antiinflamatuar özellik göstermesi de etki mekanizmalarındandır[17, 61, 101].

İzotretinoin sıklıkla 0,5–1 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tok karına tek doz veya ikiye bölünmüş dozlar halinde tercih edilir. Uzun sureli remisyon sağlamak için 120–150 mg/ kg şeklinde kümülatif doz önerilmektedir. Az sayıda hastada ilk birayda akne lezyonları şiddetlenebilir. Bu etkiyi engellemek için tedaviye düşük dozla başlanmalıdır. 1–2 ay sonra doz 0.75–1 mg/kg/gün'e çıkılmalıdır. Şiddetli nodülokistik aknesi olan hastalarda ve trunkal aknesi olanlarda kümülatif dozun yaklaşık 150 mg/kg şeklinde kullanılması relaps riskini düşürmektedir [17, 28, 99, 102].

Teratojen bir ilaç olan isotretinoin; kardiyovasküler ve kraniyofasiyal anomalilere sebep olmaktadır. Gebelik testi tedaviye başlamadan önce ve tedavi takibinde her ay mutlaka yapılmalıdır. İsotretinoin ve metabolitleri, idrar ve dışkı yoluyla atılmakta olup;tedavi bitimini takiben tüm metabolitler ortalama 14 gün sonra teratojenik olmayan seviyelere gelmektedir. Bu sebeple tedavi bittikten bir ay sonrasına kadar gebeliğe izin verilmemelidir [28, 100, 103].

Teratojenite dışındaki yan etkilerden en sık görüleni mukokutanöz yan etkilerdir. Keilit neredeyse tüm hastalarda gözlenir. Mukoza kuruluğu, kserozis, ekzematöz lezyonlar görülebilir. Bu tür yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doz bağımlıdır ve ilacın kesilmesiyle beraber geriler. Kseroftalmi, konjunktivit, keratit, gece körlüğü ve optik nörit görülebilen oftalmolojik yan etkileridir. Ayrıca yüzde eritem, herpes labialis, onikoliz, tırnak distrofisi, pyojenik granülom da gözlenebilen yan etkilerindendir [28, 61].

Uzun süre izotretinoin kullanımında kemik ile ilişkili hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, çocuklarda epifizlerin erken kapanması, artralji, artrit, sırt ağrısı ve osteoporoz görülebilmektedir [28, 61].

Bulantı, kusma, özefajit, gastrit gibi gastrointestinal yan etkiler az görülür [61]. Saçlarda incelme, telogen effluvium ve granülomatöz paronişyal lezyonlar daha nadiren de olsa görülebilmektedir [28].

Kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme ile birliktelik gösteren miyalji yaklaşık %15 hastada gözlenebilir. Baş ağrısı, halsizlik görülebilir. İntrakraniyal basınç artışına sebep olabilir ve buna bağlı olarak baş ağrısı, bulantı ve kusma gözlenebilir. Tetrasiklin gibi intrakraniyal basınç artışına sebep olma potansiyeli olan ilaçlarla aynı zamanda kullanılmamalıdır [28, 104].

İzotretinoin kullanımın depresyon ve intihar girişimi arttırıp arttırmadığına yönelik yapılmış olan çalışamalarda kesin bir neticeye ulaşılamamıştır. Bu yan etkilerin gelişimi açısından hastaları tedavi boyunca ve 1 yıl sonrasına kadar sıkı gözlemlemek gerekmektedir [28, 105-107].

Sistemik yan etki olarak en sık hipertrigliseridemi görülür. Obezitesi olan, sık alkol tüketimi olan ve diyabetik olan hastalar hipertrigliseridemi açısından daha riskli gruptadır. Bu durumlara sahip olan ve trigliserid düzeyleri 500mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda sıkı takip yapılmalı, doz gerekirse azaltılmalı, trigliserid düzeyi 700 800mg/dl'nin üzerine çıkmışsa tedavinin sonlandırlması düşünülmeli ya da lipid düşürücü bir ajan tedaviye eklenerek isotretinoin kullanımına devam edilmelidir [28, 61, 102].

Karaciğer fonksiyon testlerinden transaminazların üst sınırın üç katından fazla yükselmesi söz konusu ise tedavi kesilir, 2–3 kat yükselme durumunda ise tedaviye ara verilmelidir [28, 99].

Lökopeni, trombositopeni, trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artış nadir gözlenen anormalliklerdir ve tedavi kesilmesi ile normal seviyeye inerler [28].

Tedavi başlangıcından önce tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, LDH, bilirubin), kreatin fosfokinaz, lipit profili

(trigliserid, VLDL, LDL ve HDL ve total kolesterol) seviyelerine bakılmalıdır. Bu tetkikler 4. ve 8. haftalarda tekrarlanmalıdır. Sonuçların normal aralıkta olması durumunda tedavinin devamında laboratuvar tetkiklerine bakılmasına gerek olmadığı; normalin üzerinde seyreden değerlerde ise takip ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılması gerektiği önerilmiştir [28, 102, 108].

Tedavi öncesi makrokomedonların çok olması, şiddetli, uzun süreli ve trunkal akne, 25 yaş üzerinde kadın olmak, prepubertal dönemde izotretinoin kullanımı, endokrin bozukluklar ve totalde düşük doz izotretinoin kullanımı tedavi sonrası relaps görülme riskini arttıran faktörlerdir [17, 99].

#### 2.2.13.2.7. Diğer Sistemik Tedaviler

İmidazole grubundan bir antifungal olan ketokonazol; adrenal ve gonadal steroidogenezi baskılayabildiği için anti-androjenik özellik gösterir. Geleneksel tedevilere yanıtsız hastalarda kullanılabilir [109].

Çinko (Zn), *P. acnes'* in çoğalmasını inhibe eder. TNF-α üretimini azaltarak, integrinlerin ekspresyonunu düzenleyerek ve keratinositlerin yüzeylerindeki TLR–2 ekspresyonunu inhibe ederek anti-inflamatur etkinlik gösterir. Zn glukonat inflamatuar akne tedavisinde bu etkilerinden faydalanarak kullanılabilmektedir[67].

#### 2.2.13.2.8. Akne Cerrahisi

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen yüzeyel püstüller ve komedonların tedavisinde tercih edilebilir. Kimyasal peeling, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve dermabrazyon akne skarlarını tedavi etmek için kullanılan alternatiflerdendir [63, 88].

#### 2.2.13.2.9. Diyet

Akne hastalarının büyük bir kısmı çikolata, süt, yağlı yiyecekler ve tatlıtüketimi ile lezyonlarında şiddetlenme tariflemektedirler ancak yapılan

çalışmalarda net bir ilişki ortaya konamamıştır. Hiperinsülinemi overler ve adrenal bezlerden androjen üretimini stimüle etmektedir. Bu nedenle glisemik indeksi yüksek gıdalar akne oluşumuna neden olabilmektedir[61, 110].

#### 2.2.13.2.10. Fiziksel Tedaviler

Eski nodülokistik lezyonlarda ve hipertrofik skarlarda likit nitrojen ile kriyoterapi başarılı olabilen fiziksel tedavi seçeneklerinden biridir. Diğer bir alternatif olan komedon ekstraksiyonu ise açık komedonlara komedon ekstraktörü ile tatbik edilir [61].

#### 2.2.13.2.11. İntralezyonel Glukokortikoidler

Hızlı iyileşme sağlayan bir tedavi seçeneği olan intralezyonel glukokortikoidler derin nodüler ve kistik lezyonlara uygulanır. Triamsinolon asetonid enjeksiyonu 2–3 hafta arayla uygulanmaktadır. Bu işlemin koyu tenli bireylerde hipopigmentasyon ve atrofi oluşturma riski olduğu bilinmektedir [61].

#### 2.2.13.2.12. Fototerapi ve Lazer

Akne vulgarisli hastaların yaklaşık 3/4'ünde güneş maruziyetiyle lezyonlarında iyileşme olmaktadır. UV'nin etki mekanizması tam anlamıyla bilinmemektedir ancak UVB'nin P.acnes'i öldürdüğü ve UV radyasyonun ise sitokin salınımını inhibe edip antiinflamatuar etki oluşturduğu ortaya konmuştur [61, 111, 112].

Yapılan bazı çalışmalarda fotodinamik tedavi ile inflamatuar aknede yirmi haftaya kadar klinik iyileşmenin devam ettiği ortaya konmuştur [113, 114].

Lazerler de akne tedavisinde kullanılmaktadır. Orta ve şiddetli AV'de 1320 nm Nd: YAG lazer tedavisi ile inflamatuar lezyonlarda ve sebum üretiminde azalma olduğu ortaya konmuştur [115].

Er: YAG lazer ile ise bilhassa akne skarlarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir [116].

Pulse dye lazer ve 1450 nm diod lazerin de inflamatuar akne lezyonlarında etkili olduğu ortaya konmuştur [117, 118]

### 2.3. Akne Şiddetinin Değerlendirilmesi

Akne vulgarisin klinik şiddetinin belirlenmesi için kullanılan birçok skorlama sistemi bulunmaktadır. İlk skorlama sistemi 1950'li yıllarda kullanılmıştır ve bu sisteme göre akne, evre 1 (basit non-enflamatuvar akne), evre 2 (komedon, papül ve az sayıda püstüller), evre 3 (büyük enflamatuvar papüller, püstüller ve az sayıda kistler) ve evre 4 (çok şiddetli kistik akne) olarak evrelendirilmiştir [119].

Plewig ve Kligman sistemine göre ise, yüzün sağ yarısında baskın lezyonun tipi (enflamatuvar, komedonal) ve sayısına göre akne papüler, komedonal ve konglobata olmak üzere lezyonlara göre sınıflandırılmıştır [120, 121].

Amerikan Dermatoloji Akademisi ise sadece inflamatuvar lezyonları sayarak hastalığı orta, hafif ve şiddetli olarak tanımlamaktadır [122].

Global Akne Skorlama Sistemin 'de ise, yüz, göğüs, sırt bölgesinin üst kısmı altı parçaya bölünür ve bölgenin genişliği ve o bölgede bulunan pilosebase ünitenin yoğunluğu ve dağılımı göz önüne alınarak, her bölgeye bir katsayı (alın, sağ yanak ve sol yanak=2, burun ve çene=1, göğüs ve sırt üst kısım=3) verilir. Akne lezyonları da tiplerine göre 0–4 arasında derecelendirilir (lezyon yok=0, ≥1 komedon=1, ≥1 papül=2, ≥1 püstül=3, ≥1 nodül=4). Her bölge ayrı ayrı değerlendirilir ve o bölgede bulunan en şiddetli lezyon tipine göre aldığı skor ile o bölgenin katsayısı çarpılarak her bölge için bir skor saptandıktan sonra, altı bölgenin skorlarının toplamı ile global akne skoru hesaplanır. Toplam skor 0–44 arasında değişmekte olup, global akne skoruna göre akne şiddeti belirlenir (0 puan=akne yok, 1–18 puan=hafif şiddette akne, 19–30 puan=orta şiddette akne, 31–38 puan=şiddetli akne, >39 puan=çok şiddetli akne) [123].

Bunun dışında Cunnlife skoru (Leeds tekniği) ve Cook fotoğrafik yöntemi (Modifiye Cook metodu) gibi teknikler de mevcuttur [124, 125].

### 2.4. Nötrofil Lenfosit Oranı

Nötrofil- lenfosit oranı(NLO), toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. NLO sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak son yıllarda sıkça kullanılmakta ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Aynı zamanda basit, diğer belirteçlerden daha ucuz ve rahat ulaşılabilen bir belirteç olması klinik pratikte kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Doğal immun sistemin, sistemik inflamasyona fizyolojik yanıtı olarak görülen nötrofili ve rölatif lenfopeni kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir mortalite öngörücüsü kabul edilmektedir. Bu bilgiye istinaden NLO kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıklarda potansiyel bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır [126].

Sık görülen ve inflamasyon ile giden birçok hastalıkta NLO'nın arttığı gösterilmiştir ve bu oranın kötü prognoz ile ilişkili olabileceği de vurgulanmıştır [127].

Diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperkolestrolemi, Behçet hastalığı, renal hastalıklar, serebrovasüler olaylar ve maligniteler bu hastalıklar arasındadır[128-133].

Dermatolojik hastalıklar ve NLO ilişkisi ile ilgili yapılmış çalışmalar psöriyazis, Behçet hastalığı, liken planus, atopik dermatit, mycozis fungoides, ürtiker hakkında mevcuttur [134-140].

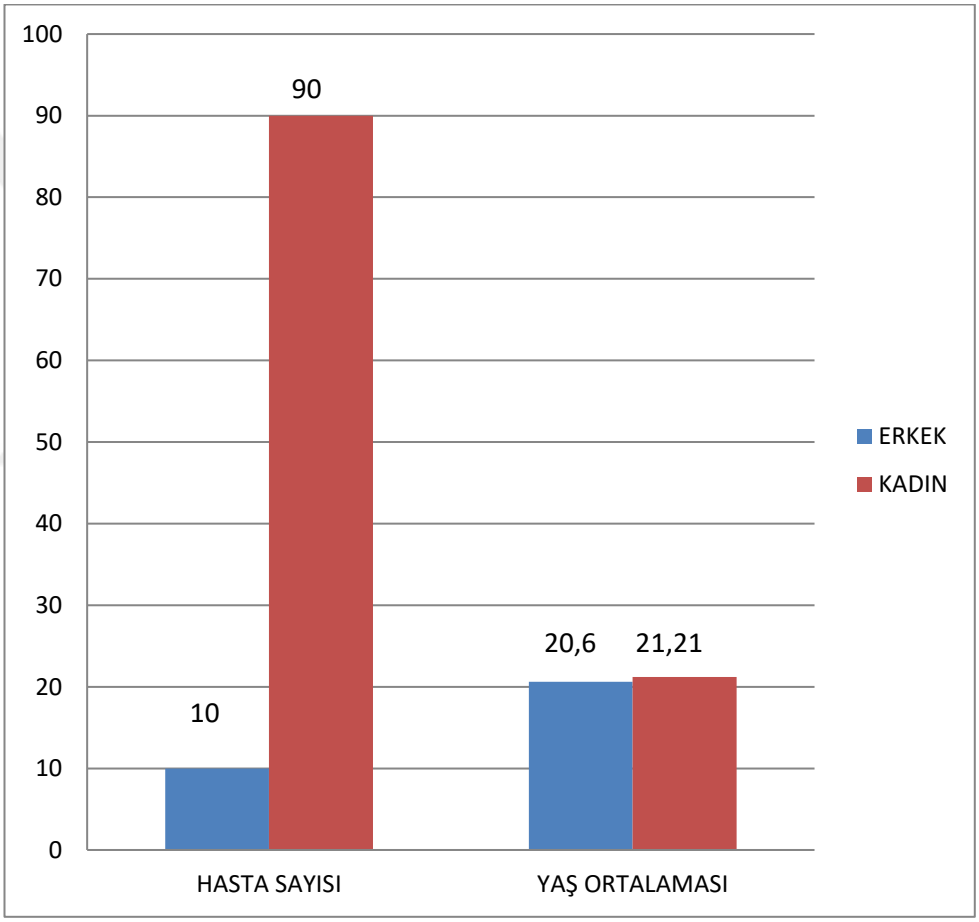
# 3. MATERYAL VE METOT

2018 Mart -2019 Haziran ayları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran 18–40 yaş Aralığında 100 akne vulgaris hastası çalışmaya alındı. Tüm hastalar eşlik edebilecek enfeksiyon, malignite ve inflamatuar deri hastalıkları ve sistemik hastalıklar açısından sorgulandı. Hastaların başvuru yaşları, cinsiyetleri, akne vulgaris şikâyetlerinin süresi kaydedildi. Global Akne Skorlama Sistemi kullanılarak akne şiddetleri hesaplandı. Kontrol grubu olarak akne şikayeti olmayan; herhangi bir enfeksiyon, malignite, inflamatuar sistemik hastalık ya da deri hastalığına sahip olmayan 18–40 yaş aralığında 50 sağlıklı birey alındı. Hasta grubun yarısı için (n=50) doksisiklin 100 mg/gün tedavisi ve diğer yarısı (n=50) için 0,5 mg/kg isotretinoin tedavisi planlandı. Hasta ve kontrol gruplarının hemogram değerlerinden NLO (Nötrofil değerinin lenfosit değerine bölünmesiyle elde edilen oran) değeri kayıt edildi. Geriatrik olmayan sağlıklı yetişkinlerde bu oranın normal aralığının 0.78–3.53 olduğu yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir[141].

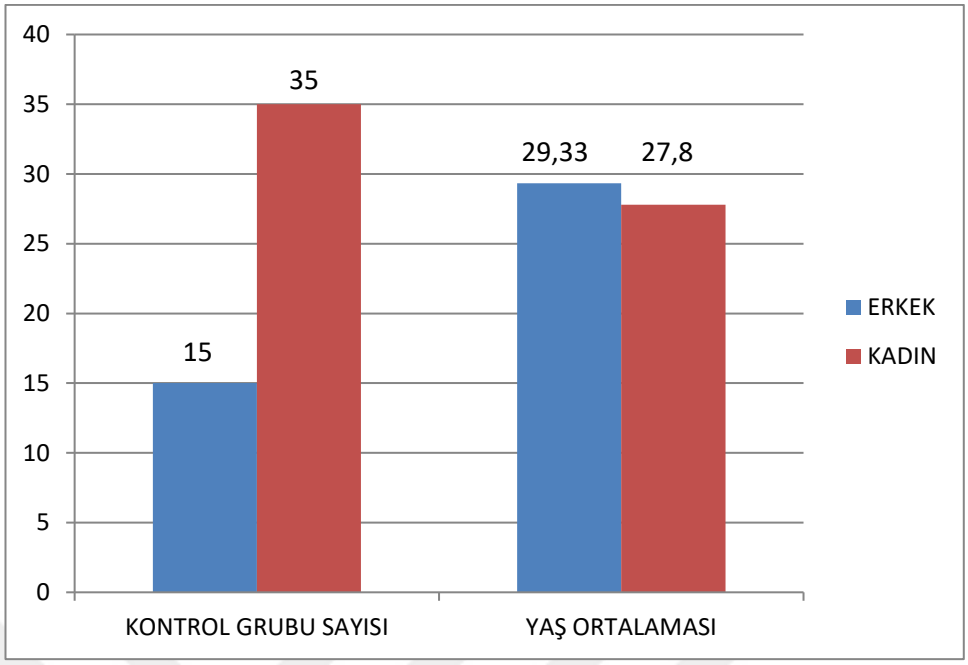
Hasta grubun NLO değeri isotretinoin ve doksisiklin tedavilerinin başlangıcında ve 3.ayında prospektif olarak kaydedildi, verilen tedavilerin NLO üzerine etkisi araştırıldı. Hasta grubunun Global Akne Skorları hesaplandı ve NLO ile ilişkisi araştırıldı. Tüm istatistikler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 22 programını kullanılarak yapıldı.

# 4. BULGULAR

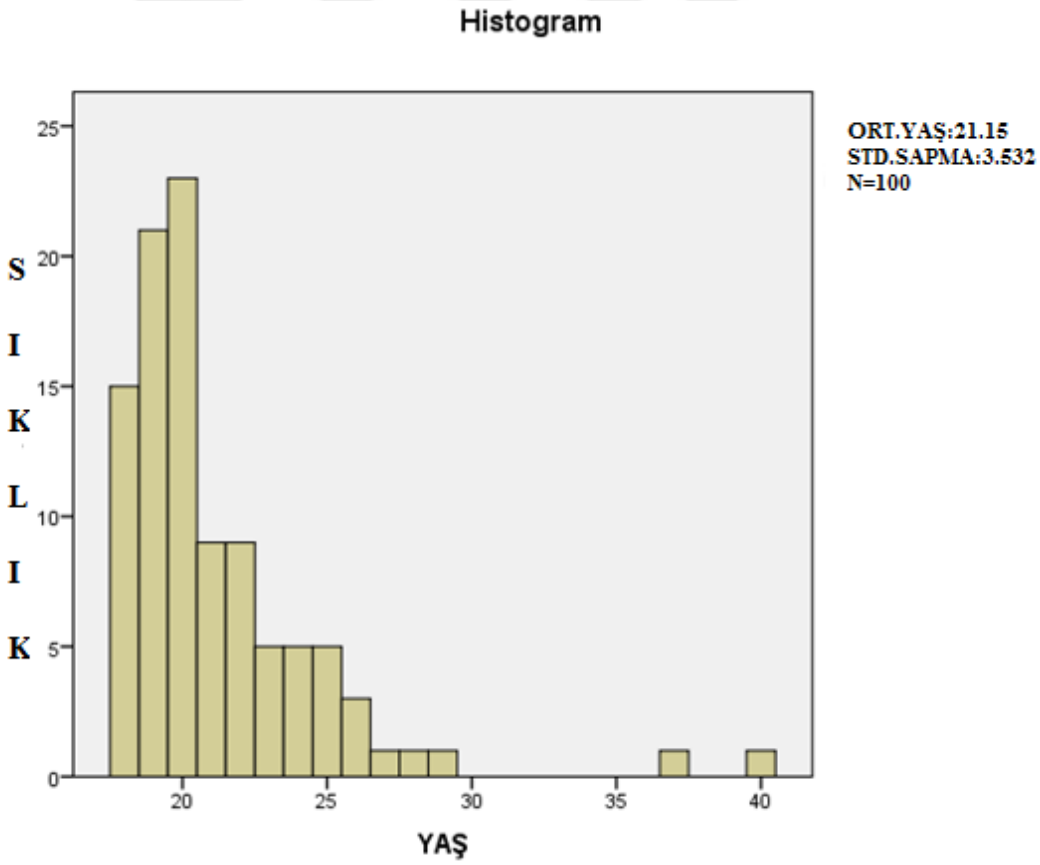
Çalışmaya alınan 100 hastanın 90'i (%90) kadın, 10'u (%10) erkekti. Yaşları 18–40 arasında olup, yaş ortalaması 21.15 ti. Kontrol grubu olarak alınan 50 olgunun 35'ü (%70) kadın, 15'i (%30) erkekti. Yaş aralığı 18–40 olup, yaş ortalaması 28,26 idi (Şekil 1, Şekil 2). Elde ettiğimiz histogram grafiklerinde ise hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı açısından homojen dağılmadığı görüldü. (Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6).



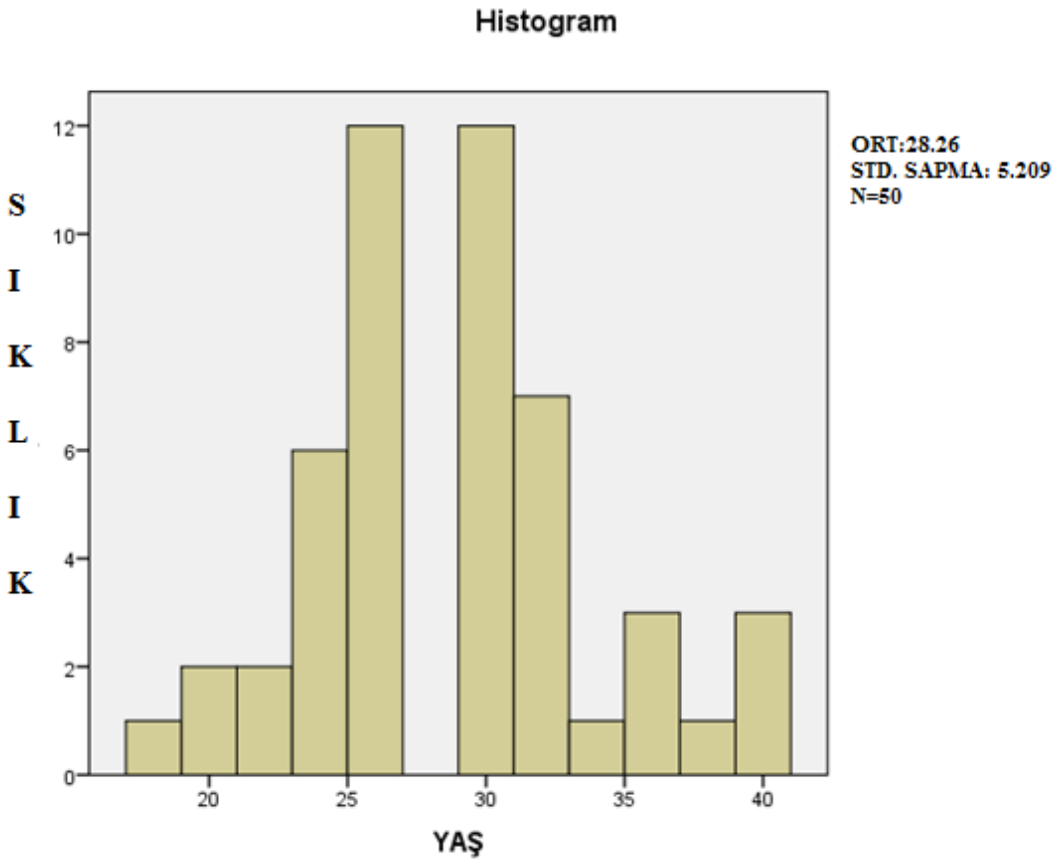

**Şekil 1.** Hasta Grubunun Cinsiyet ve Yaş Dağılımı



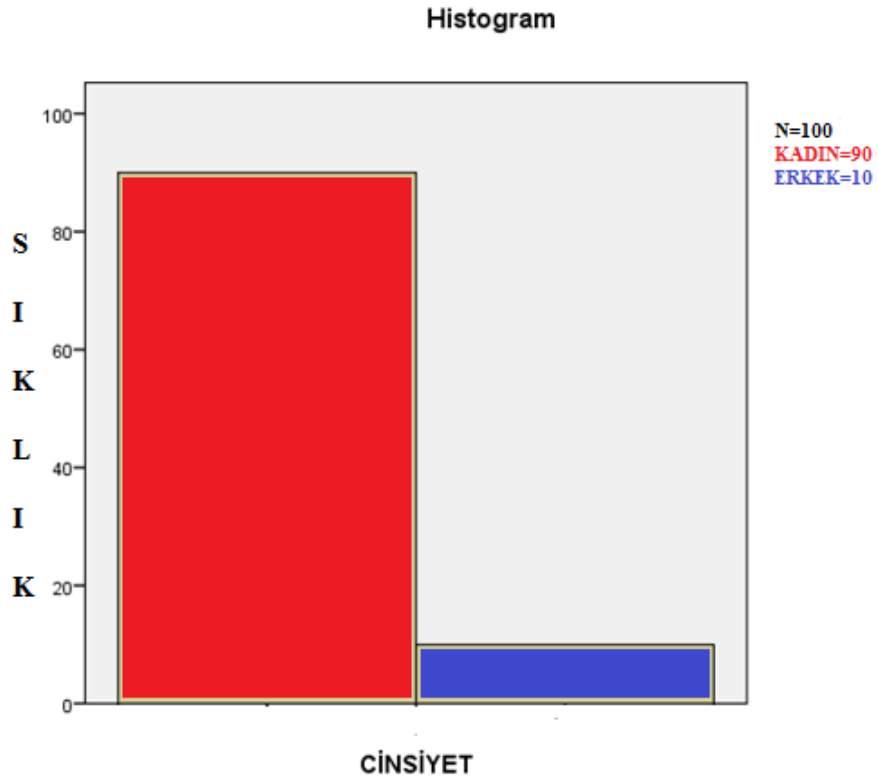

**Şekil 2.** Kontrol Grubunun Cinsiyet ve Yaş Dağılımı



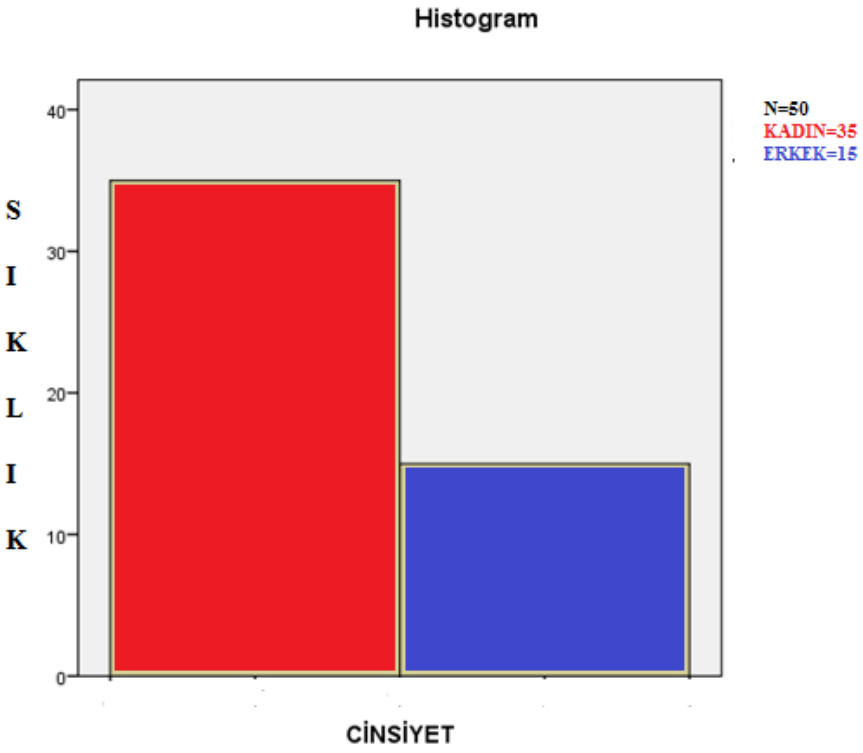

**Şekil 3.** Hasta Grubun Yaş Histogram Grafiği




**Şekil 4.** Kontrol Grubunun Yaş Histogram Grafiği

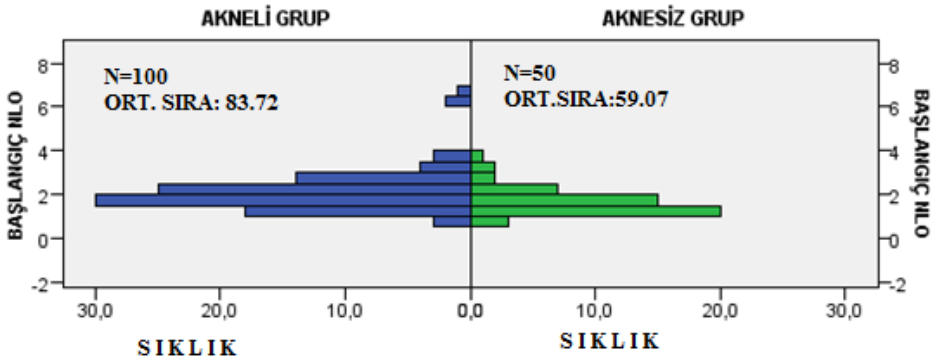



**Şekil 5.** Hasta Grubun Cinsiyet Histogram Grafiği




**Şekil 6.** Kontrol Grubunun Cinsiyet Histogram Grafiği

Hasta ve kontrol grubu NLO oranı açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunun NLO değeri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 7).




| | |
|---|---|
| **Total N** | 150 |
| **Mann-Whitney U** | 1.678,500 |
| **Wilcoxon W** | 2.953,500 |
| **Test İstatistiği** | 1.678,500 |
| **Standart Hata** | 250,829 |
| **Standartize Test İstatistiği** | -3,275 |
| **P Değeri** | 0,001 |

**Şekil 7.** Hasta ve Kontrol Grubunun NLO Oranı Açısından Karşılaştırılması

İsotretinoin planlanan hastaların tedavi öncesi NLO değeri kontrol grubu NLO değeri ile kıyaslandığında, NLO değeri isotretinoin planlanan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (P: 0.004), (Şekil 7, Tablo1) .

**Tablo 1.** İsotretinoin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değeri Karşılaştırılması

| | | N | Ortalama Sıra | Toplam Sıra |
|---|---|---|---|---|
| BAŞLANGIÇ NLO | İZOTRETİONİN PLANLANAN HASTA GRUBU | 50 | 58,93 | 2946,50 |
| | KONTROL GRUBU | 50 | 42,07 | 2103,50 |
| | Total | 100 | | |

**Tablo 2.** İsotretinoin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değerinin İstatiksel Farkı

| **Test İstatistikleri** | |
|---|---|
| | BAŞLANGIÇ NLO |
| Mann-Whitney U | 828,500 |
| Wilcoxon W | 2103,500 |
| Z Değeri | -2,906 |
| P Değeri | 0,004 |

Doksisiklin planlanan hastaların tedavi öncesi NLO değeri kontrol grubu NLO değeri ile kıyaslandığında, NLO değeri doksisiklin planlanan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (P: 0.006 )(Tablo–2, Tablo–3).

**Tablo 3.** Doksisiklin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değeri Karşılaştırılması

| | | N | Ortalama Sıra | Toplam Sıra |
|---|---|---|---|---|
| BAŞLANGIÇ NLO | DOKSİSİKLİN PLANLANAN HASTA GRUBU | 50 | 58,50 | 2925,00 |
| | KONTROL GRUBU | 50 | 42,50 | 2125,00 |
| | Total | 100 | | |

**Tablo 4.** Doksisiklin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi NLO Değeri ile Kontrol Grubu NLO Değerinin İstatiksel Farkı

| **Test İstatistikleri** | |
|---|---|
| | BAŞLANGIÇ NLO |
| Mann-Whitney U | 850,000 |
| Wilcoxon W | 2125,000 |
| Z Değeri | -2,758 |
| P Değeri | 0,006 |

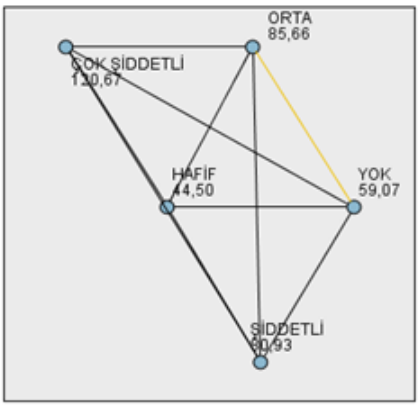
Akne skoru ile başlangıç NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında zayıf pozitif bir ilişki saptandı. (P=0.27) ( Tablo–5)

**Tablo 5.** Akne Skoru ile Başlangıç NLO Değerlerinin Karşılaştırılması

| | | | AKNE SKORU | BAŞLANGIÇ NLO |
|---|---|---|---|---|
| Spearman's rho | AKNE SKORU | Korelasyon Katsayısı | 1,000 | ,272** |
| | | P Değeri | . | ,001 |
| | | N | 150 | 150 |
| | BAŞLANGIÇ NLO | Korelasyon Katsayısı | ,272** | 1,000 |
| | | P Değeri | ,001 | . |
| | | N | 150 | 150 |
| P=0.27 | | | | |

Akne şiddeti ile NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında, anlamlı bir fark yalnızca aknesi olmayan ile orta şiddette aknesi olan gruplar arasında bulunmuştur. (Şekil 8)

**Pairwise Karşılaştırması (Akne Şiddeti)**



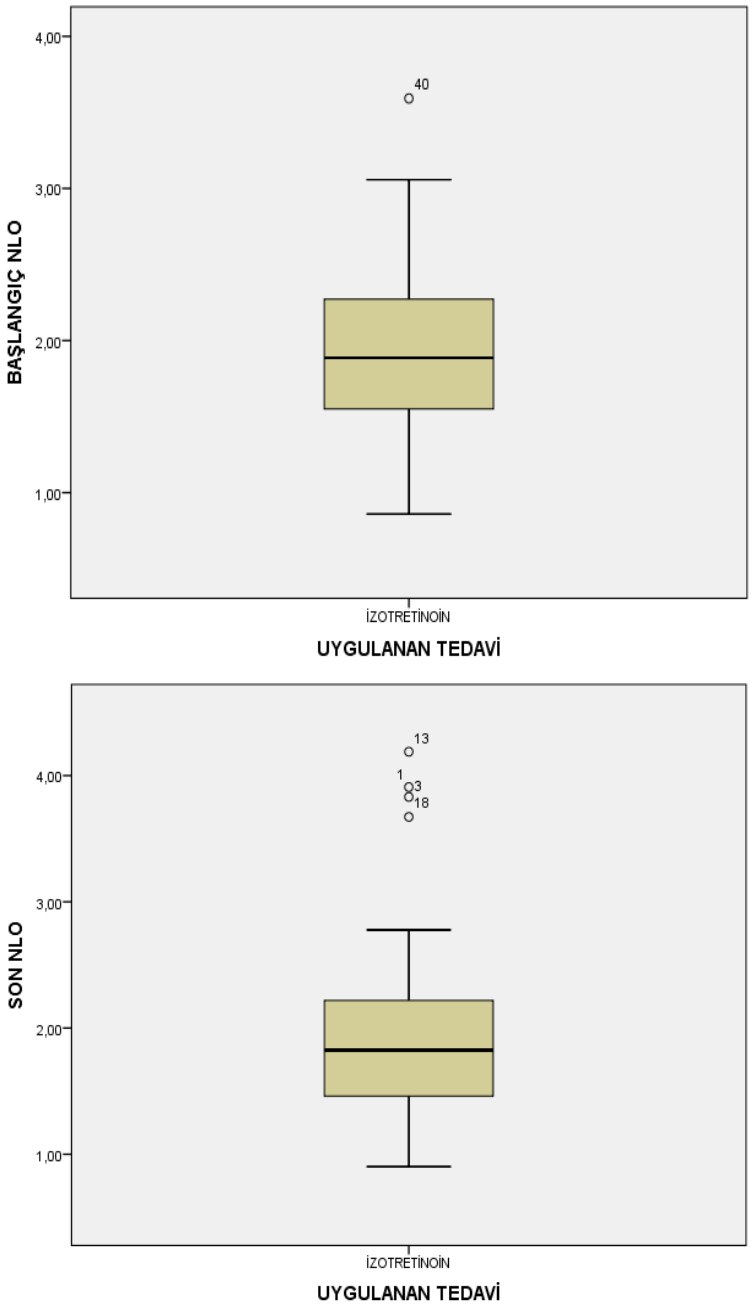

**Şekildeki Her Nokta Ortalama Akne Şiddetini Göstermektedir**

| | Test İstatistiği | Standart Hata | Standart Test İstatistiği | Anlamlılık Değeri | Düz. Anl. Değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| HAFİF-YOK | 14,570 | 31,329 | ,465 | ,642 | 1,000 |
| HAFİF-ŞİDDETLİ | -36,435 | 31,381 | -1,161 | ,246 | 1,000 |
| HAFİF-ORTA | -41,163 | 31,341 | -1,313 | ,189 | 1,000 |
| HAFİF-ÇOK ŞİDDETLİ | -76,167 | 39,660 | -1,921 | ,055 | ,548 |
| YOK-ŞİDDETLİ | -21,865 | 8,876 | -2,463 | ,014 | ,138 |
| YOK-ORTA | -26,593 | 8,733 | -3,045 | ,002 | ,023 |
| YOK-ÇOK ŞİDDETLİ | -61,597 | 25,824 | -2,385 | ,017 | ,171 |
| ŞİDDETLİ-ORTA | 4,728 | 8,919 | ,530 | ,596 | 1,000 |
| ŞİDDETLİ-ÇOK ŞİDDETLİ | -39,732 | 25,888 | -1,535 | ,125 | 1,000 |
| ORTA-ÇOK ŞİDDETLİ | -35,003 | 25,839 | -1,355 | ,176 | 1,000 |

**P=0.023**

**Şekil 8.** Akne Şiddeti ile NLO Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

İsotretinoin planlanan hastalarda tedavi öncesi ve tedaviye başlandıktan sonra 3.ayda NLO düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 9).

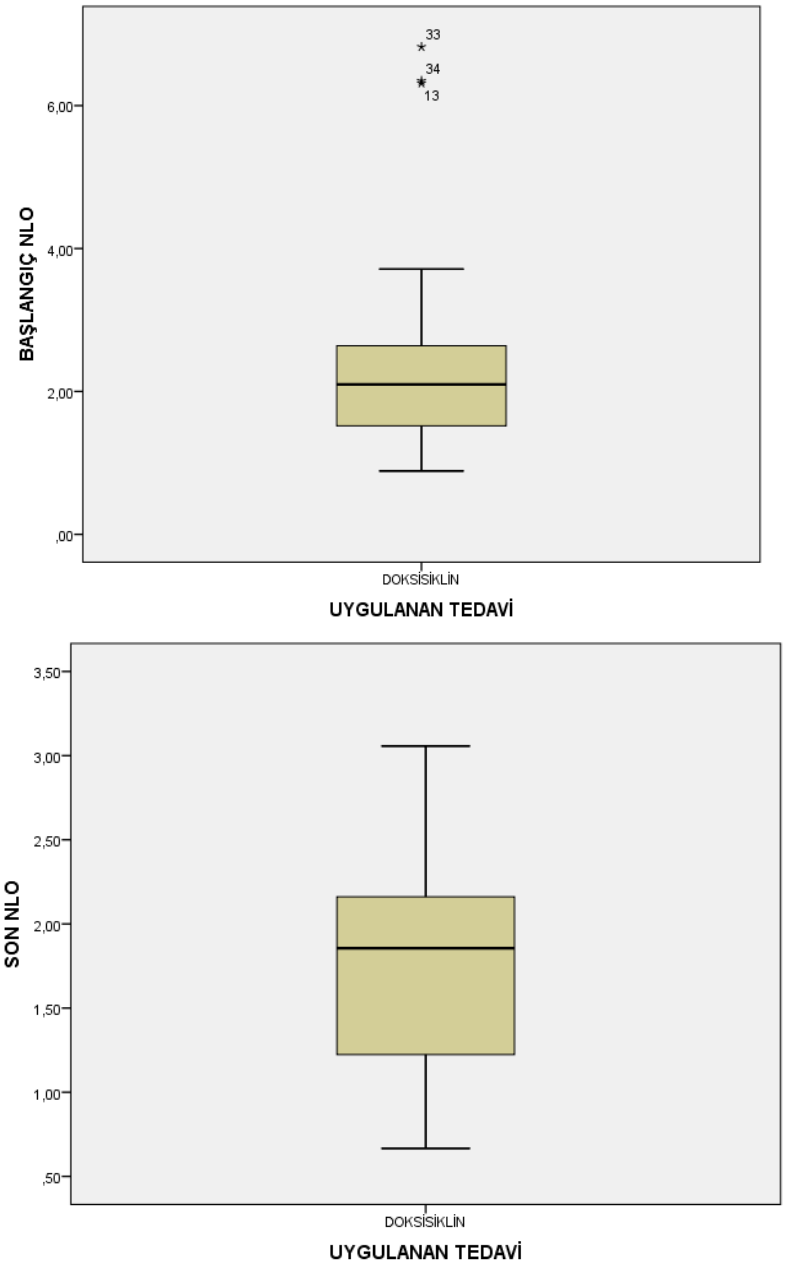



| Test İstatistikleri | |
|---|---|
| | SON NLO - BAŞLANGIÇ NLO |
| Z | -,782[b] |
| P Değeri | 0,434 |

**Şekil 9.** İsotretinoin Planlanan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavinin 3.ayında NLO Değerlerinin Karşılaştırılması

P <0.05 olduğu için normal dağılım göstermemektedir bu nedenle Wilcoxon Testi uygulanmıştır.

Doksisiklin planlanan hastalarda tedavi öncesi ve tedaviye başlandıktan sonra 3.ayda NLO düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur. NLO ortalamalarına bakıldığında anlamlı olarak azalma görülmüştür. (P=0.005) (Şekil 10).




| **Test İstatistiği** | |
|---|---|
| | SON NLO - BAŞLANGIÇ NLO |
| Z | -2,809[b] |
| P Değeri | 0,005 |

**Şekil 10.** Doksisiklin Kullanan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavinin 3.ayında NLO Düzeylerinin Karşılaştırılması

# 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akne vulgaris pilosebase ünitenin kronik inflamatuar hastalığıdır, etyolojisinde multifaktöriyel sebepler bulunmaktadır. Anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, P.acnes kolonizasyonu ve inflamasyon hastalık patogenezinden sorumlu dört ana faktördür [15, 16].

Mikro komedonlarda inflamatuar belirteçlerin bulunduğu immünohistokimya yoluyla da gösterilmiştir. Erken inflamatuar lezyonlarda IL–1 artmaktadır ve P.acnes kolonizasyonu olmasa bile akne vulgaris hastalarının komedon içeriklerinde bulunmaktadır. Ayrıca akne hastalarının açılmamış lezyonlarında bile perifoliküler alanda CD 4+ T hücrelerinin, makrofajların, sitokinlerin ve integrinlerin artışı gösterilmiştir [142].

Folikül bariyer fonksiyonunun bozulması, sebum üretiminde değişikliklere yol açar, linoleik asit azalır ve sebositlerden pro-inflamatuar sitokinler salınarak IL–1 artışına sebep olurlar [143].

IL–1 inflamatuar kaskadı, endotelyal hücre aktivasyonunu ve folikül etrafındaki vasküler inflamasyonu uyarır [144].

P.acnes inflamatuar hücre membranlarındaki TLR–2 ve TLR-4'ü uyararak, TNF-α, IL–1, IL–8, IL–12 gibi proinflamatuar medyatörlerin üretimine neden olur [35].

IL–8 ekspresyonu normal deride neredeyse yok denecek seviyededir. İnflamatuar bir medyatör olan IL–8, akne patogenezinde rol oynamaktadır. IL–8 epidermal hiperplazi ve foliküler hiperkeratoz gelişimini uyarır [145].

Akne Vulgaris'te IL–8 nötrofillerin inflamasyon bölgesine göç etmesinde önemli bir rol oynar. Nötrofiller tarafından salgılanan lizozomal enzimler foliküler epitelin rüptürüne ve inflamasyonunun daha da artmasına neden olur [41, 145].

Şiddetli akne tedavisinde uzun zamandır kullanılan oral izotretinoin en etkili akne tedavi ajanı olup, akne etyopatogenezinden sorumlu dört basamakta da etkilidir [146].

Sebase glandlardan sebum üretimini ve sebase bezlerin büyüklüğünü azaltarak, foliküler hiperkeratizinizasyonu düzenler, mikrokomedon ve komedon gelişimini engeller. Sebum üretimindeki baskılanma foliküler mikroyüzeyde değişlikliğe sebep olur ve P.acnes sayısında indirek azalmaya yol açar. Antiinflamatuar etki bu şekilde oluşmaktadır [146, 147].

Tetrasiklinler akne tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotik grubudur. Akne tedavisine katkılarının primer olarak antiinflamatuar etkilerinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Granülositlerin kemotaksisini, granülom oluşumunu inhibe ederler ve pro-inflamatuar sitokinlerin ve metalloproteazların üretimini sınırlandırırlar. Bilhassa sub-antimikrobiyal tetrasiklin dozları belki de protein sentezini inhibe ederek antiinflamatuar etkiyi oluştururlar [148-150].

Tetrasiklinler ayrıca nötrofil kaynaklı reaktif oksijen radikallerinin (ROS) aktivitesini azaltarak oksidatif yolakta da rol oynar. Bu önemli bir yolaktır, çünkü serbest oksijen radikalleri (ROS); inflamatuar aknesi olanlarda sadece komedonal aknesi olan ya da sağlıklı olan bireylere göre yüksek bulunmuştur [151].

Doksisiklin diğer tetrasiklinlere nazaran güvenli ve etkili olduğu düşünülerek klinisyenlerce daha sıklıkla tercih edilmektedir [152].

NLO ek maliyet olmaksızın rutin tam kan sayımından elde edilen kolay ve ucuz bir inflamatuar belirteçtir. NLO son zamanlarda kronik inflamasyonun olduğu birçok hastalıkta ve malignitelerde çalışılmaya başlanmıştır ve inflamatuar belirteç olarak kullanılabilirliği gündeme gelmiştir. Koroner arter hastalıklarında ve karotis arter aterosklerozunda risk belirlemede umut vadedici olduğu ifade edilmiştir [153].

Spinal epidural abselerde 90 gün takip edilen hastaların mortalite risk belirteci olarak NLO yüksekliğinin kullanılabileceği öngörülmüştür [154].

Malign parotis tümörü olan hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla NLO oranı yüksekliği tespit edilmiştir [155].

NLO postoperatif komplikasyon gelişim riski ve uzun hastane yatışları ile doğru orantılı bulunmuştur [156].

Preeklamsi hastalık şiddetinin ve prognozunun belirlenmesinde, NLO'nun kullanılabilecek etkili bir belirteç olduğu düşünülmüştür [157].

Romatoid artrit hastalarının NLO değerleri sağlıklı gönüllülere göre yüksek tespit edilmiştir [158].

NLO yüksekliğinin kalp yetmezliği olanlarda hastalık şiddeti ve en önemlisi kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur [159].

Dermatolojik hastalalıklarda da NLO değeri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. 1067 psöriyazis hastası ve 799 sağlıklı gönüllünün incelendiği bir meta analizde hastalık varlığı ile NLO değeri büyük ölçüde ilişkili bulunmuştur [160].

Başka bir çalışmada NLO yüksekliği ile psöriyazis ve psöriatik artrit varlığı ilişkilendirilmiştir [161].

Terapötik antikorlar olan brodalumab ve ustekinumab tedavisi alan psöriyazis hastalarında yapılan bir diğer çalışmada, tedaviye cevap veren ve Psöriazis Alan Şiddet İndeks (PASI) değeri tedavi ile azalan hastaların; NLO değerlerinde de azalma tespit edilmiş ve NLO 'nun psöriazisli hastalarda tedavi yanıtını gösteren bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür [162].

Kısacası NLO değerinin psöriyazisli hastalarda ucuz, basit, kolayca değerlendirilebilir inflamatuar bir belirteç olabileceği birçok kez vurgulanmıştır [163].

Behçet hastalarıyla yapılan bir meta analizde, NLO değerinin Behçet hastalığının aktivitesini ifade eden faydalı bir gösterge olabileceği ortaya konmuştur [164].

Sağlıklı gönüllüler ve Behçet hastaları ile yapılan başka bir çalışmada da hastaların ve bilhassa aktif Behçet hastalığı olanların, sağlıklı ve inaktif gruptakilere kıyasla NLO oranları yüksek bulunmuştur [9].

Mycozis Fungoides tanılı hastalarla yapılan bir çalışma sonucunda NLO değerinin Beta–2-mikroglobulin değeri ile beraber prognoz belirlemede kullanılabileceği öne sürülmüştür [139].

Atopik dermatit hastalarında NLO değerinin inflamatuar yanıt ve hastalık şiddetini gösterdiği ifade edilmiştir [165].

Omalizumab tedavisi alan kronik ürtiker hastalarında tedavi sonunda NLO değerinde düşme tespit edilmiş ve bu sonuç omalizumab tedavisinin antiinflamatuar etkinliğine bağlanmıştır [140].

Liken planus hastaları ile yapılan bir diğer çalışmada; hastaların NLO değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir [137].

Pemfigus vulgaris hastalarında da; sağlıklı gönüllülere göre NLO yüksek bulunmuştur [166].

Bizim çalışmamızda akne vulgarisli hastalarda NLO değeri, hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmış, ayrıca doksisiklin ve izotretinoin alan hastaların başlangıç ve 3. aydaki NLO değerleri karşılaşırılmıştır. Ayrıca Global Akne Skorlama Sistemine göre hastaların akne şiddeti hesaplanmış ve akne şiddeti ile NLO arasındaki ilişki araştırılmıştır. Akne şiddeti ile NLO arasındaki ilişkiye bakıldığında, anlamlı bir fark yalnızca aknesi olmayan ile orta şiddette aknesi olan gruplar arasında bulunmuştur. Daha önce bu konuda, bu denli kapsamlı çalışma bulunmamakta olup çalışmamız literatürde ilk özelliği taşımaktadır. Etyopatogenezinde inflamasyon ve

immun mekanizmaların yer aldığı akne vulgaris hastalarında yaptığımız bu çalışmada inflamasyonla daha önce yapılan çalışmalarda ilişkili bulunan NLO değeri arasındaki olası ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Bu yönde yaptığımız istatistiki analizde NLO değerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık. Bunun ardından hastalık şiddeti ile NLO arası ilişki olup olmadığını inceledik akne skoru ile NLO arasında zayıf bir pozitif ilişki saptadık**.** NLO değerleri arasındaki anlamlı fark yalnızca aknesi olmayan ile orta şidette aknesi olan gruplar arasında bulundu.

Ayrıca antiinflamatuar etkileri bilinen ve akne tedavisinde sık tercih edilen iki ajan olan, doksisiklin ve izotretinoin kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.aydaki NLO değerlerini karşılaştırdık ve ilaçların inflamasyon üzerine etkilerini NLO değeri üzerinden karşılaştırmayı amaçladık. İzotretinoin tedavisinin NLO değerine etkisi 67 akne vulgaris hastasında daha önce değerlendirilmiş ve tedavi öncesi ve sonrasında 3.aydaki NLO değerlerine bakıldığında istatiksel anlamda azalma saptanmamıştı [167].

Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer şekilde tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayında NLO değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı.

Doksisiklin kullanan akne vulgaris hastaları ile ilgili literatürde çalışma bulunmamakta olup, bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayında NLO değerleri karşılaştırıldığında tedavinin 3.ayında NLO değerlerinde istatiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; akne vulgaris klinik şiddetini, tedavi yanıtını gösterebilecek kolay ulaşılabilir, ucuz bir belirtece ihtiyaç vardır. İnflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilen ve prognostik öneme sahip olduğuna dair çalışmalar bulunan NLO ile akne vulgaris arasındaki ilişkiyi çalışmamızda göstermeyi amaçladık. Akne vulgaris hastalarında anlamlı NLO yüksekliği saptadık. Ayrıca akne skoru ile NLO değerleri arasında istatiksel anlamda zayıf bir korelasyon tespit ettik.

Doksisiklin ve isotretioin kullanan hasta gruplarında NLO değerlerini karşılaştırdığımızda isotretinoin tedavi neticesinde NLO değerini azaltmazken, doksisiklin istatiksel olarak anlamlı bir şekilde NLO değerini azaltmıştır. Bu da doksisiklinin antiinflamatuar etkinliğinin isotretinoine üstünlüğünü ortaya koyabilir. Yapılacak daha büyük çalışmalarla akne vulgaris hastalarının tedavi takibinde NLO tercih edilebilecek bir belirteç olabilir. Bu yönü ile tercih edilebilecek ucuz, kolay uygulanabilen ve ulaşılabilen bir parametre olarak NLO' ya çalışmamızda dikkat çekmek istiyoruz.

## KAYNAKLAR


1. Kraft, J. and A. Freiman, *Management of acne.* Cmaj, 2011. **183**(7): p. E430-5.
2. Azab, B., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis.* Pancreatology, 2011. **11**(4): p. 445-52.
3. Cao, L.L., et al., *A novel predictive model based on preoperative blood neutrophil-to-lymphocyte ratio for survival prognosis in patients with gastric neuroendocrine neoplasms.* Oncotarget, 2016. **7**(27): p. 42045-42058.
4. Muhmmed Suliman, M.A., et al., *Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome.* Arch Med Res, 2010. **41**(8): p. 618-22.
5. Erek Toprak, A., et al., *Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Serum Endocan, and Nesfatin-1 Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris Undergoing Phototherapy Treatment.* Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 1232-7.
6. Gao, S.Q., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity.* Int J Clin Exp Pathol, 2015. **8**(11): p. 14779-85.
7. Uslu, A.U., et al., *Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio.* Int J Rheum Dis, 2015. **18**(7): p. 731-5.
8. Hu, Z.D., et al., *Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjogren's syndrome.* Clin Biochem, 2014. **47**(18): p. 287-90.
9. Rifaioglu, E.N., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio in Behcet's disease as a marker of disease activity.* Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2014. **23**(4): p. 65-7.
10. Di Landro, A., 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): p. 1129-35.
11. Williams, H.C., R.P. Dellavalle, and S. Garner, *Acne vulgaris.* Lancet, 2012. **379**(9813): p. 361-72.

12. Goolamali, S.K. and A.C. Andison, *The origin and use of the word "acne".* Br J Dermatol, 1977. **96**(3): p. 291-4.
13. Waisman, M., *Concepts of acne of the British school of dermatology prior to 1860.* Int J Dermatol, 1983. **22**(2): p. 126-9.
14. Knutsen-Larson, S., et al., *Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment.* Dermatol Clin, 2012. **30**(1): p. 99-106, viii-ix.
15. Picardo, M., et al., *Sebaceous gland lipids.* Dermatoendocrinol, 2009. **1**(2): p. 68-71.
16. Toyoda, M. and M. Morohashi, *Pathogenesis of acne.* Med Electron Microsc, 2001. **34**(1): p. 29-40.
17. Gollnick, H., et al., *Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.* J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(1 Suppl): p. S1-37.
18. Kurokawa, I., et al., *New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment.* Exp Dermatol, 2009. **18**(10): p. 821-32.
19. Cunliffe, W.J., D.B. Holland, and A. Jeremy, *Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment.* Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 367-74.
20. Koreck, A., et al., *The role of innate immunity in the pathogenesis of acne.* Dermatology, 2003. **206**(2): p. 96-105.
21. Cunliffe, W.J., et al., *Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies.* Br J Dermatol, 2000. **142**(6): p. 1084-91.
22. Cunliffe, W.J., et al., *Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies.* Dermatology, 2003. **206**(1): p. 11-6.
23. Graham, G.M., et al., *Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL.* Br J Dermatol, 2004. **150**(3): p. 421-8.
24. Anttila, H.S., S. Reitamo, and J.H. Saurat, *Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands.* Br J Dermatol, 1992. **127**(6): p. 585-8.
25. Guy, R. and T. Kealey, *Modelling the infundibulum in acne.* Dermatology, 1998. **196**(1): p. 32-7.
26. Wertz, P.W., et al., *The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones.* J Invest Dermatol, 1985. **84**(5): p. 410-2.

27. Rubin, M.G., K. Kim, and A.C. Logan, *Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases.* Lipids Health Dis, 2008. **7**: p. 36.
28. Jean L. Bolognia, J.V.S., Lorenzo Cerroni, *Dermatology.* 2018(Acne vulgaris): p. 588-603.
29. Oberemok, S.S. and A.R. Shalita, *Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis.* Cutis, 2002. **70**(2): p. 101-5.
30. Picardo, M., L.F. Eichenfield, and J. Tan, *Acne and Rosacea.* Dermatol Ther (Heidelb), 2017. **7**(Suppl 1): p. 43-52.
31. Fluhr, J.W., et al., *Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice.* J Invest Dermatol, 2003. **120**(5): p. 728-37.
32. Bojar, R.A. and K.T. Holland, *Acne and Propionibacterium acnes.* Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 375-9.
33. Philpott, M.P., *Defensins and acne.* Mol Immunol, 2003. **40**(7): p. 457-62.
34. Leeming, J.P., K.T. Holland, and W.J. Cuncliffe, *The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions.* Br J Dermatol, 1988. **118**(2): p. 203-8.
35. Kim, J., et al., *Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses.* J Immunol, 2002. **169**(3): p. 1535-41.
36. Nagy, I., et al., *Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human β-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors.* Journal of Investigative Dermatology, 2005. **124**(5): p. 931-938.
37. Jalian, H.R., et al., *All-trans retinoic acid shifts Propionibacterium acnes-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes.* Journal of Investigative Dermatology, 2008. **128**(12): p. 2777-2782.
38. Qin, M., et al., *Propionibacterium acnes induces IL-1β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes.* Journal of Investigative Dermatology, 2014. **134**(2): p. 381-388.
39. Dispenza, M.C., et al., *Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients.* Journal of Investigative Dermatology, 2012. **132**(9): p. 2198-2205.

40. Goldsmith L, K.S., Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. and *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* McGraw-Hill Medical, 2012: p. 20.
41. Tanghetti, E.A., *The role of inflammation in the pathology of acne.* The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2013. **6**(9): p. 27.
42. Wiesner, J. and A. Vilcinskas, *Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system.* Virulence, 2010. **1**(5): p. 440-464.
43. Bergler-Czop, B., *The aetiopathogenesis of acne vulgaris–what's new?* International journal of cosmetic science, 2014. **36**(3): p. 187-194.
44. Ingham, E., et al., *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): p. 895-901.
45. Kaminer, M.S. and B.A. Gilchrest, *The many faces of acne.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1995. **32**(5): p. S6-S14.
46. Stolla, S., et al., *The effect of the menstrual cycle on acne.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2001. **45**(6): p. 957-960.
47. Degitz, K., et al., *Pathophysiology of acne.* J Dtsch Dermatol Ges, 2007. **5**(4): p. 316-23.
48. Taylor, M., M. Gonzalez, and R. Porter, *Pathways to inflammation: acne pathophysiology.* Eur J Dermatol, 2011. **21**(3): p. 323-33.
49. Schafer, T., et al., *Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking.* Br J Dermatol, 2001. **145**(1): p. 100-4.
50. Yang, Y.S., et al., *Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne.* Ann Dermatol, 2014. **26**(1): p. 11-6.
51. Wilson, B., *Acne vulgaris.* Primary care, 1989. **16**(3): p. 695-712.
52. Tuğrul, Z.A., *Akneli hastalardaki bel çevresi, bel/kalça oranı ölçümleri ile adipoz doku hormonlarından chemerin, visfatin ve omentin-1 kan düzeylerinin değerlendirilmesi*. 2015, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi.
53. Toyoda, M. and M. Morohashi, *New aspects in acne inflammation.* Dermatology, 2003. **206**(1): p. 17-23.
54. Zouboulis, C., et al., *Sexual hormones in human skin.* Hormone and Metabolic Research, 2007. **39**(02): p. 85-95.

55. James WD, B.T., Elston DM, Neuhaus IM, *Andrews' diseases of the skin.* 2016: p. 225-237.
56. Bowe, W.P., S.S. Joshi, and A.R. Shalita, *Diet and acne.* J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(1): p. 124-41.
57. Cordain, L., M.R. Eades, and M.D. Eades, *Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X.* Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2003. **136**(1): p. 95-112.
58. Liu, S. and W.C. Willett, *Dietary glycemic load and atherothrombotic risk.* Curr Atheroscler Rep, 2002. **4**(6): p. 454-61.
59. Goodman, G.J., *PERSONAL REVIEW Post-acne scarring: A short review of its pathophysiology.* Australasian journal of dermatology, 2001. **42**(2): p. 84-90.
60. Güngör, E., *Akne.* Turkish Journal of Dermatology, 2012. **6**(4).
61. Zaenglein AI, G.E., Thiboutot DM, Strauss JS., *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 2008: p. 690-703.
62. Zouboulis, C.C., *Acne as a chronic systemic disease.* Clinics in dermatology, 2014. **32**(3): p. 389-396.
63. Acar, M., S. Günaştı, and V. Aksungur, *Akne ve benzeri hastalıklar.* Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji, 2008. **3**: p. 1189-216.
64. Zaenglein, A.L., et al., *Guidelines of care for the management of acne vulgaris.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. **74**(5): p. 945-973. e33.
65. Gökalp, H. and A.B. Aksakal, *Akne vulgarisli kadin hastalarda isotretinoin, siproteron asetat/etinil estradiol ve kombinasyon tedavilerinin serum androjenik hormon düzeyleri üzerine etkinliklerinin karsilastirilmasi/Comparison of the efficacy of isotretinoin, cyproterone acetate/ethynil estradiol and combination therapies on serum androgenic hormone levels in females with acne vulgaris.* Turkderm, 2012. **46**(4): p. 206.
66. ÖB., B., *Akne vulgarisli hastalarda izotretinoin tedavisi sırasında görülen yan etkiler ve tedavinin serum serbest karnitin düzeylerine olan etkileri.*, in *Ankara: Gazi Üniversitesi*. 2005.

67. Zouboulis, C.C. and J. Piquero-Martin, *Update and future of systemic acne treatment.* Dermatology, 2003. **206**(1): p. 37-53.
68. James, W.D., *Clinical practice. Acne.* N Engl J Med, 2005. **352**(14): p. 1463-72.
69. Sidbury, R. and A.S. Paller, *The diagnosis and management of acne.* Pediatr Ann, 2000. **29**(1): p. 17-24.
70. Thiboutot DM, S.J., *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine.* 2003: p. 672-687.
71. Akarsu, S., et al., *Efficacy of the addition of salicylic acid to clindamycin and benzoyl peroxide combination for acne vulgaris.* The Journal of dermatology, 2012. **39**(5): p. 433-438.
72. Grange, P.A., et al., *Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-κB and MAPK pathways.* Journal of dermatological science, 2009. **56**(2): p. 106-112.
73. Dawson, A.L. and R.P. Dellavalle, *Acne vulgaris.* Bmj, 2013. **346**: p. f2634.
74. Katsambas, A. and C. Dessinioti, *New and emerging treatments in dermatology: acne.* Dermatologic therapy, 2008. **21**(2): p. 86-95.
75. Draelos, Z.D., et al., *Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris.* Journal of the American academy of dermatology, 2007. **56**(3): p. 439. e1-439. e10.
76. Kim, R.H. and A.W. Armstrong, *Current state of acne treatment: highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels.* Dermatology online journal, 2011. **17**(3).
77. Wolf, J.E., Jr., et al., *Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study.* J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(3 Suppl): p. S211-7.
78. Alexis, A.F., *Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne.* J Dermatolog Treat, 2008. **19**(4): p. 199-209.
79. Eady, E.A., et al., *The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria.* Br J Dermatol, 1996. **134**(1): p. 107-13.

80. Katsambas, A. and A. Papakonstantinou, *Acne: systemic treatment.* Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 412-8.
81. Akhavan, A. and S. Bershad, *Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety.* Am J Clin Dermatol, 2003. **4**(7): p. 473-92.
82. Worret, W.I. and J.W. Fluhr, *[Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. **4**(4): p. 293-300.
83. Murata, K., et al., *Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes.* J Dermatol Sci, 2006. **42**(2): p. 91-9.
84. Gollnick, H.P. and A. Krautheim, *Topical treatment in acne: current status and future aspects.* Dermatology, 2003. **206**(1): p. 29-36.
85. Krautheim, A. and H.P. Gollnick, *Acne: topical treatment.* Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 398-407.
86. Czernielewski, J., et al., *Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001. **15 Suppl 3**: p. 5-12.
87. Rigopoulos, D., et al., *Comparison of topical retinoids in the treatment of acne*. Vol. 22. 2004. 408-11.
88. AB., A., *Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi.* Ankara: Gazi Üniversitesi, 1993.
89. Sapadin, A.N. and R. Fleischmajer, *Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications.* J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(2): p. 258-65.
90. Monk, E., A. Shalita, and D.M. Siegel, *Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology.* Pharmacol Res, 2011. **63**(2): p. 130-45.
91. Hansen, S.R., C.S. Mikkelsen, and S. Kroon, *Systemic treatment of acne.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2011. **131**(2): p. 133-5.
92. Gollnick, H.P. and C.C. Zouboulis, *Not all acne is acne vulgaris.* Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(17): p. 301-12.
93. George, R., S. Clarke, and D. Thiboutot, *Hormonal therapy for acne.* Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(3): p. 188-96.

94. Oudenhoven, M.D., et al., *Adverse effects of acne medications: recognition and management.* American journal of clinical dermatology, 2015. **16**(4): p. 231-242.
95. Franks, S., A. Layton, and A. Glasier, *Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy.* Human reproduction, 2007. **23**(2): p. 231-232.
96. Giordano, N., et al., *Acute hepatitis induced by cyproterone acetate.* Annals of Pharmacotherapy, 2001. **35**(9): p. 1053-1055.
97. Faloia, E., et al., *Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism.* Journal of endocrinological investigation, 1993. **16**(9): p. 675-677.
98. Aksakal, A.B., et al., *Akne Vulgaris' li Kadın HastalarınGonadotropin-Releasing Hormon Analoğu ileÜç Aylık Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi.* Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology, 1999. **9**(1): p. 14-17.
99. Kunynetz, R., *A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions.* Skin Therapy Lett, 2004. **9**(3): p. 1-4.
100. Cunliffe, W., et al., *Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey.* Dermatology, 1997. **194**(4): p. 351-357.
101. Zouboulis, C., *Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy.* Journal of the European academy of dermatology and venereology, 2001. **15**: p. 63-67.
102. Newman, M.D., et al., *Therapeutic considerations for severe nodular acne.* American journal of clinical dermatology, 2011. **12**(1): p. 7-14.
103. Goldsmith, L.A., et al., *American Academy of Dermatology Consensus Conference* on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2004. **50**(6): p. 900-906.
104. Meigel, W., *How safe is oral isotretinoin?* Dermatology, 1997. **195**(Suppl. 1): p. 22-28.
105. Bremner, J.D., K. Shearer, and P. McCaffery, *Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association.* The Journal of clinical psychiatry, 2012. **73**(1): p. 37.

106. Simpson, R., D. Grindlay, and H. Williams, *What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010–11.* Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology, 2011. **36**(8): p. 840-844.
107. Güngör, E., *Akne ve depresyon.* Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı, 2007. **12**: p. 39-44.
108. Altman, R.S., L.J. Altman, and J.S. Altman, *A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris.* Dermatology, 2002. **204**(3): p. 232-235.
109. Aksakal AB, G.A., Gürer MA, Önder M, Makki S., *Akne vulgariste ketokonazol tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi.* İlaç ve tedavi dergisi. **1996; 9:173-5.**
110. Kaymak, Y., et al., *Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **57**(5): p. 819-823.
111. Knulst, A.C., V.s. Sigurdsson, and H. van Weelden, *Phototherapy of acne vulgaris with visible light.* Journal of Investigative Dermatology, 1996. **3**(107): p. 487.
112. Suh, D.H., T.E. Kwon, and J.I. Youn, *Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients.* European Journal of Dermatology, 2002. **12**(2): p. 139-44.
113. Ibbotson, S., *Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer.* British Journal of Dermatology, 2002. **146**(2): p. 178-188.
114. Hongcharu, W., et al., *Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris.* Journal of Investigative Dermatology, 2000. **115**(2): p. 183-192.
115. Deng, H., et al., *Fractional 1320 nm Nd: YAG laser in the treatment of acne vulgaris: a pilot study.* Photodermatology, photoimmunology & photomedicine, 2009. **25**(5): p. 278-279.
116. Wanitphakdeedecha, R., et al., *Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium:*

*yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing.* Dermatologic Surgery, 2009. **35**(9): p. 1376-1383.

117. Leheta, T.M., *Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities.* Journal of Cosmetic and Laser Therapy, 2009. **11**(2): p. 118-124.
118. Yeung, C. K., et al., *Treatment of Inflammatory Facial Acne with 1,450-nm Diode Laser in Type IV to V Asian Skin Using an Optimal Combination of Laser Parameters.* Dermatologic Surgery, 2009. **35**(4): p. 593-600.
119. Gaines, E. and V.P. Werth, *Development of outcome measures for autoimmune dermatoses.* Archives of dermatological research, 2008. **300**(1): p. 3-9.
120. Witkowski, J.A. and L.C. Parish, *The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne.* Clin Dermatol, 2004. **22**(5): p. 394-7.
121. Bilaç, C., M.T. Şahin, and S. Öztürkcan, *Dermatolojide hastalık şiddeti skorlama sistemleri.* Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/ Turkderm, 2016. **50**(2).
122. Pochi, P.E., et al., *Report of the consensus conference on acne classification: Washington, DC, March 24 and 25, 1990.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1991. **24**(3): p. 495-500.
123. Doshi, A., A. Zaheer, and M.J. Stiller, *A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system.* International journal of dermatology, 1997. **36**(6): p. 416-418.
124. Burke, B.M. and W. Cunliffe, *The assessment of acne vulgaris—the Leeds technique.* British Journal of Dermatology, 1984. **111**(1): p. 83-92.
125. Cook, C.H., R.L. Centner, and S.E. Michaels, *An acne grading method using photographic standards.* Archives of dermatology, 1979. **115**(5): p. 571-575.
126. Yurtdas, M., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis.* Echocardiography, 2014. **31**(9): p. 1095-104.
127. Imtiaz, F., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population.* Int Arch Med, 2012. **5**(1): p. 2.

128. Pitsavos, C., et al., *Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study.* Rev Diabet Stud, 2007. **4**(2): p. 98-104.
129. Balta, S., et al., *Higher neutrophil to lymhocyte ratio in patients with metabolic syndrome.* Clin Appl Thromb Hemost, 2013. **19**(5): p. 579.
130. Ozturk, C., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid-intima media thickness in patients with Behcet disease without cardiovascular involvement.* Angiology, 2015. **66**(3): p. 291-6.
131. Tokgoz, S., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. **22**(7): p. 1169-74.
132. Turkmen, K., et al., *The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients.* Ren Fail, 2012. **34**(2): p. 155-9.
133. Azab, B., et al., *Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(1): p. 217-24.
134. Asahina, A., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics.* J Dermatol, 2017. **44**(10): p. 1112-1121.
135. Balevi, A., et al., *Is there any Correlation between Red Cell Distribution Width, Mean Platelet Volume Neutrophil Count, Lymphocyte Count, and Psoriasis Area Severity Index in Patients Under Treatment for Psoriasis?* Acta Dermatovenerol Croat, 2018. **26**(3): p. 199-205.
136. Balkarli, A., et al., *Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behcet's disease.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. **20**(14): p. 3045-50.
137. Atas, H., et al., *Assessment of systemic inflammation with neutrophil-lymphocyte ratio in lichen planus.* Postepy Dermatol Alergol, 2016. **33**(3): p. 188-92.
138. Dogru, M. and R. Citli, *The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study.* Clin Ter, 2017. **168**(4): p. e262-e265.

139. Cengiz, F.P., et al., *Prognostic Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Mycosis Fungoides.* Ann Clin Lab Sci, 2017. **47**(1): p. 25-28.
140. Ertas, R., et al., *Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria.* Turk J Med Sci, 2018. **48**(6): p. 1255-1262.
141. Forget, P., et al., *What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?* BMC Res Notes, 2017. **10**(1): p. 12.
142. Jeremy, A.H., et al., *Inflammatory events are involved in acne lesion initiation.* J Invest Dermatol, 2003. **121**(1): p. 20-7.
143. Dreno, B., et al., *Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29 Suppl 4**: p. 3-11.
144. Kistowska, M., et al., *IL-1beta drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo.* J Invest Dermatol, 2014. **134**(3): p. 677-685.
145. Hussain, S., et al., *Polymorphism in the IL-8 Gene Promoter and the Risk of Acne Vulgaris in a Pakistani Population.* Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015. **14**(4): p. 443-9.
146. Brelsford, M. and T.C. Beute, *Preventing and managing the side effects of isotretinoin.* Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(3): p. 197-206.
147. Thielitz, A., A. Krautheim, and H. Gollnick, *Update in retinoid therapy of acne.* Dermatol Ther, 2006. **19**(5): p. 272-9.
148. Webster, G.F., *Inflammation in acne vulgaris.* J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(2 Pt 1): p. 247-53.
149. Jain, A., et al., *Anti-inflammatory effects of erythromycin and tetracycline on Propionibacterium acnes induced production of chemotactic factors and reactive oxygen species by human neutrophils.* Dermatol Online J, 2002. **8**(2): p. 2.
150. Akamatsu, H., et al., *Inhibition of neutrophil chemotactic factor production in comedonal bacteria by subminimal inhibitory concentrations of erythromycin.* Dermatology, 1992. **185**(1): p. 41-43.

151. Thielitz, A., et al., *Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents.* British Journal of Dermatology, 2001. **145**(1): p. 19-27.
152. Del Rosso, J.Q., *Oral Doxycycline in the Management of Acne Vulgaris: Current Perspectives on Clinical Use and Recent Findings with a New Double-scored Small Tablet Formulation.* J Clin Aesthet Dermatol, 2015. **8**(5): p. 19-26.
153. Park, J.B., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Risk Assessment in Coronary Artery Disease and Carotid Artery Atherosclerosis.* J Cardiovasc Ultrasound, 2016. **24**(2): p. 104-5.
154. Karhade, A.V., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio and mortality in spinal epidural abscess.* Spine J, 2019. **19**(7): p. 1180-1185.
155. Kuzucu, I., et al., *Increased neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in malignant parotid tumors.* Braz J Otorhinolaryngol, 2019.
156. Ida, M., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as indicator to severe complication after pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy.* Acta Anaesthesiol Scand, 2019. **63**(6): p. 739-744.
157. Wang, J., et al., *Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia.* J Reprod Immunol, 2019. **132**: p. 29-34.
158. Erre, G.L., et al., *Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis.* Eur J Clin Invest, 2019. **49**(1): p. e13037.
159. Delcea, C., C.A. Buzea, and G.A. Dan, *The Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Heart Failure: A Comprehensive Review.* Rom J Intern Med, 2019.
160. Paliogiannis, P., et al., *Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis.* Clin Exp Med, 2019. **19**(1): p. 37-45.
161. Kim, D.S., et al., *Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis.* J Dermatol, 2016. **43**(3): p. 305-10.

162. Zhang, L., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio decreases after treatment of psoriasis with therapeutic antibodies.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(11): p. e491-e492.
163. Sen, B.B., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis.* Cutan Ocul Toxicol, 2014. **33**(3): p. 223-7.
164. Lee, Y.H. and G.G. Song, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behcet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis.* Int J Rheum Dis, 2018. **21**(12): p. 2180-2187.
165. Jiang, Y. and W. Ma, *Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients.* Med Sci Monit, 2017. **23**: p. 1340-1346.
166. Ucmak, D., et al., *The relationship of neutrophil to lymphocyte ratio with pemphigus vulgaris.* Konuralp Tip Dergisi, 2015. **7**(2): p. 88-92.
167. Özuğuz, P., et al., *Isotretinoin Tedavisinin Nötrofil/Lenfosit Orani Ve Diğer Hemogram Parametrelerine Etkisinin Değerlendirilmesi.* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi; Cilt 4, Sayı 13 (2013), 2013.

# EKLER

## EK 1. ETİK KURUL ONAYI

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**KARAR**

| | | |
|---|---|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı |
| | TELEFON | +90 442 234 65 11 |
| | FAKS | +90 442 236 09 68 |
| | E-POSTA | atatipetikkurul@gmail.com |
| **SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI** | | **Arş.Gör.Hatice GENCER BAŞOL** |
| **ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI** | | **Akne Vulgaris Tanılı Hastalarda Oral İsotretinoin ve Doksisiklin Tedavisinin NLO (Nötrofil Lenfosit Oranı) Değeri Üzerine Etkisi** |
| KARAR BİLGİLERİ | **Toplantı Sayısı: 3 Karar No: 44** | **Tarih:** 29.03.2018 |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **kendisi tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.<br><br>**Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.**<br>Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz. | |

**Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR**
**Etik Kurul Başkanı**

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Doç.Dr.İlker İNCE
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Dr.Öğr.Üy.Zahide KOŞAN
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye