

T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA TÜMÖR NEKROZİS  
FAKTÖR  $\alpha$ -308 G/A VE İNTERLÖKİN 1  $\beta$ - 511 C/T  
POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

Doç. Dr. Gülşen AKOĞLU

İmmünoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2017



T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA TÜMÖR NEKROZİS  
FAKTÖR  $\alpha$ -308 G/A VE İNTERLÖKİN 1  $\beta$ - 511 C/T  
POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

Doç. Dr. Gülşen AKOĞLU

İmmünoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. F. İlhan Tezcan

ANKARA

2017

**Akne Vulgarisli Hastalarda Tümör Nekrozis Faktör  $\alpha$ -308 G/A Ve  
İnterlökin 1 $\beta$ - 511 C/T Polimorfizmlerinin İncelenmesi**


**Doç. Dr. Gülşen AKOĞLU**

Bu çalışma ..15 /12../ 2017 tarihinde, jürimiz tarafından "İmmunoloji Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

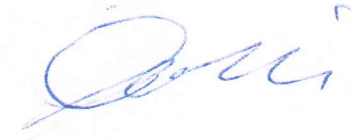
Jüri Başkanı: Üye: Prof. Dr. Fatma Gümrük  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı



Tez Danışmanı: Prof.Dr. F. İlhan Tezcan  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı



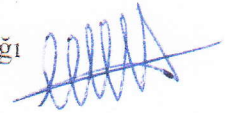
Üye: Prof. Dr. Nilgün Atakan  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıklar Bilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Deniz Çağdaş Ayvaz  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Caner Aytekin  
Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı  
Ve Hastalıkları EAH, Çocuk Alerji İmmünoloji Bölümü



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

15 Aralık 2017

...../...../2017

Prof. Dr. Diclehan Orhan  
Enstitü Müdürü



## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikrimülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.


**O Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.** (Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

**Tezimin/Raporumun 22/11/2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.** (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

**O Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla birkısımlı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

**O Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

Doç.Dr. Gülşen Akoğlu

 15/12/2017.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. F. İlhan Tezcan danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Doç. Dr. Gülşen AKOĞLU





## TEŞEKKÜR

İmmünoloji Yüksek Lisans eğitim ve bu çalışmanın gerçekleşmesi süresince bilgi ve deneyimleri ile değerli katkılarından dolayı tez danışmanın Sayın Prof. Dr. İlhan Tezcan'a, laboratuvar analizlerinin gerçekleştirilmesini sağlayan Sayın Uzm. Dr. Çağman Tan'a, Sayın Doç. Dr. Deniz Çağdaş Ayvaz'a, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nın değerli çalışanlarına, çalışmaya katılan tüm katılımcılara ve bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Doç. Dr. Hadim Akoğlu ve değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Akoğlu G. Akne vulgarisli hastalarda tümör nekrozis faktör  $\alpha$ -308 G/A ve interlökin 1  $\beta$ - 511 C/T polimorfizmlerinin incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İmmünoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017.** Akne, her bireyde farklı şiddette seyredilebilen ve bazılarında skarlaraya neden olabileen derinin kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ve interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) akne patogeneğinde önemli sorumlu proinflamatuvar mediatörlerdir. Bu sitokinlerin fazla salınımı özellikle TNF  $\alpha$ -308 G>A ve IL-1 $\beta$ -511 C<T polimorfizmleri ile ilişkilidir. Çalışmamızda TNF  $\alpha$ -308 ve IL-1 $\beta$ -511 gen polimorfizmleri ile akne hastalığı ve skarlaşmaya yatkınlık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya akneli 90 hasta (31 erkek, 59 kadın; ortalama yaş: 19,6 $\pm$ 3,7yıl) ve sağlıklı 30 birey (11 erkek, 19 kadın; ortalama yaş: 19,2 $\pm$ 5,1yıl) dahil edildi. Hastalar akne şiddetlerine göre hafif, orta ve şiddetli aknesi olanlar ve skar varlığına göre skar bırakan aknesi olanlar ve skar bırakmayan aknesi olanlar olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Tüm katılımcılardan alınan periferik venöz kan örneklerinden DNA elde edilerek, TNF  $\alpha$ -308 G>A ve IL-1 $\beta$ -511 C<T polimorfizmleri real time PCR tekniği ile belirlendi. Hastaların %21,7'si (n=26) hafif, %22,5'i (n=27) orta, %30,8'i (n=37) şiddetli akneye sahipti. Hastaların 36'sında (%30) skar bırakan akne gözlemlendi. Hastalar ve sağlıklı kontroller TNF  $\alpha$ -308 ve IL-1 $\beta$ -511 polimorfizmleri yönünden karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmadı (P değerleri sırasıyla 0,245 ve 0,466). Akne şiddeti ile TNF  $\alpha$ -308 ve IL-1 $\beta$ -511 genotipik varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (P değerleri sırasıyla 0,568 ve 0,509). Skar bırakan aknesi olanlar, skar bırakmayan aknesi olanlar ve sağlıklı bireylerin TNF  $\alpha$ -308 ve IL-1 $\beta$ -511 genotipik varyantları birbirine benzer dağılımdaydı (P değerleri sırasıyla 0,451 ve 0,734). Sonuç olarak, TNF  $\alpha$ -308 ve IL-1 $\beta$ -511 polimorfik varyantları akneye yatkınlık, akne şiddeti ve skar gelişim riski ile ilişkili bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** akne, IL-1 $\beta$ , polimorfizm, TNF  $\alpha$

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından THD-2017-13548 nolu proje ile desteklenmiştir.



## ABSTRACT

**Akoglu G. Evaluation of tumor necrosis factor  $\alpha$ -308 G/A and interleukin 1  $\beta$ -511 C/T polymorphisms in acne vulgaris patients.** Acne is a chronic inflammatory skin disorder which varies in severity in each individual and which may heal with scarring that lead deformities hard to treat. Tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ) and interleukin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) are considered as the main responsible proinflammatory mediators of acne pathogenesis. Oversecretion of these cytokines were found to be associated with TNF  $\alpha$ -308 G>A and IL-1 $\beta$ -511 C<T polymorphisms. In the present study, we aimed to evaluate the association of TNF  $\alpha$ -308 and IL-1 $\beta$ -511 gene polymorphisms with acne and post-acne scarring susceptibility and acne severity. Study subjects included 90 patients with acne vulgaris (31 males, 59 females; mean age: 19.6 $\pm$ 3.7years) and 30 healthy controls (11 males, 19 females; mean age: 19.2 $\pm$ 5.1years). Patients were sub-grouped on the basis of acne severity into mild, moderate, and severe acne groups and on the presence post-acne scarring into scarring acne and non-scarring acne groups. Peripheral venous blood samples of all participants were obtained for performing real time PCR analysis for detecting TNF  $\alpha$ -308 and IL-1 $\beta$ -511 genotypic variants. Among patients, 21.7 % (n=26) had mild, 22.5 % (n=27) had moderate, 30.8 % (n=37) had severe, and 30 % (n=36) had scarring acne. Genotypic variants of TNF  $\alpha$ -308 and IL-1 $\beta$ -511 did not statistically different between acne patients and controls (P values: 0.245 and 0.466, respectively). When comparing cases-subgroups in terms of acne severity and presence of post-acne scarring; no statistical significance was observed regarding frequencies of genotypic variants related to the both TNF  $\alpha$ -308 and IL-1 $\beta$  polymorphisms (all P> 0.05). In conclusion, TNF  $\alpha$ -308 and IL-1 $\beta$  polymorphic variants showed no association with acne and post-acne scarring susceptibility and acne severity.

**Key words:** akne, IL-1 $\beta$ ,polymorphism, TNF  $\alpha$

Supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project no: THD-2017-13548).

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
TABLOLAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akne Tanımı ve Prevelansı	3
2.2. Akne Lezyonlarının Tanımlanması	3
2.3. Akne Şiddetinin Klinik Olarak Değerlendirilmesi	3
2.4. Aknenin Etiyopatogenezi	4
2.4.1. Akne Gelişiminde Öne Sürülen Mekanizmalar	4
2.4.2. Aknede Dietin Rolü	6
2.4.3. Aknede Hiperandrojeneminin Rolü	7
2.4.4. Aknede Deri Mikrobiyomunun Rolü	7
2.4.5. Aknede Genetik Faktörlerin Rolü	8
2.4.6. Aknede Skarlaşma, Tipleri ve Skar Gelişimi Riski	11
2.4.7. Aknede Skar Gelişimi Patogenezi	12
2.4.8. Aknede Skar Şiddeti Sınıflamaları	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	16
3.2. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	16
3.3. Çalışma Planı	16
3.4. Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz	18
3.5. Etik Kurul İzni	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	29
7. KAYNAKLAR	30
8. EKLER	
EK-1: Hasta Değerlendirme Formu	
EK-2: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri	
9. ÖZGEÇMİŞ	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>DHEAS</b>	Dehidroepiandrosteron sülfat
<b>DHT</b>	Dihidrotestosteron
<b>FoxO1</b>	Forkhead box transcription factor O1
<b>GADS</b>	Global akne derecelendirme sistemi
<b>Ig</b>	İmmunoglobulin
<b>IGF-1</b>	İnsulin benzeri büyüme faktörü 1
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	İnterlökin 1 beta
<b>MMP</b>	Matriks metalloproteinaz
<b>mTORC1</b>	Mammalian target of rapamycin complex 1
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>NSA</b>	Skar bırakan aknesi olmayanlar
<b>P. acnes</b>	Propionibacterium acnes
<b>PPAR</b>	Peroksizom proliferatorü ile aktive olan reseptörler
<b>TGF</b>	Transforme edici büyüme faktör
<b>TLR</b>	Toll benzeri reseptör
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tümör nekrozis alfa
<b>SA</b>	Skar bırakan aknesi olanlar
<b>SNP</b>	Tek gen polimorfizmi



## TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Global akne değerlendirme sisteminde akne şiddet skoru hesaplama.	4
2.2. TNF $\alpha$ polimorfizmleri ve akne riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ve meta-analizler.	10
2.3. Akne sonrası skarlaşma sınıflaması ve örnekleri.	15
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırılması.	19
4.2. Akne şiddetine göre alt gruplar ve kontrol grubunun bazı demografik özelliklerinin karşılaştırılması.	19
4.3. Skar bırakan aknesi olanlar (SA), skar bırakmayan aknesiolanlar (NSA) ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş, akne başlangıç yaşı ve akne süreleri açısından özellikleri ve karşılaştırmaları.	20
4.4. Hasta ve kontrol gruplarının IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından dağılımı.	20
4.5. Cinsiyetlere göre IL-1 $\beta$ -511 genotipi dağılımının karşılaştırılması.	21
4.6. Hasta ve kontrol gruplarının IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından C/C ve C/T olanlarla T/T olanların karşılaştırılması.	21
4.7. Akne şiddetine göre alt grupların ve kontrol grubunun IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından karşılaştırılması.	21
4.8. Akne şiddetine göre alt gruplar ve kontrol gruplarında C/C ve C/T genotipi ile T/T genotipini taşıyanların karşılaştırılması.	22
4.9. Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hasta grupları ve kontrol grubunun IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından karşılaştırılması.	22
4.10. Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hasta grupları ve kontrol gruplarında IL-1 $\beta$ -511 T/T genotipini taşıyanlarla C/C ve C/T genotipini taşıyanların karşılaştırılması.	22
4.11. Hasta ve kontrol gruplarının TNF $\alpha$ -308 genotipi açısından karşılaştırılması.	23
4.12. Cinsiyetlere göre TNF $\alpha$ -308 genotipi dağılımının karşılaştırılması.	23
4.13. Hasta ve kontrol gruplarında TNF $\alpha$ -308 genotipi açısından G/G genotipi taşıyanlarla G/A ve A/A genotipini taşıyanların karşılaştırılması.	23
4.14. Akne şiddetine göre alt grupların ve kontrol grubunun TNF $\alpha$ -308 genotipi açısından karşılaştırılması.	24
4.15. Akne şiddetine göre alt grupları ve kontrol gruplarında TNF $\alpha$ -308 genotipi açısından G/G genotipi taşıyanlarla G/A ve A/A genotipini taşıyanların karşılaştırılması.	24
4.16. Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hasta grupları ve kontrol grubunun TNF $\alpha$ -308 genotipi açısından	24



- karşılaştırılması.
- 4.17. Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hastalar ve kontrol gruplarında TNF  $\alpha$ -308 G/G genotipini taşıyanlarla G/A ve A/A genotipini taşıyanların karşılaştırılması. 25

## 1. GİRİŞ

Akne vulgaris derinin inflamatuvar bir hastalığı olup; şiddeti bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir (1). İnflamasyon akne patogenezinin en önemli mekanizmalarındandır. Aknenin patogenezi net olarak ortaya konulamamasına rağmen çok çeşitli inflamatuvar yolaklar ve sitokinlerin rol oynadığı gösterilmiştir. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)'in inflamasyona katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (2, 3). Tümör nekrozis  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ve interlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), önemli proinflamatuvar sitokinler olup; ana kaynakları aktive T hücreler ve makrofajlardır (4). Her iki sitokinin akne patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Akne ile genetik etkenlerin ilişkisi uzun yıllardır düşünülen bir konu olup; özellikle ailesinde şiddetli aknesi olan kişilerin var olduğu bireylerin daha şiddetli akneye sahip olabildiğinin gözlenmesi üzerine, akneli bireylerde çeşitli genetik araştırmalar yapılmıştır (6). Özellikle akne patogenezinde rol alan sitokinleri kodlayan genlerin polimorfik özellikleri araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Akne patogenezinde önemli bir proinflamatuvar sitokin olarak görülen TNF  $\alpha$ 'nın özellikle promoter bölgesinin polimorfizmlerinin akne riski ve şiddeti ile ilişkisi son yıllarda çeşitli ülkelerden hastalarda araştırılmaktadır. Bu konuda kısıtlı çalışmalar olmasına rağmen sayılarının arttığı gözlenmektedir(7-13). Genellikle TNF  $\alpha$  -308 G>A (rs1800629) polimorfizmi ile akne arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir.

Akne vulgarisli hastalarda IL-1 $\beta$  polimorfizmi konusunda çalışma bulunmamaktadır ve hastalık şiddeti ile IL-1 $\beta$  polimorfizmleri arasındaki ilişki de bilinmemektedir.

Akne vulgarisli hastalarda önemli proinflamatuvar sitokinlerden TNF  $\alpha$ ve IL-1 $\beta$ 'nin daha fazla üretildiği polimorfizmlerin akne şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bu çalışma ile a) akneli hastalarla sağlıklı kontroller arasında belirtilen polimorfizmler açısından farklılık olup olmadığı, b) akne şiddeti ile polimorfizmler arasında ilişki olup olmadığı, c) skar bırakan aknesi olanlarda TNF  $\alpha$ ve IL-1 $\beta$  gen polimorfizmleri açısından farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Elde edilen

verilerin akne ve aknede skar gelişimi patogenezine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Akne Tanımı ve Prevelansı

Akne genellikle adölesanları ve genç erişkinleri etkileyen, pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Her iki cinsiyette ve her yaşta kişilerde görülen aknenin kişilerin %80'inin hayatlarının herhangi bir dönemini etkileyebilmektedir (1). Akne en sık görülen deri hastalığı olup adölesanlardaki prevalansı %35-90 arasındadır. Ondört yaş ile otuzlu yaşların başı arasında pik yapmaktadır. Ancak erkeklerin %20'sinde ve kadınların %35'inde erişkin dönemde ortaya çıkabilir (14). Akne vulgaris hafif, orta ya da şiddetli seyredebilir. Nodülökistik akne formu en şiddetli klinik olup deformasyonlar ve skarlara yol açabilmektedir (15). Bazı kişilerde neden nodülökistik akne geliştiği anlaşılamamıştır. Akne, hastalarda önemli fiziksel ve psikolojik morbiditelere neden olmakta ve hastaların bir kısmının yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir.

### 2.2.Akne Lezyonlarının Tanımlanması

Akne lezyonları morfolojik olarak primer ve sekonder olmak üzere incelenebilir. Primer lezyonlar folliküler tıkaç oluşumunun klinik bulgusu olan komedonlar ve inflamatuvar olayın görüntüsü olan papüller ve püstülerdir. Sekonder lezyonlar ise inflamasyona ikincil olarak gelişen sekeller olan eritem, dispigmentasyon ve skar oluşumudur (16).

### 2.3.Akne Şiddetinin Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Çeşitli araştırmacılar ya da çalışma grupları tarafından günümüze kadar 25'den fazla akne şiddetini sınıflama sistemi önerilmiştir. Ancak basit, doğru ve çabuk uygulanabilen bir değerlendirme sistemi üzerine fikir birliği oluşmamıştır. Global standard bir akne şiddeti değerlendirme sistemi mevcut değildir (2). Aknenin klinik şiddetini belirlemek için pratik ve etkili bir yöntem olarak Doshi ve ark, "Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS)"ni önermişlerdir (15). Bu ölçek ile yüz (alın, sol ve sağ yanak, burun, çene), göğüs ve sırtın üst bölümü olmak üzere 6 yerleşim yerinde pilosebase ünitelerin yoğunluğu ve dağılımı değerlendirilerek 0 ile

44 arasında global akne puanı verilmektedir (Tablo 1). Hastadaki akne şiddeti bu puan kullanılarak ayrıca şu şekilde derecelendirilebilmektedir: “Akne yok (0 puan), hafif şiddette (1-18 puan), orta şiddette (19-30 puan), şiddetli (31-38 puan) ve çok şiddetli (>39 puan)”. GADS yöntemi akne konusunda klinik çalışmalarda pratik ve etkili bir yöntem olarak uygulanabilmektedir.

**Tablo 2.1.** Global akne değerlendirme sisteminde akne şiddet skoru hesaplama (15).

Akne yerleşim yeri	Faktör	Derece (0-4)*	Lokal skor (Faktör x Derece)
Alın	2		
Sağ yanak	2		
Sol yanak	2		
Burun	1		
Çene	1		
Göğüs ve üst sırt	3		

\*Lezyon yok = 0;  $\geq 1$  komedon = 1;  $\geq 1$  papül = 2;  $\geq 1$  püstül = 3;  $\geq 1$  nodül = 4.

\*\*Global akne skoru = Lokal skorların toplamı

## 2.4.Aknenin Etiyopatogenezi

### 2.4.1.Akne Gelişiminde Öne Sürülen Mekanizmalar

Akne, etiyopatogenezinde çeşitli endojen ve ekzojen etkenler rol alan multifaktöriyel bir bozukluktur. Patogenezinde başlıca 4 önemli olay bulunmaktadır (2,

#### *Artmış Sebum Üretimi*

Akne patogenezinde sebum ekskresyonunda artma ve deri yüzey lipid tabakasının içeriğinde ve oksidan/antioksidan oranında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (17). Skualenin peroksidasyonu sonucu lipoperoksidlerin oluşması ve ana sebum antioksidanı olan vitamin E düzeyinde azalma, akne sebumunun ana özellikleridir. (18). Lipoperoksitler ve monounsature yağ asitleri keratinoist proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlayabilir. Bunun yanında peroksitler pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyebilir ve peroksizom proliferatorü ile aktive olan reseptörler (PPAR) aktive edebilir (19). Sebositlerde eksprese edilen çok çeşitli reseptörler mevcuttur. Androjenler, östrojenler, PPAR ligandları,



nöropeptidler, retinoidler, D vitamini gibi çok çeşitli ligandlar bağlanarak sebositleri uyarabilir (2).

### ***Folliküler Hiperkeratinizasyon ve Tıkaç Oluşumu***

Follikül epitelinde hiperproliferasyon ve tıkaç oluşumuna komedon adı verilmektedir. Androjen seviyesinde artma ya da andojenlere duyarlılığın artması, sebum yapısındaki lipid kompozisyonunda değişim olması, *P.acnes*'in aşırı çoğalması ve lokal sitokin artışı folliküler hiperkeratinizasyonun ana sebepleridir.

*P acnes*'in aracı olduğu toll-like reseptör (TLR) aktivasyonuna yanıt olarak interlökin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )'nın folliküler keratinositlerden salınımı komedogenezini yani akne patogenezinin kritik patogenetik basamağını oluşturduğu gösterilmiştir (20).

### ***Follikülde P.acnes Kolonizasyonu***

*P acnes*, gram pozitif anaerobik bir bakteri olup sebace follikülde doğal olarak bulunmaktadır. Proteinazlar, lipazlar, hiyaluronidazlar ve çeşitli kemotaktik faktörleri salgılayarak aknedeki inflamatuvar kaskada katkıda bulunmaktadır (21). *P acnes* TLR'leri aktive edebilir, pathogen associated molecular patternleri (PAMP) tanıyabilir, ayrıca T helper 1 ve 2 immün yanıtı değiştirebilir ve monosit derive dendritik hücre matürasyonunu indükleyebilir (22-24).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P acnes* in inflamazom oluşumunu uyarabildiği, böylece kaspaz 1, IL-1 $\beta$  ve IL-18 gibi inflammatuvar papüllerin oluşumunu sağlayan moleküllerin aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir (25, 26).

### ***İnflammatuvar Mediatörlerin Salınımı***

İnflamasyon akne patogenezinin en önemli mekanizmalarındandır. Akne patogenezinde çok çeşitli inflamatuvar yollar ve sitokinlerin rol oynadığı gösterilmiştir.

İnflamasyonda doğal immün yanıt önemli rol oynamaktadır. Bu yanıtın ana tetikleyicisi TLR'ler olup özellikle TLR 2 ve 4'ün akne patogenezi için spesifik olduğu düşünülmektedir (27). *P acnes* gibi mikrobiyal ligandlar TLR'ler aracılığı ile çok çeşitli yolları aktive ederek sonuçta IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF  $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlayan nükleer faktör kapp B (NF-kB)

transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu sağlamaktadır. TLR aracılı ortaya çıkan bu sitokinler matriks metalloproteinazları (MMP) indükleyebilmekte ve akne inflamasyonunun yanında dermal matriks hasarı ve skar oluşumuna katkıda bulunmaktadır (28).

Akne lezyonlarının başlangıcında suçlanan en önemli proinflamatuvar sitokin, IL-1 ailesinden IL-1 $\alpha$ 'dır. IL-1 $\alpha$ , IL1A geni ile kodlanır ve sebace bezlerde eksprese edilir (29, 30). IL-1, hiperproliferasyon daha başlamadan önce tutulmayan folliküllerin çevresinde tespit edilmiş ve keratinosit aktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (31). IL-1 $\alpha$  aktivitesinde artış sonucu komedonlar gelişir. Bu nedenle IL-1 $\alpha$  genetik varyasyonlarının hücrel homeostazda bozulmaya neden olarak akneye duyarlılığa yol açtığı öne sürülmektedir (29).

TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10'un mRNA gen düzeyleri NF-kB ile düzenlenmektedir. Bu sitokinlerin akneli deride önemli düzeyde upregüledir (32). IL-8 nötrofilleri pilosebace ünitedeki inflamasyon bölgesine çekmektedir. TNF $\alpha$ , inflamatuvar yanıtı başlatan ve sitokin kaskadını regüle eden merkezi bir rolü olan ana proinflamatuvar sitokindir. TNF  $\alpha$ , akne lezyonlarında proinflamatuvar etkiye sahiptir (33, 34).

Akne patogenezinde *P. acnes*'in inflamasyona katkıda bulunduğu öne sürülen mekanizmalar arasında IL-1 $\beta$  ve inflamazom üzerinden etki ettiği yönünde in vitro ve in vivo çalışma sonuçları elde edilmiştir (25). Kistowska ve ark. inflamatuvar akne lezyonlarında IL-1 $\beta$  mRNA ve aktif proses edilmiş IL-1 $\beta$ 'yı yoğun olarak saptamıştır (35). *P. acnes*'in monosit-makrofaj NLRP3 inflamazom aktivasyonu, IL-1 $\beta$  prosesini ve sekresyonunu tetiklediği gösterilmiştir.

#### **2.4.2.Akne Dietin Rolü**

Sebositlerdeki PPAR reseptörleri insulin like growth factor 1 (IGF-1) ve leptin ile uyarıldığında proinflamatuvar IL6 ve IL8 sekresyonu artmaktadır (36). Hiperglisemik diet ve günlük protein tüketiminin yüksek olmasının puberte döneminde IGF-1 uyarısını arttırmaktadır (37). Yüksek vücut kitle indeksinin adolesan ve genç erişkinlerde orta-şiddetli akne gelişiminde prediktif bir etken olduğu saptanmıştır (38).

Aknede mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) aracılı forkhead box transcription factor O1 (FoxO1) aktivasyonu ile protein ve lipid sentezinde artış, hücre proliferasyonu, akroinfundibular keratinositlerle hiperproliferasyon, sebace bez hiperplazisi, lipogenez, insülin direnci ve vücut kitle indeksinde artma ortaya çıktığı gösterilmiştir (39, 40). TNF  $\alpha$  ve IGF1 sinyalleri mTORC1 aktivasyonunda birleşmekte ve batı tarzı beslenme ile güçlenmektedir (41).

### 2.4.3.Aknede Hiperandrojeneminin Rolü

Testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve dihidrotestosteron (DHT) sebace bez gelişimi ve sebum üretiminden sorumlu genleri regüle etmektedir (17). İzoenzim olan tip 1 5 $\alpha$  redüktaz, deride yoğun şekilde eksprese edilir ve testosteronu DHT' a dönüştürür. Akneli kişilerde yüksek tip 1 5 $\alpha$  redüktaz aktivitesi görülürken prepubertal akneli hastalarda DHEAS düzeyi yüksek saptanmıştır (42). Östrojen ise androjen etkilerini geri çevirmesi ve hem androjenleri hem sebace bezleri inhibe etmesi ile akne üzerine yararlı etkileri bulunmaktadır (43).

### 2.4.4.Aknede Deri Mikrobiyomunun Rolü

Deri mikrobiyomu deri üzerinde bulunan virüs, bakteri, fungus ve parazitler gibi tüm mikrobiyal elemanları içermektedir. Herbir birey için özeldir. Kişinin geçici mikrobiyal kolonizasyonunu dengeler ve doğal immün yanıtı destekler. Komedojenik kozmetikler, agresif temizleyiciler, mekanik etkenler gibi çevresel faktörler ve hormonal ya da genetik özellikler gibi endojen faktörler deri mikrobiyomunu değiştirebilmektedir (44).

Dengeli bir deri mikrobiyomunda *Staphylococcus epidermidis* (*S epidermidis*)' in *P acnes* suşlarının aşırı kolonize olmalarını ve inflamatuvar yanıt oluşturmalarını engellediği gösterilmiştir (45, 46). Bu durumun tersine *P acnes* de pilosebace ünitede asidik pH' ın idamesini sağlayarak *S aureus* ve *S pyogenes*' in proliferasyonunu sınırlamaktadır (44, 47).

Sağlıklı deri mikrobiyom dengesinin herhangi bir şekilde bozulması deri bariyerinde bozulma ve inflamasyona neden olacak olan doğal immün yanıtın tetiklenmesini sağlayacaktır (48). Akneli kişilerde *P acnes* profilinin akneli olmayan

kişilere kıyasla 6 farklı filotipi kapsayacak şekilde değiştiği, sebumun hem nitelik hem nicelik olarak farklılaştığı görülmüştür (49, 50). Bu durum TLR2, defensin, proteaz aktive reseptör 2, IL-8, MMP9 uyarısında artma ile sonuçlanmaktadır (3).

*P. acnes*' in biyofilm oluşturabilme yeteneğinin gösterilmesi, akne tedavisinde direncin açıklanmasına yeni bir boyut getirmiştir. Biyofil oluşturan *P. acnes* hem antimikrobiyal ajanlara hem de konakçı immün hücrelerine direnç kazanmaktadır (3, 51).

#### **2.4.5. Akne Genetik Faktörlerin Rolü**

Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda akne görülme sıklığı yüksek olarak bildirilmiştir. (6). Kontrollerle yapılan karşılaştırmalarda akneli kişilerin birinci derece akrabalarında akne olanlarda akne gelişme riski anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (52, 54). Çin toplumunda gerçekleştirilen bir çalışmada 1q24.2 ve 11p11.2 lokusları şiddetli akne riski ile ilişkili olduğu ve bu lokusların androjen metabolizması, inflamasyon süreci ve skar oluşumunda rol oynadıkları bildirilmiştir (55).

Literatür incelendiğinde akne gelişimi ve şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülen çok çeşitli gen polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu çalışmaları derleyen Lichtenberger ve ark., aknenin genetik yapısının kompleks olduğunu vurgulamıştır. Genetik olarak yatkın kişilerde pubertede androjen etkisinin başlaması ile klinik olarak akne gelişiminin tetiklenebileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak ilişkili olduğu öne sürülen genlerin akne lezyonlarında ekspresyonları ve fonksiyonlarının araştırılması gerektiğini belirtilmiştir (6).

#### **TNF $\alpha$ Polimorfizmleri ve Aknedeki Rolü**

Proinflamatuvar sitokin olan TNF  $\alpha$ 'nın ana kaynağı aktive T lenfositler ve makrofajlardır. TNF  $\alpha$ 'nın fazla üretimi enfeksiyonlara karşı artmış yanıtla ilişkilidir (4). TNF  $\alpha$ 'nın promoter bölgesindeki -308 pozisyonunda G>A değişiminin TNF  $\alpha$ 'nın in vitro transkripsiyonunda 6-9 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (56). TNF  $\alpha$ , akne lezyonlarında proinflamatuvar etkiye sahiptir (33, 34). Bu nedenle birçok aday gen çalışması gerçekleştirilerek TNF geninde tek gen polimorfizmlerinin (SNP) allelik dağılımları ile akne vulgaris şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir (7, 13).

TNF  $\alpha$  polimorfizmleri ve akne ilişkisini inceleyen çeşitli etnik gruplarda kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (Tablo 2) (7, 13). Aranılan SNP'lerin çoğunlukla TNF  $\alpha$ 'nın promoter bölgesinde lokalize olduğu, gen ekspresyonunu negatif ya da pozitif olarak etkileyerek akneden korunma ya da akne oluşumuna risk geliştirme şeklinde etki edebileceği öne sürülmüştür. Gerçekleştirilen bu çalışmaların bazılarında TNF  $\alpha$  -308 G>A (rs1800629) polimorfizmi ile akne arasında ilişki olmadığı bildirilse de alt grup analizlerinde erkek ya da kadın cinsiyette ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Tablo 2). Bir çalışmada ise Szabo ve ark, -857C>T polimorfizmi ve akne riski arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür (9). Agod ve ark, TNF -308 G>A ve -238 G>A genotipi ile akne şiddeti arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (11). Grech ve ark, 645 kişi ve 4 çalışmayı derleyerek yaptıkları meta-analizde TNF  $\alpha$  308 SNP nin akne duyarlılık varyantı olduğunu ancak akne şiddeti ile ilişkili olmadığını ifade etmişlerdir (12). Bir diğer metaanalizde ise Yang ve ark, subgrup analizler yaptıklarında beyaz ırk için bu polimorfizmin akne için anlamlı bir risk faktörü olduğuna işaret etmiştir (57). Li ve ark, metaanalizlerinde TNF  $\alpha$  -308 G>A'da AA genotipini akne ile ilişkili olarak bildirmişler ve özellikle erkek cinsiyette bu genotipin akne şiddeti ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (58).

Toplumumuzda akne ve TNF  $\alpha$  polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir tane çalışma mevcuttur (7). Baz ve ark. larının 113 akne ve 114 kontrolü karşılaştırdıkları bu çalışmada TNF  $\alpha$  -308 G>A polimorfizmi aknelilerde kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ancak akne şiddeti ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir.



**Tablo 2.2.** TNF  $\alpha$ polimorfizmleri ve akne riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ve meta-analizler.

Çalışmalar	Ülke	SNP	Hasta sayısı	Kontrol sayısı	P değeri	OR	CI (%95)
Baz ve ark. (7)	Türkiye	-308G>A	113	114	< 0,001	4,054	2,09–7,865
Sobjanek ve ark. (8)	Macaristan ve Romanya	-308G>A	84	75	>0,05	-	-
Szabo ve ark.(9)	Macaristan ve Romanya	-857C>T	221	124	0,010	1,79	1,14–2,81
Szabo ve ark.(9)	Macaristan ve Romanya	-308G>A -308G>A (kadın hastalarda)	229 136	126 91	0,092 0,022	1,52 -	0,93–2,48 -
Al-Shobaili ve ark.(10)	Suudi Arabistan	-308G>A	166	390	0,02	1,6	1,1–2,4
Agodi ve ark. (11)	İtalya (Sicilya)	-308G>A -308G>A (erkek hastalarda)	74	88	0,191 0,027	- 0,288	- 0,94-0,889
Grech ve ark. (12)	Yunanistan	-308G>A	185	165	0,053	-	-
Aisha ve ark. (13)	Pakistan	-308G>A -238 G>A	160	140	<0,01 <0,02	1,5 1,6	1,07-2,19 1,06-2,44
Çalışmamız	Türkiye	-308G>A	90	30	0,568		
<b>Meta-analizler</b>							
Grech ve ark. (12)	Türkiye, Polonya, Macaristan, Romanya, Yunanistan	-308 (A allele)	171	474	< 0,0001	1,68	1,26–2,25
Yang ve ark. (57)	Türkiye, Polonya, Macaristan, Romanya, Çin	-308 (AA vs. AG + GG)	728	825	0,004	2,73	1,37–5,44
Li ve ark (58)	Türkiye, Polonya, Macaristan, Romanya, Çin, Yunanistan, Suudi Arabistan	-308 AA vs. GG+AG AA vs. GG AA vs. AG	987	1078	<0,001 <0,001 <0,001	3,13 3,03 3,16	1,67-5,86 1,63-5,63 1,61-6,20

### **Interlökin 1 Polimorfizmleri ve Aknedeki Rolü**

IL-1 $\alpha$ 'da +4845(G>T) (29) ve -889 C/T (59, 60) polimorfizmlerinin inflamatuvar akne şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir.

Interlökin 1 $\beta$ , TNF  $\alpha$  gibi önemli bir proinflamatuvar sitokin olup başlıca aktive T lenfositler ve makrofajlardan salgılanmaktadır. IL-1 $\beta$  geninin -511 pozisyonunda C<T (C allel artışı) değişiminin olmasının IL-1 $\beta$  üretiminde artışla ilişkisi bulunmaktadır (4).

Beyin apsesi (4), kronik periodontit (61), majör rekürren depresyon (62) gibi çeşitli hastalıklarla IL-1 $\beta$  polimorfizmleri gösterilmesine rağmen akne vulgarisli hastalarda IL-1 $\beta$  polimorfizmi konusunda çalışma bulunmamaktadır ve hastalık şiddeti ile IL-1 $\beta$  polimorfizmleri arasındaki ilişki de bilinmemektedir.

Akne patogenezinde P acnes'in tetiklediği inflamasyon mekanizmaları içerisinde IL-1 $\beta$  yolları üzerine yakın zamanda çalışmalar gerçekleştirilmeye başlanmış ve IL-1 $\beta$ 'nin da akne patogenezinde rol oynadığı ifade edilmiştir (25, 35). IL-1 $\alpha$  polimorfizmleri ile akne arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olmasına rağmen günümüze kadar henüz IL-1 $\beta$  ve akne arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

#### **2.4.6.Aknede Skarlaşma, Tipleri ve Skar Gelişimi Riski**

Akne skarı, inflamasyon sırasında pilosebase ünitenin içinde ve çevresinde oluşan hasarın bir sonucudur (63). Hastada sosyal ve psikolojik sorunlara yol açabilen bir durumdur. Skar gelişimi bir akne lezyonun sekeli olabilir ancak akne hastalığı sürecinde erkenden başlayıp akne gerileyene kadar yeni skar oluşumları devamlı olarak gözlenebilir (14). Çok şiddetli aknede skar gelişimi bakın olarak gözlense de hafif-orta şiddetteki aknede de sık görülen bir durum olarak bildirilmektedir (63).

Akne skarları iki ana grupta incelenebilir: hipertrofik skar veya keloid olarak gözlenen, artmış doku oluşumu ve atrofik skarlar olarak gözlenen, dokuda hasar veya kayıp olması (64). Atrofik skarlar kendi arasında ice pick, rolling ve boxcar olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır. (65). Icepick skarlar genellikle çok küçük ve traktus şeklinde dermiş ya da subkütan dokuya uzanan derin skarlardır.

Boxcar skarlar yüzeysel ya da derin, keskin sınırlı, dik duvarlı, genellikle 1.5- 4 mm çaplarındadır. Rolling skarlar ise sirküler ya da lineer, kenarları eğimli, genellikle çapları 4 mm den geniştir. Hastalarda sıklıkla birden fazla tipte skar oluşumu görülmektedir.

Akne skarının insidansı ve prevalansı konusunda yapılan çalışmalar azdır. Layton ve ark, 185 akneli hastada yaptıkları incelemede yüz bölgesinde skarlaşmanın her iki cinsiyeti eşit olarak etkileyecek şekilde hastaların %95'inde görüldüğünü bildirmişlerdir (66). Gövdede skarlaşmanın erkeklerde daha sık olduğu, bu bölgede keloid ve hipertrofik skar gelişiminin daha fazla olduğu görülmüştür. Akne başlangıç şiddeti ile skarlaşma şiddeti arasında cinsiyet ve vücut tutulum bölgesi farketmeden ilişki olduğu saptanmıştır. Nodüler lezyonların yanı sıra yüzeysel inflame papüllerin de skar üretebildiği gözlenmiştir. Cinsiyet ve vücut bölgesi farketmeden akne başlangıcı ile etkin tedavi başlanması arasında 3 yıla kadar gecikme olmasının en yoğun skar oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle aknenin neden olabileceği skarlaşmayı en aza indirmek için en erken zamanda etkili tedavi başlanması gerektiği vurgulanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde dermatologlara başvuran akneli hastalarda akne skarlarının prevalansı ve risk faktörleri hakkında yapılan bir çalışmada 1972 akne hastasının %43'ünde skar tespit edilmiştir (16). Akne skarı olanların anlamlı olarak daha şiddetli aknesi olduğu, skarları olanların %69'unda ilk muayeneleri sırasında hafif ya da orta şiddette akneleri olduğu belirtilmiştir. Akne şiddeti, aknenin başlaması ile ilk etkili tedavi arasındaki zaman, tekrarlayan aknesi olmak ve erkek cinsiyet olmak ile artmış skar gelişimi olasılığı arasında ilişki bulunmuştur. Bu araştırmacılar da etkin tedavinin en erken zamanda başlamasını önermektedir.

#### **2.4.7.Akne de Skar Gelişimi Patogenezi**

Skar gelişimine neden olan inflamasyonu başlatan ve alevlendiren kesin mekanizmalar ve faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak akne şiddeti ve *P. acnes* antijenleri ile korele olan hem humoral hem de hücreli immün elemanların merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir (67).

Sağlıklı bireyler *P. acnes*' e karşı immünolojik olarak sensitizedir. Akne hastalarından özellikle orta ve şiddetli aknesi olanlar daha fazla derecede duyarlıdır.

Şiddetli aknesi olanların kontrollerden daha fazla total immunglobulin G (IgG) düzeyleri olduğu ve bu IgG lerin *P acnes*' e karşı IgG1, IgG2 ve IgG3 alttipi olduğu gösterilmiştir (67-69). Şiddetli aknesi olan kişilerde *P acnes*' e karşı hücrel immünite varlığı gösterilmiştir (70-72). *P acnes*, TLR2 aracılığı ile monosit/makrofajlardan IL12 salınımını aktive ederek Th1 aracılı immün yanıtları başlatabilmektedir (73). Bilindiği gibi hücrel immünite sadece antijenin temizlenmesine katkıda bulunmamakta, bunun yanında doku hasarına da yol açabilmektedir. Holland ve ark, skarlaşmaya eğilimi olan ve olmayan hastaları arasında hücrel immün yanıtın boyutunu karşılaştırdıklarında skar geliştirmeyen akneli kişilerin erken inflame lezyonlarındaki hücrel infiltratın skar geliştirenlerden daha büyük ve aktif nonspesifik bir yanıt oluşturduğunu, aknenin gerilemesiyle bu yanıtın kaybolduğunu saptamışlardır (67). Bu hastalarda gelişen olayın tipik bir tip 4 gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı olarak tariflemişlerdir. Bu durumun tersine, skar geliştiren akneli kişilerde predominant bir spesifik immün yanıt görülmüş, daha küçük ve etkisiz olan bu yanıtın gerilemekte olan lezyonlarda arttığı ve aktive olduğu gözlenmiştir. Bu hastalar persistan bir antijenik uyarı tarafından tetiklenen kronik gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu başlangıçtan itibaren ortamdaki elimine edememektedir. İyileşme dokusunda böyle bir aşırı inflamasyonun skarlaşmaya neden olduğu ve topikal antiinflamatuvar tedavilerin bu grup hastada gerekli olduğu vurgulanmıştır. Araştırmacılar skar geliştiren hastalarda gerileyen lezyonlardaki inflamatuvar yanıtın tipi ve şiddetinin anormal iyileşme ve patolojik skarlaşmaya neden olduğunu öne sürmektedir.

Skar gelişimine yatkın hastalarla skar geliştirmeyen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada epidermiste gelişen erken inflamatuvar olayların skar gelişimine etkisi incelenmiştir (74). Skar geliştiren hastalarda erken inflamatuvar papüllerin epidermisinde TLR4, IL-2, IL-10, tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2) ve Jun ekspresyonlarında aşırı artış ve MMP9 da azalma saptamışlardır. Bu bulgulara dayanarak akne skar gelişimi ile erken inflamatuvar olaylarda gözlenen doğal immün yanıt aktivasyon şiddeti arasında bir bağlantı olabileceği öne sürülmüştür.

Lee ve ark, atrofik akne skarlarından seri kesitler alarak yaptıkları histopatolojik incelemelerde skarın epidermisinde en sık kıl follikül orifisinde keratin

tkaç (%32) ve çok sayıda kanallardan oluşan traktuslar (%29) geliştiğini saptamışlardır (75). Dermisi incelediklerinde karakteristik bulgular olarak dermal kalınlıkta azalma ve pilosebase ünitelerde kayıp görmüşlerdir. İnflamatuvar hücre infiltratları (%77) ve yetersiz kollajen lif yoğunluğu (%29), elastik liflerde azalma (%100) diğer en sık görülen dermal değişiklikler olarak tespit edilmiştir.

Keloid ve hipertrofik skarlar kütanöz hasar ya da iritasyon sonucu gelişmektedir. Akne de meydana gelen kütanöz hasarlanma bu tip skarlara yol açabilmektedir. Keloid ve hipertrofik skarların retiküler tabakalarında inflamatuvar hücreler, fibroblastlarda artma, yeni gelişen damar yapıları, ve kollajen depozitleri bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde retiküler dermişte inflamasyonu arttıran ve/veya uzamasına neden olan çeşitli lokal faktörler, lokal mekanik güçler, örneğin sırt bölgesinde olduğu gibi doku geriliminin diğer bölgelere göre yüksek olması, inflamasyonu güçlendiren vazodilatatör etkileri olan sex hormonlarının varlığı gibi sistemik risk faktörleri, ailesel olgularda genetik etkenler gibi çok çeşitli sebepler hipertrofik skar ve keloid gelişmesinde risk faktörleri olarak öne sürülmektedir (76). Histopatolojik incelemelerde keloid dokularında pronflamatuvar etkenler olan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF $\alpha$ 'nın upregüle olduğu gösterilmiştir (77).

Yanık hasarı sonrası hipertrofik skar gelişimi için erken dönemde yükselen serum decorin ve IL-1 $\beta$  miktarının ve geç dönemde artan transforme edici büyüme faktör (TGF1 $\beta$ ) düzeyinin prediktif değeri olduğu saptanmıştır (78). IL-1 $\beta$ 'nin profibrotik etkisi olduğu ve diğer lokal ve sistemik faktörlerle girdiği etkileşim sonrası hipertrofik skar geliştiği öne sürülmektedir.

#### **2.4.8.Akne de Skar Şiddeti Sınıflamaları**

Skar morfolojisi altta yatan patofizyolojik olayları yansıtabilirken akneli hastalarda skarların şiddetini, hastalık yükünü veya global şiddeti tanımlayamamaktadır. Akne skarlarının pleomorfik olması, sayılmasının güçlüğü ve üç boyutlu yapılarını fotoğraflamanın güçlüğü araştırmacıları lezyonları daha global olarak değerlendirme yoluna itmiştir. Böylece hastalığın toplam etkisini ifade etmek istemişlerdir (79). Geçmişte skarların yapısı, toplam sayısı, buldukları yerler ve çeşitli skorlarla ifade edilmeye çalışılan akne skar skorlama sistemleri çoğu zaman uygulaması güç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle 2004 yılında Goodman ve

Baron tarafından kalitatif bir global akne skar sınıflama sistemi önerilmiştir (79) (Tablo 3). Bu sisteme göre akne skarları şiddetine göre 4 dereceye ayrılmıştır. Kişinin tahmini hastalık yükünü yansıtan, günlük kullanıma uygun, basit bir metod olarak önerilmektedir (79, 80).

**Tablo 2.3.** Akne sonrası skarlaşma sınıflaması ve örnekleri (79).

Akne skar derecesi	Skar şiddeti	Özellikleri	Örnekler
1	Maküler	Eritemli, hiper ya da hipopigmente düz izler. Mesafe farketmeden hasta ya da gözlemci tarafından farkedilir.	Eritemli, hiper ya da hipopigmente düz izler
2	Hafif	Hafif atrofi ya da hipertrofi. 50 cm ya da daha uzaktan gözlenmez, makyajla kapatılabilir.	Hafif rolling, küçük yumuşak papüler skarlar
3	Orta	Orta şiddette atrofik ya da hipertrofik, 50 cm den ya da daha uzaktan görülebilir, makyajla kolaylıkla kapatılamaz.	Daha belirgin rolling, sığ boxcar, hafif-orta hipertrofik ya da papüler skarlar
4	Şiddetli	Şiddetli atrofik ya da hipertrofik skarlar. 50 cm ya da daha uzaktan görülebilir. Makyajla kolayca kapatılamaz.	Zımba şeklinde atrofik (derin boxcar), ice pick, köprü ve tüneller içeren, geniş atrofik, distrofik skarlar, belirgin hipertrofi ya da keloid

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2017 ile Haziran 2017 tarihleri arasında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran ve akne vulgaris tanısı alan 90 hasta ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan sağlıklı 90 bireyle prospektif olgu- kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi.

#### 3.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Sistemik hastalığı olmak,
- İlaç kullanmak,
- Sigara ve/veya alkol kullanmak,
- Son 1 ay içerisinde herhangi bir akne tedavisi almak,
- Obez olmak,
- Malignansisi olmak,
- AIDS/HIV pozitif olmak,
- Emzirmek,
- Gebe olmak
- Hormon tedavisi almak veya son 6 ay içerisinde almış olmak,
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamak

#### 3.2.Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- Hariç tutulma kriterlerine sahip olmamak,
- 12-60 yaş arası akne tanısı almış olmak (hasta grubu için)
- 12-60 yaş arasında herhangi bir dermatolojik hastalığı olmayan, hariç tutulma kriterlerine sahip olmayan sağlıklı birey olmak (kontrol grubu için)
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmek

#### 3.3.Çalışma Planı

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrollerin çeşitli demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, vb), tıbbi öyküleri (sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar vb) ve hastaların muayene bulguları önceden hazırlanmış olan “hasta değerlendirme formu” na not edildi (Ek-1).

Akneli hastaların hastalık şiddetinin tayini için “global akne değerlendirme sistemi” kullanıldı (Ek-1’de görülmektedir) (15). Bu ölçek ile yüz (alın, sol ve sağ yanak, burun, çene), göğüs ve sırtın üst bölümü olmak üzere 6 yerleşim yerinde pilosebace ünitelerin yoğunluğu ve dağılımı değerlendirilerek 0 ile 44 arasında global akne puanı verilmektedir. Hastadaki akne şiddeti bu puan kullanılarak ayrıca şu şekilde derecelendirilebilmektedir: “Akne yok (0 puan), hafif şiddette (1-18 puan), orta şiddette (19-30 puan), şiddetli (31-38 puan) ve çok şiddetli (>39 puan)”. Akne yerleşim yeri ise “ağırlıklı yüz, ağırlıklı gövde ve eşit ağırlıklı yüz-gövde” biçiminde üç sınıfta değerlendirilmiştir. Hastaların akne skar şiddeti için kalitatif sistem kullanıldı (79). Akne skar şiddeti “0= skar yok; 1 = maküler akne skarı; 2= hafif şiddette akne skarı; 3= orta şiddette akne skarı; 4= şiddetli akne skarı” olarak derecelendirildi. Hastalardan skar bırakan aknesi olanlar “SA”, skar bırakmayan aknesi olanlar “NSA” alt gruplarına ayrılarak incelendi.

### **Hasta Örneklerinin Toplanması ve Genetik Polimorfizm Analizleri**

Katılımcıların her birinden birer adet hemogram tüpüne (EDTA’lı) 2ml venöz kan örnekleri alındı. Alınan venöz kan örnekleri laboratuvara ulaştırılana kadar Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde bulunan +4 buzdolabında muhafaza edildi. Haftalık toplanan örnekler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi İmmünoloji Ünitesi Laboratuvarına teslim edildi. Teslim edilen örnekler laboratuvara ulaştığında DNA eldesi bölümünde bulunan DNA ekstraksiyon cihazında yapıldı ve sayı tamamlana kadar -20 derin dondurucuda saklandı. Sayı tamamlandığında DNA örnekleri TNF $\alpha$  -308 G/A ve IL-1 $\beta$  -511 C/T polimorfizmleri tespit etmek için aşağıda belirtilen protokol doğrultusunda çalışıldı:

### **TNF $\alpha$ -308 G/A ve IL1 $\beta$ -511 C/T Polimorfizmleri için Real Time PCR**

#### **Protokolü:**

- 1- Çalışma için kullanılacak TNF $\alpha$  -308 G/A ve IL-1 $\beta$  -511 C/T polimorfizmleri ve housekeeping genleri için reaksiyonlar hazırlanır.
- 2- TNF $\alpha$  -308 G/A primeri (1 ul), su (6.5 ul) , karışım (12.5 ul) ve 5 ul DNA eklenir



- 3- IL-1 $\beta$  -511 C/T primeri (1 ul), su (6.5 ul) , karışım (12.5 ul) ve 5 ul DNA eklenir
- 4- Housekeeping için primer olarak ACTD housekeeping primerleri eklenir.
- 5- Real Time PCR (Corbett Research) cihaz programına göre örnekler cihaza yüklenir.
- 6- Cihazda bulunan analiz programı ile sonuçlar elde edilir.

### **3.4. Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 programı kullanılarak (SPSS Inc., Chicago, Illionis) yapıldı. Nümerik değerler ortalama  $\pm$ standard sapma veya ortanca, kategorik değerler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Gruplar karşılaştırılırken bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, ki-kare testi, Fisher's exact test kullanıldı. P değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.5. Etik Kurul İzni**

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu GO 16/681 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirildi ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından 13.02.2017 tarihinde THD-2017-13548 numaralı proje olarak desteklendi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 90 hasta ve 30 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta grubunun %34,4'ünü (n=31) erkek, %65,6'sını (n=59) kadın hastalar; kontrol grubunun %36,7'sini (n=11) erkek, %63,3'ünü (n=19) kadın bireyler oluşturmaktaydı (Tablo 4.1). Hastaların akne şikayetleri 10 ila 24 yaşları arasında başlamaktaydı (ortalama: 15,1±2,7; ortanca: 15,0 yıl). Akne süreleri ise 1 ile 16 yıl arasında değişmekteydi (ortalama: 4,5±3,1; ortanca: 4,0 yıl).

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırılması.

	Hastalar	Kontrol	P
<b>Erkek</b> , n (%)	31 (34,4)	11 (36,7)	0,825
<b>Kadın</b> , n (%)	59 (65,6)	19 (63,3)	
<b>Yaş</b> , ort±SD (min-maks) (yıl)	19,6±3,7 (12-30)	19,2±5,1 (12-30)	0,415

Hastalar akne şiddetine göre gruplandırıldığında %21,7'si (n=26) hafif, %22,5'i (n=27) orta, %30,8'i (n=37) şiddetli akneye sahipti. Hastalık alt grupları ve kontroller cinsiyet ve yaş yönünden benzerdi (P değerleri >0,05; Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Akne şiddetine göre alt gruplar ve kontrol grubunun bazı demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Cinsiyet	Hastalar			Kontrol	P
	Hafif	Orta	Şiddetli		
<b>Erkek</b> , n (%)	9 (34,6)	11 (40,7)	11 (36,7)	11 (36,7)	0,658
<b>Kadın</b> , n (%)	17 (65,4)	16 (59,3)	26 (70,3)	19 (63,3)	
<b>Toplam</b>	26 (100)	27 (100)	37 (100)	30 (100)	
<b>Yaş</b> (yıl)*	20±4,0 (13-30)	19,0±3,4 (12-25)	19,7±3,7 (12-27)	19,2±5,1 (12-30)	0,710
<b>Akne başlangıç yaşı</b> (yıl)*	15,5±2,7 (12-23)	14,6±1,9 (10-20)	15,2±3,2 (10-24)	-	0,628
<b>Akne süresi</b> (yıl)*	4,5±3,3 (1-16)	4,5±3,4 (1-11)	4,5±4,0 (1-12)	-	0,910

\*ort±SD (min-maks)

Hastaların 6'sında (%5) oral isotretinoin kullanım öyküsü; 58'inde (%48,3) aile öyküsü vardı. Dermatolojik muayenede 36 hastada (%30) skar bırakan akne gözlendi. Skar bırakan aknesi olanlar (SA), skar bırakan aknesi olmayanlar (NSA)

ve kontroller yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (P değerleri >0,05) (Tablo 4.6). SA ve NSA grupları arasında akne başlangıç yaşı ve akne süresi açısından anlamlı fark yoktu (P değerleri >0,05) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Skar bırakan aknesi olanlar (SA), skar bırakmayan aknesi olanlar (NSA) ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş, akne başlangıç yaşı ve akne süreleri açısından özellikleri ve karşılaştırmaları.

	SA (n=36)	NSA (n=54)	Kontrol (n=30)	P
<b>Erkek, n (%)</b>	12 (33,3)	19 (35,2)	11 (36,7)	0,960
<b>Kadın, n (%)</b>	24 (66,7)	35 (64,8)	19 (63,3)	
<b>Başvuru sırasındaki yaş*</b>	19,6±3,8 (12-27)	19,6±3,6 (13-30)	19,2±5,1 (12-30)	0,686
<b>Akne başlangıç yaşı*</b>	15,1±3,1 (10-24)	15,1±2,4 (10-23)	-	0,637
<b>Akne süresi*</b>	4,5±2,8 (1-12)	4,5±3,3 (1-16)	-	0,774

\*ort±SD (min-maks) (yıl)

Hasta ve kontrol grupları taşıdıkları IL-1 $\beta$  -511 genotiplerine göre incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (P=0,466) (Tablo 4.4). Hastalarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasına rağmen C/C polimorfizminin T/T polimorfizmine göre daha sık olduğu saptandı.

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol gruplarının IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından dağılımı.

Grup	IL-1 $\beta$ -511 genotipi			Toplam
	C/C	C/T	T/T	
<b>Hastalar</b> (n=90)	28 (31,1)	46 (51,1)	16 (17,8)	90 (100)
<b>Kontroller</b> (n=30)	13 (43,3)	13 (43,3)	4 (13,3)	30 (100)
<b>Toplam</b> (n=120)	41 (34,2)	59 (49,2)	20 (16,7)	120 (100)

Hasta ve kontrol grubunda yer alan erkek bireylerde IL-1 $\beta$ -511 genotipi dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü (P=0,076). Hasta ve kontrol grubunda yer alan kadın bireylerde IL-1 $\beta$ -511 genotipi dağılımları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (0,901) (Tablo 4.5).

**Tablo4.5.** Cinsiyetlere göre IL-1 $\beta$ -511 genotipi dağılımının karşılaştırılması.

Cinsiyet	IL-1 $\beta$ -511 genotipi			P
	Erkek	C/C	C/T	
<b>Hastalar</b> (n=31)	6 (19,4)	16 (51,6)	9 (29,0)	0,076
<b>Kontroller</b> (n=11)	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)	
<b>Kadın</b>				0,901
<b>Hastalar</b> (n=59)	22 (37,3)	30 (50,8)	7 (11,9)	
<b>Kontroller</b> (n=19)	7 (36,8)	9 (47,4)	3 (15,8)	

Hasta ve kontrollerin C/C ve C/T genotipi ile T/T genotipini taşıyanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P=0,572) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Hasta ve kontrol gruplarının IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından C/C ve C/T olanlarla T/T olanların karşılaştırılması.

Grup	IL-1 $\beta$ -511 genotipi		P
	C/C + C/T	T/T	
<b>Hastalar</b> (n=90)	74 (82,2)	16 (17,8)	0,572
<b>Kontroller</b> (n=30)	26 (86,7)	4 (13,3)	
<b>Toplam</b> (n=120)	100 (83,3)	20 (16,7)	

Akne şiddetine göre hasta alt grupları ve kontroller karşılaştırıldığında IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (P = 0,509) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Akne şiddetine göre alt grupların ve kontrol grubunun IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından karşılaştırılması.

Grup	IL-1 $\beta$ -511 genotipi			P
	C/C	C/T	T/T	
<b>Hafif</b> (n=26)	8 (30,8)	15 (57,7)	3 (11,5)	0,509
<b>Orta</b> (n=27)	11 (40,7)	10 (37,0)	6 (22,2)	
<b>Şiddetli</b> (n=37)	9 (24,3)	21 (56,8)	7 (18,9)	
<b>Kontroller</b> (n=30)	13 (43,3)	13 (43,3)	4 (13,3)	

Akne şiddetine göre alt gruplar ve kontrollerin C/C ve C/T genotipi ile T/T genotipini taşıyanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P=0,690) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Akne şiddetine göre alt gruplar ve kontrol gruplarında C/C ve C/T genotipi ile T/T genotipini taşıyanların karşılaştırılması.

Grup	IL-1 $\beta$ -511 genotipi		P
	C/C+C/T	T/T	
Hafif (n=26)	23 (88,5)	3 (11,5)	0,690
Orta (n=27)	21 (77,8)	6 (22,2)	
Şiddetli (n=37)	30 (81,1)	7 (18,9)	
Kontroller(n=30)	26 (86,7)	4 (13,3)	

Skar bırakmayan akneli ve skar bırakan akneli hasta grupları ile kontrol grubu IL-1 $\beta$  -511 genotipleri açısından karşılaştırdıklarında her üç grubun birbirine benzer olduğu saptandı (P> 0,005) (Tablo 4.9, Tablo 4.10).

**Tablo 4.9.** Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hasta grupları ve kontrol grubunun IL-1 $\beta$ -511 genotipi açısından karşılaştırılması.

Hasta grubu	IL-1 $\beta$ -511 genotipi			P
	C/C	C/T	T/T	
NSA (n=54)	18 (33,3)	26 (48,2)	10 (18,5)	0,734
SA (n=36)	10 (27,8)	20 (55,6)	6 (16,7)	
Kontroller (n=30)	13 (43,3)	13 (43,3)	4 (13,3)	
Toplam	28 (31,1)	46 (51,1)	16 (17,8)	

**Tablo 4.10.** Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hasta grupları ve kontrol gruplarında IL-1 $\beta$ -511 T/T genotipini taşıyanlarla C/C ve C/T genotipini taşıyanların karşılaştırılması.

Grup	IL-1 $\beta$ -511 genotipi		P
	C/C+C/T	T/T	
NSA (n=54)	44 (81,5)	10 (18,5)	0,830
SA (n=36)	30 (83,3)	6 (16,7)	
Kontroller (n=30)	26 (86,7)	4 (13,3)	

Akneli hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında, TNF  $\alpha$  -308 genotiplerinin benzer özelliklerde olduğu görüldü (P=0,245) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Hasta ve kontrol gruplarının TNF  $\alpha$ -308 genotipi açısından karşılaştırılması.

Grup	TNF $\alpha$ -308 genotipi			P
	G/G	G/A	A/A	
<b>Hastalar</b> (n=90)	68 (76,6)	12 (13,3)	10 (11,1)	0,245
<b>Kontroller</b> (n=30)	20 (66,7)	3 (10,0)	7 (23,3)	
<b>Toplam</b> (n=120)	88 (73,3)	15 (12,5)	17 (14,2)	

Hasta ve kontrol grubunda yer alan erkek bireylerde TNF  $\alpha$ -308 genotipi dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü (P=0,940). Hasta ve kontrol grubunda yer alan kadın bireylerde TNF  $\alpha$ -308 genotipi dağılımları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (0,154) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Cinsiyetlere göre TNF  $\alpha$ -308 genotipi dağılımının karşılaştırılması.

Cinsiyet	TNF $\alpha$ -308 genotipi			P
	G/G	G/A	A/A	
<b>Erkek</b>				0,940
<b>Hastalar</b> (n=31)	24 (77,4)	2 (6,5)	5 (16,1)	
<b>Kontroller</b> (n=11)	8 (72,7)	1 (9,1)	2 (18,2)	
<b>Kadın</b>				0,154
<b>Hastalar</b> (n=59)	44 (74,6)	10 (16,9)	5 (8,5)	
<b>Kontroller</b> (n=19)	12 (63,2)	2 (10,5)	5 (26,3)	

Hastaların ve kontrollerin G/G genotipi ile G/A ve A/A genotipini taşıyanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P=0,340) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Hasta ve kontrol gruplarında TNF  $\alpha$ -308 genotipi açısından G/G genotipi taşıyanlarla G/A ve A/A genotipini taşıyanların karşılaştırılması.

Grup	TNF $\alpha$ -308 genotipi		P
	G/G	G/A+A/A	
<b>Hastalar</b> (n=90)	68 (75,6)	22 (24,4)	0,340
<b>Kontroller</b> (n=30)	20 (66,7)	10 (33,3)	
<b>Toplam</b> (n=120)	88 (73,3)	32 (26,7)	

Akne şiddetine göre hasta alt grupları ve kontroller karşılaştırıldığında TNF  $\alpha$ -308 genotipi açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (P= 0,568) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Akne şiddetine göre alt grupların ve kontrol grubunun TNF  $\alpha$ -308 genotipi açısından karşılaştırılması.

Grup	TNF $\alpha$ -308 genotipi			P
	G/G	G/A	A/A	
Hafif (n=26)	19 (73,1)	5 (19,2)	2 (7,7)	0,568
Orta (n=27)	21 (77,8)	2 (7,4)	4 (14,8)	
Şiddetli (n=37)	28 (75,7)	5 (13,5)	4 (10,8)	
Kontroller(n=30)	20 (66,7)	3 (10,0)	7 (23,3)	

Akne şiddetine göre alt gruplar ve kontrollerin G/G genotipi ile G/A ve A/A genotipini taşıyanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P=0,787) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Akne şiddetine göre alt grupları ve kontrol gruplarında TNF  $\alpha$ -308 genotipi açısından G/G genotipi taşıyanlarla G/A ve A/A genotipini taşıyanların karşılaştırılması.

Grup	TNF $\alpha$ -308 genotipi		P
	G/G	G/A+A/A	
Hafif (n=26)	19 (73,1)	7 (26,9)	0,787
Orta (n=27)	21 (77,8)	6 (22,2)	
Şiddetli (n=37)	28 (75,7)	9 (24,3)	
Kontroller (n=30)	20 (66,7)	10 (33,3)	

Skar bırakmayan akneli ve skar bırakan akneli hasta grupları ile kontrol grubu TNF  $\alpha$  -308 genotipleri açısından karşılaştırıldıklarında her üç grubun birbirine benzer olduğu saptandı (P> 0,005) (Tablo 4. 16, Tablo 4.17).

**Tablo 4.16.** Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hasta grupları ve kontrol grubunun TNF  $\alpha$ -308 genotipi açısından karşılaştırılması.

Hasta grubu	TNF $\alpha$ -308 genotipi			P
	G/G	G/A	A/A	
NSA (n=54)	41 (75,9)	6 (11,1)	7 (13,0)	0,451
SA (n=36)	27 (75,0)	6 (16,7)	3 (8,3)	
Kontroller (n=30)	20 (66,7)	3 (10,0)	7 (23,3)	
<b>Toplam</b>	68 (75,6)	12 (13,3)	10 (11,1)	

**Tablo 4.17.** Skar bırakmayan akneli (NSA), skar bırakan akneli (SA) hastalar ve kontrol gruplarında TNF  $\alpha$ -308 G/G genotipini taşıyanlarla G/A ve A/A genotipini taşıyanların karşılaştırılması.

<b>Grup</b>	<b>TNF <math>\alpha</math>-308 genotipi</b>		<b>P</b>
	<b>G/G</b>	<b>G/A+A/A</b>	
<b>NSA</b> (n=54)	41 (75,9)	13 (24,1)	0,632
<b>SA</b> (n=36)	27 (75,0)	9 (25,0)	
<b>Kontroller</b> (n=30)	20 (66,7)	10 (33,3)	



## 5.TARTIŞMA

TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  sitokinleri inflamasyonda, doğal ve kazanılmış immün yanıtlarında yer alan önemli proinflamatuvar sitokinler olup; hücre farklılaşması, proliferasyonu ve hücre ölümü mekanizmalarında da rol oynamaktadır (81). Aktive T lenfositler ve makrofajlar başta TNF  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$  olmak üzere birçok sitokini üretmektedir (4). Proinflamatuvar sitokinler olan TNF  $\alpha$  ve IL1  $\beta$ 'nın akne patogeneğinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (5). Akne lezyonlarında TNF  $\alpha$  ve IL1  $\beta$ 'nın gen transkriptlerinde önemli miktarda artış olduğunun gösterilmesi, akne fizyopatolojisi ve onunla ilişkili skar gelişiminin anlaşılmasını sağlayacağını düşündürmüştür(10, 82).TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın yüksek düzeyde ekspresyonu ve üretimi kısmen genetik olarak belirlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda TNF  $\alpha$  gen promoter SNPlerinin TNF  $\alpha$  ekspresyonunu regüle ettiği gösterilmiştir. Bu polimorfizmlerden biri TNF  $\alpha$  -308 bölgesindeki guaninin adenine değişimidir. A alleli olduğunda TNF  $\alpha$ 'nın üretiminde artış olmaktadır. IL1 $\beta$  -511 bölgesindeki C allelinin varlığı yüksek düzeyde IL-1 $\beta$  üretimi ile ilişkili bulunmuştur (4).

Bu çalışma, TNF  $\alpha$  -308 G>A ve IL1  $\beta$  -511 C<T fonksiyonel SNPleri ile akne şiddeti ve skar gelişimine yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştıran ilk olgu-kontrol çalışmasıdır. Farklı popülasyonlarda TNF  $\alpha$  -308 G>A polimorfizmi ile akne arasındaki ilişkiyi araştıran kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (7-13) Bu çalışmalardan biri Türkiye'den bildirilmiştir (7). Baz ve ark, TNF  $\alpha$  -308 G>A genotipinin akneli hastalarda sağlıklı bireylerden daha sık olduğunu ancak cinsiyetler açısından farklılık olmadığını ve akne şiddeti ile ilişkisinin bulunmadığını saptamışlardır (7). Polonyalı hastalarda yapılan bir araştırmada Sobjanek ve ark, TNF  $\alpha$  -238 ve -308 pormoter polimorfizmlerinin akne ile ilişkisi olmadığını bildirmiştir (8). Bizim çalışmamızda akneli hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark görülme de farklı popülasyonlarda çalışmalar araştırmacılardan farklı sonuçlar bildirilmiştir (9, 11). Szabo ve ark, Macar ve Romen akneli hastalardaki incelemelerinde sadece kadın hastalar ele alındığında TNF  $\alpha$ -308 G>A polimorfizmini anlamlı olarak farklı saptamışlardır (9). Agodi ve ark da Sicilyalı hasta popülasyonunda farklılığın sadece erkek hastalarda olduğunu bildirmişlerdir (11). Daha sonra Suudi Arabistan, Yunanistan ve Pakistan'dan yapılan bildiriler (10, 12,13) ve üç meta-analiz (12, 57,

58) sonucunda TNF  $\alpha$  -308 G>A polimorfizminin akne ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmaların farklı genetik yapıların olduğu popülasyonlarda yapılmış olması, farklı sayıda katılımcılarla gerçekleştirilmesi, farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda TNF  $\alpha$  -308 genotipik varyantlarının akne oluşumu ile ilişkisi saptanmamıştır. Baz ve ark. nın çalışmasından (7) farklı olarak sadece akneye eğilimle ilişki araştırılmamış ayrıca skar gelişimi ile ilişkisi de incelenmiştir. Çalışmamız TNF  $\alpha$  -308 polimorfizmi ile akne skar eğilimi arasındaki ilişkiyi de inceleyen ilk çalışmadır. Bilindiği gibi akne skar gelişimine eğilimle ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmesine rağmen akne skarı oluşum mekanizması netleşmiş değildir. Akne skarlarına eğilimi olan kişilerin doğal immün yapılarının farklı olduğu (74), hücrel infiltratın çok yoğun ve gerilemeyen özellikte olduğu (67) öne sürülmektedir. Çeşitli kütanöz hasarlarla tetiklenebilen hipertrofik skar ve keloid oluşumlarında da TNF  $\alpha$  ve IL1  $\beta$  sitokinlerinin rol oynadığı öne sürülmektedir (77, 78). Ancak akne hastalarında skar gelişimine eğilimi ile TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  polimorfizmi ile ilişkisi incelenmemiştir.

*P. acnes*, lenfositler, monositler ve keratinositlerden sitokin salınımını uyarmaktadır (5, 83). Monositlerin *P. acnes*'e yanıt olarak NLRP3 aracılı yolla matür IL-1 $\beta$  sekrete ettiklerinin gösterilmesi, inflamatuvar akne lezyonlarında aktive IL-1 $\beta$  formunun yoğun olarak bulunması, *P. acnes*'in NLRP3 inflamazom aktivasyonu ve IL-1 $\beta$  prosesini tetiklediğinin saptanması akne patogenezinde inflamazom aktivasyonu ve IL-1 $\beta$ 'ya dikkatlerin çekilmesine neden olmuştur (25, 35). TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  proinflamatuvar sitokinleri NF-kB sinyal yolağını amplifiye edebilir (32). Ayrıca pilosebase ünitede IL-8 ve IL-10 gibi diğer sitokinlerin artışına neden olabilir (32). Akne patogenezinde IL1 polimorfizmleri IL1- $\alpha$  polimorfizmlerinin araştırılması ile sınırlı kalmıştır (6, 59, 60). Patogenezinde önemli rolü olduğu öne sürülen IL-1 $\beta$  polimorfizminin akneli hastalarda incelenmemiş olduğu görülmektedir. Çalışmamız IL-1 $\beta$  -511 bölgesindeki polimorfizm ile akne arasındaki ilişkisi yanında, akne şiddeti ve skar gelişimi ile ilişkiyi de araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçları TNF  $\alpha$  -308 ve IL-1 $\beta$  -511 genotipik varyantlarının akne, akne şiddeti ve skar gelişimine duyarlılık ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Bilindiği gibi akne patogenezinde çok çeşitli genlerin ve mutasyonların etiyopatogenezinde rol oynadığı öne sürölen, sadece genetik değil ayrıca çevresel ve hormonal gibi çeşitli kişisel etkenlerin de rol oynadığı bilinen karmaşık bir deri hastalığıdır (6). Özellikle proinflamatuvar sitokinler ve ilgili genlerin genotipik yapısı ve ekspresyon özellikleri şiddetli akne gelişimi ve skar gelişimi riski ile ilişkisi olup olmadığı merak edilmektedir. Çalışmamızda özellikle patogenezinde rolü olabilen iki önemli proinflamatuvar sitokini ilgilendiren genlerin spesifik polimorfizmleri incelenmiştir. Sonuçlarımızın akne ve skar gelişimi ile ilişkili bulunmaması birkaç nedenle açıklanabilir. Bu çalışmada antiinflamatuvar sitokin polimorfizmleri değerlendirilmemiş olup; oradaki değerşiklikler bu sonuçları etkileyebilir. Araştırılan genotipik varyantlar dışında sitokin ekspresyonlarını etkileyen farklı gen bölgelerinin hastalıkla ilişkili olması, farklı sitokinler gibi çeşitli etkenlerin TNF  $\alpha$  ve IL1  $\beta$  ekspresyonlarını ve sekresyonlarını etkilemesi ve bu diğer etkenlerin genotipik polimorfik yapılarının akne ve skar gelişimi ile ilişkisinin olması araştırma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Benzer çalışmanın hem kendi toplumumuzda hem de farklı popölasyonlarda daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı bireylerde yapılması önerilebilir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız IL-1 $\beta$  -511 bölgesindeki polimorfizm ile akne, akne şiddeti ve skar gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.
2. Bu çalışma TNF  $\alpha$  -308 G>A polimorfizmi ile akne skar gelişimine yatkınlık arasındaki ilişkiyi araştıran ilk olgu-kontrol çalışmasıdır.
3. TNF  $\alpha$ -308 ve IL-1 $\beta$ -511 polimorfik varyantları akneye yatkınlık, akne şiddeti ve skar gelişim riski ile ilişkili bulunmamıştır.
4. TNF  $\alpha$  -308 G>A polimorfizmi ile akne arasında ilişki saptayan literatürde ilişki olduğunu bildiren çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiş olması, çalışma grubumuzun farklı etnik özelliklere sahip farklı sayıda katılımcılarla gerçekleştirilmiş olmasına bağlı olabilir.
5. Çalışmamızda araştırılan TNF  $\alpha$  -308 ve IL-1 $\beta$ -511 polimorfik varyantlar dışındaki diğer genotipik varyantlar akne ve skar gelişimi ile ilişkili olabilir. Akneli hastalarda TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  genlerinin yapısını, polimorfik özelliklerini daha ayrıntılı inceleyen çalışmaların yapılması bu genlerin akne ile ilişkisinin daha iyi aydınlatılmasına yardımcı olabilir.
6. TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ekspresyonları ve sekresyonlarını etkileyen farklı etkenler ve bu etkenlerin genotipik polimorfik varyantları akne ve skar gelişimi ile ilişkili olabilir.
7. Proinflamatuvar sitokinler olan TNF  $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  dışındaki diğer proinflamatuvar sitokinlerin gen polimorfizmleri ve antiinflamatuvar olarak etki eden sitokinlerin gen polimorfizmleri akne ve skar gelişimi ile ilişkili olabilir.
8. Skar gelişimi ve şiddetli akne gelişimi patogenezi ile ortak yolların ayrıntılı incelenmesi skar bırakan akne patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
2. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(3):298-306.
3. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 5:8-12.
4. Mishra P, Prasad KN, Singh K, Bajpai A, Sahu RN, Ojha BK. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  gene polymorphisms and risk of brain abscess in North Indian population. *Cytokine*. 2015;75(1):159-64.
5. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*. 2005;14(2):143-52.
6. Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, Barker J, Navarini AA. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jun 7. [Epub ahead of print]
7. Baz K, Emin Erdal M, Yazici AC, Söylemez F, Güvenç U, Taşdelen B, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(7):371-6.
8. Sobjanek M, Zabłotna M, Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Włodarkiewicz A. Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -238 and -308 of the tumour necrosis factor alpha gene and acne vulgaris in Polish patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(3):331-2.
9. Szabó K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, Koreck A, Kemény L. TNF $\alpha$  gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):19-27.
10. Al-Shobaili HA, Salem TA, Alzolibani AA, Robaee AA, Settin AA. Tumor necrosis factor- $\alpha$  -308 G/A and interleukin 10 -1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2012;68(1):52-5.
11. Agodi A, Barchitta M, Valenti G, Quattrocchi A, Pettinato M, Tax G, et al. Role of the TNFA -308G > A polymorphism in the genetic susceptibility to acne vulgaris in a Sicilian population. *Ann Ig*. 2012;24(5):351-7.
12. Grech I, Giatrakos S, Damoraki G, Kaldrimidis P, Rigopoulos D, Giamarellos-Bourboulis EJ. Impact of TNF haplotypes in the physical course of acne vulgaris. *Dermatology*. 2014;228(2):152-7.

13. Aisha NM, Haroon J, Hussain S, Tahir CM, Ikramullah M, Rahim H, et al. Association between tumour necrosis- $\alpha$  gene polymorphisms and acne vulgaris in a Pakistani population. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(3):297-301.
14. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:56-9.
15. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997;36(6):416-8.
16. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the United States. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(2):97-102.
17. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):360-6.
18. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2430-7.
19. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4279-84.
20. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun*. 1995;63(8):3158-65.
21. Sahdo B, Särndahl E, Elgh F, Söderquist B. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. *APMIS*. 2013;121(7):652-63.
22. Nakatsuji T, Rasochova L, Huang CM. Vaccine therapy for *P. acnes*-associated diseases. *Infect Disord Drug Targets*. 2008;8(3):160-5.
23. Michalak-Stoma A, Tabarkiewicz J, Olender A, Juskiewicz-Borowiec M, Stoma F, Pietrzak A, et al. The effect of *Propionibacterium acnes* on maturation of dendritic cells derived from acne patients' peripheral blood mononuclear cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 2008;46(4):535-9.
24. Jalian HR, Liu PT, Kanchanapoomi M, Phan JN, Legaspi AJ, Kim J. All-trans retinoic acid shifts *Propionibacterium acnes*-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128(12):2777-82.

25. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garbán HJ, Kim J. Propionibacterium acnes Induces IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):381-8.
26. Hoffman HM, Wanderer AA. Inflammasome and IL-1 $\beta$ -mediated disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(4):229-35.
27. McInturff JE, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24(2):73-8.
28. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol.* 2013;13:10.
29. Szabó K, Tax G, Kis K, Szegedi K, Teodorescu-Brinzeu DG, Diószegi C, et al. Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens.* 2010;76(5):411-5.
30. Anttila HS, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol.* 1992;127(6):585-8.
31. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):20-7.
32. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1691-9.
33. Downie MM, Sanders DA, Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *Br J Dermatol.* 2002;147(5):869-78.
34. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology.* 2003;206(1):17-23.
35. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. IL-1 $\beta$  drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):677-85.
36. Törőcsik D, Kovács D, Camera E, Lovászi M, Cseri K, Nagy GG, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1326-35.
37. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):833-41.

38. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1129-35.
39. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1286-93.
40. Sadagurski M, Yakar S, Weingarten G, Holzenberger M, Rhodes CJ, Breitkreutz D, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor signaling regulates skin development and inhibits skin keratinocyte differentiation. *Mol Cell Biol*. 2006;26(7):2675-87.
41. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol*. 2013;22(5):311-5.
42. Chen W, Zouboulis CC, Fritsch M, Kodolja V, Orfanos CE. Heterogeneity and quantitative differences of type 1 5 alpha-reductase expression in cultured skin epithelial cells. *Dermatology*. 1998;196(1):51-2.
43. Russell JJ. Topical therapy for acne. *Am Fam Physician*. 2000 ;61(2):357-66.
44. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-53.
45. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(1):411-24.
46. Xia X, Li Z, Liu K, Wu Y, Jiang D, Lai Y. Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits *Propionibacterium acnes*-Mediated Inflammatory Response in Skin. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):621-30.
47. Shu M, Wang Y, Yu J, Kuo S, Coda A, Jiang Y, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2013;8(2):e55380.
48. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:479-83.
49. McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS One*. 2013;8(9):e70897.
50. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:371-88.



51. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, et al. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):50-8.
52. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2136-41.
53. Xu SX, Wang HL, Fan X, Sun LD, Yang S, Wang PG, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans – a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):602-5.
54. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(8):953-7.
55. He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W, et al. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun*. 2014;5:2870.
56. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of apolymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3195-9.
57. Yang JK, Wu WJ, Qi J, He L, Zhang YP. TNF-308 G/A polymorphism and risk of acne vulgaris: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e87806.
58. Li L, Wu Y, Li L, Cai YF, Geng L, Gao XH, et al. The tumour necrosis factor- $\alpha$  308G>A genetic polymorphism may contribute to the pathogenesis of acne: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(6):682-7.
59. Sobjanek M, Zablotna M, Glen J, Michajlowski I, Nedoszytko B, Roszkiewicz J. Polymorphism in interleukin 1A but not in interleukin 8 gene predisposes to acne vulgaris in Polish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):259-60.
60. Younis S, Javed Q. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(4):365-70.
61. Moreira PR, de Sá AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, et al. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontal Res*. 2005;40(4):306-11.
62. Borkowska P, Kucia K, Rzezniczek S, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Owczarek A, et al. Interleukin-1beta promoter (-31T/C and -511C/T) polymorphisms in major recurrent depression. *J Mol Neurosci*. 2011;44(1):12-6.

- 63.Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:893080.
- 64.Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):659-76.
- 65.Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):109-17.
- 66.Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(4):303-8.
- 67.Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):72-81.
- 68.Holland DB, Ingham E, Gowland G, Cunliffe WJ. IgG subclasses in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1986;114(3):349-51.
- 69.Ashbee HR, Muir SR, Cunliffe WJ, Ingham E. IgG subclasses specific to *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1997;136(5):730-3.
- 70.Puhvel SM, Amirian D, Weintraub J, Reisner RM. Lymphocyte transformation in subjects with nodulo cystic acne. *Br J Dermatol.* 1977;97(2):205-11.
- 71.Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ. Cellular immunity to *P. acnes* in the normal population and patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1978;99(1):43-7.
- 72.Kersey P, Sussman M, Dahl M. Delayed skin test reactivity to *Propionibacterium acnes* correlates with severity of inflammation in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1980;103(6):651-5.
- 73.Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169(3):1535-41.
- 74.Saint-Jean M, Khammari A, Jasson F, Nguyen JM, Dréno B. Different cutaneous innate immunity profiles in acne patients with and without atrophic scars. *Eur J Dermatol.* 2016;26(1):68-74.
- 75.Lee WJ, Jung HJ, Lim HJ, Jang YH, Lee SJ, Kim DW. Serial sections of atrophic acne scars help in the interpretation of microscopic findings and the selection of good therapeutic modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):643-6.

- 76.Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3). pii: E606.
77. Dong X, Mao S, Wen H. Upregulation of proinflammatory genes in skin lesions may be the cause of keloid formation (Review). *Biomed Rep.* 2013;1(6):833-836.
- 78.Kwan PO, Ding J, Tredget EE. Serum Decorin, Interleukin-1 $\beta$ , and transforming growth factor- $\beta$  predict hypertrophic scarring postburn. *J Burn Care Res.* 2016;37(6):356-366.
- 79.Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg.* 2006;32(12):1458-66.
- 80.Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: tips for the general dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(8):50-7.
- 81.Qidwai T, Khan F. Tumour necrosis factor gene polymorphism and diseaseprevalence. *Scand J Immunol.* 2011;74(6):522-47.
- 82.Zaenglein AL. Making the case for early treatment of acne. *Clin Pediatr(Phila).* 2010;49(1):54-9.
- 83.Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammationand extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions invivo. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1691-9.

## 8.EKLER

### EK-1. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Form no:

Tarih:

Dosya no:

TC kimlik no:

Hasta adı, soyadı:

Hasta yaşı, cinsiyeti:

Adres:

Tel:

Medeni durumu:

Eğitim düzeyi:

Mesleği:

Akne başlangıç yaşı:

Akne süresi:

Sistemik hastalıkları:

Kullandığı ilaçlar:

Aile öyküsü:

Global akne şiddeti değerlendirme puanı:

Akne şiddeti: Hafif Orta Şiddetli

Akne skar skoru:

IL-1 $\beta$  polimorfizmi sonucu:

TNF $\alpha$  polimorfizmi sonucu:

## EK-2: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzinleri



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1436

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24 EKİM 2017 SALI  
Toplantı No : 2017/23  
Proje No : GO 16/681 (Onay Tarihi: 06.12.2016)  
Karar No : GO 16/681- 03

Kurulumuzun 06.12.2016 tarihli toplantısında etik olarak uygun bulunan, GO 16/681 kayıt numaralı, "Akne Vulgarisli Hastalarda Tümör Nekrozis Faktör a-308 G/A ve İnterlökin İβ-511 C/T Polimorfizmlerinin İncelenmesi" başlıklı proje için vermiş olduğunuz 20.10.2017 tarihli dilekçeniz, Kurulumuzun 24.10.2017 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve araştırma ekibi Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. F. İlhan TEZCAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Çağman Sun TAN' ile birlikte çalışacakları ve Doç. Dr. Gülşen AKOĞLU' nun yüksek lisans tezi olarak değiştirilmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)     | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)                |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye)   | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)                    |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım ŞAHİN (Üye)    | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)                      |
| 4. Prof. Dr. Neçdet ŞENEL (Üye)         | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)                  |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)                     |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)      | İZİNLİ<br>15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)      | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)                   |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)    | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye)              |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)  | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                          |

## 9.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler:

**Soyadı:** Akoğlu

**Adı:** Gülşen

**Medeni hali:** Evli, 2 çocuk annesi

**Doğum yeri:** Sakarya

**Doğum Tarihi:** 09.06.1977

**Adres:** Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilkent Ankara.

**Tel:** 03122912525

**E-mail:** gusemd@yahoo.com

**Ünvanı:** Doçent Doktor

### Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Tıp Fakültesi	Hacettepe Üniversitesi, Ankara	2001
Tıpta Uzmanlık	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara	2006
Yüksek Lisans (Tezli)	Pediyatrik Temel Bilimler / İmmünoloji	Hacettepe Üniversitesi, Ankara	2014-

**Uzmanlık Tezi:** Salisilattan fakir diyet verilen kronik idiyopatik ürtikerli hastaların diyet öncesi ve sonrası hastalık şiddeti ve idrar lökotrien E4 düzeyleri açısından incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006.

**Uzmanlık Tezi Danışmanı:** Prof. Dr. Nilgün Atakan. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

**Görevler:**

<b>Görev Unvanı</b>	<b>Görev Yeri</b>	<b>Yıl</b>
Araştırma Görevlisi	Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara	2001-2006
Uzman Doktor	Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Afyonkarahisar (Devlet hizmet yükümlülüğü görevi)	2006 - 2008
Uzman Doktor	Halil Şıvgın Çubuk Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Çubuk, Ankara	2008-2010
Başasistan	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara	2010-
Doçent Doktor	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara	2014-
Eğitim Görevlisi	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara	2016-

**Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

**1.Akoglu G,** Karaduman A, Boztepe G, Ozkaya O, Sahin S, Erkin G, Kolemen F. A case of lupus vulgaris successfully treated with antituberculous therapy despite negative PCR and culture. *Dermatology* 2005;211:290-2.

**2.Akoglu G,** Ersoy-Evans S, Akca T, Sahin S. An unusual presentation of erythema toxicum neonatorum: delayed onset in a preterm infant. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:301-2.

**3.Akoglu G,** Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A, Atakan N, Akan T, Kolemen F. Cutaneous mastocytosis: Demographic and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol.* 2006;20:969-73.

**4.Akoglu G,** Boztepe G, Karaduman A. Prurigo pigmentosa successfully treated with low dose isotretinoin. *Dermatology.* 2006;213:331-3.

**A5.** Akoglu H, Dede F, **Akoglu G,** Gonul II, Odabas AR. Membranoprolifreative glomerulonephritis associated with psoriasis vulgaris. *Ren Fail.* 2009;31:858-61.

6. Akoglu H, **Akoglu G**, Yuksel C, Dede F, Yenigun EC, Ozturk R, Gonul II, Erekul S, Odabas AR. Pachydermoperiostosis with myelofibrosis and renal amyloid A amyloidosis. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:414-6.
7. **Akoglu G**, Karaduman A, Ergin S, Erkin G, Gokoz O, Unal OF, Hamada T. Clinical and histopathological response to acitretin therapy in lipoid proteinosis. *J Dermatol Treat*. 2011;22:178-83.
8. **Akoglu G**, Atakan N, Cakir B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:257-62.
9. Emre S, Metin A, Demirseren DD, **Akoglu G**, Oztekin A, Neselioglu S, Erel O. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:683-7.
- A10. **Akoglu G**, Emre S, Metin A, Bozkurt M. High frequency of hypertrichosis after cast application. *Dermatology* 2012; 225:70-4.
- A11. **Akoglu G**, Emre S, Metin A, Erbil KM, Akpolat D, Firat A, Hayran M. Pili annulati with fragility: Electron microscopic findings of a case. *Int J Trichol*. 2012;4:89-92.
12. Emre S, Emre C, **Akoglu G**, Demirseren DD, Metin A. Evaluation of dermatological consultations of patients treated in intensive care unit. *Dermatology*. 2013;226:75-80.
13. **Akoglu G**, Emre S, Metin A, Akbaş A, Yorulmaz A, Isikoglu S, Sener S, Kilinc F. Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:701-6.
14. **Akoglu G**, Metin A, Kilinc F, Pektas SD, Isikoglu S, Akbas A, Sener S. Total serum oxidant/antioxidant status and arylesterase activity in recurrent aphthous stomatitis. *Ann Dermatol*. 2013;25:273-7.
15. Pektas SD, **Akoglu G**, Metin A, Neselioglu S, Erel O. Evaluation of systemic oxidant/antioxidant status and paraoxonase enzyme activities in psoriatic patients treated by narrow band ultraviolet B phototherapy. *Redox Rep*. 2013;18:200-4.
16. **Akoglu G**, Ibiloglu I, Durmazlar N. Vulvar nonclear cell syringoma associated with pruritus and diabetes mellitus. *Case Rep Dermatol Med*. 2013;2013:418794.



17. **Akoglu G**, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B. Cutaneous findings in patients with acromegaly. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013;21:224-9.
18. **Akoglu G**, Emre S, Sungu N, Kurtoglu G, Metin A. Clinicopathological features of 25 patients with acquired perforating dermatosis. *Eur J Dermatol.* 2013;23:864-71.
19. **Akoglu G**, Li Q, Gokoz O, Gazyagci AS, Uitto J. Clinical and histopathological characteristics of a family with R1141X mutation of pseudoxanthoma elasticum-presymptomatic testing and lack of carrier phenotypes. *Int J Dermatol.* 2014;53:662-8.
20. Demirseren DD, Emre S, **Akoglu G**, Arpaci A, Arman A, Metin A, Cakir B. The relationship between skin diseases and extracutaneous complications of diabetes mellitus: Clinical analysis of 750 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:65-70.
21. Demirseren D, **Akoglu G**, Emre S, Metin A. A case of Frey syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80:88-9.
22. Arman A, Demirseren DD, **Akoglu G**. Tolerance to systemic isotretinoin therapy in two patients using highly wettable contact lenses. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2014;2014:452462.
23. Demirseren DD, Ceylan GG, **Akoglu G**, Emre S, Erten S, Arman A, Metin A. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res.* 2014;13:4788-96.
24. **Akoglu G**. Docetaxel-induced palmoplantar erythrodysesthesia syndrome and long-lasting multiple nail changes. *Indian J Pharmacol.* 2014;46:225-7.
25. **Akoglu G**, Emre S, Metin A, Kurtoglu G, Onursever NM. A Turkish patient with Hermansky-Pudlak syndrome. *Skinmed.* 2014;12:313-5.
26. Pektas SD, **Akoglu G**, Metin A, Adiyaman NS, Demirseren ME, Sungu N. Becker nevus syndrome presented with ipsilateral breast hypoplasia. *Indian J Dermatol.* 2014;59:634.
27. **Akoglu G**, Metin A, Ceylan GG, Emre S, Akpolat D, Sungu N. Focal epithelial hyperplasia associated with HPV13 and common HLA alleles in a Turkish family. *Int J Dermatol.* 2015;54:174-8.
28. Koseoglu C, Erdogan M, Ertem AG, Koseoglu G, **Akoglu G**, Aktas A, Ozdemir E, Kurmus O, Durmaz T, Keles T, Bozkurt E. Aortic Elastic Properties and

Myocardial Performance Index are Impaired in Patients with Lichen Planus. *Med Princ Pract.* 2016;25(3):247-53.

**29.** Emre S, **Akoglu G**, Metin A, Demirseren DD, Isikoglu S, Oztekin A, Erel O. The oxidant and antioxidant status in pityriasis rosea. *Indian J Dermatol.* 2016;61:118.

**30.** Emre S, Metin A, Caykoylu A, **Akoglu G**, Ceylan GG, Oztekin A, Col ES. Co-existence of psychologic disorders and familial alopecia areata: lack of association with HLA alleles. *Cutis.* 2016;97(6):E30-6.

**31.** **Akoglu G**, Dincer N, Metin A. Giant polypoid mass on thigh: a child with nevus lipomatosus cutaneous superficialis. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):554-5.

**32.** **Akoglu G**, Yavuz SO, Metin A. Erlotinib induced purpuric papulopustular eruption treated with pulsed azithromycin. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(3):324-6.

**33.** Ertem AG, Erdogan M, Koseoglu C, **Akoglu G**, Ozdemir E, Koseoglu G, Sivri S, Keles T, Durmaz T, Aktas A, Bozkurt E. Epicardial fat tissue thickness is increased in patients with lichen planus and is linked to inflammation and dyslipidemia. *Rev Port Cardiol.* 2016;35(10):525-30.

**34.** **Akoglu G**, Yavuz SO. Pemphigus herpetiformis-type drug reaction caused by erdosteine containing mucolytic in a child. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(3):302-4.

**35.** **Akoglu G**, Sungu N, Karaismailoglu E, Aktas A. Expression of receptor for advanced glycation end products in acquired reactive perforating collagenosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(4):432-5.

**36.** Ozgor O, **Akoglu G**, Sungu N, Karaismailoglu E, Aktas A. Receptor for advanced glycation end products is overexpressed in psoriatic plaques independent of disease severity. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(5):556-60.

**38.** **Akoglu G**, Yavuz SO, Kilicarslan A, Guney T. Rapidly enlarging giant facial mass: initial presentation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Our Dermatol Online.* 2017;8(4):453-6.

**39.** **Akoglu G**, Yavuz SO. Co-existence of cheilitis glandularis and lichen planus: remarkable response to anti-inflammatory treatments. *Indian J Dermatol.* 2017;62(5):549.

